

Tartu Ülikool, tervishoiu instituut



Terviseinfo
analüüsigrupp

Riskirühmade gripivastase vaktsineerimise kulutõhusus

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH12

Tartu 2014

Tartu Ülikool, tervishoiu instituut

Riskirühmade gripivastase vaktsineerimise kulutõhusus

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH12

Tartu 2014

Käesoleva raporti on koostanud:

Triin Võrno, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi analüütik
Matti Maimets, Tartu Ülikooli sisekliiniku infektsioonhaiguste dotsent
Katrín Lutsar, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi analüütik
Rainer Reile, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi projektijuht
Karmen Stimmer, Tartu Ülikooli arstiteaduse üliõpilane
Martin Reim, Tartu Ülikooli arstiteaduse üliõpilane
Raul-Allan Kiivet, Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse professor

Keeletoimetaja – Anni Jürine

Kujundus ja küljendus – Margus Sarapuu

Viide raportile:

Võrno T, Maimets M, Lutsar K, Reile R, Stimmer K, Reim M, Kiivet R-A. Riskirühmade gripivastase vaksineerimise kulutõhusus Eestis. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2014.

Kolorektaalvähi sõeluuringu kulutõhusus:
ISBN 978-9985-4-0849-0 (trükis)
ISBN 978-9985-4-0850-6 (pdf)

Käesolev raport on koostatud tervishoiuteaduste võimekuse edendamise programmi TerVE tegevuse 4 „Tervisetehnoloogiate hindamine“ raames Euroopa Liidu toel.



TerVE



Sisukord

Lühendid ja mõisted	2
Kokkuvõte.....	3
1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused.....	6
2. Metoodika.....	7
3. Gripp	12
3.1. Haigustekitaja ja selle levik.....	12
3.2. Haiguse kirjeldus ja gripi tüsistused.....	12
3.3. Gripi epidemioloogia maailmas ja pandeemiad.....	14
3.4. Gripi riskirühmad.....	16
3.5. Gripist tingitud haiguskoormus Eestis.....	16
3.6. Gripi ennetamine ja ravi (v.a vaktsiinid).....	18
4. Gripivastased vaktsiinid	20
4.1. Vaktsiinid, näidustused ja manustamine	20
4.2. Vaktsiinide efektiivsuse tõendamise kriteeriumid	22
4.3. Rahvusvahelised vaksineerimissoovitused	23
4.4. Gripivastaste vaktsiinide kasutamine Euroopas ja Eestis	24
4.5. Vaksineerimise riiklikud programmid (Soome, Holland, Austraalia).....	26
5. Gripivaktsiinide efektiivsus ja ohutus	28
5.1. Efektiivsus lastel	28
5.2. Efektiivsus vanemaealistel	31
5.3. Efektiivsus rasedatel.....	32
5.4. Vaktsiinide efektiivsus kaasuvate või krooniliste haigustega patsientidel	34
5.5. Vaktsiinide ohutus.....	36
5.6. Kokkuvõte gripivaktsiinide efektiivsusest ja ohutusest.....	38
6. Gripivastase vaksineerimise kulutõhusus.....	40
6.1. Kulutõhusus lastel.....	40
6.2. Kulutõhusus vanemaealistel.....	42
6.3. Kulutõhusus rasedatel	43
6.4. Kulutõhusus kroonilistel haigetel.....	45
6.5. Kokkuvõte gripivaktsiinide kulutõhususest.....	45
7. Kulutõhususe arvutamise metoodika.....	47
7.1. Mudeli kirjeldus	47
7.2. Mudeli sisendid.....	48
8. Kulutõhususe modelleerimise tulemused	55
8.1. Baasstsenaarium	55
8.2. Tundlikkuse analüüs	58
8.3. Kokkuvõte tulemustest.....	62
9. Eelarve mõju analüüs.....	64
9.1. Eeldused ja sisendid	64
9.2. Vaksineerimisprogrammi kulu	65
9.3. Gripi ja gripitüsistuste ravikulu	66
9.4. Eelarve mõju analüüsi kokkuvõte	67
10. Järeldused	68
11. Ettepanekud	72
Kasutatud kirjandus.....	74
Lisa 1. Lähteülesanne	80
Lisa 2. Kirjanduse otsingu metoodika.....	83
Lisa 3. Hooajal 2013/2014 Eestis müügiks registreeritud gripivastased inaktiveeritud vaktsiinid ...	86
Lisa 4. Markovi mudel (joonis programmist TreeAge Pro 2011)	88
Lisa 5. Markovi mudelis kasutatud sisendid	89
Lisa 6. Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientide vaksineerimise kulud ja kulutõhusus.....	91

Lühendid ja mõisted

- CI** – ingl *confidence interval*, usaldusvahemik; teatud meetodiga valimi põhjal hinnatud arvuvahemik; kui hinnata sama meetodiga 95% usaldusvahemikku paljude valimite põhjal, siis 95% neist usaldusvahemikest sisaldab üldkogumit iseloomustavat näitajat
- ICER** – ingl *incremental cost-effectiveness ratio*, täiendkulu tõhususe määr; suhtarv, mis näitab tervisetehnoloogia rakendamise täiendavat kulu ühe tulemi ühiku kohta võrreldes alternatiivse tervisetehnoloogiaga (nt kulu QALY või ära hoitud infektsiooni kohta). Uue tervisetehnoloogia ja alternatiivse tervisetehnoloogia kulu vahe jagatud tulemite vahega
- ILI** – ingl *influenza-like-illness*, gripitaoline haigusjuht
- LAIV** – ingl *live attenuated influenza vaccine*, elus nõrgestatud vaktsiin; elusvaktsiin sisaldab elusaid nõrgestatud mikroorganisme, mis ei ole võimelised põhjustama haigust, vaid kujundavad nakkushaiguse eest kaitsva immuunsuse
- LYG** – ingl *life year gained*, lisandunud eluaasta; mingi sekkumise tulemusena ära hoitud suremuse arvelt võidetud eluaastate arv võrreldes alternatiivse sekkumisega [(oodatav eluiga miinus vanus surma hetkel ravimiga A) miinus (oodatav eluiga miinus vanus surma hetkel ravimiga B)]
- QALY** – ingl *quality adjusted life year*, kvaliteetne eluaasta; tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii inimese elatud eluaastad kui ka nende aastate jooksul kogetud elukvaliteedi. Aastast elukvaliteeti hinnatakse skaalal 0–1, kus 1 vastab optimaalsele tervisele ning 0 surmale
- TIV** – ingl *trivalent inactivated influenza vaccine*, trivalentne inaktiveeritud vaktsiin; inaktiveeritud vaktsiin sisaldab surmatud haigustekitajaid, mis ei ole võimelised põhjustama haigust, vaid kujundavad nakkushaiguse eest kaitsva immuunsuse
- TTH** – tervisetehnoloogiate hindamine; protsess, mis võtab süstemaatilisel, läbipaistaval, erapooletul ja üldistaval viisil kokku teabe tervisetehnoloogia kasutamise seotud meditsiiniliste, sotsiaalsete, majanduslike ja eetiliste küsimuste kohta, pakkumaks teavet ohutu ja tõhusa tervishoiupoliitika väljatöötamiseks
- Epidemia** – haiguse, tervisehäire, -käitumise või muu tervise seotud sündmuse tavapärasest sagedam esinemine rahvastikus või piirkonnas
- Pandeemia** – väga laia, riigipiire ületava levikuga nakkushaiguse äkiline puhang

Kokkuvõte

Gripp on hingamisteede viiruslik nakkushaigus, mis levib hooajaliste puhangutena kogu maailmas. Grippi haigestub igal aastal hinnanguliselt 5–10% täiskasvanutest ja 20–30% lastest [1]. Gripp võib kulgeda erineva raskusastmega, tüsistuste tekke risk on suurem lastel, rasedatel ning 65-aastastel ja vanematel inimestel, samuti krooniliste haiguste (kopsuhaigused, kopsupaisuga kulgevad südamehaigused, neeruhaigused, immuunpuudulikkus) esinemise korral. Gripihooaegadel 2010/2011–2012/2013 haigestus Terviseameti hinnangul Eestis 50 000 – 90 000 inimest ning gripi tõttu suri igal hooajal 4–10 inimest.

Rahvatervishoiu vaatenurgast on haigestumise vältimiseks oluliseks sekkumiseks gripivastane vaktsineerimine. WHO, CDC ja ECDC gripivastase vaktsineerimise soovitusel määratlevad sihtrühmi kas vanuse järgi (vanemaealised ja väikelapsed), elu- ja töökorralduse alusel (hooldekodude elanikud ja personal, tervishoiutöötajad) või suurenenud riski tõttu tüsistuste tekkeks (immuunpuudulikkusega ja krooniliste haigustega isikud). Müügiks on litsentseeritud lihasesiseselt manustatavad inaktiveeritud vaktsiinid ning inhaleeritavad elusvaktsiinid. Gripiviiruste muutlikkuse tõttu korrigeeritakse vaktsiinide koostist igal aastal vastavalt WHO soovistele. Vaktsineerimist tuleb igal aastal korrata.

Raporti eesmärgiks on hinnata gripivastase vaktsineerimise mõju rahva tervisele ja sellega seotud tervishoiukulud ning hinnata gripitüsistuste ravi ja gripivastase vaktsineerimise kulutõhusust ja maksumust Eestis. Teaduskirjanduse analüüsi tulemusel selgus, et krooniliste ja/või kaasuvate haigustega patsientide selektiivse gripivastase vaktsineerimise efektiivsuse kohta ei ole piisavat tõendust. Samuti pole diagnoosipõhine sihtrühmade määramine vaktsineerimise praktiliseks korraldamiseks teostatav, kuna vastavate registrite puudumise tõttu ei saa sihtrühma identifitseerida. Samuti ei saa rakendada vaktsineerimise tsentraalset riiklikku korraldust ega sihtrühmade aktiivset kutsumist.

Käesoleva analüüsi tarvis on lähtutud rahvastikupõhisest sihtrühma määramisest, käsitledes gripitüsistuste riskirühmadena: a) kuni 2-aastaseid väikelapsi ning b) 65-aastaseid ja vanemaid täiskasvanuid. Gripivastase vaktsineerimise kliinilise efektiivsuse, ohutuse ning kulutõhususe hindamiseks koostatud teaduskirjanduse ülevaated kaasavad peale väikelaste ja vanemaealiste ka rasedaid ja krooniliste haigustega patsiente. Teaduskirjanduse ning Eesti ravipraktikast lähtuvate sisendandmete põhjal modelleeriti väikelaste (0,5–2 a ja 0,5–5 a vanuserühmad) ja vanemaealiste gripivastase vaktsineerimise kulutõhusust Eestis ja koostati eelarve mõju

analüüs. Peale selle on krooniliste haigustega patsientide sihtrühma näitena esitatud lihtsustatud analüüs kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientide vaktsineerimise kulutõhususe ja eelarve mõju kohta (vt Lisa 6).

Ülevaatesse kaasatud meta-analüüside ja süstemaatiliste ülevaadete põhjal varieerus gripivaktsiinide keskmine efektiivsus gripi või gripilaadsete haiguste ennetamisel lastel vahemikus 33–83% ja vanemaealistel 43–58%. Elusvaktsiinid on lastel kolmandiku võrra efektiivsemad kui inaktiveeritud vaktsiinid. Süstemaatiliste ülevaadete ja meta-analüüside põhjal on tõendus gripivastase vaktsineerimise efektiivsuse osas rasedatel ja kaasuvate ning krooniliste haigustega patsientidel uuringute vähesuse ja heterogeensuse tõttu ebapiisav.

Efektiivsuse tõenduse variatiivsus on seletatav haiguse olemusega. Hooaegadel, mil gripi levimus on väike, ei vähenda vaktsineerimine oluliselt haigestumust. Samuti ei ole vaktsineerimine efektiivne juhul, kui gripiviirused vaktsiinis ei vasta hooaegse gripipuhangu põhjustanud tüvedega; gripilaadseid haigusnähte võivad põhjustada ka teised respiratoorsed viirused. Üldiselt talutakse gripivastast vaktsineerimist hästi – vaktsineerimisega võivad kaasneda kergemad kõrvaltoimed, mis mööduvad kiiresti.

Riskirühmade gripivastase vaktsineerimise kulutõhusust võrreldes mitte-vaktsineerimisega on perioodil 2004–2013 hinnatud 14 uuringus. Vaktsineerimise täiendkulu tõhususe määr oli uuringutes mõjutatud eelkõige haigestumise ja hospitaliseerimise osakaaludest, vaktsiini efektiivsusest ja hinnast ning kasutatud analüüsiperspektiivist. 4 uuringus, mis kajastasid vanemaealiste gripivastase vaktsineerimise kulutõhusust, hinnati vaktsineerimist kulutõhusaks. 5 uuringut rasedate vaktsineerimise kulutõhususe kohta ja 4 uuringut laste vaktsineerimise kohta näitasid soodsamaid kulutõhususe väärtusi suure haigestumuse korral ja lastel kõige nooremates vanuserühmades.

Gripivastase vaktsineerimise kulutõhususe hindamiseks Eestis koostasid siinse raporti autorid Markovi simulatsioonimudeli. Mudeli baasstsenaariumis hinnati 6–23-kuuliste laste (kohort 22 500) ning 65-aastaste ja vanemate (kohort 240 000) iga-aastase riiklikult korraldatud vaktsineerimise tervisetulemeid ja kulu võrrelduna praeguse olukorraga, modelleerides gripi haigusjuhtude koguarvu, kulusid ning elukvaliteedi muutust.

Riikliku vaktsineerimisprogrammi rakendamise korral oleks võimalik vältida väikelaste kohordis kuni 15% ja vanemaealistel kuni 25% gripiga seotud haigusjuhtudest, millega võidetakse vastavalt 4 ja 50 QALYt kohordi kohta. Sellised tule-

mused eeldavad väikelaste 30% ja vanemaealiste 50% hõlmatust, mis on teaduskirjanduse järgi vaktsineerimisprogrammides saavutatav.

Baasstsenaariumi puhul kujuneb riikliku vaktsineerimisprogrammi rakendamisel väikelastel lisanduva kvaliteetse eluaasta maksumuseks 15 107 eurot ning vanemaealiste vaktsineerimisel 11 819 eurot. Tundlikkuse analüüsis jääb väikelaste vaktsineerimisel ICER vahemikku 8351 – 38 109 eurot lisanduva QALY kohta, vanemaealistel vastavalt 5177 – 28 424 eurot QALY kohta. Täiendkulu tõhususe määra mõjutavad eelkõige vaktsiini efektiivsus ning gripile ja gripitüsistustele omistatud elukvaliteedi hinnangud.

Eelarve mõju analüüsis hinnati alla 2-aastaste laste, kuni 5-aastaste laste ning 65-aastaste ja vanemate gripivastase vaktsineerimise mõju riigieelarvele. Nii väikelaste kui ka üle 65-aastaste vaktsineerimine vähendaks gripi ja gripitüsistuste raviga seotud kulusid Eesti Haigekassale. Vaktsineerimisprogrammi prognoositav maksumus aastas koos kampaaniakuludega on alla 2-aastaste laste vaktsineerimisel 77 500 eurot, alla 5-aastaste laste vaktsineerimisel 212 500 eurot ja vanemaealiste vaktsineerimise korral 1 210 000 eurot.

Haiguspõhiste gripi riskirühmade kohta koostati lihtsustatud kulutõhususe ja eelarve mõju analüüs kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientide näitel. Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientide kohordi (n = 40 000) gripivastase vaktsineerimise täiendkulu tõhususe määr on sõltuvalt sisendandmetest (sihtrühma selektsiooni ja kutsumise kulu, hõlmatust) 14 691 – 31 640 eurot QALY kohta. KOKi näitel on haiguspõhiste riskirühmade vaktsineerimise täiendkulu tõhususe määr mõnevõrra kõrgem kui vanemaealiste sihtrühma vaktsineerimisel. KOKi haigete gripivastane vaktsineerimine maksaks hinnanguliselt 1 050 000 eurot, millest suurema osa moodustab patsientide kaasamise kulu.

Praegu vaktsineerib Eestis ennast gripi vastu ainult 1–2% elanikest, mistõttu enne riiklike vaktsineerimisprogrammide käivitamist tuleb massilise teavituse ja koolitustega ületada Eesti elanike ja tervishoiutöötajate skepsis gripivastase vaktsineerimise suhtes. Kui on saavutatud murrang üldises suhtumises, võiks järgmise sammuna käivitada kõigi 65-aastaste ja vanemate isikute vaktsineerimise riikliku programmina, sest suurim haiguskoormus gripi tüsistuste tõttu on vanemaealiste seas. Kolmandaks võiks kaaluda väikelaste vaktsineerimist, sest väikelaste vaktsineerimise abil saab vähendada kontaktsete ja riskirühma kuuluvate isikute haigestumist. Haiguspõhiste riskirühmade vaktsineerimisprogrammi käivitamine nõuab ettevalmistusteks ja läbiviimiseks enim aega ja ressursse.

1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused

Käesoleva analüüsi eesmärgiks on hinnata gripivastase vaksineerimise mõju rahva tervisele ja sellega seotud tervishoiukulud ning gripitüsistuste ravi ja gripivastase vaksineerimise kulutõhusust ja maksumust Eestis.

