

Pneumokoki konjugeeritud vaktsiiniga vaktsineerimise kulutõhusus Eesti vastsündinute kohordis*

Indrek Saar¹, Inga Posiuniene², Jan Olbrecht³, Benedetto Simone⁴, Oscar Leeuwenkamp⁵, Nicolas Van de Velde³

Taustteave ja eesmärgid. Eesti kaalub pneumokoki konjugeeritud vaktsiini (PCV) lisamist riiklikku immuniseerimiskavasse, et vähendada invasiivse pneumokokilise infektsiooni (IPD), kopsupõletiku ja ägeda keskkõrvapõletikuga (AOM) seotud haiguskoormust. Artiklis esitatud kulutõhususe analüüsis (CEA) määrati vaktsiini hind, mille korral vaktsineerimine pneumokoki mittetüüpiseeritava *Haemophilus influenzae* D-proteiini konjugeeritud vaktsiiniga (PHiD-CV) oleks võrreldes mittevaktsineerimisega kulutõhus.

Metoodika. Markovi mudel kohandati Eesti oludele, vastavate andmete olemasolu korral kasutati Eesti andmeid, nende puudumisel on kasutatud kirjanduses avaldatud andmeid. Eeldused vaktsiini efektiivsuse (VE) kohta pärinevad suurtest ja avaldatud PCVde uurintugetest. Baasstsenaariumi analüüsis kasutatud parameetrid valideeris ekspertide rühm ja alternatiivseid stsenaariume uuriti tundlikkuse analüüsis. Kohorti vaktsineeritakse 2., 4. ja 12. kuul, eeldatav vaktsineerimisega hõlmatud on 95% ja jälgitakse kogu ülejäänud elu, seejuures on tervishoiu rahastaja perspektiivist aastane diskonteerimismäär 5%.

Tulemused. Baasstsenaariumi analüüsis hoiab vaktsineerimine PHiD-CV-ga Eesti 13 555 lapsega vastsündinute kohordis nende eluajal mittevaktsineerimisega võrreldes ära 3801 AOMiga seotud ambulatoorset visiiti, 240 tümpanostoomiotoru paigaldamist (TTP), 92 pneumooniajuhtu, 85 IPD-juhtu ja 14 surmajuhtu. Vaktsineerimise koguefektiivsuseks kujunes 290 diskonteerimata (43 diskonteeritud) võidetud kvaliteetset eluaastat ja otsese diskonteerimata kogukuluna säästetud 325 043 eurot (125 353 eurot diskonteeritud kogukuluna). Arvestades, et Eesti sisemajanduse koguprodukt (SKP) ühe inimese kohta on 15 301 eurot (2014), ja võttes arvesse üksnes otseseid diskonteeritud kulusid, võib vaktsineerimise programmi pidada äärmiselt kulutõhusaks (täiendkulu tõhususe määr (ICER) < 1-kordne SKP inimese kohta), kui vaktsiini hind on alla 24,19 eurot annus (vastavalt 45,12 eurot ja 66,05 eurot annus, kui ICER on 2kordne SKP inimese kohta ja 3kordne SKP inimese kohta). Alternatiivsete stsenaariumite korral, kui kohordi kaitse netoefekt oleks poole väiksem kui baasstsenaariumis, oleks aastane diskonteerimismäär 3%, või kui võtta arvesse tootlikkuse vähenemist, siis jääks vaktsineerimine allapoole äärmise kulutõhususe läviväärtust vaktsiini hindade korral vastavalt 20,22 eurot annus, 39,43 eurot annus ja 24,49 eurot annus.

Järeldused. Mudel prognoosib, et PCVga vaktsineerimine oleks Eesti tingimustes äärmiselt kulutõhus vaktsiini hinna korral alla 24,19 eurot annus ja kulutõhus kuni vaktsiini hinnani 66,05 eurot annus.

Streptococcus pneumoniae (Sp) põhjustatud infektsioonid on kogu maailmas olulised haigestumuse ja suremuse põhjused kõigis vanustes inimestel, eelkõige väikelastel ja eakatel inimestel. Mikroob võib põhjustada invasiivseid infektsioone (IPD), nagu meningiit, bakterieemia ja invasiivne pneumoonia, samuti mitteinvasiivseid infektsioone, nagu äge keskkõrvapõletik (AOM) ning kopsupõletik (1).

2008. aastal hinnati, et kokku 8,8 miljonist aastasest surmajuhust alla 5aastastel

Eesti Arst 2017; 96(10):577-588

Saabunud toimetusse: 28.06.2016
Avaldamiseks vastu võetud: 27.09.2017
Avaldatud internetis: 27.11.2017

¹ GSK Eesti, ² GSK Põhjamaade meditsiinosakond, ³ GSK terviseökonomika valdkond, ⁴ GSK epidemioloogia ja terviseökonomika valdkond, ⁵ Eclipse

Kirjavahetajaautor: Indrek Saar
indrek.i.saar@gsk.com

Võtmesõnad: äge keskkõrvapõletik, PCV, IPD, kopsupõletik, *Streptococcus pneumoniae*

* Artikli täisversioon koos lisatabelitega, millele on tekstis viidatud, on kättesaadav ajakirja veebilehel <http://eestiartst.ee/>.

lastel oli 476 000 juhtu (333 000 – 529 000) põhjustanud Sp (2). IPD-haiguskoormus Euroopas varieerub riigiti. Enne pneumokoki konjugeeritud vaktsiinide (PCV) kasutusele võtmist varieerus IPD esinemissagedus alla 2aastastel lastel 1,7 juhust 100 000 lapse kohta Rootsis kuni 174 juhuni 100 000 lapse kohta Hispaanias (3).

PCVd on efektiivne võimalus Sp põhjustatud haiguste ning surmajuhtude vähenemiseks. Esimene PCV, 7valentne konjugeeritud vaktsiin (PCV-7), sai Euroopas müügiloa 2001. aastal. Alates 2009. aastast on immunoloogiliste tulemusnäitajate samaväärsuse alusel võrreldes PCV-7-ga müügiloa saanud suurema valentside arvuga PCVd: 13valentne PCV (PCV-13, Prevenar13) ja 10valentne pneumokoki mittetüüpiseeritav *Haemophilus influenzae* D-proteiini konjugeeritud vaktsiin (PHiD-CV, Synflorix™) (4, 5).

2006. aastal soovitas Maailma Terviseorganisatsioon (WHO) lisada PCV rutiinsetesse lapsea immuniseerimiskavadesse ja nüüdseks on enamik Euroopa riikidest seda ka teinud (6). Nii näiteks võeti Eesti naaberriigis Soomes üldine massvaktsineerimine PHiD-CV-ga kasutusele 2010. aastal, misjärel registreeriti alla 2aastastel lastel peaaegu 80% vähem IPD-juhte (keskmiselt 62,9 juhtu 100 000 isikuaasta kohta 2004.–2008. aastal sündinute kohortides võrreldes 12,9 juhuga 100 000 isikuaasta kohta 2010. aastal sündinute kohordis) (7).

Eesti kaalub PCV lisamist riiklikku immuniseerimiskavasse, et aidata vähendada IPD, kopsupõletiku ja AOMiga seotud haiguskoormust. Tervishoiupoliitiliste otsuste langetamisel kasutatakse tänapäeval üha enam kulutõhususe analüüse (CEA), et võrrelda erinevaid sekkumisi ja eraldada tervishoiuressursse nendele sekkumistele, mis annavad rahvatervise aspektist suurimat kasu. Sellistes uuringutes kasutatavates mudelites integreeritakse paljudest allikatest pärinevad andmed (näiteks epidemioloogilised, majanduslikud, demograafilised ja bioloogilised andmed), et prognoosida sekkumiste mõju teatud populatsioonis. Euroopas läbi viidud CEAdes on PCVga vaktsineerimise tulemused varieerunud kulusäästvast (ravikulude sääst > vaktsiin + vaktsiini manustamise kulu) Norras (8) kuni ICERini 52 947 eurot kvaliteetse eluaasta kohta Hollandis (9). Eestis on varem tehtud kaks analüüsi: Juusi jt analüüs (2015) (10) leiti, et ICER kvaliteetse eluaasta kohta oli

vahemikus 15 000 – 62 000 eurot. 2012. aasta analüüsis leiti, et ICER oli vahemikus 29 000 – 62 000 eurot kvaliteetse eluaasta kohta (11).

Käesoleva CEA eesmärk on leida vaktsiini hind ühe annuse kohta, mille korral vaktsineerimist PHiD-CV-ga saab Eestis pidada mittevaktsineerimisega võrreldes kulutõhusaks. Kuna Eestis puudub kulutõhususe läviväärtus, oleme lähtunud WHO soovitatavatest läviväärtustest: 1-kordne SKP inimese kohta (s.t äärmiselt kulutõhus) ja 3kordne SKP inimese kohta (s.t kulutõhus) (12).