Analüüsi ülesehituse ja probleemipüstituse aluseks on raporti lähteülesanne (vt Lisa 1). Esmase teaduskirjanduse ülevaate põhjal selgus, et gripivastase vaksineerimise efektiivsus ja kulutõhusus ei ole piisavalt tõendatud kroonilisi hingamisteede haigusi ja südamepuudulikkusega või immuunpuudulikkusega kulgevaid haigusi põdevate isikute puhul.

Uurimisküsimuste operatsionaliseerimiseks tuli kitsendada lähteülesande sihtrühmade määratlusi. Käesolev raport lähtub rahvastikupõhisest sihtrühma käsitlusest, defineerides gripitüsistuste riskirühmadena: a) kuni 2-aastased väikelapsed ning b) 65-aastased ja vanemad täiskasvanud. Kasutatud määratlus on kooskõlas teaduskirjandusega (vt ptk 3.4 ja ptk 4.3).

Eesmärgist lähtuvalt on püstitatud järgmised uurimisküsimused:

1. Kui suur on gripist tingitud haiguskoormus, sh gripi raskete tüsistuste esinemine erinevates riskirühmades, ja suuremus gripi tüsistustesse?
2. Milline on tõendusmaterjal gripivaktsiinide kliinilise efektiivsuse ja ohutuse kohta?
3. Milline on tõendusmaterjal riskirühmade gripivastase vaksineerimise kulutõhususe kohta võrreldes mittevaksineerimisega?
4. Milline on riskirühmade gripivastase vaksineerimise kulutõhusus Eestis?
5. Millised on gripitüsistuste ravi ja gripivastase vaksineerimise kulud?

2. Metoodika

Taust

Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH; ingl *health technology assessment, HTA*) eesmärk on toetada põhjendatud otsuste tegemist, et viia ellu ohutut ja efektiivset tervisepoliitikat, mis oleks patsiendikeskne ja taotleks parimat väärtust ühiskonnale.

TTH väljundiks on raport, milles süstemaatilisel, läbipaistval ja erapooletul viisil sünteesitakse tõendusmaterjalne informatsioon tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta.

Analüüsi ülesehituse ja probleemipüstituse aluseks on raporti lähteülesanne (vt Lisa 1) ja selles sisalduv sihtrühma, sekkumise, võrdlusrühma ja tulemusnäitajate määratlus. Teaduskirjanduse põhjal antakse ülevaade gripivaktsiinide kliinilisest efektiivsusest ja ohutusest ning kirjeldatakse gripist tingitud haiguskoormust. Riskirühmade gripivastase vaksineerimise kulutõhusust ja kulud Eestis analüüsitakse avaldatud kulutõhususe artiklite ning Eesti tegelikust ravipraktikast lähtuvate sisendandmete põhjal.

Krooniliste ja/või kaasuvate haigustega patsientide gripivastase vaksineerimise efektiivsuse alast tõendust käsitletakse teaduskirjanduse ülevaates. Lihtsustatud kulutõhususe ja eelarvemõju arvutused kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientide näitel esitatakse raporti lisas (vt Lisa 6).

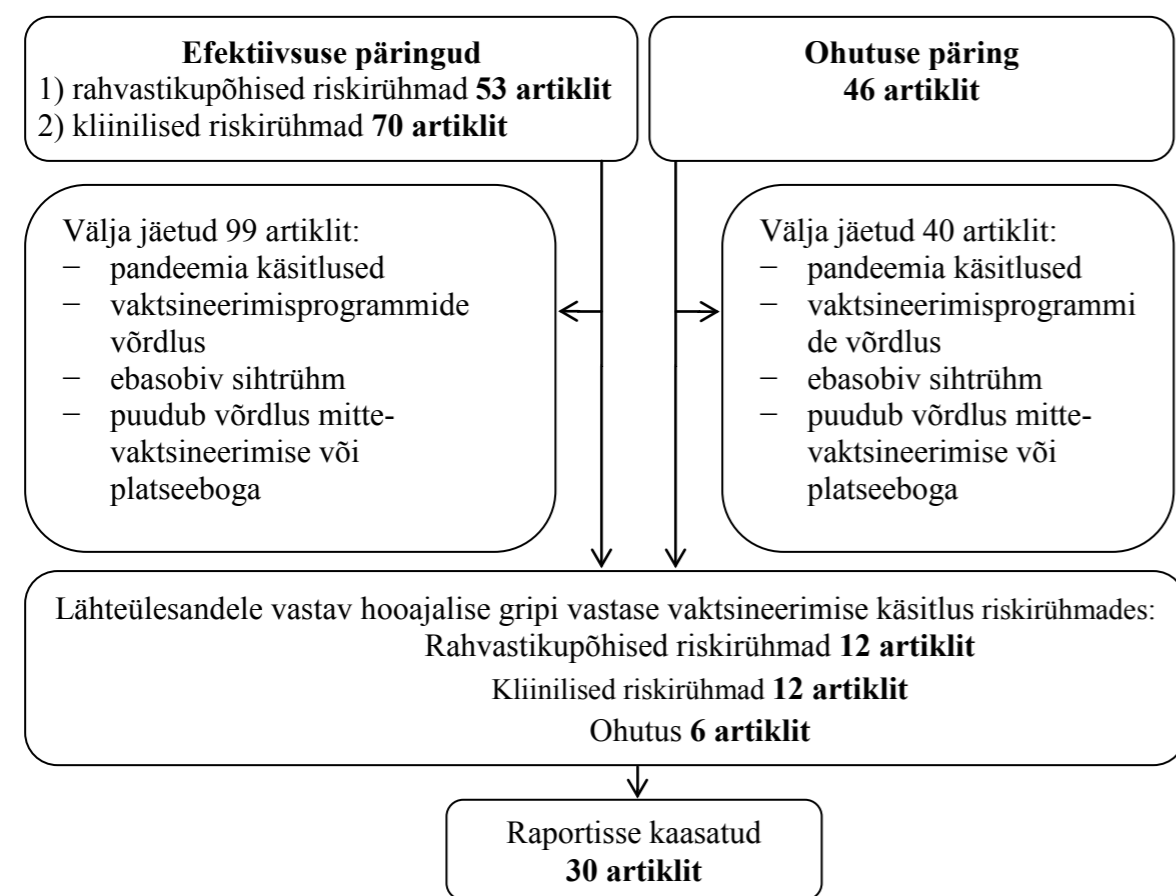
Efektiivsuse ja ohutuse uuringute otsingu metoodika

Süstemaatiline otsing teadusartiklite andmebaasist PubMed (vt Lisa 2) viidi läbi aprillis ja juunis 2014.

Esmane päring hooajalise gripi vastase vaksineerimise efektiivsuse kohta andis 3804 tulemust. Otsingut piirati, kaasates vaid ingliskeelsed meta-analüüsid, mis ilmusid ajavahemikus 2004–2014. Seejärel töötati läbi otsinguga leitud 53 allika lühikokkuvõttes või täistekst. Kaasati allikad, milles võrreldi vaktsiini efektiivsust erinevates rahvastikupõhistes riskirühmades (lapsed, rasedad ning 65-aastased ja vanemad). Selle tulemusena valiti välja 11 uuringut, millest 10 kirjeldasid vaksineerimise efektiivsust lastel või vanemaealistel. Ühes tervete täiskasvanute vaksineerimise efektiivsust hindavas meta-analüüsis käsitleti ka rasedaid. Lisapäring

vaktsineerimise efektiivsuse kohta rasedatel (piiratuna 2004.–2014. a ilmunud ingliskeelsete süstemaatiliste ülevaadetega) andis 8 tulemust, millest 1 käsitles vaktsineerimise efektiivsust rasedatel. Rahvastikupõhiste riskirühmade kohta kaasati analüüsi kokku 12 süstemaatilist ülevaadet ja/või meta-analüüsi.

Andmebaasis PubMed andis päring hooajalise gripi vastase vaktsineerimise efektiivsuse kohta kroonilistel haigetel ja/või kaasuvate haigustega inimestel (vt Lisa 2) 1440 vastet. Piiratud otsing 2004.–2014. a ilmunud ingliskeelsete süstemaatiliste ülevaadete ja meta-analüüside hulgast andis 70 vastet. Sisukokkuvõtete läbivaatamisel jäeti kõrvale 61 allikat, mis ei olnud uurimisküsimusest tulenevalt relevant- sed (vananenud allikas, pandeemilise gripi käsitus, vaktsineerimisprogrammide võrdlus, sihtrühmaks terved lapsed ja täiskasvanud, puudub võrdlus mittevaktsi- neerimise või platseeboga või muud põhjused). Lisaotsing Cochrane'i süstemaati- liste ülevaadete andmebaasis lisas 3 allikat. Kokku kaasati 12 allikat.



Joonis 1. Efektiivsuse ja ohutuse ülevaatesse kaasatud artiklite selekteerimine

Kuna enamikes efektiivsuse uuringutes ei kajastatud gripivastase vaktsineerimise ohutust, viidi täiendav ohutuse uuringutele suunatud otsing läbi 2014. a aprillis.

Otsing andmebaasis PubMed andis 6458 vastet. Analüüsi kaasati ingliskeelsed meta-analüüsid, mis olid ilmunud ajavahemikus 2004–2014. Seejärel töötati läbi saadud 46 tulemuse lühikokkuvõtte või täistekst. Allikate valiku lisakriteeriumiks seati võrdlus mittevaktsineerimise või platseeboga, et hinnata vaktsiini ohutust ja kõrvaltoimete esinemist. Kirjeldatud otsinguga selekteeriti välja 6 uuringut.

Seega teaduskirjanduse otsingul kaasati käesolevasse raportisse 12 uuringut, mis kirjeldasid gripivastase vaktsiini efektiivsust erinevates rahvastikupõhistes vanuserühmades, ja 12 uuringut, mis käsitlesid gripivastase vaktsiini efektiivsust krooniliste või kaasuvate haigustega patsientidel. Raportisse kaasati ka 6 gripivas- tase vaktsiini ohutust ja kõrvaltoimeid kirjeldavat uuringut. Raportisse kaasatud artiklite seleksiooni protsessi kirjeldab joonis 1.

Kulutõhususe uuringute otsingu meetodika

Kulutõhususe uuringute otsing andmebaasis PubMed (vt Lisa 2) viidi läbi 2013. a detsembris. Esmase otsingu tulemusel leiti 244 allikat. Nendest 97 olid kas ilmunud enne 2004. aastat või kirjutatud muus võõrkeeles. Ülejäänud 147 allikast kaasati lühikokkuvõtte alusel 17 allikat, mis võrdlesid hooajalise gripi vastast vaktsinee- rimist mittevaktsineerimise või platseeboga rahvastikupõhistes riskirühmades (lapsed, rasedad ning 65-aastased ja vanemad).

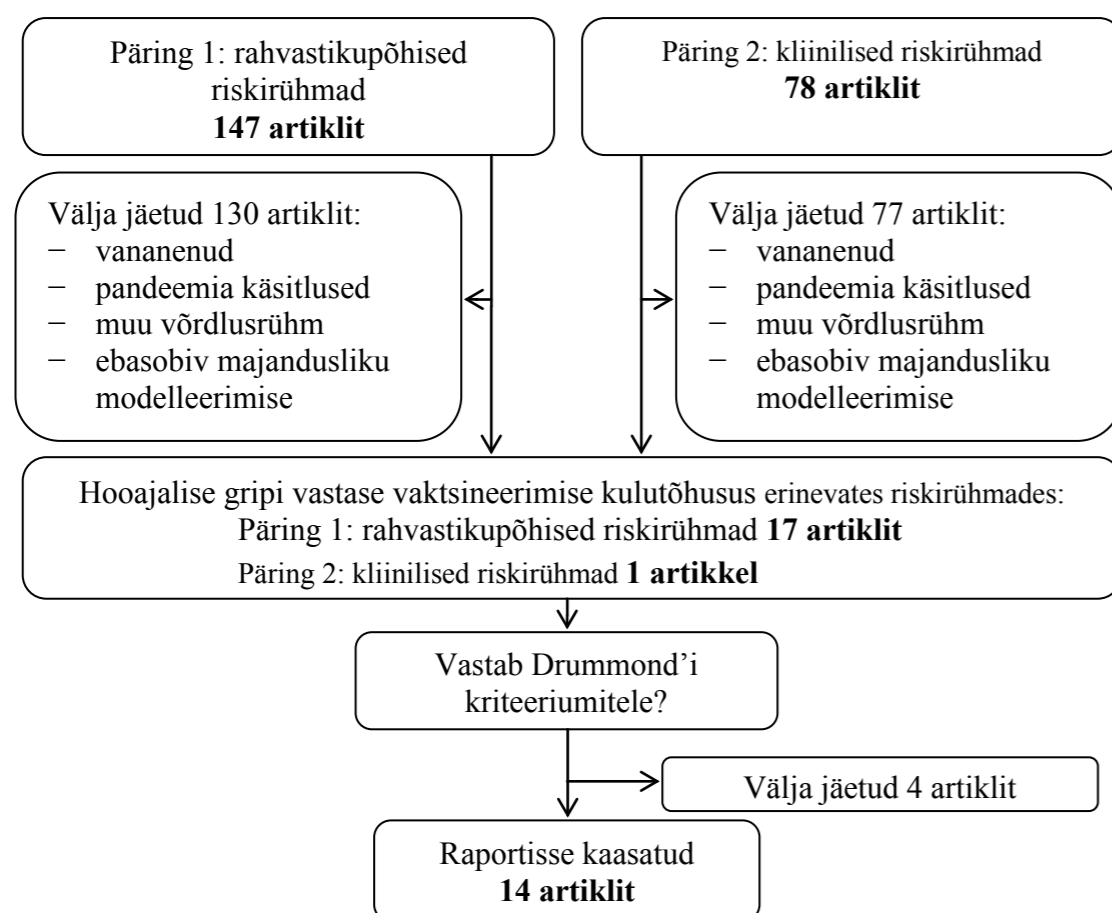
Lisaks otsiti sobivaid kulutõhususe raporteid Suurbritannia riikliku tervishoiutee- nistuse NHSi Centre for Reviews and Disseminations raportite andmebaasist. Päringu välju piiramata otsiti andmebaasist vasteid märksõnaga „*influenza*“, pub- likatsiooni liigiks määrati „*HTA Published*“. TTH raportite andmebaasi otsing andis kokku 75 vastet, millest korduvaid oli üks. Vaid ühes leitud ingliskeelses täistekstiga raportis võrreldi vaktsineerimist mittevaktsineerimisega ning oli leitud täiendkulu tõhususe määr (ICER). Selle raporti tulemused on avaldatud ka PubMedi andmebaasist leitud kulutõhususe artiklis.

PubMed andmebaasis tehti 2014. a juunis täiendav otsing (vt Lisa 2) hooajalise gripi vastase vaktsineerimise kulutõhususe kohta kroonilistel haigetel ja/või kaasu- vate haigustega patsientidel. Päringuga saadi 123 vastet, millest ingliskeelseid ajavahemikus 2004–2013 ilmunud artikleid oli 78. Nendest jäi lühikokkuvõtete läbivaatamisel kõrvale 77 mitterelevantset allikat (pandeemilise gripi käsitus, epidemioloogiline modelleerimine, sihtrühmaks terved lapsed ja täiskasvanud, muud põhjused). Valikukriteeriumitele vastas ja raportisse kaasati 1 artikkel klii- niliste riskirühmade kohta.

Täisteksti läbivaatusel hinnati uuringuid Drummondi [2] kriteeriumite alusel:

- 1) kas uurimisküsimus oli selgelt ja üheselt määratletud?
- 2) kas võrreldavad alternatiivsed interventsioonid olid selgelt välja toodud?
- 3) kas erinevate interventsioonide kliiniline efektiivsus oli kirjeldatud?
- 4) kas kõikide alternatiivide kulud ja väljundid olid identifitseeritud?
- 5) kas kulud ja väljundeid mõõdeti sobilikes ühikutes?
- 6) kas kulud ja väljundid olid hinnatud usaldusväärselt?
- 7) kas kulude ja väljundite hindamisel oli kasutatud diskonteerimist?
- 8) kas oli leitud täiendkulu tõhususe määr?
- 9) kas oli tehtud tundlikkuse analüüs?
- 10) kas uuringu tulemused ja järeldused vastasid püstitatud uurimiseesmärgile?

Siinsesse raportisse kaasamise seisukohalt ei olnud diskonteerimine nõutav, sest paljudes artiklites olid gripi hooajalisuse tõttu vaadatud ühte aastat ja seega pole diskonteerimine vajalik.



Joonis 2. Kulutõhususe ülevaatesse kaasatud artiklite selekteerimine

Teaduskirjanduse otsingul leiti 13 uuringut, mis kirjeldasid gripivastase vaktsiini kulutõhusust erinevates rahvastikupõhistes vanuserühmades (4 kirjeldasid vaktsineerimist lastel, 4 65-aastastel ja vanematel ning 5 rasedatel), ja 1 uuring, mis käsitles krooniliste või kaasuvate haigustega patsiente. Kaasatud artiklite selektiooni protsessi kirjeldab joonis 2.

Kulutõhususe hindamise metoodika kirjeldus

Kulutõhususe analüüsi aluseks on võimalike kliiniliselt oluliste terviseseisundite, nende vaheliste üleminekutõenäosuste, kliiniliselt olulise ajahorisondi, vaatlusaluse perspektiivi ning seisunditega kaasnevate kulude ja kasulikkuse kindlaks määramine ning vajalike eelduste püstitamine.