UURINGU METOODIKA

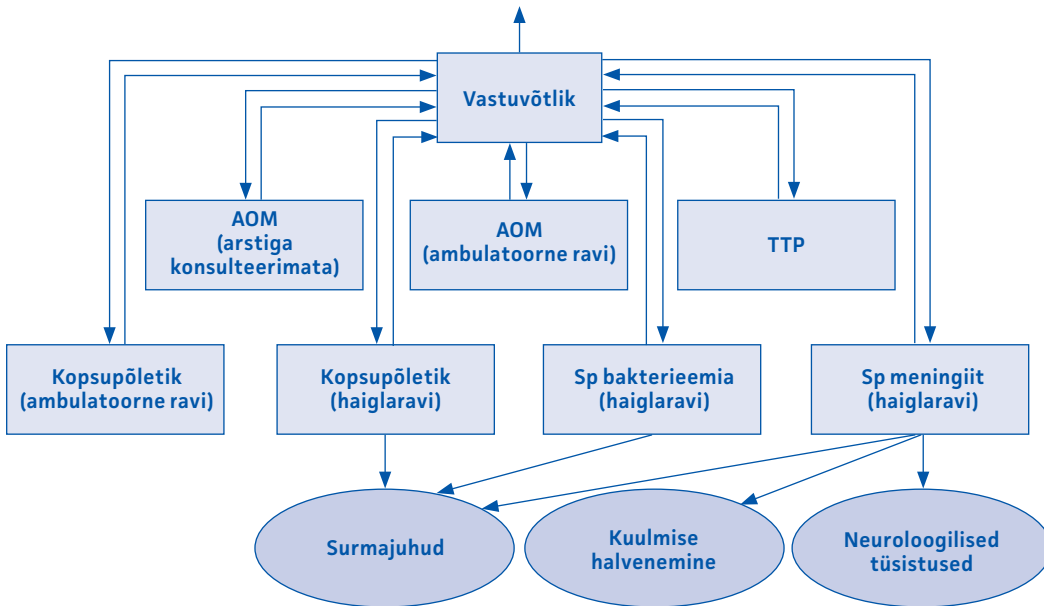
Mudeli struktuur

Knereri jt 2012. aastal avaldatud Markovi mudel kohandati Eesti oludele, kasutades saadaolevaid kohalikke andmeid (13). Eesti 2014. aasta sünnikohorti suurusega 13 555 last jälgiti kuni elu lõpuni kuuajaliste tsükliatega (üldsuremuse andmed pärinevad Eurostati 2014. aasta andmetest) (14, 15). Kuigi enamik IPD haiguskoormusest langeb esimestele eluaastatele, mõjutab PCVga vaktsineerimise võtmine riiklikku immuniseerimiskavasse tervist ja haiguskoormust siiski kõigis vanuserühmades. Et arvesse võtta vaktsineerimise täiendavat mõju kõigis vanuserühmades, on analüüs tehtud eluaegses perspektiivis, mis on tavapärase praktika vaktsineerimise kulutõhususe modelleerimisel, eriti juhul, kui kaudsel kaitsel on suur tähtsus. Üleminekutõenäosused terviseseisundite vahel määrasid ära haigusjuhtude akumulatsioonide arvu ning nendega seotud kulud ja kahjud. Joonisel 1 on esitatud mudeli voogdiagramm, mis hõlmab meningiiti, bakterieemiat, kopsupõletikku ja AOMi. Alljärgnevalt on kirjeldatud kõiki mudeli parameetreid ja sisendeid. Uuringus on alla 16aastased isikud arvatud lasteks ning 16aastased ja vanemad isikud täiskasvanuteks.

Andmed

Invasiivsed pneumokokilised infektsioonid (IPD)

Mudelis eeldati, et kõikide IPD-juhtude (meningiit, bakterieemia) korral haige hospitaliseeritakse. Meningiidi vanuse-spetsiifilised esinemissageduse määrad alla 16aastastel isikutel on võetud Euroopa



AOM – äge keskkõrvapõletik; Sp – *Streptococcus pneumoniae*; TTP – tümpanostoomiatoru paigaldamine

Joonis 1. Kohordi mudel: voogdiagramm. Ristkülikud tähistavad üksteist välistavaid terviseseisundeid ja sekkumisi. Haigustekitajate suhtes tundlikule kohordile rakendatakse iga kuu vanusespetsiifilist esinemissagedust. Ringikesed (tüsistused ja surm) ja väike ülesuunaline nooleke, mis saab alguse kastikesest „Vastuvõtlik“ (loomulik surm), tähistavad osa kohordist, mis mudelist eemaldatakse. Kulud ja kasud on arvutatud igakuiselt ning summeeritud kogu kohordi eluajal.

lastenakkushaiguste seltsi (*European Society for Paediatric Infectious Diseases*) esitatud andmetest (16) ning 16aastastel ja vanematel isikutel Euroopa neuroloogiaühingute föderatsiooni (*European Federation of Neurological Societies*) kongressi andmetest (17) (mudeli parameetrite kohta vt listabel 1). Meningiidijuhtude surmavusmäär (CFR) (vt lisatabel 1) ja meningiidi juhtude osakaal, mis põhjustavad pikaajalisi neuroloogilisi tüsistusi või kuulmise halvenemist (vt lisatabel 2), on võetud Balti lastearstide konverentsil esitatud andmetest (18) ja isiklikust suhtlusest ettekande tegijaga. Kuna kohalikud andmed meningiidist tingitud kuulmise halvenemise kohta täiskasvanutel puuduvad, kasutati Kastenbaueri jt 2003. aasta ning Auburtini jt 2002. aasta (19, 20) uuringute andmeid vastavalt Saksamaa ja Prantsusmaa kohta.

Kuna detailsed andmed bakterieemia esinemissageduse kohta Eestis puuduvad, eeldati, et need moodustavad sama osakaalu kõigist IPD-juhtudest kui Soomes (seda eeldust varieeriti tundlikkuse analüüsis) (7). Bakterieemiaga seotud vanusespetsiifiliste CFRide andmed Eesti kohta puuduvad.

Seetõttu kohandati Ühendkuningriigi vanusespetsiifilisi CFRide väärtusi (vt lisatabel 1) (21, 22). Mudelis eeldati konservatiivselt, et bakterieemia ei põhjusta pikaajalisi tüsistusi, kuna vastavad kohalikud andmed puuduvad.

Andmeid Sp serotüüpide leviku kohta IPD-juhtudel Eesti lastel ei ole avaldatud. Et kohalik serotüüpide levik täiskasvanutel on sarnane levikuga Soomes enne PCVga vaksineerimise kasutusele võtmist, on mudelis kasutatud Soome 2004.–2010. aasta andmeid (vt lisatabel 3) (23). Lõpuks eeldati mudelis konservatiivselt, et NTHi ei põhjusta invasiivse haiguse juhte.

Kopsupõletik

Hospitaliseerimiste määr mis tahes põhjusel kopsupõletiku tõttu võeti EHK retseptide ja raviarvete andmebaasist 2012.–2013. aasta kohta (haigekassa päring). Arvesse võeti rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni 10. versiooni (RHK-10) kõik kopsupõletiku koodid (vt lisatabel 4). Need koodid vastavad ka vaktsiinide pneumooniavastase efektiivsuse uuringutes (vt tabel 1) kasutatud koodidele. Statsionaarselt ja ambulatoorselt

Tabel 1. Mudeli sisendandmed: vaktsiini efektiivsus

	Vaktsiini efektiivsus ^a (95% uv)	Viited
IPD		
1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	94,7% (87,0–100,0) ^b	Whitney jt (2006) (29) (7 serotüübi keskmine)
6A	76% (39,0–90,0)	Whitney jt (2006) (29); Vesikari jt (2009) (32)
19A	62,0% (20,0–85,0)	Jokinen jt (2015) (7)
Kopsupõletik		
CAP tõttu hospitaliseerimiste vähenemise %	23,4% (8,8–35,7)	Tregnaghi jt (2014) (33)
GP visiitide vähenemise %	7,3% (2,1–12,3)	Tregnaghi jt (2014) (33)
AOM ilma TTPta		
1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	69,9% (29,8–87,1)	Tregnaghi jt (2014) (33)
6A	63,7% (–13,9 kuni 88,4)	Prymula jt (2006) (27)
19A ^c	45,7% (19,5 kuni 57,0)	Ekstrapoleeritud ^d Tregnaghi jt (2014) (33) andmetest, kasutades efektiivsuse suhet IPD vastu
Sp vaktsiinis mittesisalduvad tüübid*	–33% (–80,0 kuni 1)	Eskola jt (2001) (36)
NTHi	21,5% (–43,4 kuni 57,0)	Tregnaghi jt (2014) (33)
AOM koos TTPga		
TTP	46,65%	Ekstrapoleeritud Firemani jt (2003) (40), Palmu jt 2004 (39) ja Palmu jt (2013) (41) andmetest

^a Kõik vaktsiini efektiivsuhinnangud valideeris sõltumatute ekspertide rühm (Leuven, Belgia 2013).
^b Keskmine vaktsiini efektiivsus PCV-7 koostisse kuuluva 7 serotüübi vastu kliinilistes uuringutes (94,7%).
^c Riskikaitse serotüüp 19A vastu on kohandatud, kasutades vaktsiini tüübi efektiivsust IPD ja AOMi vastu.
^d Ekstrapoleeritud efektiivsuhinnangud olid heas kooskõlas uuringu FinIP tulemustega. Piirid tähistavad 95% usaldusvahemikku, mida kasutati tundlikkuse analüüsis.

AOM – äge keskkõrvapõletik; CAP – keskkonnatekkene pneumoonia; GP – perearst; IPD – invasiivne pneumokokiline infektsioon; NTHi – mittetüüpiseeritav *Haemophilus influenzae*; PCV-13 – 13valentne pneumokoki konjugeeritud vaktsiin; PHiD-CV – pneumokoki mittetüüpiseeritav *Haemophilus influenzae* D-proteiini konjugeeritud vaktsiin; Sp – *Streptococcus pneumoniae*; TTP – tümpanostoomiatoru paigaldamine; uv – usaldusvahemik.

ravitud pneumooniajuhtude suhe on võetud Juusi jt 2012. aasta uuringust (11). Kuna kohalikud andmed puuduvad, on eeldatud, et surmavusmäärad on samad mis Ühendkuningriigis (HES 2013–2014) (21).

Äge keskkõrvapõletik (AOM)

AOMi tõttu hospitaliseerimiste esinemissageduse allikana kasutati DCA10 tümpanostoomiatoru paigaldamise (TTP) andmeid Põhjamaade meditsiinistatistika komitee (NOMESCO) andmebaasist (2012–2013). Muid hospitaliseerimist nõudvaid AOMiga seotud sekkumisi ei ole mudelis arvestatud (näiteks müringotoomia ilma TTPta või muud kirurgilised sekkumised). Samamoodi nagu pneumoonia puhul

võeti statsionaarselt ja ambulatoorselt ravitud juhtude suhe Juusi jt 2012. aasta uuringust (11). AOMi tekitajate jaotuses (Sp tüübid [35,9%] ja NTHi [32,3%]) kasutati Leibovitz jt 2004. aasta andmeid (24). Nimetatud andmeid koos lisatabelis 5 esitatud hinnangutega kasutati Sp ja NTHi-ga seotud juhtude osakaalu ning juhtude arvu määramiseks. Usaldusväärsete hinnangute puudumisel ei ole AOMi túsistusi (nt mastoidiit) konservatiivselt mudelis arvestatud. Samal põhjusel ei ole mudelis võetud arvesse kodus perearstiga konsulteerimata ravitud AOMi juhtude tõttu kaotatud kvaliteetseid eluaastaid (elukvaliteedi halvenemine ajaühiku kohta väljendatuna kvaliteetsetes eluaastates).

Vaktsiini efektiivsus

Kaks esmast annust manustatakse 2. ja 4. kuul ning revaktsineerimine tehakse 12. kuul (2 + 1 vaktsineerimisskeem). Mudelis eeldati, et vaktsineeritakse 95% kohordist ja ravisoostumus on 100% (s.t kõik vaktsineeritavad lapsed saavad 3 annust). PHiD-CV sisaldab kõiki PCV-7 serotüüpe (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ja 23F) ning lisaks veel kolme Sp serotüüpi (1, 5 ja 7F). Kuigi PHiD-CV ei sisalda Sp serotüüpe 6A ja 19A, näitavad kliinilised andmed, et PHiD-CV tagab enamikul juhtudest kaitse ka nende ristreaktiivsete Sp serotüüpide vastu (7, 25–29). Euroopa Raviamet (EMA) on hiljuti lisanud teabe ristkaitse kohta serotüübi 19A vastu ka PHiD-CV ravimi omaduste kokkuvõttesse (SmPC) (EMA kiitis heaks 23. juulil 2015) (5). Ja lõpuks – tänu vaktsiinis sisalduvale D-valgu kandjale võib PHiD-CV vähendada ka NTHi põhjustatud infektsioonide esinemist (27). Mudelis kasutatud vaktsiini efektiivsushinnangud on välja valinud sõltumatute ekspertide rühm (Leuven, Belgia, 2013 (30)), kasutades suurte ja avaldatud uuringute (7, 27, 29, 32, 33, 36, 39–41) andmeid, ja need on kokku võetud tabelis 1.

Invasiivsed pneumokokilised infektsioonid

Mudelis eeldati, et VE on kõigi vaktsiini koostisse kuuluvate serotüüpide puhul sama, kasutades keskmist efektiivsust PCV-7 serotüüpide suhtes (uuringus ei ole kasutatud serotüübispetsiifilisi efektiivsushinnanguid, sest juhtude arv on liiga väike), mis pärineb Whitney jt 2006. aasta artiklist (29). Antud hinnang ühtib andmetega PHiD-CV efektiivsuse kohta Soomes (7). Lisaks efektiivsusele vaktsiini koosseisu kuuluvate serotüüpide suhtes on vaatlusuuringud näidanud, et ristreaktiivsed serotüübid 19F ja 6B võivad samuti esile kutsuda kaitse vastavalt serotüüpide 19A ja 6A vastu, sest nad kuuluvad funktsionaalselt samasse serorühma (7, 26, 29, 31). Brasiilias (26), Kanadas (31) ja Soomes (7) tehtud uuringutes leiti, et VE 19A põhjustatud IPD vastu oli vastavalt 82%, 71% ja 62%, mistõttu on PHiD-CV ajakohastatud ravimi omaduste kokkuvõttesse lisatud teave kaitse kohta serotüüp 19A vastu (5). Käesolevas analüüsis on mudelis kasutatud Soome efektiivsushinnangut (62% serotüüp 19A vastu), sest see põhineb samal 2 + 1 Euroopa vaktsineerimisskeemil, mis

on PHiD-CV puhul olnud kasutusel alates aastast 2010 (7). Kaitse serotüüp 6A vastu (76%), mis tuleneb kõigi PCVde koostisse kuuluvast serotüübist 6B, on võetud PCV-7 kliinilistest uuringutest (29, 32).

Kopsupõletik

Eeldati, et VE 23,4% röntgenuurinuga kinnitatud konsolideerunud kopsupõletiku vastu (mis enamasti nõuab hospitaliseerimist) ja 7,3% kliiniliselt kahtlustatava kopsupõletiku vastu (mida tavaliselt ravitakse ambulatoorselt) on sama kui keskkonnatekkelise kopsupõletiku (CAP) vastu PHiD-CV COMPAS-uuringus (33). Mõlemad nimetatud efektiivsushinnangud on konservatiivsed, sest turustamisjärgsed andmed Brasiilias on näidanud pärast vaktsineerimist PHiD-CV (34) ja PCV-13-ga (35) pneumoonia tõttu hospitaliseerimiste vähenemist vastavalt 40% ja 30%.

Äge keskkõrvapõletik (AOM)

VE vaktsiinis sisalduvate serotüüpide põhjustatud AOMi vastu on uuringu COMPAS andmetele tuginedes 69,9% (33). Mudelis arvestati serotüüpide asendusfenomeni, eeldati, et VE vaktsiinis mittesisalduvate serotüüpide vastu on 33,0% ehk niisama suur, kui on leitud PCV-7 kohta avaldatud uuringutes (36). Serotüüpide asendusfenomen on määratletud kui vaktsiinis mittesisalduvate serotüüpide põhjustatud AOMi (või IPD või pneumoonia) esinemissageduse suurenemine pärast vaktsineerimist (37). PHiD-CV ristkaitse serotüüp 6A vastu (63,7%) põhineb Prymula jt 2006. aasta andmetel ja ristkaitset serotüüp 19A vastu (45,7%) on kohandatud, kasutades vaktsiinitüüpide efektiivsuste suhet IPD ja AOMi vastu (27). VE andmed NTHi põhjustatud AOMi vastu on samuti võetud uuringust COMPAS (33). Kogu efektiivsus selliste AOMi juhtude vastu, mille on põhjustanud Sp ja NTHi, on arvatud Leibovitz jt (2004) järgi ning Sp serotüüpide jaotuses on kasutatud Hausdorff jt (2002) andmeid (mitme riigi 9 andmekogu metaanalüüsid) (24, 38). VE AOMi vastu, mis vajab TTP-protseduuri, modelleeriti, kasutades eksponentsiaalset funktsiooni, mis põhines PCV-7 kliiniliste uuringute tulemustel (39, 40). Nimetatud uuringutes leiti pöördvõrdeline seos TTP sageduse ja VE vahel: mida suurem oli esinemissagedus, seda väiksem oli VE. Eksponentsiaalne funktsioon põhines

AOMi üldise VE suhtelisel suhtel (41). VE hinnangud, mis ekstrapoleeriti PCV-7 kliiniliste uuringute andmetest ja mida rakendati PHiD-CV-le eksponentsiaalse funktsiooni abil, langesid kokku Soome invasiivsete pneumokokiliste infektsioonide uuringu (FinIP) tulemustega (41).

Kohordi kaitse netoeffekt

Tegemist on staatilise mudeliga. Serotüüpide asendusfenomen avaldab lisakaitsele teatud määral vastandsuunalist mõju ja sellest tulenevat summaarset efekti nimetatakse kohordi kaitse netoeffektiks. Meie mudelis on kohordi kaitse netoeffekti rakendatud üksnes IPD-le, mis Pilishvili jt (2010) andmetele (42) tuginedes on sõltumatute ekspertide rühma hinnangul (Leuven, Belgia, 2013 (30)) eeldatavalt 30%. Seda hinnangut varieeritakse tundlikkuse analüüsis, et mõista selle mudeli parameetri mõju ning võtta arvesse riikidevahelist erinevust. Pneumoonia ja AOMi puhul on konservatiivselt eeldatud kohordi kaitse netoeffekti puudumist.

Välditud juhud

Arvutati välja AOMi tõttu tehtud perearstivisiitide, TTP, pneumoonia, meningiidi + baktereemia ja surma (IPD + pneumoonia) juhtude eluaegse absoluutse riski vähenemine 1000 vaktsineeritud vastsündinust koosnevas kohordis. Samuti arvutati iga eespool nimetatud juhu osas välja vastsündinute arv, keda oli vaja vaktsineerida, et ära hoida üks juht, eeldades, et vaktsineeritakse 95% kohordist.

Kaitse kestus

Mudelis eeldati, et VE väheneb eksponentsiaalselt 28% aastas alates 3. eluaastast kuni 10. eluaastani, millest alates on efektiivsus võrdsustatud nulliga (43).

Tervisega seotud elukvaliteet

Mudelis on normatiivse tervisega seotud elukvaliteedi väärtusteks vanusespetsiifilised elukvaliteedi väärtused tervetel isikutel (vt lisatabel 6a) (44) ja elukvaliteedi halvenemise väärtusteks spetsiifilise terviseseisundi tõttu kaotatud elukvaliteet väljendatuna kvaliteetsetes eluaastates (vt lisatabel 6b) (45–48). Peale selle eristatakse mudelis lühiajalisi elukvaliteedi halvenemise väärtusi, mis on ühe episoodi kohta ja mida rakendatakse kõigil juhtudel, ning pika-

ajalisi elukvaliteedi halvenemise väärtusi, mis on aasta kohta ja mida rakendatakse kõigil nendel isikutel, kes elavad pikaajaliste tüsistustega.