Kulude ja tervisetulemite leidmisel on võimalik võtta aluseks erinevad lähtekohad. Seega on oluline määratleda, kelle seisukohalt võimalike tulemusi ja kulud vaadeldakse ning millist tervishoiu tasandit saadud tulemused puudutavad. Käesolevas analüüsis lähtutakse Eesti Haigekassa, Eesti Sotsiaalministeeriumi ja patsiendi perspektiivist. Analüüsis käsitletakse vaid otseseid gripi ning selle tüsistuste raviga seotud kulud ja tervisega seotud elukvaliteeti. Elu pikkust ja kvaliteeti hinnatakse siinses analüüsis kvaliteetsetes eluaastates.

Riskirühmade hooajalise gripivastase vaktsineerimise kulutõhusust võrreldakse mittevaksineerimisega järgmisest aspektidest:

- ärahoitud haigusjuhud ja surmad;
- võidetud kvaliteetsed eluaastad (QALY);
- täiendkulu tõhususe määr (ICER).

Analüüsil kasutatud Markovi mudeli täpne kirjeldus koos sisendandmetega on esitatud peatükis 7.

3. Gripp

3.1. Haigustekitaja ja selle levik

Gripp (ingl *influenza*) on äge ülemiste hingamisteede nakkushaigus, mille tekitajateks on *Orthomyxoviridae* sugukonda kuuluvad inimese gripiviirused.

Tuntakse A-, B- ja C- gripiviirust ning vastavalt ka A-, B- ja C-grippi. C-gripiviirus on harva esinev ning seetõttu ei ole sellel gripi epidemioloogias olulist rolli. B-gripiviirust iseloomustab suhteliselt paikne levik – see ei põhjusta laialdasi gripiepidemiaid. Nii epidemioloogiliselt kui ka kliiniliselt on kõige ohtlikum A-gripiviirus. A-gripiviirus on põhjustanud ridamisi ülemaailmseid „gripikatastroofe” ehk pandeemiaid. A-gripiviiruseid eristatakse üksteisest viiruse pinnavalkude hemaglutiniini (H) ja neuraminidaasi (N) alusel. Kokku eristatakse 16 erinevat hemaglutiniini ja 9 neuraminidaasi. Igal aastal ringlevad pisut erinevad gripi vormid, seda arvestatakse ka gripivaktsiinide tootmisel. Kui muutused on suuremad, on oht gripi eriti laialdaseks levikuks, sest sel juhul puudub inimestel immuunsus uue gripi vormi suhtes täielikult.

3.2. Haiguse kirjeldus ja gripi tüsistused

Gripp on piisk- ja kontaktnakkus. Viirus levib tavaliselt aevastamisel või köhimisel, samuti viirusega saastunud käte vahendusel.

Gripiviirused põhjustavad ülemiste hingamisteede infektsiooni. Gripi sümptomiteks on palavik, kuiv köha või nohu ning üldnähud – halb enesetunne, peavalu, liigese- ja lihasevalu või iiveldus. [3] Ülemiste hingamisteede nakkushaigusi põhjustavad ka teised, peamiselt viiruslikud tekitajad, mille eristamine gripist on võimatu ilma nukleiinhapete amplifikatsioonil põhineva diagnostikata. Selliseid haigusi nimetatakse gripitaolisteks haigusteks.

3.2.1. Gripi haigusjuhu definitsioon

Euroopa Haiguste Kontrolli ja Seirekeskus (ECDC) kasutab gripi haigusjuhu defineerimiseks järgmisi kliinilisi, laboratoorseid ja epidemioloogilisi kriteeriumeid [4].

Kliinilised kriteeriumid

Haigestunud isik, kellel on vähemalt üks alljärgnev haigusvorm:

- 1) gripitaoline haigus (ingl *influenza-like-illness*, ILI) – äge sümptomite avaldumine JA vähemalt üks järgmistest süsteemsetest haigusnähtudest: palavik, nõrkus, peavalu, lihasevalu JA vähemalt üks järgmisest respiratoorsetest haigusnähtudest: köha, kurgupõletik, hingeldus;
- 2) äge respiratoorne nakkus (ingl *acute respiratory infection*, ARI) – äge sümptomite avaldumine JA esineb vähemalt üks järgmistest respiratoorsetest haigusnähtudest: köha, kurgupõletik, hingeldus, nohu JA arsti hinnangul on tegemist nakkushaigusega.

Laboratoorsed kriteeriumid

Vähemalt üks järgmisest neljast annab positiivse tulemuse:

- 1) gripiviiruse isoleerimine haigematerjalist;
- 2) gripiviiruse nukleiinhappe identifitseerimine haigematerjalist;
- 3) gripiviiruse antigeeni identifitseerimine haigematerjalist immunofluorestsentsmeetodiga (DFA-test);
- 4) gripiviiruse antikehade tiitri tõus.

Epidemioloogilised kriteeriumid

Epidemioloogiline seos (kontakt) laboratoorselt kinnitatud gripijuhuga.

Gripijuhud võib jaotada vastavalt üleval esitatud kriteeriumeid kasutades kolmeks: võimalikud gripijuhud (gripi kliinilistele kriteeriumitele vastavad haigusjuhud), tõenäolised gripijuhud (gripi kliiniliste ja epidemioloogiliste kriteeriumitele vastavad haigusjuhud) ja kinnitatud gripijuhud (gripi kliinilistele ja laboratoorsetele kriteeriumitele vastavad haigusjuhud).

3.2.2. Gripi tüsistused

Grippi nakatuvad kõige sagedamini lapsed, kuid haigus kulgeb raskemalt eakatel (alates 65. eluaastast) ja kroonilisi haigusi põdevatel isikutel. Seega esineb nendel ka enam tüsistusi ja tüsistustest tingitud hospitaliseerimisi või surmajuhtumeid. Kroonilistest haigustest soodustavad tüsistuste tekkimist eelkõige kroonilised

kopsuhaigused (sh astma), südamehaigused, millega kaasneb kopsupais (klapirikked, südamepuudulikkus), neeruhaigused ja diabeet. Lisaks on riskirühmas ka väikelapsed, vanurid, voodihaiged, immuunpuudulikkusega inimesed ning rasedad (kolmas trimester). [3]

Kõige sagedamaks gripi tüsistuseks on kopsupõletik, kuid esineb ka teisi komplikatsioone, mis puudutavad eelkõige lihaseid ja kesknärvisüsteemi, samuti südant. Gripi tagajärjel tekkiv kopsupõletik jagatakse primaarseks viiruslikuks kopsupõletikuks, sekundaarseks bakteriaalseks pneumooniaks ning segakopsupõletikuks. Primaarne viiruslik kopsupõletik tekib, kui gripiviirus ründab kopsu. Selle sümptomiteks on kõrge palavik, düspnoe, mis võib viia ka tsüanoosini. See on kõige raskem, kuid samas ka kõige harvem gripi kopsupoolne tüsistus. Sekundaarne bakteriaalne kopsupõletik on sagedam kopsupoolne tüsistus, mis tekib seetõttu, et gripiviirus kahjustab hingamisteede epiteeli ning loob sellega soodsad tingimused bakteritele. Selle sümptomiteks on palaviku ning respiratoorsete sümptomite teke pärast ägeda gripi sümptomite algset vähenemist, samuti tekib mädane röga. Kõige tavalisem bakteriaalne patogeen on *Streptococcus pneumoniae* (48% juhtudest), samuti võivad bakteriaalset kopsupõletikku põhjustada *Staphylococcus aureus* või *Haemophilus influenzae*. Lastel on gripi tüsistusena kirjeldatud ka müosiiti (lihasepõletik) ja rabdomüolüüsi, mille sümptomiteks on ekstreemne lihasvalu (kõige sagedamini jalgades), raskematel juhtudel võib märgata turset. Kesknärvisüsteemi tüsistusteks peetakse ajuinsulti, entsefaliiti, transversset müeliiti, aseptilist meningiiti ja Guillain-Barré sündroomi, kuigi etioloogiline seos nende haiguste ja gripi vahel pole tõestatud. Kardiaalseteks komplikatsioonideks peetakse isheemilist südamehaigust (ka müokardiinfarkti, akuutset koronaarhaigust), müokardiiti ja perikardiiti. [5]

3.3. Gripi epidemioloogia maailmas ja pandeemiad

Hooajaline gripp on levinud üle maailma ning haigestumine suureneb nii põhja- kui ka lõunapoolkeral talvel. Seda on seostatud eelkõige absoluutse õhuniiskuse muutustega – madalam õhuniiskus talvel soodustab gripiviiruse ellujäämist ja levikut. [6]

Hooajalise grippi haigestub üle maailma hinnanguliselt 5–10% täiskasvanutest ja 20–30% lastest. Raskekujulist grippi põeb igal aasta ligikaudu 3–5 miljonit inimest üle maailma ja neist sureb hinnanguliselt 250 000 – 500 000 inimest. Enamik gripist tingitud surmajuhtumitest esinevad 65-aastaste ja vanemate hulgas. [1,7]

USAs haigestub hooajalisse grippi keskmiselt 5–20% inimestest ja rohkem kui 200 000 neist hospitaliseeritakse gripi komplikatsioonide tõttu. Ajavahemikus 1976–2006 oli gripist tingitud surmajuhtude hinnanguline arv 3000 – 49 000, kõikides vahemikus 1,4–16,7 surmajuhtu 100 000 elaniku kohta. [8] Gripist tingitud liigsuremust (ingl *excess death*) on Euroopas hinnatud riigipõhiselt näiteks Norras [9], Portugalis [10] ja Saksamaal [11]. ECDC [12] toob välja, et USA sarnase üleeuroopalise uuringu läbiviimine ei ole praegu võimalik, sest surmasid raporteeritakse riigiti erinevalt. Kasutades USA uuringu hinnanguid võib öelda, et Euroopas sureb gripi tõttu enneaegselt keskmiselt 38 500 inimest, sõltuvalt gripihooajast võib see näitaja kõikuda vahemikus 5400 – 79 200. See on kohandamata hinnang, sest Euroopa ja USA erinevad nii vanuselise struktuuri kui ka teiste demograafiliste näitajate poolest.

Igal aastal levivad gripi eri viirustüved. Viirustüvede võime inimest nakata on erinev, samuti erineb tüveti haiguse raskus. Seetõttu on iga hooaeg omanäoline ning laiemaid üldistusi keeruline teha.

Gripipandeemia

Gripipandeemia kujuneb juhul, kui gripiviiruse antigeense nihke tagajärjel tekib uude antigeense struktuuriga viirus (st viirus, millel on täielikult muutunud üks või mõlemad pinnalagud). Sellisel juhul puudub inimestel immuunsus selle gripiviiruse vastu ning võrreldes hooajalise gripiga nakatub kordades rohkem inimesi. Uue antigeense struktuuriga A-gripiviirus võib levida 2–3 kuuga üle maailma. [3]

Viimane gripipandeemia leidis aset hooajal 2009/2010, kui kogu maailmas levis A-gripiviirus H1N1. Pandeemia sai alguse Mehhikost 2009. aasta kevadel ning 2010. aasta märtsiks olid peaaegu kõik maailma riigid raporteerinud haigusjuhtudest. WHO kuulutas pandeemia välja 2009. aasta juunis, põhjapoolkeral hakkas haigusjuhtude arv oluliselt kasvama novembris. WHO soovitas riikidel võtta kasutusele oma pandeemiliseks gripiks valmisoleku plaani ning vaksineerida kõik inimesed võimalikult kiiresti. H1N1 juhtude arv hakkas kahanema 2010. a mais ning pandeemia kuulutati lõppenuks 10. augustil 2010. [13] Erinevalt tavalisest gripihooaegadest nakatusid pandeemia ajal vanemad kui 65-aastased suhteliselt harva (arvatakse, et kunagi varem on levinud sarnase tüvega viirus ning tekitanud vanemaealistel immuunsuse) [14].

Kokku esines 17 700 laboratoorselt kinnitatud gripiga seotud surmajuhtu. Ligikaudu ühel neljandikul (mõningatel andmetel ka kuni poolel) patsientidest, kes hospitaliseeriti või kes surid, polnud kroonilisi haigusi. [14] Eestis kinnitati 841 juhtu ja

17 surma, neist 2 lastel [15]; Terviseameti hinnangul oli koguni 21 surmajuhtu, neist 3 lastel [16].

3.4. Gripi riskirühmad

Gripi riskirühmad jagunevad gripitüsistuste riskirühma ja gripi epidemioloogiliseks riskirühmadeks. Gripitüsistuste riskirühma kuuluvad inimesed, kellel on suurem risk gripijärgsete tüsistuste tekkeks, epidemioloogilise riskirühma moodustavad inimesed, kes võivad levitada gripiviirust elanikkonna hulgas.

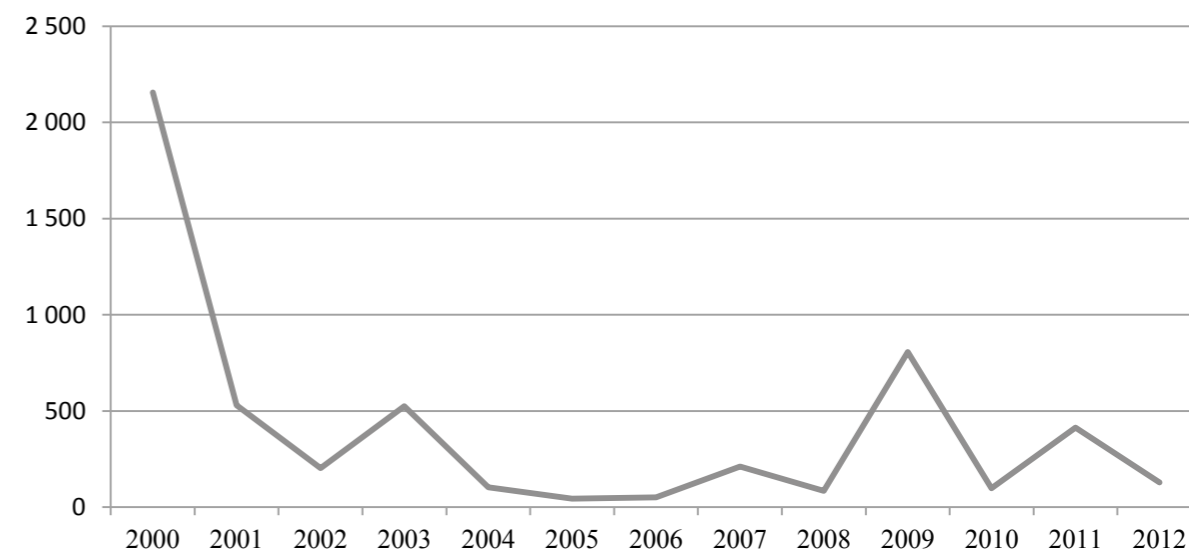
Iga-aastastel gripi epideemiatel võivad olla tõsised tagajärjed kõigi rahvastikurühmade jaoks, kuid suurim risk komplikatsioonide tekkeks (gripitüsistuste riskirühmad) on alla 2-aastastel, üle 65-aastastel, rasedatel ja kroonilisi haigusi põdevatel inimestel (kroonilised südame-, kopsu-, maksa- ja vereringehaigused, metaboolsed haigused, nagu diabeet) ning immuunpuudulikkusega inimestel. [1,3] CDC [17] järgi on gripi tüsistuste risk suurem patsientidel, kellel on astma, neuroloogilised haigused ja häired, kroonilised kopsuhaigused, verehaigused, ainevahetushäired, neeru- ja maksahaigused või metaboolsed häired; peale selle inimestel, kel on haiguse või ravimite tõttu nõrgenenud immuunsüsteem, alla 19-aastastel, kes saavad pikaajalist aspiriinravi, ja isikutel, kelle kehamassiindeks ≥ 40 .

Gripi epidemioloogilise riskirühma kuuluvad vaktsineerimata inimesed, kes võivad levitada gripiviirust. Eelkõige on ohuks need, kes puutuvad oma igapäevaelus või tööl kokku gripi tüsistuste riskirühma kuuluvate inimestega, aga ka teised isikud, kes on ise vastuvõtlikud ja seega nakatavad teisi suurema tõenäosusega. Gripi epidemioloogilise riskirühma kuuluvad näiteks haiglate, hoolekandetasutuste, lasteaedade ja koolide töötajad, samuti väikelapsed ja vanemaealised ning immuunpuudulikkusega inimesed. [3]

3.5. Gripi tingitud haiguskoormus Eestis

Gripist tingitud haiguskoormus tuleb peamiselt kahest allikast: ühelt poolt raskelt haigestunud (haiglaravi vajavad) inimesed ja surmajuhtumid, teiselt poolt kerge ja keskmise raskusega grippi haigestunud inimesed, kes peavad haiguse tagajärjel puuduma töölt, on tööl vähem produktiivsed ning koormavad meditsiinisüsteemi (perearsti poole pöördumised). Kuna haigestumine ning haigestumiste raskus on lähtuvalt ringlevate tüvede muutlikkusest iga aastal erinev, on erinev ka haiguskoormus. [18]

Ajavahemikus 2000–2012 oli Eestis gripi haigestumuskordaja väikseim aastal 2005 (45 juhtu 100 000 elaniku kohta) ja suurim aastal 2000 (2156 juhtu 100 000 elaniku kohta). Keskmiselt registreeriti vaadeldaval ajaperioodil 412 gripijuhtu 100 000 elaniku kohta (vt joonis 3).