Kulud

Kõik ägedate episoodide ja pikaajaliste tüsistuste otsesed kulud pärinevad Eesti Haigekassalt (vt lisatabel 7). Lisaks ravikuludele katab haigekassa ka hooldushüvitiste ja haigushüvitiste kulud. Seetõttu on samamoodi nagu Juusi jt 2015. aasta uuringus (10) otseste kulude alatüübina arvestatud nii hooldushüvitiste kui ka haigushüvitiste kulu, mis on välja arvatud EHK hooldus- ja haigushüvitiste arvutamise metoodika järgi (49), kasutades patsientide ja vanemate keskmist töölt puudunud aega (21, 51) (täpsemate andmete saamiseks vt lisatabel 8). Mudeli baasstsenaariumis ei ole kaudseid kulusid arvestatud, seda on tehtud lisastsenaariumis, kus on võetud ühiskondlikust perspektiivist lähtudes arvesse patsientide või vanemate tootlikkuse vähenemist haiguse tõttu (kaudne kulu). Vaktsiini manustamise kuluks on Ühendkuningriigi andmetel arvestatud 2,9 eurot annuse kohta (51), mida on kohandatud inflatsiooni suhtes, eeldades, et vaktsineerimine toimub 3 tavapärasel visiidil arsti juurde, mille käigus tehakse ka muud vaktsineerimised. Mudelis eeldati, et 5% annustest läheb kaduma (s.t kõiki annuseid ei manustata efektiivselt).

Kulutõhususe analüüs

ICER arvutatakse järgmiselt: jagatakse PCVga vaktsineerimise ja mittevaktsineerimise diskonteeritud kulude erinevus kõigi kohorti kuuluvate isikute diskonteeritud tervisekasude (kvaliteetsete eluaastate) erinevusega antud ajaperspektiivis. Käesolevas analüüsis on ajaperspektiiviks kohordi eluiga, sest tervishoiuökonomiliste analüüside juhendid nõuavad, et arvesse võetakse konkreetse sekkumise kõik võimalikud positiivsed ja negatiivsed efektid. Kui siinsel juhul valida liiga lühike ajaperspektiiv, siis võivad jääda arvestamata mõned negatiivsed efektid, näiteks vanuse nihe infektsioonide tekkel, või positiivsed efektid, näiteks teatud tasemel kohordi kaitse eakatel isikutel.

Nii kulud kui ka tervisekasud on alates esimesest jälgimisaastast diskonteeritud aastase 5%-lise määraga (52) ja analüüs on

koostatud tervishoiu rahastaja perspektiivist, mis tähendab, et arvestatud on üksnes otseseid kulusid: pneumokokiliste infektsioonide (AOM, pneumoonia ja IPD) meditsiinilise ravi kulud, hooldus- ja haigushüvitised, vaktsiini ning vaktsiini manustamise kulud. Vaktsiini hind on sobitatud WHO kulutõhususe kriteeriumitega: sekkumine, mille korral ICER kvaliteetse eluaasta kohta on < 1-kordne SKP inimese kohta, peetakse äärmiselt kulutõhusaks; sekkumine, mis jääb vahemikku 1-kordne kuni 3-kordne SKP inimese kohta, peetakse kulutõhusaks; ja sekkumist, mis on > 3-kordne SKP inimese kohta, ei peeta kulutõhusaks ning seda ei tuleks rahastada (12). 2014. aastal oli Eesti SKP inimese kohta 15 301 eurot (53).

Tundlikkuse analüüs

Tulenevalt mudelis kasutatud eelduste ebakindlusest, esitatakse samuti järgmiste stsenaariumite tulemused, et aidata paremini mõista mudelite eelduste mõju: a) tootlikkuse kaotus (s.t ühiskondlik perspektiiv); b) meningiidi osakaal IPDde seas on 6% asemel 15%; c) kohordi kaitse netoeffekt on 15% asemel 30% ja d) diskonteerimismäär aastast on 5% asemel 3%.

Eestis hüvitab haigekassa töölt puudumise korral, nagu emaduspuhkus (kuni lapse 1,5aastaseks saamiseni), hooldus- või haigusleht, töötajale osa töötasust. Need kulud on arvesse võetud otseste kuludena. Et hinnata haigusega seotud tootlikkuse kaotust ühiskondlikus perspektiivis korraldatud analüüsis, on arvesse võetud üksnes patsientide või vanemate sissetulekute mittehüvitatud osa (vt lisatabel 8) (21, 50), arvestades vanusespetsiifilisi keskmisi aastapalkasid ja töötuse määra populatsioonis (vt lisatabel 9) (54). Mudelis eeldati, et haigete laste vanemate töölt puudunud aeg võrdub patsientide endi töölt puudunud ajaga. Eesti seadustest tulenevalt eeldati mudelis, et esimese kolme haiguspäeva eest patsiendile hüvitist ei maksta, 4.–8. haiguspäeva eest maksab tööandja hüvitist 70% palgast ja alates 9. haiguspäevast maksab EHK hüvitist 70% palgast (49).

TULEMUSED

Baasstsenaarium

Baasstsenaariumi tingimustel hoiab imikueas vaktsineerimine PHiD-CV-ga Eesti 13 555 lapsega vastsündinute kohordis nende

eluajal mittevaktsineerimisega võrreldes ära 3801 AOMiga seotud ambulatoorset visiiti, 240 TTPd, 92 kopsupõletikujuhtu, 85 IPD (meningiit, baktereemia) juhtu ja 14 surmajuhtu (IPD või pneumoonia). Eeldades, et vaktsineeritakse 95% kohordist, tuleb hinnanguliselt vaktsineerida kolm vastsündinut, et ära hoida üks AOMi-juht, ja 945 vastsündinut, et ära hoida üks surmajuht (IPD + kopsupõletik, vt tabel 2).

Nimetatud tervisekasud tähendavad 290 täiendavalt saavutatud kvaliteetset eluaastat (diskonteerimata). Kui arvestada, et vaktsiini ühe annuse manustamise kulu on 2,9 eurot, siis võimaldab see otseste diskonteerimata ravikuluna säästa 325 043 eurot ning hooldus- ja haigushüvitistena 33 434 eurot (diskonteeritud väärtused vastavalt 125 353 ja 22 115). See tähendab, et iga vaktsineeritud lapse kohta säästetakse otseste diskonteerimata kuluna keskmiselt 323 eurot (diskonteeritud kuluna 101 eurot (vt tabel 2)). Mudeli analüüsi põhjal oleks PHiD-CV-ga vaktsineerimine Eesti tingimustes WHO määratluse kohaselt äärmiselt kulutõhus juhul, kui vaktsiini hind oleks alla 24,19 eurot annus (vt joonis 2). Kui aga kasutada kulutõhususe läviväärtustena 2kordset SKPd inimese kohta või 3kordset SKPd inimese kohta, siis oleksid vaktsiini maksimaalsed hinnad annuse kohta vastavalt 45,12 eurot ja 66,05 eurot.

Tundlikkuse analüüs

Joonisel 2 on esitatud meetoodika alalõigus kirjeldatud lisastsenaariumid. Kui analüüsis oleks arvesse võetud ka tootlikkuse kaotust, mis on seotud ajaga, mida töötavad vanemad kulutavad oma haigete laste eest hoolitsemiseks (ühiskondlik perspektiiv), siis oleks vaktsineerimine Eesti tingimustes äärmiselt kulutõhus ka veel vaktsiini hinna korral 24,49 eurot annus (A-stsenaarium). B-stsenaariumi korral, kui meningiidijuhude osakaaluna IPDde hulgas kasutada 6% asemel 15%, langeks „äärmiselt kulutõhusa” hinna läviväärtus 17,28 euroni annus. C-stsenaariumi korral kasutatud väiksem kohordi kaitse netoeffekt (15%) langetaks samuti hinna läviväärtust (20,22 eurot annus). Lõpetuseks, 5%-list aastast diskonteerimismäära (baasstsenaariumis kasutatud määr) võib Euroopas pidada väga ebatavaliseks: D-stsenaariumi korral kasutatakse aastase diskonteerimismäärana 3%, misjuhul suureneks ka PHiD-CV-ga

vaktsineerimise äärmise kulutõhususe lävi-väärtus võrreldes mittevaktsineerimisega (39,43 eurot annus).

ARUTELU

PCVga vaktsineerimine on paljudes riikides üle maailma osutunud *Streptococcus pneu-*

moniae põhjustatud haiguskoormuse vähen-damisel edukaks. Kuigi PCVga vaktsineerimise strateegiate kulutõhususe stsenaariume on eri riikides sarnaste mudelite abil varem analüüsitud, ei ole nende tulemuste otsene võrdlemine võimalik, arvestades riikide erinevat epidemioloogilist olukorda

Tabel 2. Mudeli tulemid baasstsenaariumi analüüsi korral

	Mitte- vaktsineerimine	PHiD-CV	Erinevus	Vaktsinee- rite arv vältimaks ühte juhtu	Keskmine juhtude arv 1000 vastäändinu kohta
Tervisetulemid					
Meningiit/bakterieemia	221	136	-85	152,0	6,3
Pneumoonia	5597	5505	-92	139,9	6,8
Surmajuhud (IPD + pneumoonia)	235	222	-14	945,1	1,0
AOM perearsti visiit	31 348	27 547	-3801	3,4	280,4
TTP	1010	770	-240	53,7	17,7
Võimalikud QALYd, diskonteerimata	871 082	871 315	233		
Meningiidi/bakterieemia tõttu kaotatud QALYd	103	67	-36		
Pneumoonia tõttu kaotatud QALYd	37	36	-1		
AOMi tõttu kaotatud QALYd	162	142	-20		
Võidetud QALYd kokku, diskonteerimata (keskmiselt ühe vaktsineeritud lapse kohta)	870 781 (67,62)	871 070 (67,64)	290 (0,023)		
Võidetud QALYd kokku, diskonteeritud (keskmiselt ühe vaktsineeritud lapse kohta)	240 682 (18,69)	240 725 (18,69)	43 (0,0033)		
Majanduslikud tulemid (€)					
Otsesed kulud					
Meningiidi kulud	Episoodid	23 464	15 141	-8323	
	Pikaajaline tuisistus	151 172	92 671	-58 501	
Bakterieemia kulud	Episoodid	498 233	302 829	-195 404	
Pneumoonia kulud	Hospitaliseerimine	1 860 235	1 838 172	-22 062	
	Ambulatoorne ravi	121 368	120 704	-665	
AOMi kulu	TTP	387 096	345 646	-41 450	
	Perearsti visiit	361 592	284 505	-77 087	
Hooldus- ja haigushüvitised		751 404	717 970	-33 434	
Vaktsiini manustamine		0	111 883	111 883	
Otsesed kulud kokku, diskonteerimata (keskmiselt ühe vaktsineeritud lapse kohta)		4 154 564 (322,63)	3 829 521 (297,39)	-325 043 (-25,24)	
Otsesed kulud kokku, diskonteeritud (keskmiselt ühe vaktsineeritud lapse kohta)		1 295 414 (100,60)	1 170 060 (90,86)	-125 353 (-9,73)	
Kaudsed kulud, ühiskondlik perspektiiv					
Kaudsed kulud kokku, diskonteerimata (keskmiselt ühe vaktsineeritud lapse kohta)		490 652 (38,10)	456 701 (35,47)	-33 952 (2,64)	
Kaudsed kulud kokku, diskonteeritud (keskmiselt ühe vaktsineeritud lapse kohta)		126 492 (9,82)	117 030 (9,09)	-9463 (0,73)	