Joonis 3. Registreeritud gripijuhtude haigestumuskordaja 100 000 elaniku kohta Eestis aastatel 2000–2012 [19]

Terviseameti hinnangul on Eestis viimastel aastatel grippi haigestunute arv jäänud alla 100 000. Täpsem statistika grippi haigestumise tagajärjel ravi vajanud inimeste kohta hooaegadel 2010/2011–2012/2013 põhineb Terviseameti andmetel Põhja-Eesti Regionaalhaiglast, Lääne-Tallinna Keskhaiglast, Tartu Ülikooli Kliinikumist ning Pärnu haiglast. Andmed haigestumiste, hospitaliseerimiste ning intensiivravi vajanud patsientide kohta on esitatud tabelis 1.

Tabel 1. Grippi haigestunute, hospitaliseeritute ja intensiivravi vajanud inimeste arv Terviseameti andmetel [20]

Hooaeg	Haigestunud	Hospitaliseeritud	Intensiivravi
2012/13	90 000	633	37
2011/12	50 000	261	16
2010/11	85 000	andmed puuduvad	60

Hooajal 2010/2011 vajas intensiivravi 60 inimest, kellest 77,6% olid kaasuvate haigustega ning 17,2% vanemad kui 65-aastased. Suri 10 inimest, kõik kaasuvate haigustega. Hooajal 2011/2012 vajas intensiivravi 16 inimest, nendest 87,5% kaasuvate haigustega. Suri 4 inimest, kellest 3 olid kaasuvate haigustega. Hooajal 2012/2013

vajas intensiivravi 37 inimest, kellest 78,3% olid kaasuvate haigustega ning 48,6% vanemad kui 65-aastased. Suri 7 inimest, kõik kaasuvate haigustega. [20]

Kui Terviseameti hinnangul jäi kogu haigestunute arv hooaegadel 2010/2011–2012/2013 vahemikku 50 000 – 90 000 inimest, siis registreeritud gripijuhtude (defineeritud RHK-10 klassifikatsiooni järgi 2000.–2008. a koodidega J10–J11; alates 2009. a koodidega J09–J11) arv oli aastatel 2010–2012 vahemikus 1305–5488 [19,20].

3.6. Gripi ennetamine ja ravi (v.a vaktsiinid)

Gripi haigestumist on teatud määral võimalik ennetada vältides lähedast kontakti haige inimesega, kasutades haigega kokku puutudes maski, pestes tihti käsi ning vältides silmade, nina ja suu puudutamist. Samuti on oluline üldine immuunsüsteemi tugevana hoidmine – piisav uni, füüsiline aktiivsus, stressi vältimine, piisav vedelike tarbimine, täisväärtuslik toitumine.

Haigestudes on gripi leviku tõkestamiseks oluline hoiduda lähedastest kontaktidest teiste inimestega, jääda haiguse ajal töölt või koolist koju, katta aevastades või köhides oma suu ja nina pabertaskurätikuga ning panna see kohe pärast kasutamist prügikasti.

Eelpool kirjeldatud meetmete efektiivsuse kohta puudub tõendus põhine informatsioon ning teave nende mõningase efektiivsuse kohta põhineb peamiselt eksperthinangutel [21].

Gripp võib olenevalt inimesest (vanusest, kroonilistest haigustest jm) kulgeda erineva raskusega. Gripi sümptomite leevendamiseks on apteegis saadaval laias valikus käsimüügiravimeid. Palaviku ning pea- või kurguvalu vastu aitavad valuvaigistid (paratsetamool, ibuprofeen, aspiriin), ninakinnisuse, ninakõrvalkoobaste turse ja valu puhul vähendavad ninakinnisust sümptomimeetikumid (ninatilgad/spread) kombinatsioonis allergiavastaste antihistamiinikumidega ja köha vastu aitavad rögahtistid (sh ravimtaimede baasil valmistatud). Antibiootikumid gripi puhul ei toimi. [22]

Gripi viirusvastaseks raviks on retseptiravimitena kasutusel neuraminidaasi inhibiitorid, mis takistavad uute, vastsünteesitud viiruste vabanemist emarakust ning seega vähendavad need viiruste kontsentratsiooni. Ravimid toimivad nii A-

kui B-gripiviiruste puhul. Eestis on registreeritud kaks ravimit: Tamiflu (oseltamiviir) ja Relenza (zanamiviir). Oseltamiviir on saadaval suukaudsete preparaadidena (tabletid ja suspensioon) ning on registreeritud gripi raviks alates 1. eluaastast ning kokkupuutejärgseks profülaktikaks alates 13. eluaastast. Zanamiviir on saadaval inhaleeritava ravimvormina ning on registreeritud gripi raviks ja kokkupuutejärgseks profülaktikaks alates 5. eluaastast. Neuraminidaasi inhibiitoritega tuleb alustada ravi nii kiiresti kui võimalik ning mitte hiljem kui esimese kahe päeva jooksul pärast gripinähtude ilmnemist. Parim efekt haiguse kestuse lühendamise osas saavutatakse, kui ravi algab esimese 12 tunni jooksul sümptomite ilmnemisest. [23] On näidatud, et 75 mg oseltamiviiri (Tamiflu) kasutamine vähendab gripi keskmist kestust 1 päeva võrra (5,2 päeva platseeborühmas *versus* 4,2 päeva toimeaine rühmas) [24] ja zanamiviir (Relenza) leevendab gripi sümptomeid ja vähendab haigusnähtude kestust 1,5 päeva võrra (6,5 päevalt 5 päevale) [25].

Samuti on näidatud, et neuraminidaasi inhibiitorite kasutamine aitab vältida gripi tüsistusi nii muidu tervetel kui ka riskirühma kuuluvatel patsientidel (RR tervete puhul 0,74, riskirühma kuuluvate puhul 0,37, mõlemat võrreldi platseebot saanud patsientidega) [26].

4. Gripivastased vaktsiinid

4.1. Vaktsiinid, näidustused ja manustamine

WHO hinnangul on vaktsineerimine kõige efektiivsem gripi ennetamise viis. Gripivaktsiini tuleb korrata igal aastal, sest ringlevate gripiviiruste tüved muutuvad. WHO annab soovitusi gripivaktsiini sisalduse kohta kaks korda aastas (põhja- ja lõunapoolkera gripihooajaks). [27]

Gripivastaseid vaktsiine toodetakse viljastatud kanamunades ja rakukultuuril. Tootmisprotsess põhjapoolkera talvise gripihooaja jaoks algab tavaliselt veebruaris, kui WHO avaldab soovitusel järgmise gripihooaja vaktsiinides sisalduvate gripitüvede kohta. [27]

Gripivastaseks immuniseerimiseks kasutatakse kaht tüüpi vaktsiine – trivalentne inaktiveeritud viirust sisaldav vaktsiin (TIV), mida manustatakse lihasesisese süstena, ja trivalentne nõrgestatud viiruseid sisaldav elusvaktsiin (LAIV), mida manustatakse intranasaalselt ning mis registreeriti Euroopa Liidus kasutamiseks 2011. aastal (2–17-aastastele lastele). Gripi inaktiveeritud vaktsiini ja elusvaktsiini erinevused ja sarnasused on toodud tabelis 2.

Tabel 2. Gripi inaktiveeritud vaktsiini ja elusvaktsiini erinevused ja sarnasused

Näitajad	Inaktiveeritud vaktsiin	Elusvaktsiin
Vaktsiini tüüp	Inaktiveeritud	Elus, nõrgestatud
Vaktsiinviiruste liigid	2 A ja 1 B	2 A ja 1 B
Koostise uuendamine	Igal aastal	Igal aastal
Manustamisviis	Lihasesisese süstena	Intranasaalselt (pihustatakse ninna)
Manustamise sagedus	Igal aastal	Igal aastal
Vaktsineerimise sihtrühm (kellel on vaktsiin näidustatud)	Eri tootjatel erinev	2–17-aastased lapsed
Sagedamad kõrvaltoimed	Kõige levinumad kõrvaltoimed on süstekoha valu ja hellus, samuti võib esineda palavikku, väsimust ja lihasvalu, kuid tõsisemaid kõrvaltoimeid tekib väga harva ning need on üldjuhul seotud munavalguallergiaga	Väga sagedad kõrvaltoimed on isulangus, peavalu, ninakinnisus/rinorröa, halb enesetunne, sagedad lihasvalu ja palavik, aeg-ajalt esinevad ülitundlikkusreaktsioonid (näoödeem, urtikaaria), ninaverejooks, lööve, väga harva esinevad anafülaktilised reaktsioonid

Eestis algab gripiviiruste aktiivsem leviku hooaeg tavaliselt aasta lõpus. Sellest tingituna on sobivaim aeg vaktsineerimiseks oktoobris, aga immuunsuse tagab ka hilisem kaitsesüst, sest Eestis kestab gripihooaeg vähemalt märtsikuuni. Vaktsineerimise järgselt kujuneb immuunsus välja 2–3 nädala jooksul ja vaktsineerimise mõju kestab kuni aasta. Vaktsineerimine on vastunäidustatud munavalgu või mõne muu vaktsiini koostisosa ülitundlikkuse korral ja ägeda palavikulise haiguse ajal. [3] Inaktiveeritud vaktsiinid ei ole munavalgu allergia korral vastunäidustatud, aga nende manustamine on lubatud vaid teatud tingimustel [28].

4.1.1. Inaktiveeritud vaktsiinid

Hooajal 2013/2014 on Eestis müügiks registreeritud mitme firma gripivastased inaktiveeritud vaktsiinid (vt Lisa 3), mis vastavad WHO soovitudele konkreetseks hooajaks (nimetusele on lisatud sulgudes tootjafirma ning seejärel vaktsiini sihtrühm):

- Fluarix (GlaxoSmithKline Biologicals S.A.) – täiskasvanud ja lapsed alates 6. elukuust;
- Vaxigrip (Sanofi Pasteur S.A.) – täiskasvanud ja lapsed alates 6. elukuust;
- IDflu (Sanofi Pasteur S.A.) – 18–59-aastased;
- Influvac (Abbott Biologicals B.V.) – täiskasvanud ja lapsed alates 6. elukuust;
- Intanza (Sanofi Pasteur MSD SNC) – 18–59-aastased;
- Optaflu (Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH) – 18-aastased ja vanemad.

Vaktsiinide koostises on inaktiveeritud viirus ning abiained ning neid süstitakse lihasesse. Kõikide vaktsiinide puhul on vastunäidustuseks allergia toimeainete või abiaainete vastu, samuti soovitatatakse vaktsineerimine edasi lükata palavikuga kulgeva haiguse või ägeda infektsiooni korral. Manustamisannuseks on üldjuhul 0,5 ml (kuni 36-kuuste laste puhul võib manustada ka kaks korda 0,25 ml). Alla 9-aastastele lastele, keda ei ole varem vaktsineeritud, peab teise annuse manustama vähemalt 4-nädalase vahega.

Vaktsiinide ohutusprofiilid on sarnased ja kõrvaltoimete esinemissagedused ja raskusaste on võrreldavad. Sagedasteks ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) kõrvaltoimeteks on peavalu, higistamine, lihase- ja liigesevalu, palavik, ebamugavustunne, külmavärinad, väsimus, süstekoha reaktsioonid: punetus, turse, valu, ekhümoos, induratsioon. Kõik kõrvaltoimed kaovad tavaliselt ilma ravita 1–2 päeva jooksul. Mõne vaktsiini puhul on välja toodud ka aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harva ($\geq 1 / 10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harva ($< 1 / 10\ 000$) esinevaid kõrvaltoimeid (nt generaliseerunud nahareaktsioonid, seedetraktihäired jt). Siinkohal tuleb aga silmas pida,

et raporteeritud kõrvaltoimete laiem spekter võib olla seotud ka sellega, et neid vaktsiine on rohkem uuritud.

4.1.2. Elus nõrgestatud vaktsiinid

Elusvaktsiinidest on Eestis registreeritud MedImmune'i vaktsiin Fluenz, mis vastab WHO soovitudele 2013/2014 hooajaks. Vaktsiin on näidustatud 2–17-aastastele lastele. Manustatakse 0,1 ml ühe ninasõõrme kohta (kokku 0,2 ml) ning lastele, keda pole eelnevalt hooajalise gripi vastu vaktsineeritud, tuleb manustada vähemalt 4 nädala möödudes teine annus.

Vaktsiin on vastunäidustatud ülitundlikkuse korral toimeainete või abiainetes, samuti kliinilise immuunpuudulikkuse ning salitsüülravi korral, väheste uuringute tõttu ei manustata vaktsiini ka raskekujulise astma või aktiivse vilistava hingamise korral. Kõrvaltoimetest on väga sagedad isulangus, peavalu, ninakinnisus/rinorröa, halb enesetunne, sagedased lihaskrambid ja palavik, aeg-ajalt esinevad ülitundlikkusreaktsioonid (näoödeem, urtikaaria), ninaverejooks, lööve, väga harva esinevad anafülaktilised reaktsioonid.

4.2. Vaktsiinide efektiivsuse tõendamise kriteeriumid

Vaktsiinide efektiivsust hinnatakse erinevatel alustel. ECDC järgi on vaktsiini tõhususe ja efektiivsuse hindamisel olulised järgmised mõisted: vaktsiini tõhusus, seroloogiline tõhusus, vaktsiini efektiivsus, vaktsineerimise mõjus.

Vaktsiini tõhusus on vaktsiini võime vältida laboratoorselt kinnitatud nakatumist optimaalsetel tingimustel. Vaktsiini tõhususe parimaks mõõdikuks on topeltpi-mendatud randomiseeritud kontrollitud katsed, mis hindavad vaktsiini toimet kontrollitud tingimustes. [29]

Seroloogiline tõhusus on vaktsiini võime kutsuda organismis esile viirusevastaste antikehade moodustumine. Müügiloa saamiseks peab tootja vaktsiini tõhusust tõestama kliinilistes randomiseeritud uuringutes seroloogilisel meetodil, hinnates antikehade tekitamise võimekust. Piisavaks peetakse antikehade tiitri kolmekordset tõusu.

Vaktsiini efektiivsus tähistab vaktsiini võimet ära hoida seroloogiliselt või nukleiin-hapete amplifikatsiooniga kinnitatud gripi haigusjuhte, kusjuures lisaks vaktsiini tõhususele tuleb arvestada ka vaktsineerimise hõlmatuse ja mitmete väliste tegu-

ritega [29]. Efektiivsuse hindamiseks kasutatavad vaatlus- ja eksperimentaalsed uuringud ei võimalda efektiivsust alati adekvaatselt hinnata: sageli ei võeta patsientidelt analüüsi viiruse laboratoorseks kinnitamiseks ning diagnoos pannakse kliinilise pildi alusel. Kuna aga ülemiste hingamisteede infektsioone põhjustavad ka teised viirused, mida gripivastane vaktsiin ära hoida ei suuda, siis hinnatakse sel puhul vaktsiini efektiivsust tegelikust madalamaks. [30]

Vaktsineerimise mõjus (ingl *impact of vaccination*) on vaktsineerimisprogrammi mõjul vähenenud haigestumus üldrahvastikus.

Gripiviiruste muutlikkuse tõttu ei ole võimalik teha kliinilisi uuringuid uue vaktsiini efektiivsuse tõendamiseks konkreetse epideemia korral levivate viiruste vastu ning gripivaktsiinide tegeliku efektiivsuse kohta saab anda hinnanguid alles pärast epideemia möödumist.