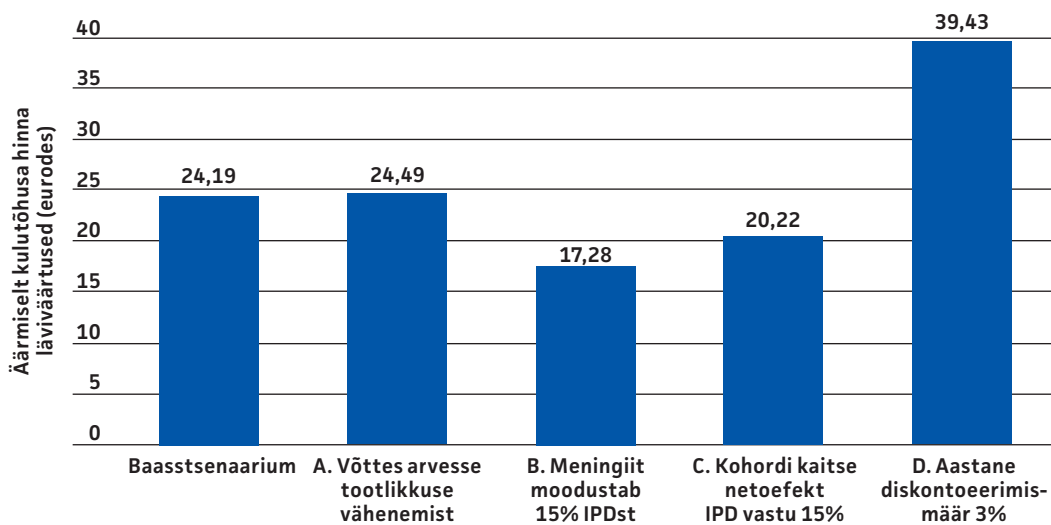
AOM – äge keskkõrvapõletik; ICER – täiendkulu tõhususe määr; GP – perearst; IPD – invasiivne pneumokokiline infektsioon; NTHi – mittetüüpiseeritav *Haemophilus influenzae*; PHiD-CV – pneumokoki mittetüüpiseeritav *Haemophilus influenzae* D-proteiini konjugeeritud vaktsiin; QALY – kvaliteetne eluaasta; TTP – tümpaanostoomiatoru paigaldamine

ja tervishoiusüsteeme. Siiski on mitmes eri riikides korraldatud kulutõhususe uuringus näidatud, et PCVga vaksineerimine on võrreldes mittevaksineerimisega kulutõhus (8, 55–60).

Tegemist on konservatiivse analüüsiga, sest mudelis ei ole võetud arvesse kogu kasu, mida kaitse pneumokokiliste infektsioonide vastu pakub. Nii näiteks ei arvesta mudel otseseid kulusid, mis on seotud bakterieemiast tingitud tüsistustega; pneumoonia või AOMi kohordi kaitse netoeffekte, AOMi tüsistusi ja kaotatud kvaliteetseid eluaastaid, mis tulenevad AOMi juhtudest, mida ravitakse kodus perearstiga konsulteerimata. Samuti on võimalik, et olemasolevate andmete põhjal on mitteinvasiivsete pneumokokiliste infektsioonide esinemissa-

gedus alahinnatud. Seda on näidanud teiste riikide kogemus (61). Ja lõpetuseks – AOM on peamine antibiootikumide väljakirjutamise ja antibiootikumiresistentsuse põhjus vastsündinutel (62, 63), osaledes suure tõenäosusega antibiootikumiresistentsuse väljakujunemisel, mis on tänapäeva üks suuremaid tervishoiuametite muresid. Samas ei ole mudelis võetud arvesse mõju antibiootikumiresistentsuse ennetamisel võimaliku kasuna (64).

Vaksineerimisest põhjustatud kõrvaltoimete haiguskoormust ja nendega seotud kulusid ei ole käsitletud mudelis arvesse võetud. Seda võib pidada mudeli puuduseks, aga arvestades Synflorixi ravimi omaduste kokkuvõttes toodud teavet kõrvaltoimete kohta (5), on kõige tõsisemad (ja suurimate



Stsenaarium	Äärmiselt kulutõhus*		
	1-kordne SKP, eurodes	2-kordne SKP, eurodes	3-kordne SKP, eurodes
Baasstsenaarium**	24,19	45,12	66,05
A. Võttes arvesse tootlikkuse vähenemist	24,49	45,82	66,35
B. Meningiit moodustab 15% IPDst	17,28	32,86	48,45
C. Kohordi kaitse netoeffekt IPD vastu 15%	20,22	37,76	55,30
D. Aastane diskonteerimismäär 3%	39,43	74,68	109,92

* Vaktsiini hind annuse kohta sisaldab manustamise kulu 2,9 eurot ja eeldust, et 5% annustest läheb kaduma. Mudel arvutab välja vaktsiini hinna, mille korral ICER vastaks WHO soovitatud läviväärtustele, võttes aluseks SKP inimese kohta (2014. aastal 15 301 eurot): 1-kordne SKP (äärmiselt kulutõhus), 2-kordne SKP ja 3-kordne SKP (kulutõhus)

** Baasstsenaarium on koostatud tervishoiu rahastaja perspektiivist ja eeldab 6%-list meningiidi osakaalu IPDde seas, 30%-list kohordi kaitse netoeffekti IPD vastu (kohordi kaitse + serotüüpide asendusfenomen) ja 5%-list aastast diskonteerimismäära. A. Tootlikkuse vähenemine (s.t ühiskondlik perspektiiv); B. meningiidi osakaal IPDst 15%; C. kohordi kaitse netoeffekt 15%; D. diskonteerimismäär 3% aastas.

SKP – sisemajanduse koguprodukt; IPD – invasiivne pneumokokiline infektsioon.

Joonis 2. Äärmiselt kulutõhusa hinna läviväärtused*.

kuludega seotud) kõrvaltoimed klassifitseeritud esinemissagedusega „väga harv“, mis tähendab, et need esinevad vähem kui ühel 10 000-st vaktsineeritud inimesest. Seetõttu oleme arvamusel, et kõrvaltoimetest põhjustatud haiguskoormus ja nendega seotud kulud on 13 555 inimesest koosnevas kohordis üsna minimaalsed.

Kus võimalik, on mudeli parameetrite määramisel kasutatud Eesti andmeid. Siiski ei ole kõigi parameetrite puhul kohalikud andmed kättesaadavad, mistõttu on sellistel juhtudel kasutatud kirjanduses avaldatud andmeid. Nii näiteks puuduvad Eesti andmed bakterieemia esinemissageduse ja serotüüpide jaotuse kohta, seetõttu on nende puhul kasutatud naaberriigi Soome kohta avaldatud andmeid. Teine puudus on seotud mudeli struktuuriga: tegemist on Markovi mudeliga, mis tähendab, et kohordi kaitset ei modelleerita eraldi, vaid see on mudelis kajastatud täiendavate infektsioonide vähenemisena. Et võtta arvesse haigestumise vähenemist ka vaktsineerimata rahvastikus, arvestades seejuures vaktsineerimisega hõlmatust, kohordi kaitse netoefekti kohalike kontaktimustreid ja serotüüpide asendusfenomeni, oleks vaja kasutada dünaamilist mudelit. Selle tasakaalustamiseks analüüsiti tundlikkuse analüüsis kohordi kaitse netoefekti hinnangut.

Kuna vaktsineerimine aitab haiguskoormust ära hoida kogu inimese eluaeg vältel, mitte üksnes varases lapseas, ja kuna haiguskoormus on just vanemas eas seotud suuremate kuludega, siis on väga suur erinevus diskonteeritud ja diskonteerimata saavutatud kvaliteetsete eluaastate ja kulude vahel, nagu nähtub tabelist 2.

Kokkuvõttes hinnati eeltoodud analüüsis võimalikke tervisekasusid ja ravikulude säästu, et arvutada vaktsiini hind ühe annuse kohta, mille korral vastündinute vaktsineerimine PHiD-CV-ga oleks Eesti tingimustes mittevaktsineerimisega võrreldes äärmiselt kulutõhus. Tulemused näitasid, et PCVga vaktsineerimise abil oleks võimalik Eestis ära hoida suur arv IPD, pneumoonia ja AOMi juhte. Kulutõhususe mõistes võib vaktsineerimist pidada WHO määratluse kohaselt äärmiselt kulutõhusaks, kui vaktsiini hind on alla 24,19 eurot annus, ja kulutõhusaks, kui vaktsiini hind on kuni 66,05 eurot annus. Kaudsed kulud, bakterieemia haiguskoormus, kohordi kaitse netoefekt ja diskonteerimismäär mõjutasid

kulutõhususe analüüsi tulemusi, aga ka konservatiivsemate eelduste korral oleks vaktsiin Balti regiooni tavaliste vähempakkumiste hinnavaheemike juures kulutõhus.