Konkreetse vaktsiini efektiivsus sõltub sellest, mil määral kattuvad vaktsiinis olevad gripitüved nende tüvedega, mis konkreetsel hooajal levima hakkavad. Kuna vaktsiine tuleb tootma hakata vähemalt 9 kuud enne gripihooaega, valitakse vaktsiinis sisalduvad tüved jälgimisel põhineva ennustuse alusel ning ei lange kunagi täielikult kokku tegelikult levivate tüvedega. Seega säilib võimalus, et gripi vaktsiini saanud inimene haigestub grippi. Seetõttu sõltub gripivaktsiini efektiivsus oluliselt sellest, kui täpselt suudetakse ringleva hakkavaid tüvesid ennustada. Sellest tulenevalt on raskendatud ka gripivaktsiinide efektiivsuse hindamine – kuna igal aastal töötatakse välja uus vaktsiin ja igal aastal levivad eri tüved (sealjuures erineva võimega inimesi nakatada ning põhjustada haigust), on keeruline teha üldistusi gripivaktsiinide efektiivsuse kohta. Samuti on märgatud olulisi erinevusi vaktsiinide efektiivsuses eri vanuserühmades. [31]

4.3. Rahvusvahelised vaktsineerimissoovitused

Euroopa Haiguste Kontrolli ja Seirekeskus (ECDC) toob välja kolm levinud vaktsineerimisstrateegiat [32]:

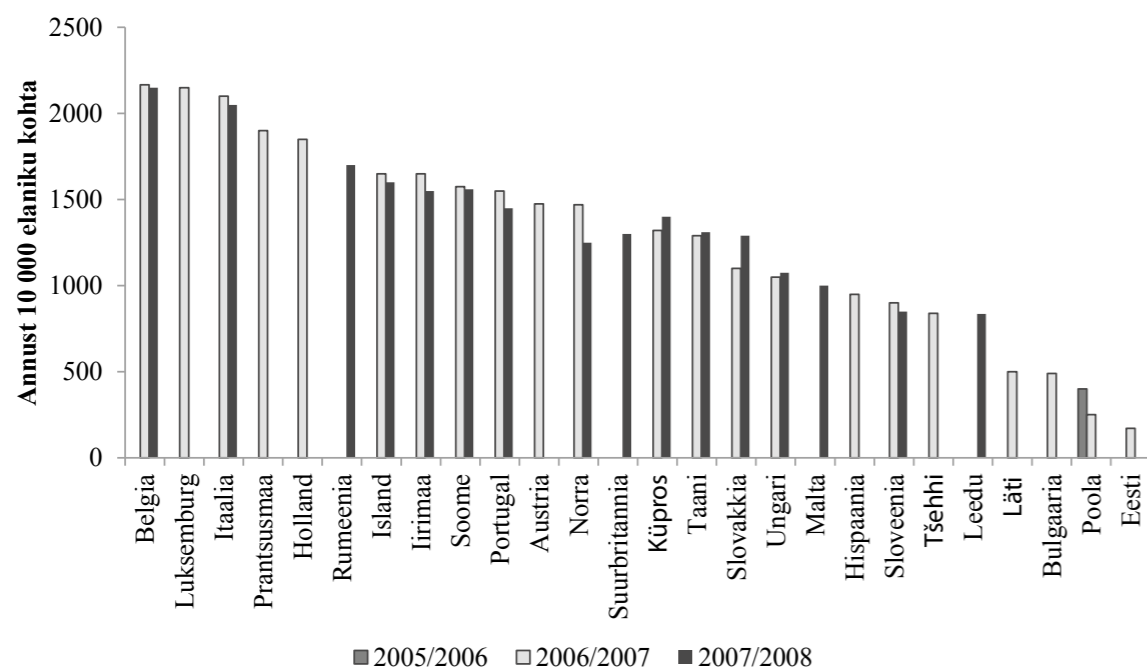
1. Haavatavate rühmade kaitsmine: gripitüsistuste riskirühmadesse (vt ptk 3.4) kuuluvate inimeste vaktsineerimine. Peale riskirühmade vaktsineerimise on Euroopas kasutatud ka riskirühmade kaudset kaitsmist, näiteks tervishoiu- ja hoolekandeesutuste töötajate, vaktsineerimise kaudu.
2. Laste ja noorukite kaitsmine: vaktsineerides väikelapsi, kooliealisi ja noori täiskasvanuid. Samuti tervishoiutöötajate vaktsineerimine eesmärgiga kaitsta patsiente.

3. Üldise nakatumisriski vähendamine: vaktsineerides kooliealisi lapsi ja vähendades haiguse ülekandumist riskirühmadele.

Nii WHO, ECDC kui ka CDC vaktsineerimissoovitused mainivad eelkõige kaht riskirühma: vanemaealisi ning krooniliste haigustega inimesi. WHO soovib gripivastast vaktsineerimist (tähtsuse järjekorras): hoolekandeesutuste elanikele, kroonilistele haigetele, eakatele (vanusepiiri täpsustamata) ja teistele rühmadele, sh rasedatele, tervishoiutöötajatele ja 6–24 kuu vanustele väikelastele. [33] CDC peab riskirühmadeks ning soovib seetõttu vaktsineerida ka nõrgenenud immuunsüsteemiga inimesi, kuni 18-aastaseid lapsi, kes saavad aspiriinravi, ülekaalulisi (kehamassiindeks > 40), inimesi, kellel on kodune kontakt nooremate kui 5-aastaste lastega või vanemate kui 50-aastaste inimestega või kes hooldavad selliseid inimesi, ning inimesi, kellel on kodune kontakt inimestega, kellel on suurenenud risk gripi komplikatsioonideks, või kes hooldavad selliseid inimesi [34].

4.4. Gripivastaste vaktsiinide kasutamine Euroopas ja Eestis

Euroopa riikidest kasutati hooaegadel 2005/2006–2007/2008 enim hooajalise gripi vaktsiini Belgias (2167 annust 10 000 inimese kohta) ja vähim Eestis (171 annust 10 000 inimese kohta), Saksamaal kasutatud annuste arvu ei raporteeritud [35]. Kasutatud annuste arv 10 000 elaniku kohta on esitatud joonisel 4.



Joonis 4. Gripihooaegadel 2005/2006–2007/2008 Euroopas kasutatud gripivaktsiini annuste arv 10 000 inimese kohta [35]

Enamasti esitatakse vaktsineeritute osakaal eraldi riskirühmades, mitte kogu rahvastiku kohta. ECDC 2014. aasta alguses valminud raporti [36] kohaselt on Eestis vaktsineerimisega hõlmatud vanemaealiste hulgas oluliselt väiksem kui teistes Euroopa riikides. Kui Eestis oli hooajal 2010/2011 vaktsineeritute osakaal 65-aastaste ja vanemate hulgas 1,1%, siis Hollandis oli 60-aastaste ja vanemate hulgas vaktsineeritute osakaal 80,6%. Laste kohordis (riigiti vanuserühm erinev) kirjeldati vaktsineerimisega hõlmatust hooajal 2009/2010 seitsme riigi andmete põhjal. Vähim kaetus selles rühmas oli Lätis (0,1%) ja suurim Soomes (32%), Eestis oli kuni 5-aastaste laste hõlmatud 1%.

Eestis osteti hooaegadel 2011–2013 keskmiselt 25 000 annust gripivaktsiini aastas (apteegid, raviasutused ja muu, vt tabel 3) ning sellest lähtuvalt on Eesti rahvastiku keskmine gripivaktsineerimise hõlmatud alla 2%. Gripivaktsiini keskmine hind sellel perioodil oli 4 eurot.

Tabel 3. Gripivaktsiinide müük (annustes) Eestis aastatel 2009–2013 Ravimiagenti hulgemüügi statistika andmetel

	2009	2010	2011	2012	2013
Müük apteekidele	51 880	24 686	24 208	17 726	20 282
Müük raviasutustele	8606	3203	4355	7336	8077
Muu (sh riigihange)	155 600	146 010	80	80	100
Kogumüük	216 086	173 899	28 643	25 142	28 459

Infot Eestis vaktsineeritavate arvu kohta rahvastikurühmade kaupa kajastatakse TAI andmebaasis [19]. Vaktsineeritute osakaalud vanuserühmades aastatel 2008–2012 leiti võttes arvesse aasta keskmist rahvaarvu (vt tabel 4).

Tabel 4. Vaktsineerimine gripi vastu vanuserühma järgi absoluutarv ja osakaal Eestis aastatel 2008–2012 [19,37]

	KOKKU (%)	0–4 (%)	5–14 (%)	15–49 (%)	50–64 (%)	65 ja vanemad (%)
2008	20 750 (1,6)	319 (0,4)	1755 (1,4)	12 419 (1,9)	3812 (1,5)	2445 (1,0)
2009	32 666 (2,4)	1026 (1,4)	2731 (2,2)	18 777 (2,9)	6826 (2,7)	3306 (1,4)
2010	20 750 (1,6)	319 (0,4)	1755 (1,4)	12 419 (1,9)	3812 (1,5)	2445 (1,1)
2011	17 119 (1,3)	439 (0,6)	982 (0,8)	9611 (1,5)	4029 (1,5)	2058 (0,9)
2012	13 618 (1,0)	281 (0,4)	658 (0,5)	7150 (1,2)	3509 (1,3)	2020 (0,9)
Keskmine	20 981 (1,6)	477 (0,6)	1576 (1,3)	12 075 (1,9)	4398 (1,7)	2455 (1,1)

Tabeli 4 põhjal võib öelda, et suurim vaktsineeritute osakaal on vanuserühmas 15–49 (keskmiselt 1,9%) ja vähim osakaal vanuserühmas 0–4 (keskmiselt 0,6%). Vaktsineeritute osakaal kõigub aastate lõikes, jäädes vahemikku 1,0–2,4%.

2009/2010 hooaja pandeemilise gripi vaktsiini pakuti tasuta nii riskirühmadele (kes ei pidanud vaktsineerima minnes maksma ka visiiditasu) kui ka ülejäänud rahvastikule. Huvi vaktsiini vastu oli väike nii üldpopulatsiooni kui ka tervishoiutöötajate seas (tervishoiutöötajatest vaktsineeris end 2847 inimest). [15] Üldpopulatsioonist lasi end vaktsineerida umbes 35 000 inimest, so 2,6% Eesti elanikkonnast. See oli Euroopa üks madalamaid näitajaid. Kokku ostis Eesti 248 000 annust gripivastast vaktsiini, mis koos vaktsineerimiseks vajalike tarvikutega maksis umbes 35 miljonit krooni; 60% ostetud vaktsiinist jäi kasutamata. [38]

4.5. Vaktsineerimise riiklikud programmid (Soome, Holland, Austraalia)

Lähtudes WHO, CDC ja ECDC soovistest on mitmed riigid rakendanud riiklike programme, et vaktsineerimisega hõlmatust suurendada. Vaktsineerimisi viiakse üldjuhul läbi perearstikeskustes ning sihtrühmaks on riskirühmad. Järgnevalt antakse ülevaade vaktsineerimise riiklikest programmidest Soomes, Hollandis ja Austraalias.

Soome

Soomes vaktsineeritakse kõiki 6–35-kuu vanuseid lapsi (riiklikus laste vaktsineerimiskavas alates 2007. aastast) ja 65-aastaseid ja vanemaid ning kaasuvate haigustega (kroonilised kopsu- ja südamehaigused, immuunsüsteemihäired, hematoloogilised haigused) inimesi. Vaktsineerimist viivad läbi rahvatervishoiu õed tervisekeskustes ja koolides ning see on riiklikult rahastatud.

Enne vaktsiini riiklikku kavasse lülitamist jagati eri kanaleid pidi (veebileht, infovoldikud, videod) tervishoiutöötajatele infot vaktsineerimise kohta – vaktsineerimise juhised, info vaktsiinide toime ja ohutuse kohta. Samuti korraldatakse igal aastal riiklike kampaaniaid, et suurendada üldrahvastiku seas teadlikkust gripivastase vaktsineerimise olulisusest. [39]

Erinevalt teistest laste vaktsineerimiskavasse kuuluvatest vaktsiinidest on gripi vaktsiinide kasutamine olnud üsna vähene. Gripi vastu vaktsineeritud laste osakaal

oli enne 2009. aasta pandeemiat 30,3–34,2%, 2010/2011 hooajal aga 20,5%, 2011/2012 hooajal 13,2% ja 2012/2013 hooajal 13,7%. Väiksemat vaktsiinidega hõlmatust pärast 2009/2010 gripihooaega on seostatud ka avalikkuseni jõudnud uuringutega, mis viitasid gripivastase vaktsineerimise seoste narkolepsia tekkega. 65-aastastest ja vanematest said enne pandeemiat gripivastase vaktsiini 48,6–51,2%, alates 2010. aastast on vaktsineerimisega hõlmatud olnud 32,7–40,3%. [40]

Holland

Holland alustas riikliku programmiga 1997. aastal. Vaktsineeritakse inimesi, kellel on suur risk gripi tüsistuste tekkeks (defineeritud kui 60-aastased ja vanemad inimesed ning inimesed, kellel on kopsuhaigused, südame-veresoonkonna haigused, suhkurtõbi, neeruhaigused, immuunpuudulikkus).

Vaktsineerimine toimub perearstikeskustes. Perearste instrueeriti valima oma nimekirjadest riskirühma kuuluvad inimesed ning saatma neile personaalsed kutsed, samuti täiendati arstide teadmisi vaktsineerimisega seonduvates küsimustes. Perearstidele määrati piirkonnajärgselt ametnik, kes aitas tegeleda vaktsineerimisprogrammi korraldusliku poolega (nt töökorralduse organiseerimise ning apteekidega suhtlemise nõustamine). Peale selle anti välja riiklike infomaterjale patsientidele. Võrreldes algusaastaga (1997), mil vaktsineeritud oli 9%, kasvas 1999. aastaks vaktsineeritute hulk perearstide nimistus 16%-ni (78% kasv). [41]

Austraalia

2011. aastal alustati Lääne-Sydneys ja Nepean Blue Mountains piirkonnas programmiga, mille raames pakuti tasuta vaktsiini riskirühma kuuluvatele inimestele (defineeritud kui 65-aastased ja vanemad, 15-aastased ja vanemad aborigeenid, rasedad, 6-kuused ja vanemad lapsed, krooniliste haigustega inimesed).

Vaktsineerimine toimus valitud kliinikutes ruumides, mis olid kohandatud spetsiaalselt sellele programmile. Teavet programmi kohta jagati meditsiinitöötajatele, kelle ülesandeks jäi programmi tutvustamine riskirühma patsientidele. Samuti teavitati programmist avalikkust infovoldikute ja kohaliku meedia abi.

56% vaktsineeritutest olid juba ka varasematel aastatel vaktsineeritud, ülejäänud said oma esimese vaktsiini programmi ajal. Kokku vaktsineeriti 2824 inimest. Hinnanguliselt kujunes programmi maksumuseks 19 dollarit annuse kohta. [42]

5. Gripivaktsiinide efektiivsus ja ohutus

5.1. Efektiivsus lastel

Gripivaktsiinide efektiivsust lastel on käesolevas raportis hinnatud teaduskirjanduse põhjal, kaasates 9 meta-analüüsi. Järgnevalt antakse ülevaade nendest meta-analüüsist, kus on uuritud gripivaktsiini efektiivsust lastel.

Jefferson *et al.* [43] meta-analüüsi kaasati 75 kontrollitud kohort- ja juhtkontroll uuringut, mis hindasid alla 16-aastaste laste gripivastase vaksineerimise efektiivsust. Inaktiveeritud vaktsiinid võivad alla 2-aastastel lastel vähendada haigestumise riski poole võrra, samas on leitud hinnang ebatäpne ning leitud usaldusvahemik lai. Seega ei ole inaktiveeritud vaktsiinid alla 2-aastaste puhul statistiliselt efektiivsemad kui platseebo, kuid on näha, et kliinilises mõttes hoitakse vaksineerimisega gripijuhte ära. Ühe gripijuhtu vältimiseks 6–16-aastaste laste seas tuleb vaksineerida 28 last, 1 gripilaadse haigestumise vältimiseks tuleb vaksineerida 8 last. Vaktsiini efektiivsus laboratoorselt kinnitatud gripijuhtude vältimisel on 59% ja kliiniliselt diagnoositud gripijuhtude ennetamisel 36%. Elusvaktsiinide puhul tuleb 1 gripijuhtu vältimiseks vaksineerida 6 alla 6-aastast last. Vaktsiini efektiivsus laboratoorselt kinnitatud juhtude ennetamisel vanemate kui 2-aastaste laste seas on 80% ja kliiniliselt diagnoositud gripijuhtude ennetamisel 33%.

Osterholm *et al.* [44] meta-analüüsi kaasati 17 randomiseeritud kontrollitud uuringut, mis käsitlesid gripivastase vaksineerimise efektiivsust ja olid avaldatud ajavahemikus 1. jaanuar 1967 kuni 15. veebruar 2011. Inaktiveeritud vaktsiini efektiivsust 2–17-aastastel lastel ei saanud hinnata, sest teemakohased uuringud ei vastanud meta-analüüsi kriteeriumitele. Elusvaktsiini efektiivsust 6-kuuste kuni 7-aastaste seas hinnati 10 uuringu põhjal ning tulemuseks saadi 83% (laboratoorselt kinnitatud juhud). 8–17-aastaste laste puhul ei vastanud ükski uuring meta-analüüsi kaasamise kriteeriumitele. Ohutust selles meta-analüüsis ei hinnatud.

Manzoli *et al.* [45] meta-analüüsi kaasati randomiseeritud kliinilised uuringud, mis hindasid gripivastase vaktsiini efektiivsust tervetel lastel (kuni 18-aastased) ja olid ilmunud 1966–2005. Üldine vaktsiini efektiivsus kliiniliselt diagnoositud juhtude ennetamisel oli 36% (95% CI 31–40%) (hinnang 19 uuringu põhjal) ja laboratoorselt kinnitatud juhtude ennetamisel 67% (95% CI 51–78%) (hinnang 18 uuringu põhjal). Inaktiveeritud vaktsiini efektiivsus laboratoorselt kinnitatud juhtude ennetamisel oli 62% ja kliiniliselt diagnoositud juhtude ennetamisel 45%, elusvakt-

siini puhul olid vastavad tulemused 72% ja 35%. Lisaks täheldasid autorid vanuse kasvades gripivaktsiinide suuremat efektiivsust laboratoorselt kinnitatud juhtude ennetamiseks. Ohutust selles meta-analüüsis ei hinnatud.

Negri *et al.* [46] meta-analüüsi kaasati 13 ajavahemikus 1990–2003 avaldatud randomiseeritud kontrollitud kliinilist uuringut, kus hinnati gripivastase vaktsiini efektiivsust tervetel kuni 18-aastastel lastel. Viiruse tuvastamisel kinnitatud gripijuhtude ennetamisel oli efektiivsus 74% (95% CI 57–84%), inaktiveeritud vaktsiini puhul 65% ning elusvaktsiini puhul 80%. Seroloogiliselt kinnitatud gripijuhtude puhul oli efektiivsus 59% (95% CI 43–71%), inaktiveeritud vaktsiini puhul 63% ning elusvaktsiini puhul 54%. Kliiniliselt määratud gripijuhtude puhul oli efektiivsus 33% (95% CI 29–36%), inaktiveeritud vaktsiini puhul 33% ja elusvaktsiini puhul 34%. Eri vanuses laste kohta analüüsi läbi ei viidud, sest imikute ja väikelaste kohta napib autorite hinnangul andmeid. Ohutust selles meta-analüüsis ei hinnatud.

DiazGranados *et al.* [47] meta-analüüsi kaasati 30 kontrollitud uuringut, mis käsitlesid gripivastase vaktsiini efektiivsust kuni 18-aastaste laste ning täiskasvanute seas (laboratoorselt kinnitatud juhud). Inaktiveeritud vaktsiini efektiivsuseks lastel saadi 48% (95% CI 31–61%) ning elusvaktsiini efektiivsuseks 80% (95% CI 70–87%). Ohutust ei hinnatud.

Ambrose *et al.* [48] meta-analüüsi kaasati 8 randomiseeritud kliinilist kontrollitud uuringut, mis käsitlesid gripivastase elusvaktsiini efektiivsust (laboratoorselt kinnitatud juhud) võrreldes platseebo või inaktiveeritud vaktsiiniga 2–17-aastaste laste seas. Elusvaktsiini efektiivsuseks saadi esimesel aastal 83% (95% CI 78–87%) ning teisel aastal 87%. Võrreldes inaktiveeritud vaktsiini saanud lastega esines sarnaste tüvede puhul elusvaktsiini saanutel 44% vähem gripijuhte, kõikide tüvede puhul aga 48% vähem gripijuhte. Teisel aastal hinnatud elusvaktsiini efektiivsus oli suurem kui esimesel aastal. See võib olla seotud osalise immuunsusega, mis võib olla tingitud eelneva aasta vaksineerimisest. Ohutust meta-analüüsis ei hinnatud.

Rhorer *et al.* [49] kaasasid 9 randomiseeritud kliinilist uuringut, mis võrdlesid gripivastase elusvaktsiini efektiivsust platseebo või inaktiveeritud vaktsiiniga 6–71-kuuste ning 6–17-aastaste laste seas. Elusvaktsiini efektiivsus oli kaheannuselise skeemi puhul eelnevalt vaksineerimata lastel antigeenselt sarnaste tüvede puhul 77% (95% CI 72–80%) ning kõikide tüvede puhul 72%. Ühe annuse saanud eelnevalt vaksineerimata lastel oli efektiivsus 60% (antigeenselt sarnaste tüvede puhul) ning ühe annuse saanud eelnevatel aastatel vaksineeritud lastel oli efektiivsus

87%. Võrreldes eelnevalt vaktsineerimata lastele manustatud kahe elusvaktsiini annuse ja inaktiveeritud vaktsiini manustamist selgus, et elusvaktsiini saanutel esines 46% vähem gripijuhte (antigeenselt sarnaste tüvede puhul). Varem vaktsineeritud lastel, kes said kas ühe annuse elusvaktsiini või inaktiveeritud vaktsiini, esines elusvaktsiini saanute hulgas 35% vähem gripijuhte. Ohutust ei hinnatud.

Lukšić *et al.* [50] meta-analüüsi kaasati randomiseeritud kontrollitud uuringud, kohortuuringud ja juhtkontrolluuringud, mis käsitlesid gripivastase vaktsineerimise efektiivsust tervetel lastel (kuni 18-aastased) ja olid avaldatud enne 2013. aasta detsembrit. Kokku kaasati sellesse meta-analüüsi 30 uuringut. Elusvaktsiinide efektiivsus jäi sõltuvalt sellest, kui hästi vaktsiinis sisalduvad tüved kattusid ringlevate tüvedega, vahemikku 76,4–83,4%, inaktiveeritud vaktsiini efektiivsus oli sarnaste tüvede korral 67,3%. Elusvaktsiinide efektiivsus gripitaoliste haigusjuhtude ärahoidmisel oli juhuslike mõjudega mudelis 31,4% (24,8–39,6%) ja fikseeritud mõjudega mudelis 44,3% (42,6–45,9%). Inaktiveeritud vaktsiini efektiivsus gripitaoliste haigusjuhtude ärahoidmisel oli juhuslike mõjudega mudelis 32,5% (20,0–52,9%) ja fikseeritud mõjudega mudelis 42,6% (38,3–47,5%).

Belshe *et al.* [51] meta-analüüsi oli kaasatud 4 uuringut, kus hinnati elusvaktsiinide efektiivsust. Ühes uuringus hinnati efektiivsust võrreldes platseeboga ning ülejäänud 3-s võrreldes inaktiveeritud vaktsiiniga. Võrreldes platseeboga jäi elusvaktsiini efektiivsus eri aastatel eri vanuserühmades vahemikku 84–100%. Kolme uuringu põhjal, kus võrreldi elusvaktsiini efektiivsust inaktiveeritud vaktsiiniga, koondhinnangut ei leitud.

Tabelis 5 on toodud kokkuvõtte vaktsiinide efektiivsuse hinnangutest kirjeldatud meta-analüüsides.

Tabel 5. Ülevaade laste gripivastase vaktsineerimise efektiivsusest meta-analüüsides

Meta-analüüs	Uuringuid	Vanus aastates	TIV1	TIV2	LAIV1	LAIV2
Jefferson <i>et al.</i> 2012	75	2–16	59%	36%	80%	33%
Osterholm <i>et al.</i> 2012	17	0,5–7			83%	
Manzoli <i>et al.</i> 2007	19	Kuni 18	62%	45%	72%	35%
Negri <i>et al.</i> 2005	13	Kuni 18	65%	80%	33%	34%

Meta-analüüs	Uuringuid	Vanus aastates	TIV1	TIV2	LAIV1	LAIV2
DiazGranados <i>et al.</i> 2012	30	Kuni 18	48%		80%	
Ambrose <i>et al.</i> 2012	8	2–17			83%	
Rhorer <i>et al.</i> 2009	9	0,5–17			Sõltuvalt manustamisest 60–71%	
Lukšić <i>et al.</i> 2013	30	Kuni 18				
Belshe <i>et al.</i> 2010	4					

Märkus: TIV1 – TIVi efektiivsus laboratoorselt kinnitatud gripi juhtude ärahoidmisel; TIV2 – TIVi efektiivsus kliiniliselt kinnitatud gripi juhtude ärahoidmisel; LAIV1 – LAIVi efektiivsus laboratoorselt kinnitatud gripi juhtude ärahoidmisel; LAIV2 – LAIVi efektiivsus kliiniliselt kinnitatud gripi juhtude ärahoidmisel

5.2. Efektiivsus vanemaealistel

Gripivaktsiinide efektiivsust vanemaealistel on käesolevas raportis hinnatud teaduskirjanduse põhjal, kaasates 2 meta-analüüsi, millest ühes hinnati kõikide riskirühmade vaktsineerimise efektiivsust [44] ja teises ainult 65-aastaste ja vanemate vaktsineerimise efektiivsust [52].

Osterholm *et al.* [44] hindasid randomiseeritud kontrollitud uuringuid, mis käsitlesid gripivastase vaktsineerimise efektiivsust eri vanuserühmades. Kriteeriumiks oli, et uuringutes oli gripijuhtu kinnitamiseks või ärahoidmise tõestamiseks kasutatud viiruse tuvastamist ning kontrollrühmale manustati platseebot või mõnd teist vaktsiini. Meta-analüüsi oli kaasatud 17 uuringut, kuid üheski neist ei hinnatud 65-aastaste ja vanemate gripivastase vaktsineerimise efektiivsust.

Jefferson *et al.* [52] meta-analüüsis hinnati gripivastase vaktsineerimise efektiivsust ja ohutust 65-aastaste ja vanemate seas. Analüüsi oli kaasatud kokku 75 originaaluuringut, millest 68 põhjal hinnati vaktsineerimise efektiivsust ja mõjusust ning 8 uuringu põhjal ohutust (1 uuring kaasati nii efektiivsuse kui ka ohutuse hindamisse). Meta-analüüsi kaasati randomiseeritud kontrollitud uuringud, kvaasi-randomiseeritud kontrollitud uuringud, kohort- ja juhtkontrolluuringud.

Töösse kaasatud 75 uuringust olid ainult 2 randomiseeritud kontrollitud uuringud. Nende 2 uuringu alusel hinnati gripitaoliste haigusjuhtude ärahoidmise efektiivsuseks 43% (95% CI 21–58%) ja laboratoorselt kinnitatud gripi ära hoidmise

efektiivsuseks 58% (95% CI 34–73%). Ülejäänud uuringute kvaliteeti pidasid autorid madalamaks ning järeldasid, et paremaks efektiivsuse hindamiseks selles vanuserühmas oleks vaja läbi viia mitut viirushooaega katvaid ning piisava statistilise võimsusega randomiseeritud kontrollitud uuringuid. Kohortuuringute alusel hinnatud gripist ja kopsupõletikust tingitud hospitaliseerimise ärahoidmise efektiivsus oli 27%; surmajuhtude ärahoidmise efektiivsus oli 13%, kuid statistiliselt mitteoluline.

Peale efektiivsuse hinnati meta-analüüsis ka vaktsineerimise ohutust ning kõrvaltoimete esinemissagedust. Vaktsineeritute hulgas esines oluliselt rohkem lokaalseid kõrvaltoimeid, nagu süstekoha õrnus või valu käes. Palavikku, iiveldust ja üldist haiglast enesetunnet täheldati küll vaktsineeritute hulgas rohkem, kuid erinevus ei olnud statistiliselt oluline. Ainsad uuringud, mis hindasid haruldaste kõrvaltoimete esinemist, olid need uuringud, kus hinnati Guillain-Barré sündroomi esinemist. Sündroomi esinemist täheldati vaktsineeritute seas statistiliselt oluliselt rohkem ainult 1 uuringus – ajaliselt kõige varasemas, gripihooaega 1976/1977 käsitlevas uuringus.

5.3. Efektiivsus rasedatel

Gripivaktsiinide efektiivsust rasedatel on käesolevas raportis kirjeldatud 1 süstemaatilise ülevaate ja 1 meta-analüüsi põhjal. Manske [53] süstemaatilisse ülevaatesse olid kaasatud uuringud, mis olid publitseeritud ajavahemikus 1. jaanuar 1964 kuni 1. veebruar 2013. Lisapiiranguna oli ülevaatesse kaasatud ainult sellised uuringud, kus hinnati USAs registreeritud vaktsiinide efektiivsust. Demicheli *et al.* [54] meta-analüüsi olid kaasatud uuringud, mis hindasid gripivastase vaktsineerimise efektiivsust tervetel täiskasvanutel, sh ka rasedatel.

Süstemaatilises ülevaates [53] leiti 10 uuringut, millest 6 hindasid vaktsiini efektiivsust rasedatel (vt tabel 6) ja 4 hindasid vaktsiini efektiivsust vastsündinutel. Kaasatud uuringud on heterogeensed, mõõdavad erinevaid tulemeid ja ei hinda vaktsineerimise efektiivsust laboratoorselt kinnitatud gripijuhtude ennetamiseks, seega kõigub ka leitud efektiivsuse hinnangud suures vahemikus. Süstemaatilises ülevaates leiti, et rasedate gripivastase vaktsineerimise efektiivsus jääb vahemikku –15% kuni +70%. Eriti madal (–15%) oli vaktsineerimise efektiivsus kõigi hingamisteede infektsioonide ärahoidmisel (st vaktsineeritutel esines rohkem mõõdetavat tulemit) ja seega on vaktsineerimine ebaefektiivne. Efektiivsem (kuni 70%) oli vaktsineerimine nukleiinhappe amplifikatsiooniga tõestatud gripi vastu.

Tabel 6. Rasedate gripivastase vaktsineerimise efektiivsus [53]

Uuring	Uuringu periood	Uuringu kavand	Mõõdetud tulem	Gripivaktsiini kaitse
Hulka	1962–1963	Tagasivaatav uuring ja edasivaatav kohortuuring	ILI esinemine	Mitteoluline erinevus (20% vs. 11%)
Black <i>et al.</i>	1997–2002	Tagasivaatav uuring	Arstivisiidid hingamisteede haiguste kaebusega	Mitteoluline erinevus; kliiniline efektiivsus –15%
Munoz <i>et al.</i>	1998–2003	Tagasivaatav uuring	Arstivisiidid ägeda respiratoorse haiguse tõttu	Mitteoluline erinevus; kliiniline efektiivsus –20%, gripihooaja tipul 39%
Zaman <i>et al.</i>	2004–2005	Randomiseeritud topeltpime kontrollitud uuring	Hingamisteede haigus koos palavikuga	Statistiliselt oluline erinevus; kliiniline efektiivsus 35,8%
Haberg <i>et al.</i>	2009	Tagasivaatav uuring	RT-PCR või gripiga seotud arstivisiit	Vähenenud risk gripi diagnoosiks, kliiniline efektiivsus 70%
Richards <i>et al.</i>	2009	Tagasivaatav uuring	RT-PCR või gripiga seotud arstivisiit	Kliiniline efektiivsus 61%

RT-PCR (ingl *reverse-transcriptase polymerase chain*) – pöördtranskriptaasi polümeraasi ahelreaktsioon

Kuuest uuringust 4 hindasid vaktsineerimise efektiivsust mittepandeemilisel hooajal kõigi hingamisteede infektsioonide suhtes ja ainult 1 uuringus näidati olulist kaitset. Kahes uuringus, mis hindasid vaktsiini gripivastast efektiivsust hooajal 2009, mil levis pandeemiline gripp, oli vaktsiini efektiivsus vastavalt 61% ja 70%. Ülevaate autor järeldas, et põhjendatud otsuste tegemiseks tervishoiupoliitikas on vajalikud lisauuringud, mis hindaksid gripivaktsiini efektiivsust rasedatel. Süstemaatiline ülevaade keskendus efektiivsuse hindamisele ning rasedate gripivastase vaktsineerimise ohutust ei kajastatud.

Demicheli *et al.* [54] meta-analüüsi kaasatud kohortuuringute põhjal leiti, et pandeemilise gripi hooajal 2009/2010 on vaktsiin efektiivne kaitsmaks rasedaid gripitaoliste haigusjuhtude eest (vaktsiini efektiivsus 89%, 95% CI 79–94%). Samas hooajalise inaktiveeritud vaktsiini efektiivsust gripitaoliste haigusjuhtude ärahoidmisel ei suudetud näidata. Tervete täiskasvanute, sh rasedate, vaktsineerimine inaktiveeritud vaktsiinidega võib põhjustada lokaalseid sümptomeid. Seost tõsiste kõrvaltoimete ja vaktsineerimise vahel ei leitud, kuigi autorid märkisid ära, et kõrvaltoimete kirjeldamiseks oli allikaid liiga vähe.

5.4. Vaktsiinide efektiivsus kaasuvate või krooniliste haigustega patsientidel

Kirjanduse otsinguga leiti 12 süstemaatilist ülevaadet või meta-analüüsi, mis käsitlevad hooajalise gripi vastase vaktsineerimise efektiivsust krooniliste või kaasuvate haigustega inimestel. Leitud allikad käsitlevad gripivaktsiinide efektiivsust ja ohutust hingamiseldkonna haigustega, immuunpuudulikkusega ja südameveresoonekonna haigustega patsientidel.

Hingamiseldkonna haigused

Cochrane'i süstemaatiline ülevaade [55] koondas 9 astmaga patsientidega (lapsed ja täiskasvanud) tehtud uuringut ja hindas gripivaktsiini efektiivsust ja ohutust. Vaktsineerimise efekti hindas piisava uuringuvõimsusega vaid 1 kliiniline katse lastega (n = 696), kus vaktsineerimine ei vähendanud statistiliselt oluliselt gripiga seotud astmahoogude arvu, kestust ega raskusastet. Samas ei leitud 2-s vaktsineerimise kõrvalnähtusid hindavas uuringus vaktsineerimisele järgneva 2 nädala jooksul erinevust astmahoogude esinemises ega tervishoiuteenuste kasutuses. Inaktiveeritud ja nõrgestatud elusvaktsiinide vahel ei esinenud erinevusi patsientide kopsufunktsioonis ega astmahoogude esinemises.

Bronhiektasiasatõbe käsitlev Cochrane'i ülevaade [56] ei leidnud ühtegi alusuuringut, seega tõendust bronhiektasiasatõvega laste ja täiskasvanute gripi vastase vaktsineerimise efektiivsuse kohta ei ole.

Cochrane'i süstemaatiline ülevaade [57] kaasas 6 uuringut, mis hindasid gripivastase vaktsineerimise efektiivsust obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel. Inaktiveeritud vaktsiin vähendas ägenemisi võrreldes platseebo rühmaga (kaalutud keskmine erinevus WMD (ingl *weighted mean difference*) -0,39, 95% CI -0,61... -0,18). Kergeid ja mööduvaid kõrvalnähte esines vaktsineeritute rühmas enam. Kahe uuringu (n = 180) tulemustel vähendas vaktsineerimine statistiliselt oluliselt gripiga seotud hingamisteede infektsioonide esinemist. Piiratud arvus uuringutes vähendas inaktiveeritud gripivaktsiini ägenemisi ja gripiga seotud hingamisteede infektsioonide teket.