TÄNUAVALDUS

Autorid tänavad Toomas Pruunsilda (GSK Eesti) ja dr Eda Tamme (Tartu Ülikooli Kliinikumi lastekliinik) käesolevas analüüsis abistamise eest. Lisaks tänavad nad GSK nimel platvormi Business & Decision Life Sciences toimetamise ja käsikirja koordineerimise eest. Käsikirja koostamist koordineeris ja toimetamisnõu pakkus Stephanie Garcia. Veel tänavad autorid meditsiinalases keelekasutamises abistamise eest Ramandeep Singhi (GSK meditsiini keele konsultant).

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Indrek Saar, Inga Posiuniene, Jan Olbrecht, Benedetto Simone ja Nicolas Van de Velde on GSK ettevõtete grupi töötajad. Inga Posiuniene, Benedetto Simone ja Nicolas Van de Velde deklareerivad samuti, et nad on GSK ettevõtte piiratud aktsiate omanikud. Oscar Leeuwenkamp deklareerib, et ta sai uuringu jooksul ja väljaspool esitatud tööd GSK ettevõtete grupist konsultatsioonitasusid. Oscar Leeuwenkamp on abielus endise GSK ettevõtete grupi töötajaga, kellele kuuluvad GSK ettevõtete grupi piiratud aktsiad.

Rahastamine. Uuringu kõiki etappe ja analüüsi rahastas ravimifirma GSK Biologicals SA, kes kattis samuti kõik käsikirja koostamise kulud.

KAUBAMÄRGIGA SEOTUD TEAVE

Synflorix on GSK ettevõtete grupi kaubamärk ning Prevenar13 on Wyeth LLC kaubamärk.

SUMMARY

The cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in a cohort of infants in Estonia

Indrek Saar¹, Inga Posiuniene², Jan Olbrecht³, Benedetto Simone⁴, Oscar Leeuwenkamp⁵, Nicolas Van de Velde³

Background and goals. Estonia is now considering adding a pneumococcal conjugate vaccine (PCV) in its national immunization program to help reduce the burden of invasive pneumococcal diseases (IPD), pneumonia and acute otitis media (AOM). In this cost-effectiveness analysis (CEA), we estimate the vaccine price under which vaccinating with the pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) is considered cost-effective compared to no vaccination.

Methods. A static Markov cohort model was adapted for Estonia using local serotype distribution, disease incidence and direct costs. The model's parameters were defined using Estonian data when available. However, for some parameters local data was not available and literature data was employed to fill in gaps. The assumptions

¹ GSK, Tallinn, Estonia, GlaxoSmithKline, Riga, Latvia,
² GSK Scandinavia, Oslo, Norwegia,
³ GSK, Wavre, Belgium,
⁴ GSK, Uxbridge, United Kingdom,
⁵ Eclipse, Teruvuren, Belgium

Correspondence to:
Indrek Saar
indrek.i.saar@gsk.com

Keywords:
acute otitis media, pneumococcal conjugate vaccine, invasive pneumococcal disease, pneumonia, *Streptococcus pneumoniae*

regarding vaccine's efficacy originate from large PCV randomized controlled trials. The base-case parameters were validated by an expert panel and alternative scenarios were explored. The cohort was vaccinated at 2, 4 and 12 months with 95% coverage and followed over lifetime (annual discount 5%, healthcare provider's perspective).

Results. Under the base-case assumptions, vaccinating a cohort of 13,555 infants in Estonia with PHiD-CV would prevent 3,801 AOM-related outpatient visits, 240 tympanostomy tube placements, 92 cases of pneumonia, 85 cases of IPD and 14 deaths over the cohort's lifetime. The results of overall effectiveness translate into 290 undiscounted quality-adjusted life years (QALYs) gained (43 QALYs discounted) and €325,043 saved in total undiscounted direct costs (€125,353 discounted). With an Estonian Gross Domestic Product (GDP) per capita of €15,301 (2014) and accounting for discounted direct costs only, the programme would then be considered highly cost-effective (incremental cost-effectiveness ratio (ICER) < 1 GDP/capita) if the vaccine price is below €24.19/dose (€45.12 and €66.05/dose for 2x and 3x GDP/capita, respectively). Alternative scenarios in which net herd protection is half that of the base-case, discounting is at 3% and productivity loss is accounted for, would result in highly cost-effective thresholds of €20.22, €39.43 and €24.49/dose, respectively.

Conclusions. Our model predicts that PCV vaccination would be highly cost-effective under €24.19/dose and would remain cost-effective up to €66.05/dose in Estonia.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, eds. 12th ed. Centers for Disease Control and Prevention: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Public Health Foundation; 2011.
2. World Health Organization. Immunization surveillance, assessment and monitoring. http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/estimates/Pneumo_hib_2000/en/.
3. McIntosh E, Fritzell B, Fletcher M. Burden of paediatric invasive pneumococcal disease in Europe, 2005. *Epidemiol Infect* 2007;135:644–56.
4. European Medicines Agency (EMA). Summary of product characteristics (Prevenar 13). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf.
5. European Medicines Agency (EMA). Summary of product characteristics (Synflorix). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000973/WC500054346.pdf.
6. World Health Organization. Pneumococcal vaccines: WHO Position Paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2012;14.

7. Jokinen J, Rinta-Kokko H, Siira L, et al. Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in Finnish Children GÇ6 A Population-Based Study. *PLoS One* 2015;10:e0120290.
8. Robberstad B, Frostad CR, Akselsen PE, et al. Economic evaluation of second generation pneumococcal conjugate vaccines in Norway. *Vaccine* 2011;29:8564–74.
9. Rozenbaum MH, Sanders EAM, 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.
10. Juus E, Männisalu A, Oona M jt. Pneumokokkinfektsioonivastase vaksineerimise kulutõhusus. Tartu: University of Tartu, Institute of Public Health; 2015. http://rahvatervis.ut.ee/bitstream/1/6466/5/TTH19_PCV_vaktsiin.pdf.
11. Juus E, Oona M, Tamm E jt. Pneumokokkinfektsioonivastase vaksineerimise kulutõhusus Eestis. *Eesti Arst* 2012;91:539–45.
12. Marseille E, Larson B, Kazi DS, et al. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ* 2016;93:118–24.
13. Knerer G, Ismaila A, Pearce D. Health and economic impact of PHiD-CV in Canada and the UK: a Markov modelling exercise. *J Med Econom* 2012;15.
14. Eurostat Database. <http://ec.europa.eu/eurostat/web/population-demography-migration-projections/deaths-life-expectancy-data/database>.
15. Statistics Estonia. Births, deaths and natural increase. http://pub.stat.ee/px-web_2001/Dialog/statfile2.asp.
16. Uudelepp M, Tamm E, Torm S, et al. Bacterial meningitis in children in Estonia in 1980–1989 and 1998–2007. 26th European Society for Paediatric Infectious Disease (ESPID) Annual Meeting. 2008; Graz, Austria.
17. Lill M, Lutsar I, Taba P. Community-acquired bacterial meningitis in Estonia 2008–2009. In: Poster Session 2, Monday 12 September. *Eur J Neurol* 2011;18:344–620.
18. Tamm E, Pruunsild K, Lukka M, Laan M. Epidemiology of bacterial meningitis after routine vaccination with H.Influenzae Serotype B (HIB) conjugate vaccine in Estonia. 2nd Baltic Paediatric Congress. 2013; Pärnu, Estonia.
19. Auburtin M, Porcher R, Bruneel F, et al. Pneumococcal meningitis in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:713–7.
20. Kastenbauer S, Pfister H-W. Pneumococcal meningitis in adults. *Brain* 2003;126:1015–25.
21. Hospital Episode Statistics (HES). The NHS Information Centre for Health and Social Care. Primary diagnosis: 4 character, 2013–14. <http://www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB16722/hosp-outp-acti-2013-14-prim-diag-tab.xlsx>.
22. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive pneumococcal disease in Europe. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/invasive-pneumococcal-disease-surveillance-2010.pdf>.
23. National Institute for Health and Welfare. Incidence of invasive pneumococcal disease in Finland. <https://www.thl.fi/en/web/thlfi-en/research-and-expertwork/projects-and-programmes/monitoring-the-population-effectiveness-of-pneumococcal-conjugate-vaccination-in-the-finnish-national-vaccination-programme/incidence-of-invasive-pneumococcal-disease-in-finland>.
24. Leibovitz E, Jacobs MR, Dagan R. Haemophilus influenzae: a significant pathogen in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23.
25. Deceuninck G, De Serres G, Boulianne N, et al. Effectiveness of three pneumococcal conjugate vaccines to prevent invasive pneumococcal disease in Quebec, Canada. *Vaccine* 2015;33:2684–9.
26. Domingues CM, Verani JR, Montenegro Renoier EI, et al. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. *Lancet Respir Med* 2014;2:464–71.
27. 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;367:740–8.
28. Saez-Llorens X, Castrejón MM, Rowley S, et al. Efficacy of 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) against acute otitis media in children in Panama. Paper presented at 9th International Symposium on Antimicrobial Agents and Resistance (ISAAR); 2013 Mar 13–15; Kuala Lumpur, Malaysia. NA. 2013.
29. Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *The Lancet* 2006;368:1495–502.
30. Advisory Board. Meeting Minutes from the GlaxoSmithKline PHiD-CV Health Economics Advisory Board. Leuven, Belgium. September, 2013.