Tsüstilise fibroosiga patsiente on käsitlenud 2 süstemaatilist ülevaadet. Cochrane'i süstemaatiline ülevaade [58] kaasas 4 uuringut (n = 179), milles väikse statistilise võimsuse tõttu vaktsineerimise kliiniline efektiivsus ei selgunud. Patria *et al.* [59] järgi ei ole tõendust, et grippi esineks tsüstilise fibroosiga patsientidel sagedamini kui tervetel ja et vaktsiini tõhusus selles sihtrühmas erineks tavarahvastikust.

Immuunpuudulikkusega patsiendid

Anema *et al.* [60] meta-analüüs kaasas 3 uuringut (n = 575) ja hindas gripivaktsiini tõhususeks sümptomaatilise gripi vältimisel HIV-positiivsetel patsientidel 66% (95% CI 36–82%). Seniste uuringute vähesuse ja tulemuste heterogeensuse tõttu ei ole kindlat tõendust HIV-positiivsete gripivastase vaktsineerimise tõhususe kohta.

Kirjanduse otsinguga leiti 3 vähist või vähiravist tuleneva immuunpuudulikkusega patsiente käsitlevat süstemaatilist ülevaadet. Cochrane'i süstemaatiline ülevaade kemoterapiat saavatel lastel [61] kaasas 10 uuringut (n = 770), mis hindasid immuunvastust gripivaktsiinile; kliinilisi tulemeid uuringud ei hinnanud. Kemoterapiat saavate laste immuunvastus oli nõrgem kui kemoterapia läbinud või tervetel lastel. Eluohtlikke või püsivaid kõrvaltoimeid vaktsineeritutel ei esinenud. Uuringutest ei selgunud, kas immuunvastus on tingitud gripivaktsiinist või tüsistustest. Nõrgem immuunvastus esines ka kemoterapiat saavatel täiskasvanutel, kuid immuunpuudulikkusega vähipatsientide vaktsineerimine on ohutu [62]. Kumbki süstemaatiline ülevaade ei hinnanud vaktsineerimise tegelikku efektiivsust, seega tõendust selle kohta ei ole.

Cochrane'i ülevaade vaktsineerimise efektiivsusest vähihaigetel täiskasvanutel [63] kaasas 4 uuringut (n = 2124). Neist 2 olid jälgimisuuringud, mis käsitlesid kliinilise tulemina üldsuse riski. Nende uuringute järgi oli vaktsineeritutel väiksem suremusrisk. Üks kaasatud randomiseeritud kontrollitud uurimus kirjeldas vaktsineeritutel gripilaadsete haiguste (ILI) vähenemist. Vaktsineerimine on selles sihtrühmas ohutu ja kuigi tõendus on uuringute vähesuse tõttu vähene, on tulemused pigem vaktsineerimist soosivad.

Südameveresoonekonna haigused

Cochrane'i süstemaatiline ülevaade [64] hindas gripivastase vaktsineerimise tõhusust koronaartõve tüsistuste (surm, infarkt) ennetamisel. Ülevaatesse oli kaasatud 2 uuringut (n = 778). Tulenevalt uuringute väiksest statistilisest võimsusest (39 surmajuhtu vaktsineeritute ja platseebo rühmas kokku), ei ole vaktsineerimise efektiivsuse hindamiseks koronaartõve korral piisavalt andmeid. Udell *et al.* [65] meta-analüüs kaasas 6 RCTd (n = 6735) ja hindas gripivaktsiini efektiivsust kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamisel täiskasvanutel. Vaktsineeritutel esines vähem kardiovaskulaarseid sündmusi (RR = 0,64; 95% CI 0,48–0,86). Eelnevalt akuutse koronaarsündroomiga patsientidel, st suurema tüsistuste riskiga patsientidel, oli gripivaktsiini kasutamine seotud kardiovaskulaarsete tüsistuste väiksema

riskiga (RR 0,45; 95% CI 0,32–0,63). Vastava diagnoosita patsientide rühmas kardiovaskulaarsete tüsistuste risk vaktsineeritud ja vaktsineerimata patsientidel statistiliselt oluliselt ei erinenud.

Muud haigusseisundid

Michiels *et al.* [66] süstemaatiline ülevaade kaasas peale eelkirjeldatud hingamis-elundkonna haiguste, immuunpuudulikkuse ja südameveresoonkonna haigustega riskirühmadele ka a) diabeedi ja neeruhaiguste ning b) maksahaiguste kategooriad. Esimesel juhul ei leitud ühtegi süstemaatilist ülevaadet ega RCTd. Seega tõendust gripivastase vaktsineerimise efektiivsuse ja ohutuse kohta selles rühmas ei ole. Maksahaigustega patsientidel oli teostatud 1 RCT, kus vaktsiini efektiivsus mak-satsirroosiga patsientidel oli kinnitatud gripi ennetamisel 77% (95% CI 18–93%), gripilaadsete haigustesse haigestumine vaktsineeritud ja mitte-vaktsineeritud ei erinenud.

5.5. Vaktsiinide ohutus

Käesolevas raportis kirjeldatakse gripivastase vaktsineerimise ohutust ja sagedamaid kõrvaltoimeid 6 uuringu põhjal. Nendest 6-st uuringust 2 kirjeldasid nii efektiivsust kui ka ohutust ning on seega kirjeldatud ka efektiivsuse peatükis (vt ptk 5.4). Ees-tis registreeritud vaktsiinide kõrvaltoimed on toodud Lisas 3.

Enamasti raporteeritakse gripivastase vaktsineerimisega seoses kergemate kõrval-toimete esinemist. Kõige levinum kõrvaltoime on süstekoha valu ja hellus, samuti võib esineda palavikku, väsimust ja lihasvalu, kuid tõsiseid kõrvaltoimeid regist-reeritakse harva ning need on üldjuhul seotud munavalguallergiaga (vaktsiinides sisaldub teatud määral munavalku). Harva on kirjeldatud kohest IgE-vahendatud ülitundlikkusreaktsiooni.

Cates *et al.* [55] hindasid vaktsineerimisjärgseid reaktsioone astmahaigetel 2 nädala jooksul pärast vaktsineerimist. Inaktiveeritud vaktsiiniga vaktsineerimise järgselt astma ägenemise kohta järeldusi teha ei saanud, kuna uuringud andsid erinevaid tulemusi. Vaktsineeritud ja kontrollrühma vahel ei olnud aga erinevusi ei tervishoiuteenuste kasutamise, koolist/töölt puudumise, ravimite kasutamise ega kopsufunktsiooni osas. Elusvaktsiini puhul ei olnud vaktsineeritud ja kontrollrüh-ma vahel erinevust astma ägenemise ega ka kopsufunktsiooni osas.

Beck *et al.* [67] hindasid vaktsineerimise kõrvaltoimete esinemist nõrgenenud immuunsusega patsientidel (HIV, vähk, organisiirdamine, autoimmuunhaiguse tõttu saadav immunosupressiivne ravi, hingamisteede haiguste tõttu saadav immunosupressiivne ravi). Vaktsiini taluti üldiselt hästi, põhiliselt esines lokaalseid sümptomeid, esines ka üksikuid süsteemseid kõrvaltoimeid (nt CD4 rakkude hulga langus HIViga patsientidel).

Ng *et al.* [68] hindasid vaktsineerimise kõrvaltoimete esinemist inaktiveeritud vaktsiiniga vaktsineeritud tervishoiutöötajate seas. Vaktsineerimist taluti hästi ning kõrvaltoimetena esinesid peamiselt valu süstekohas ja punetus. Need sümptomid olid kerged ja möödusid. Ei raporteeritud ühtegi teadet eluohtliku või püsiva kõr-valtoime kohta.

Beyer *et al.* [69] hindasid vaktsineerimise ohutust inaktiveeritud vaktsiiniga. Vakt-sineerimist taluti hästi ning nii lokaalsed (punetus, valu süstekohas) kui ka süs-teemsed (peavalu) sümptomid olid kerged ja möödusid. Raporteeritud raskete kõrvaltoimete puhul ei leitud põhjuslikku seost vaktsineerimisega.

Poole *et al.* [57] hindasid inaktiveeritud vaktsiini kasutamise ohutust kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel. Leiti, et vaktsineerimine vähendab haiguse ägenemiste arvu. Kõrvaltoimetena esinesid lokaalsed sümptomid, mis olid kerged ja möödusid.

De Bruijn *et al.* [70] hindasid liposomaalse inaktiveeritud vaktsiini kasutamise kõrvaltoimeid eri vanuserühmades. Lokaalseid sümptomeid esines 18–60-aastas-te hulgas 55,5%-l, vanemate kui 60-aastaste hulgas 19%-l, riskirühmas (kroonili-si haigusi põdevad inimesed) 43%-l. Süsteemseid reaktsioone esines 30,8%-l 18–60-aastastest, 26,2% vanematel kui 60-aastastest ning 31,6% riskirühma kuuluvatest. Peale selle esines spetsiifilisemaid lokaalseid ja süsteemseid reakt-sioone 14,4% tervetest ja 33,6% riskirühma kuuluvatest vaktsineeritudest. Lokaal-setest reaktsioonidest oli sagedaimaks valu süstekohal (31,4%) ja süsteemsetest reaktsioonidest väsimus ning peavalu (11,2–16,6%). Enamik (95%) vaktsineerimis-järgsetest sümptomitest olid kerged või mööduvad. Tõsised lokaalsed nähud (esi-nesid 3%-l) olid peamiselt valu ja induratsioon. Tõsised süsteemsed nähud (esine-sid 2,5%-l) olid peamiselt väsimus, peavalu, lihasvalu ja üldine halb enesetunne. Enamik reaktsioonidest kestsid 1–3 päeva.

5.6. Kokkuvõte gripivaktsiinide efektiivsusest ja ohutusest

Gripivaktsiini efektiivsust mõjutavad mitmed tegurid ning eri hooaegadel hinnatud efektiivsused võivad olla oluliselt erinevad.

Vaktsineerimise efektiivsust on enim hinnatud lastel. Kahes randomiseeritud uuringus, kus hinnati vaktsiini efektiivsust väikelastel, leiti, et vaktsiini efektiivsus gripi ärahoidmisel on 45%, efektiivsust gripitaoliste haigusjuhtude ärahoidmisel nendes uuringutes ei hinnatud. Erinevate meta-analüüside põhjal võib aga laste gripivastase vaktsineerimise efektiivsus olla isegi kuni 83% [36, 40]. Kaasatud meta-analüüside tulemustest on näha, et elusvaktsiin on mõnevõrra efektiivsem kui inaktiveeritud vaktsiin. Kolm meta-analüüsi [40, 41, 43] hindasid peale vaktsiini efektiivsuse võrdlemise mittevaktsineerimise või platseeboga ka inaktiveeritud ja elusvaktsiinide efektiivsuse erinevust lastel. Originaaluuringute tulemused näitavad, et elusvaktsiinid on lastel 35–55% efektiivsemad kui inaktiveeritud vaktsiinid. Ambrose *et al.* [48] meta-analüüsis leiti koondhinnanguna, et elusvaktsiini saanud lastel diagnoositakse 48% (95% CI 38–57%) vähem grippi kui inaktiveeritud vaktsiiniga vaktsineeritud lastel.

Raportisse kaasatud 2 meta-analüüsist, mille eesmärgiks oli hinnata vanemaealiste vaktsineerimise efektiivsust, ei vastanud ühe meta-analüüsi kaasamise kriteeriumitele ükski originaaluuring. Teises meta-analüüsis järeldasid autorid, et olemasolev tõendusmaterjal on üldiselt madala kvaliteediga ega anna piisavalt informatsiooni efektiivsuse ja ohutuse kohta. Ühtlasi leiti samas meta-analüüsis 2 randomiseeritud kontrollitud uuringu põhjal, et inaktiveeritud vaktsiin on vanemaealiste vaktsineerimisel efektiivsem kui platseebo. Efektiivsus gripitaoliste haigusjuhtude ärahoidmisel oli 43% (95% CI 21–58%) ja gripi ärahoidmisel 58% (95% CI 34–73%). Mõlema meta-analüüsi autorid toovad välja randomiseeritud kontrollitud uuringute vähesuse ning sellest tingitud vähese info vanemaealiste vaktsineerimise efektiivsuse kohta. Kokkuvõttes näitasid nii randomiseeritud uuringud kui ka juhtkontrolluuringud, et vaktsineerimine võiks olla efektiivne, kuid lisauuringud võimaldaks anda täpsema ja usaldusväärsema hinnangu vaktsiini efektiivsusele.

Rasedate gripivastase vaktsineerimise efektiivsust on hinnatud 1 süstemaatilises ülevaates ja 1 meta-analüüsis. Süstemaatilisse analüüsi [53] kaasatud artiklites varieerus vaktsiini efektiivsus –15%-st kuni +70%-ni. Seega vaktsineerimine oli ebaefektiivne, kui kliinilise tulemina vaadeldi kõikide ülemiste hingamisteede infektsioonide esinemist, ja vaktsineerimise efektiivsus oli 70%, kui gripp on laboratoorselt tõestatud. Lisaks toodi välja, et vaktsineerimine on suurema tõenäo-

susega efektiivne pandeemia korral. Demicheli *et al.* [54] meta-analüüsi kaasatud kohortuuringute põhjal oli pandeemilisel gripihooajal vaktsiini efektiivsus 89%, samas kui inaktiveeritud vaktsiini efektiivsust gripitaoliste haigusjuhtude eest kaitsmisel ei suudetud näidata. Mõlemad artikli autorid toovad välja vajaduse lisauuringute järgi rasedate vaktsineerimise efektiivsuse hindamiseks.

Olemasolev tõendus hooajalise gripi vastase vaktsineerimise efektiivsuse ja ohutuse kohta krooniliste või kaasuvate haigustega inimestel on fragmentaarne ja enamikul juhtudel (tulenevalt väikese võimsusega uuringutest) ebapiisav. Teaduskirjanduses põhjalikumalt käsitletud hingamiselundkonna haigustest on gripivastane vaktsineerimine efektiivne obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel [57]. Samuti on vaktsineerimise efektiivsust kinnitatud immuunpuudulikkusega vähihaigetel patsientidel [63] ja eelneva ägeda koronaarsündroomiga patsientidel kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamisel [65].

Soovitused krooniliste haigete vaktsineerimiseks on intuiitselt arusaadavad, sest gripi peamine tüsistus kopsupõletik halvendab kindlasti hingamiselundite või südameveresoonkonna haigusi põdevate haigete seisundit. Samas puudub veenev kliiniline tõendus (kontrollitud kliinilised uuringud), et konkreetseid kroonilisi haigusi (v.a KOK) põdevate patsientide vaktsineerimisega suudetaks oluliselt vähendada tüsistuste tekke tõenäosust nendes rühmades. Arvatakse, et selle põhjuseks on asjaolu, et gripiviirus ei ole (iseegi epideemiade korral) ainus ega domineeriv respiratoorseid nakkusi põhjustav haigustekitaja, ning samu tüsistusi, mida põhjustab ka gripp, tekib kroonilistel haigetel aastaringselt erinevatel põhjustel.

Enamik uuringuid ei toonud välja kõrvaltoimeid erinevates vanuserühmades, vaid pigem nõrgestatud organismiga indiviididel (HIV-nakatunud, astmahaiged, kopsuhaiged jne). Ühes uuringus [70] hinnati liposomaalse inaktiveeritud vaktsiini kõrvaltoimeid 18–60-aastastel ja üle 60-aastastel ning 2 meta-analüüsis leiti, et vaktsineerimine võib põhjustada lokaalseid sümptomeid rasedatel ja vanemaealistel. Laste vaktsineerimise kõrvaltoimeid pole eraldi hinnatud. Kokkuvõttes leiti, et vaktsineerimist talutakse hästi ning vaktsineerimise järel võivad esineda kerged kõrvaltoimed, mis mööduvad kiiresti. Enim raporteeriti lokaalseid sümptomeid, nagu näiteks süstekoha valulikkus ja hellus. Harvem ka palavikku, väsimust ja lihasvalu. Harva on kirjeldatud raskeid kõrvaltoimeid (Guillain-Barré sündroom) ning enamikul juhtudest ei ole nendel vaktsineerimisega olulist seost leitud.

6. Gripivastase vaksineerimise kulutõhusus

6.1. Kulutõhusus lastel

Raporti lähteülesandest tuleneva otsinguga leitud 14 uuringust 4 võrdlesid vaksineerimise kulutõhusust kõikide laste mittevaksineerimisega. Nende 4 kulutõhususe uuringu täiendkulu tõhususe määrad on esitatud tabelis 7.