31. Deceuninck G, Lefebvre B, Boulianne N, et al. Effectiveness of three pneumococcal conjugate vaccines (PCVs) to prevent invasive pneumococcal disease (IPD) in Quebec, Canada. Poster presentation, 9th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD-9), Hyderabad, India, March 9–13, 2014.
32. Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM Vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(4 Suppl):S66–76.
33. Tregnaghi MW, Sáez-Llorens X, López P, et al. Efficacy of pneumococcal nontypable haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in young latin american children: a double-blind randomized controlled trial. *PLoS Med* 2014;11:e1001657.
34. Afonso ET, Minamisava R, Bierrenbach AL, et al. Effect of 10-valent pneumococcal vaccine on pneumonia among children, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2013;19:589–97.
35. Kury C. Evaluation of the effectiveness of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implemented in the municipality of Campos dos Goytacazes, Brazil. *WSPID*. 2013.
36. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403–9.
37. Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet* 2011;378:1962–73.
38. Hausdorff WP, Yothers G, Dagan R, et al. Multinational study of pneumococcal serotypes causing acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:1008–16.
39. Palmu AA, Verho J, Jokinen J, Karma P, Kilpi TM. The seven-valent pneumococcal conjugate vaccine reduces tympanostomy tube placement in children. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:732–8.
40. Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:10–6.
41. Palmu AA, Jokinen J, Borys D, et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *The Lancet* 2013;381:214–22.
42. Pishvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010;201:32–41.
43. De Wals P, Black S, Borrow R, Pearce D. Modeling the impact of a new vaccine on pneumococcal and nontypable *Haemophilus influenzae* diseases: A new simulation model. *Clin Ther* 2009;31:2152–69.
44. Health Survey for England, 1996. <http://www.archive.official-documents.co.uk/document/doh/survey96/tab5-29.htm>.
45. Bennett JE, Sumner W 2nd, Downs SM, Jaffe DM. Parents' utilities for outcomes of occult bacteremia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:43–8.
46. Cheng AK, Niparko JK. Cost-utility of the cochlear implant in adults: a meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:1214–8.
47. Morrow A, De Wals P, Petit G, et al. The burden of pneumococcal disease in the Canadian population before routine use of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2007;18:121–7.
48. 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.
49. Estonia State Portal. Temporary and permanent incapacity for work. https://www.eesti.ee/eng/topics/citizen/tervisekaitse/tervishoid/ajutine_ja_pusiv_toovoimetus 2017.
50. Hospital Episode Statistics (HES). The NHS Information Centre for Health and Social Care. Main procedures and interventions: 2013–14. <http://www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB16722/hosp-outp-acti-2013-14-main-proc-inte-tab.xlsx>.
51. Curtis L. Unit costs of health and social care 2007, Personal Social Services Research Unit, University of Kent, Canterbury, 2007. <http://www.pssru.ac.uk/pdf/uc/uc2007/uc2007.pdf>.
52. Tervishoiuteenuste tervishoiuökonomilise hinnangu andmise juhis. https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:2Q5CVCeUoowj:https://www.haigekassa.ee/uploads/userfiles/2014_KTH_juhis.doc&cd=1&hl=et&ct=clnk&gl=ee.
53. Statistics Estonia. Gross domestic product and gross national income per capita (ESA 2010) by year and indicator. <http://pub.stat.ee/px-web.2001/Dialog/statfile2.asp>.
54. Statistics Estonia. Average monthly gross income per employee and recipients of gross income by region/ administrative unit, sex and age group. http://pub.stat.ee/px-web.2001/Dialog/varval.asp?ma=IM005&ti=AVERAGE+MONTHLY+GROSS+INCOME+PER+EMPLOYEE+AND+RECIPIENTS+OF+GROSS+INCOME+BY+REGION%2F+++ADMINISTRATIVE+UNIT%2C+SEX+AND+AGE+GROUP&path=../_Databas/Social_life/06income/&lang=1.
55. Bergman A, Hjelmgren J, Örtqvist 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;40:721–9.
56. Claes C, Reinert RR, Schulenburg JMG. Cost effectiveness analysis of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Germany considering herd immunity effects. *Eur J Health Econ* 2009;10:25–38.
57. Díez-Domingo J, Ridao-López M, Gutiérrez-Gimeno MV, et al. Pharmacoeconomic assessment of implementing a universal PCV-13 vaccination programme in the Valencian public health system (Spain). *Vaccine* 2011;29:9640–8.
58. Silfverdal SA, Berg S, Hemlin C, Jokinen I. The cost-burden of paediatric pneumococcal disease in Sweden and the potential cost-effectiveness of prevention using 7-valent pneumococcal vaccine. *Vaccine* 2009;27:1601–8.
59. Türel Ö, Kisa A, McIntosh ED, Bakir M. Potential cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine (PCV) in Turkey. *Value Health* 2013;16:755–9.
60. van Hoek AJ, Choi YH, Trotter C, et al. The cost-effectiveness of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccination for infants in England. *Vaccine* 2012;30:7205–13.
61. Chalmers JD, Campling J, Dicker A, et al. A systematic review of the burden of vaccine preventable pneumococcal disease in UK adults. *BMC Pulm Med* 2016;16:77.
62. Dickson G. Acute otitis media. *Primary Care: Clin Office Pract* 2014;41:11–8.
63. Wald ER. Acute otitis media and acute bacterial sinusitis. *Clin Infect Dis* 2011;52(suppl 4):S277–S283.
64. Palmu AA, Jokinen J, Nieminen H, et al. Effect of pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) on outpatient antimicrobial purchases: a double-blind, cluster randomised phase 3-4 trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:205–12.

Lisatabel 1. Hospitaliseerimise määrad ja suremuskordajad (CFR) pneumokokiliste haiguste korral

Vanuserühm	Pneumokokiline meningiit		Pneumokokiline bakterieemia	
	Hospitaliseerimise määr (100 000 kohta)	CFR (%)	Hospitaliseerimise määr (100 000 kohta)	CFR (%)
< 1 eluaasta	4,4	12,2	68,9	2,5
1 eluaasta	4,4	12,2	68,9	1,6
2 eluaastat	1,3	12,2	20,4	2,7
3 eluaastat	1,3	12,2	20,4	2,7
4 eluaastat	1,3	12,2	20,4	2,7
5–9 eluaastat	0,6	12,2	9,4	0,0
10–14 eluaastat	0,6	12,2	9,4	0,0
15–19 eluaastat	0,6	13,8	9,4	0,0
20–24 eluaastat	0,5	13,8	7,8	7,6
25–29 eluaastat	0,5	13,8	7,8	18,9
30–34 eluaastat	0,5	13,8	7,8	18,9
35–39 eluaastat	0,5	13,8	7,8	18,9
40–44 eluaastat	0,5	13,8	7,8	18,9
45–49 eluaastat	0,5	13,8	7,8	24,6
50–54 eluaastat	2,4	13,8	37,6	24,6
55–59 eluaastat	2,4	13,8	37,6	24,6
60–64 eluaastat	2,4	13,8	37,6	24,6
65–69 eluaastat	2,4	13,8	37,6	25,6
70–74 eluaastat	2,4	13,8	37,6	25,6
75–79 eluaastat	2,4	13,8	37,6	37,9
80–84 eluaastat	2,4	13,8	37,6	37,9
85–89 eluaastat	2,4	13,8	37,6	37,9
90+	2,4	13,8	37,6	37,9

Allikas: Meningiidi vanusespetsiifilised esinemissageduse määrad alla 16aastastel lastel on võetud Euroopa lastenakkushaiguste seltsi (*European Society for Paediatric Infectious Diseases*) esitatud andmetest (16) ja üle 16aastastel lastel Euroopa neuroloogiaühingute föderatsiooni (*European Federation of Neurological Societies*) kongressi andmetest (17) (mudeli parameetrite osas vt lisatabelit 1). Meningiidijuhtude suremuskordajad (CFR) on osaliselt võetud Balti lastearstide konverentsil esitatud andmetest (18).

Lisatabel 2. Pneumokokilise meningiidi pikaajalised tüsistused

	Neuroloogiliste järeltüsistustega juhtude %	Kuulmise halvenemisega juhtude %
Lapsed ¹	4,9	12,2
Täiskasvanud ¹	44,8	25,4

¹ Täiskasvanute ja laste vanuse piiriks on 16 eluaastat.

Allikas: Juhtude osakaal laste jaoks on võetud Balti lastearstide konverentsil esitatud andmetest (18) ja isiklikust suhtlusest ettekande tegijaga. Täiskasvanute kohta pärinevad hinnangud Kastenbaueri jt (2003) (20) ning Auburtini jt (2002) (19) uuringutest. Uuringus on alla 16aastaseid käsitletud lastena ning 16aastaseid ja vanemaid isikuid täiskasvanutena.

Lisatabel 3. Serotüüpide jaotus invasiivsete pneumokokiliste infektsioonide korral

Serotüüp	% juhtudest vastavas vanuserühmas			
	< 2 eluaasta	2–4 eluaastat	5–9 eluaastat	≥ 10 eluaastat
1	0,2	0,0	1,4	0,7
3	1,0	0,8	5,5	8,1
4	1,8	1,2	5,5	11,4
5	0,0	0,0	0,0	0,1
6A	3,9	4,3	0,0	2,2
6B	25,7	20,9	0,0	4,4
7F	2,9	0,4	18,5	6,4
9V	2,3	3,9	4,1	6,0
14	21,8	24,8	19,2	16,8
18C	4,9	7,5	9,6	3,4
19A	10,3	5,1	5,5	2,8
19F	8,8	9,8	7,5	4,0
23F	6,4	11,8	6,8	8,1
Muu	10,1	9,4	16,4	25,6

Allikas: Täiskasvanute ja laste puhul on kasutatud 2004.–2010. aasta Soome andmeid (23).

Lisatabel 4. Kõigil põhjustel pneumoonia esinemissagedus

Vanuserühm	Hospitaliseerimiste määr (100 000 kohta)	Suremuskordaja (%)	GP konsultatsioonide määr (100 000 kohta)
< 1 eluaasta	103	1,0	277,7
1 eluaasta	245	0,0	658,3
2 eluaastat	500	0,0	1344,7
3 eluaastat	485	0,0	1304,2
4 eluaastat	343	0,0	923,5
5–9 eluaastat	217	1,0	583,0
10–14 eluaastat	157	2,0	422,4
15–19 eluaastat	114	2,0	306,8
20–24 eluaastat	64	3,0	173,2
25–29 eluaastat	75	3,0	202,6
30–34 eluaastat	98	3,0	263,4
35–39 eluaastat	105	3,0	283,8
40–44 eluaastat	94	3,0	253,9
45–49 eluaastat	92	14,0	246,6
50–54 eluaastat	106	14,0	286,5
55–59 eluaastat	137	14,0	368,4
60–64 eluaastat	166	14,0	448,0
65–69 eluaastat	198	29,0	531,8
70–74 eluaastat	216	29,0	580,9
75–79 eluaastat	218	46,0	587,1
80–84 eluaastat	274	46,0	736,9
85–89 eluaastat	229	46,0	615,2
90+	229	46,0	615,2

GP – esmatasandi arst

Allikas: Aastatel 2012–2013 andmebaasis kõik RHK-10 järgsed pneumooniakoodid, sealhulgas J13 (Sp põhjustatud pneumoonia), J14 (*Haemophilus influenzae* põhjustatud pneumoonia), J15.9 (bakteriaalne pneumoonia, täpsustamata) ja J18.1 (lobaarne pneumoonia, täpsustamata), J18.8 (muu pneumoonia, tekitaja täpsustamata) ning J18.9 (pneumoonia, täpsustamata).

Kuna kohalikud andmed puuduvad, siis on eeldatud, et surmavusmäärad on samad mis Ühendkuningriigis (HES 2013–2014) (21).

Lisatabel 5. Ägeda keskkõrvapõletiku (AOM) ja tümpanostoomitoru paigaldamise (TTP) esinemissagedus

Vanuserühm	GP konsultatsioonide määr AOMi tõttu (episoodi 100 000 kohta)*	TTP protseduurid (100 000 kohta)
< 1 eluaasta	14 275	460
1 eluaasta	22 132	713
2 eluaastat	37 957	1223
3 eluaastat	36 629	1180
4 eluaastat	29 546	952
5–9 eluaastat	8915	287
10–14 eluaastat	1902	61
15–19 eluaastat	436	14
20–24 eluaastat	303	10
25–29 eluaastat	353	11
30–34 eluaastat	565	18
35–39 eluaastat	529	17
40–44 eluaastat	322	10
45–49 eluaastat	727	23
50–54 eluaastat	400	13
55–59 eluaastat	650	21
60–64 eluaastat	1038	33
65–69 eluaastat	1156	37
70–74 eluaastat	983	32
75–79 eluaastat	864	28
80–84 eluaastat	1002	32
85–89 eluaastat	1216	39
90+	1216	39

AOM – äge keskkõrvapõletik; GP – esmatasandi arst; TTP – tümpanostoomiotoru paigaldamine.

Allikas: Tümpnanostoomiotoru paigaldamise (TTP) andmeid Põhjamaade meditsiinistatistika komitee (NOMESCO) andmebaasis (2012–2013). Hospitaliseeritud ja ambulatoorsete patsientide suhe põhineb Juusi jt (2012) andmetel (11).

Lisatabel 6a. Mudeli sisendandmed: kasu väärtused

Normatiivsed kasude väärtused	
Vanuserühm	Kasu väärtus tervetel indiviididel
< 16 eluaastat	0,91
16–24 eluaastat	0,91
25–34 eluaastat	0,91
35–44 eluaastat	0,88
45–54 eluaastat	0,85
55–64 eluaastat	0,79
65–74 eluaastat	0,78
≥ 75 eluaastat	0,73

Allikas: Inglismaa terviseküsitlus, 1996 (44)

Lisatabel 6b. Mudeli sisendandmed: kahju väärtused

		Haigusest tingitud kahju väärtus	Viited
Lühiajalised kahjud episoodi kohta	Meningiit (haiglaravi)	0,023	Bennett jt (2000) (45), meningiit koos taastumisega
	Bakterieemia (haiglaravi)	0,008	Bennett jt (2000) (45), hospitaliseerimine
	Bakterieemia (ambulatoorne ravi)	0,008	Eeldatud, et see on sama, kui haiglaravi vajanud bakterieemia korral
	Pneumoonia (haiglaravi)	0,008	Eeldatud, et see on sama, kui haiglaravi vajanud bakterieemia korral
	Pneumoonia (ambulatoorne ravi)	0,006	Bennett jt (2000) (45), piirdunud infektsioon
	AOM (ambulatoorne ravi)	0,005	Oh jt (1996) (48)
	TPP AOMi tõttu	0,005	Eeldatud, et see on sama, kui ägeda keskkõrvapõletiku korral
Pikaajalised kahjud aasta kohta	Meningiidi neuroloogiline järelhaigus	0,400	Morrow (2007) (47)
	Meningiidist tingitud kuulmise halvenemine	0,200	Morrow (2007) (47) ja Cheng (1999) (46) (eeldab teo implantaati)

AOM – äge keskkõrvapõletik; TPP – tümpanostoomiatoru paigaldamine

Lisatabel 7. Otsesed ravikulud

Haiguse tulemid	Lapsed (vanus < 16 eluaastat)	Täiskasvanud (vanus ≥ 16 eluaastat)
Ägeda episoodi keskmine kulu (eurodes)		
Meningiit – esimene aasta	1158	1924
Bakterieemia – haiglaravi	2637	2345
Bakterieemia – ambulatoorne ravi	1156	18
Pneumoonia – haiglaravi	448	1603
Pneumoonia – ambulatoorne ravi	17	36
TPP AOMi tõttu	322	549
GP konsultatsioon AOMi tõttu	11	20
Pikaajalise järelhaiguse aastane kulu (eurodes)		
Neuroloogiline järelhaigus	7949	308
Kuulmise halvenemine	612	612

AOM – äge keskkõrvapõletik; GP – esmatasandi arst; TPP – tümpanostoomiatoru paigaldamine

Allikas: Eesti Haigekassa

Lisatabel 8. Patsientide ja vanemate keskmine kaotatud tööaeg

Haiguse tulemid	Keskmine kaotatud tööaeg päevades		
	Patsiendid	Vanemad	Viide/eeldus
Meningiit – esimene aasta (akuutne episood)	18,2	18,2	HES 2013–14 (esmased diagnoosid), keskmine LOS esmase RHK-10 diagnoosi koodi G00.1 (pneumokokiline meningiit) korral (21)
Bakterieemia – haiglaravi	10,7	10,7	HES 2013–14 (esmased diagnoosid), keskmine LOS esmase RHK-10 diagnoosi koodi A40.3 (<i>Streptococcus pneumoniae</i> põhjustatud sepsis) korral (21)
Bakterieemia – ambulatoorne ravi	5,4	5,4	Eelduse kohaselt 50% haiglaravi kestusest
Pneumoonia – haiglaravi	10,3	10,3	HES 2013–14 (esmased diagnoosid), pneumooniate kaalutud keskmine (21)
Pneumoonia – ambulatoorne ravi	5,2	5,2	Eelduse kohaselt 50% haiglaravi kestusest
TPP AOMi tõttu	0,9	0,9	HES 2013–14 (põhilised protseduurid), keskmine LOS protseduuri RHK-10 koodi D15.1 korral (50)
GP konsultatsioon AOMi tõttu	0,0	0,0	Eeldus
AOMi tüsistused	0,0	0,0	Eeldus
Meningiidi järelhaigus	20,0 (aastas)	20,0 (aastas)	Eeldus
Bakterieemia järelhaigus	20,0 (aastas)	20,0 (aastas)	Eeldus
AOMi järelhaigus	20,0 (aastas)	20,0 (aastas)	Eeldus

Vanemate puhul on töölt eemalolekut eeldatud < 16-aastaste laste korral. Eeldasime väga konservatiivselt, et vanemate ja patsientide töölt puudunud aeg perearsti visiidi tõttu on 0. Mudel ei arvesta emapuhkuse tõttu hooldus- või haigushüvitisi vanematele, kelle laps on alla 1,5 aastat vana.

Lisaks meditsiinilistele kuludele katavad Eesti Haigekassa ka hooldus- ja haigushüvitiste kulu. Seetõttu on haigus- ja hooldushüvitisi käsitletud otseste kulude alatüübina.

AOM – äge keskkõrvapõletik; LOS – töölt eemaloleku kestus; GP – esmatasandi arst; HES – haiglaepisoodide statistika; TTP – tümpanostoomiatoru paigaldamine, RHK-10 – rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni 10. versioon.

Lisatabel 9. Keskmine aastapalk

Vanuserühm (aastates)	Aastapalk (eurodes)*
< 16 eluaastat	0
16–17 eluaastat	7287
18–21 eluaastat	7287
22–24 eluaastat	7287
25–29 eluaastat	12 085
30–34 eluaastat	12 085
35–39 eluaastat	12 085
40–49 eluaastat	12 085
50–59 eluaastat	9982
60–64 eluaastat	9982
65–74 eluaastat	7821
75+ eluaastat	7821

* Mediaanpalk

Mudel eeldab, et 75aastastel ja vanematel inimestel on hõivatuse määr 0%. Haige lapsega vanemate puhul on välja arvatud keskmine aastapalk, eeldades, et alla 16aastase lapsega vanem on ise vanusevahemikus 18–49 eluaastat; samuti võeti arvesse vastava vanuserühma suhtelist suurust.

Allikas: Eesti statistika, keskmine kuu brutosissetulek töötaja ja brutosissetuleku saajate kohta piirkonna/administratiivse üksuse, soo ja vanuserühma kaupa (54).