Tabel 7. Laste hooajalise gripi vastase vaksineerimise kulutõhususe uuringute tulemused

Perspektiiv	Vaktsiin	Võrreldavad strateegiad	ICER originaalvaluutas	ICER eurodes
Pitman et al. 2013 [71]				
Tervishoiu rahastaja	TIV	Kehtiv strateegia (KS)	–	–
		KS ja 2–4-aastased terved lapsed	128 Inglise £/QALY*	156 €/QALY*
		KS ja 2–10-aastased terved lapsed	361 Inglise £/QALY*	440 €/QALY*
		KS ja 2–18-aastased terved lapsed	365 Inglise £/QALY*	444 €/QALY*
	LAIV	Kehtiv strateegia (KS)	–	–
		KS ja 2–4-aastased terved lapsed	Domineeriv strateegia**	
		KS ja 2–10-aastased terved lapsed	226 Inglise £/QALY*	274 €/QALY*
		KS ja 2–18-aastased terved lapsed	253 Inglise £/QALY*	308 €/QALY*
Marchetti et al. 2007 [72]				
Tervishoiu rahastaja	TIV	Ainult krooniliste haigustega	–	–
		6–24 kuu vanused terved lapsed	13 333 €/QALY	13 333 €/QALY
		6–60 kuu vanused terved lapsed	10 000 €/QALY	10 000 €/QALY

Perspektiiv	Vaktsiin	Võrreldavad strateegiad	ICER originaalvaluutas	ICER eurodes
Ühiskond	TIV	Ainult krooniliste haigustega	–	–
		6–24 kuu vanused terved lapsed	Domineeriv strateegia**	
		6–60 kuu vanused terved lapsed	Domineeriv strateegia**	
Prosser et al. 2006 [73]				
Pole teada	TIV	Lapsi ei vaksineerita üldse	–	–
		6–23 kuu vanused terved lapsed	12 000 USA \$/QALY	8861 €/QALY
		2-aastased terved lapsed	18 000 USA \$/QALY	13 291 €/QALY
		3–4-aastased terved lapsed	28 000 USA \$/QALY	20 675 €/QALY
		5–11-aastased terved lapsed	79 000 USA \$/QALY	58 333 €/QALY
		12–17-aastased terved lapsed	119 000 USA \$/QALY	87 868 €/QALY
	LAIV	Lapsi ei vaksineerita üldse	–	–
		6–23 kuu vanused terved lapsed	9000 USA \$/QALY	6600 €/QALY
		2-aastased terved lapsed	15 000 USA \$/QALY	11 005 €/QALY
		3–4-aastased terved lapsed	25 000 USA \$/QALY	18 334 €/QALY
		5–11-aastased terved lapsed	72 000 USA \$/QALY	52 801 €/QALY
		12–17-aastased terved lapsed	109 000 USA \$/QALY	79 935 €/QALY
Skowronski et al. 2006 [74]				
Ühiskond	TIV	Lapsi ei vaksineerita	–	–
		6–23 kuu vanused lapsed	170 000 Kanada \$/LYG	113 805 €/LYG
Kolmas osapool	TIV	Lapsi ei vaksineerita	–	–
		6–23 kuu vanused lapsed	450 000 Kanada \$/LYG	248 €/LYG

*Arvutatud artiklis esitatud arvude põhjal

**Domineeriv strateegia – vaksineerimine on efektiivsem ja odavam kui mitte vaksineerimine

Kulutõhususe uuringud erinevad nii eelduste, kasutatud mudeli ja vaktsiini (TIV või LAIV), uuringu perspektiivi kui ka selle poolest, kas tulemused on esitatud võidetud eluaasta või kvaliteetse eluaasta kohta. Seetõttu ei ole võimalik teha üheseid järeldusi. Lisaks varieeruvad täiendkulu tõhususe määrad vanuserühmiti (noorematel madalam kui vanematel). Gripivastane vaktsineerimine võib olla kulutõhus tulenevalt fikseeritud tingimustest (suure haigestumuse korral) või teatavas alamrühmas (nt lasteaiaste vaktsineerimine), samuti rõhutati vajadust liisauuringuteks [73,74].

6.2. Kulutõhusus vanemaealistel

Lähteülesandele vastanud 14 uuringust 4-s võrreldi vaktsineerimise kulutõhusust mittevaktsineerimisega 65-aastastel ja vanematel. Nende 4 kulutõhususe uuringu täiendkulu tõhususe määrad on esitatud tabelis 8.

Tabel 8. 65-aastaste ja vanemate hooajalise gripi vastase vaktsineerimise kulutõhususe uuringute tulemused

Perspek-tiiv	Vakt-siin	Võrreldavad strateegiad	ICER originaalvaluutas	ICER eurodes
Brydak et al. 2012 [75]				
Tervishoiu rahastaja	TIV	Kehtiv strateegia (13,5% vaktsineerib end ise)	–	–
		65-aastased ja vanemad	26 118 Poola zloti/QALY	6291 €/QALY
Hoshi et al. 2007 [76]				
Ühiskond	TIV	Vaktsineerimist ei toetata	–	–
		Osaline toetus (71%)	15 535 USA \$/LYG	11 409 €/LYG
		Täielik toetus	15 535 USA \$/LYG	11 409 €/LYG
		Täielik toetus suure riskiga isikutele	8838 USA \$/LYG	6460 €/LYG
		Täielik toetus suure riskiga isikutel ja osaline toetus (71%) väikse riskiga isikutel	14 771 USA \$/LYG	10 796 €/LYG

Perspek-tiiv	Vakt-siin	Võrreldavad strateegiad	ICER originaalvaluutas	ICER eurodes
Maciosek et al. 2006 [77]				
Ühiskond	TIV	Ei vaktsineerita	–	–
		50-aastased ja vanemad	5858 USA \$/QALY	4282 €/QALY
		50–64-aastased	28 044 USA \$/QALY	20 497 €/QALY
Tervishoiu rahastaja	TIV	65-aastased ja vanemad	980 USA \$/QALY	720 €/QALY
		Ei vaktsineerita	–	–
		50–64-aastased	7200 USA \$/QALY	5262 €/QALY
		65-aastased ja vanemad	Domineeriv strateegia*	
Allsup et al. 2004 [78]				
Ühiskond	TIV	Platseebo	–	–
		65–74-aastased terved	304 000 Inglise £/QALY	366 599 €/QALY

*Domineeriv strateegia – vaktsineerimine on efektiivsem ja odavam kui mitte vaktsineerimine

Neljast vanemaealistega (65-aastased ja vanemad) läbi viidud kulutõhususe uuringust 1 hindas kulutõhusust ainult tervishoiu rahastaja perspektiivist lähtuvalt, 2 ühiskonna perspektiivist lähtuvalt ja 1 nii ühiskonna kui ka tervishoiu rahastaja perspektiivist lähtuvalt. Ühes tervishoiu rahastaja perspektiivist läbi viidud kulutõhususe uuringus leiti, et vaktsineerimine on kulusäästev strateegia, ja teises saadi täiendkulu tõhususe määra väärtuseks 6291 eurot kvaliteetse eluaasta kohta.

Neljas uuringus, mis kajastasid 65-aastaste ja vanemate gripivastase vaktsineerimise kulutõhusust, leiti, et selle rühma vaktsineerimine on kulutõhus sekkumine.

6.3. Kulutõhusus rasedatel

Lähteülesandele vastanud 14 uuringust 5 kirjeldasid vaktsineerimise kulutõhusust võrreldes mittevaktsineerimisega rasedatel. 5-st leitud kulutõhususe uuringust 2 hindasid vaktsineerimise kulutõhusust tervishoiu rahastaja perspektiivist lähtuvalt. Nende 2 kulutõhususe uuringu täiendkulu tõhususe määrad on esitatud tabelis 9.

Tabel 9. Rasedate hooajalise gripi vastase vaktsineerimise kulutõhususe uuringute tulemused

Perspektiiv	Vaktsiin	Võrreldavad strateegiad	ICER originaalvaluutas	ICER eurodes
Skedgel et al. 2011 [79]				
Tervishoiu rahastaja	TIV	Ei vaktsineerita	–	–
		Ainult krooniliste haigustega rasedad	Domineeriv strateegia*	
		Kõik rasedad	39 942 Kanada \$/QALY	26 739 €/QALY
Myers et al. 2011 [80]				
Ühiskond	TIV	Ei vaktsineerita	–	–
		6.–42. nädalat rasedad	70 089 USA \$/QALY	51 472 €/QALY
Jit et al. 2010 [81]				
Tervishoiu rahastaja	TIV	Ei vaktsineerita	–	–
		15–44-aastased terved rasedad, eeldades ka imikute kaitset	23 000 Inglise £/QALY	27 736 €/QALY
		15–44-aastased terved rasedad, eeldades, et ema vaktsineerimine ei kaitse imikut	28 000 Inglise £/QALY	33 815 €/QALY
Beigi et al. 2009 [82]				
Ühiskond	TIV	Ei vaktsineerita	–	–
		Rasedad (mediaanvanus 27,1)	7718 USA \$/QALY	5636 €/QALY
Roberts et al. 2006 [83]				
Ühiskond	TIV	Ei vaktsineerita	–	–
		18–44-aastased rasedad (vaktsineeritakse 50%)	Domineeriv strateegia*	
		18–44-aastased rasedad (vaktsineeritakse 100%)	Domineeriv strateegia*	

*Domineeriv strateegia – vaktsineerimine on efektiivsem ja odavam kui mitte vaktsineerimine

Rasedatel läbi viidud kulutõhususe uuringud erinevad nii eelduste, uuritavate vaktsiinide, uuringu perspektiivi kui ka selle poolest, kas tulemused on esitatud võidetud eluaasta või kvaliteetse eluaasta kohta. Olulisemateks kulutõhususe

hinnangut mõjutavateks teguriteks kirjeldatud uuringutes olid haigestumise ja hospitaliseerimise määr ning vaktsineerimise kulu ja vaktsiini efektiivsus, vanemaalistel ka suremuse määr.

Kahes tervishoiu rahastaja perspektiivist läbi viidud uuringus jäi täiendkulu tõhususe määr vahemikku 26 739 – 33 815 eurot kvaliteetse eluaasta kohta. Viiest rasedate gripivastase vaktsineerimise kulutõhusust hindavast uuringust 3-s järeldati, et vaktsineerimine on kulutõhus sekkumine, ja 2 uuringust järeldati, et ei ole.

6.4. Kulutõhusus kroonilistel haigetel

Tõendus hooajalise gripi vastase vaktsineerimise kulutõhususe kohta on kliinilistes riskirühmades piiratum kui rahvastikupõhistes sihtrühmades. Ainsas uuringus, mis võrdleb kliinilistes riskirühmades vaktsineerimise kulutõhusust mittevaktsineerimisega [84], käsitletakse gripivaktsiini kulutõhusust vähipatsientidel. Otsustuspuu mudelit kasutavasse analüüsi oli kaasatud Taiwani sisendandmetele tuginedes 34 112 patsiendiga kohort, analüüsi tulemused olid esitatud nii tervishoiu rahastaja kui ka ühiskondlikust perspektiivist lähtuvalt. Vaktsineerimisega välditaks kohordis 2555 gripijuhtu ja 660 tõsist, hospitaliseerimist vajavat või surmaga lõppevat haigusjuhtu. Vaktsineerimisega säästetaks iga välditud gripijuhtu kohta sõltuvalt perspektiivist 2107–6338 USA dollarit. Vähipatsientide gripivastane vaktsineerimine on Taiwanis sõltumata perspektiivist kulutõhus.

6.5. Kokkuvõte gripivaktsiinide kulutõhususest

Gripivastase vaktsineerimise kulutõhusust (võrreldes mittevaktsineerimisega) on viimase 10 aasta jooksul (perioodil 2004–2013) hinnatud seitsmes riigis. Siinse raporti lähteülesandele vastas 14 originaaluuringut, nendest 4 võrdlesid vaktsineerimise kulutõhusust mittevaktsineerimisega lastel, 4 uuringut 65-aastastel ja vanematel, 5 uuringut rasedatel ning 1 kroonilistel haigetel.

Pool uuringutest teostati tervishoiu rahastaja perspektiivist lähtuvalt, pool ühiskonna perspektiivist lähtuvalt, 2 uuringul ei olnud perspektiiv mainitud. Mõnel juhul oli käsitletud erinevaid perspektiive ning peale eelpool nimetatute oli arvestatud ka kolmanda osapoole perspektiivi. Tervishoiu rahastaja perspektiiv on uuringutes valdavalt defineerimata, seega võivad mudeli sisendid varieeruda ka sama perspektiiviga uuringute lõikes.

Enamikus analüüsid hinnati kulutõhusust kas otsustuspuu mudeliga või leiti haigestunute arvud vaktsineerimise ja mittevaktsineerimise korral ning mõlema rühma jaoks vastavad kulud ja kasu. Kuludest arvestati analüüsid vaktsineerimise kulude ja ravikuludega, sh hospitaliseerimise ja ravimite kuludega. Samas ei olnud kõikidel juhtudel täpselt kirjeldatud, mille alusel on hinnatud hospitaliseerimise kulu. Tüsistustest oli kulutõhususe analüüsid enim mainitud kopsupõletikku ja sellest tulenevaid ravikulusid ja mõnel juhul [72,73,83] oli arvestatud ka vaktsineerimise kõrvaltoimetega. Täiendkulu tõhususe määr esitati enamasti kvaliteetse eluaasta või võidetud eluaasta kohta, mõnel juhul leiti, et vaktsineerimine on domineerivaks strateegiaks mittevaktsineerimise üle, st vaktsineerimine on kulusäästev (kogukulud on väiksemad) ja efektiivsem (võidetakse rohkem eluaastaid või kvaliteetseid eluaastaid) strateegia võrreldes mittevaktsineerimisega, ja sellisel juhul ICERi väärtust ei leitud.

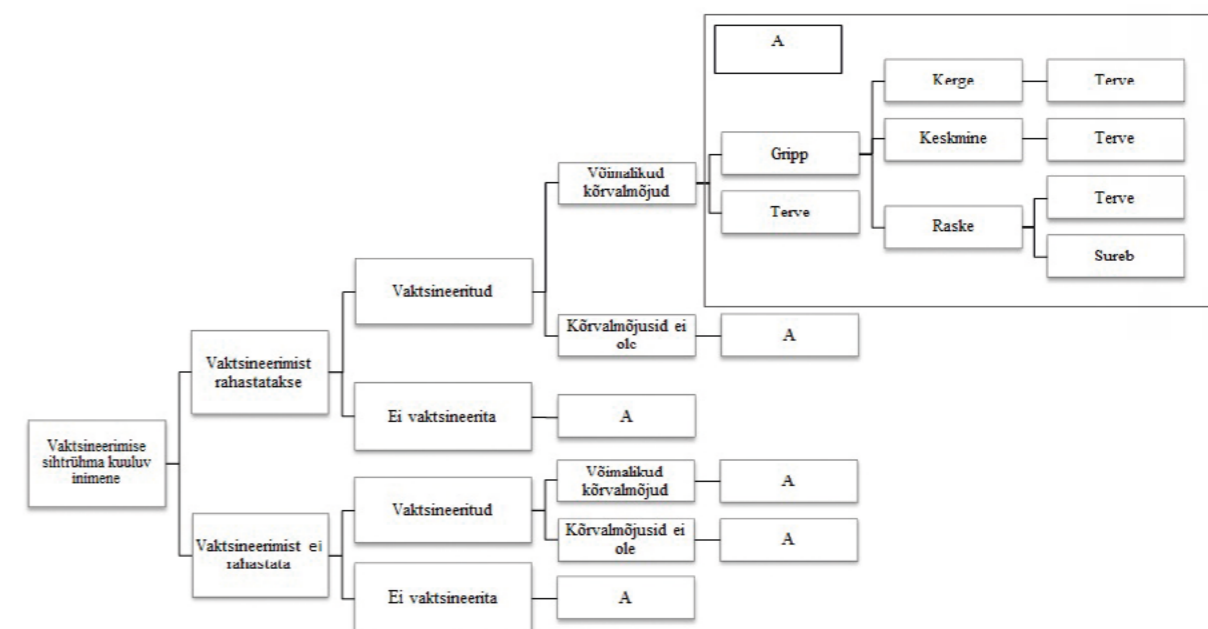
Analüüsitud kulutõhususe uuringutest järeldub, et kõige tõenäolisemalt on gripivastane vaktsineerimine kulutõhus vanuserühmas 65-aastased ja vanemad. Samuti võib kulutõhus olla rasedate vaktsineerimine. Laste gripivastase vaktsineerimise kulutõhususe kohta on keeruline anda ühest hinnangut, sest tulenevalt täiendkulu tõhususe määrade suurest varieeruvusest on autorite järeldused selle kohta üsna erinevad. Hooajalise gripi vastase vaktsineerimise kulutõhususe tõendus on kliinilistes riskirühmades palju piiratum kui rahvastikupõhises sihtrühmas. Peale ühe vähipatsientide sihtrühma kaasava analüüsi ei ole teadaolevalt haiguspõhiseid sihtrühmi (tervikuna või eraldi) käsitlevaid kulutõhususe uuringuid avaldatud.

7. Kulutõhususe arvutamise meetodika

7.1. Mudeli kirjeldus

Gripivaktsiini kulutõhususe analüüsimiseks kasutatakse Markovi kohordimudelit, mida iseloomustab uuritavate jaotamine üksteist välistavate tervise seisundite vahel vastavalt haiguse arengu etapile ja rakendatavatele ravimeetoditele. Kulude ja tervisetulemite modelleerimine Markovi mudeli abil võimaldab seostada tehtud kulutused saavutatud tervisetulemitega. Käesolevas analüüsis modelleeritakse kahe kohordi – alla 2-aastased ning 65-aastased ja vanemad – vaktsineerimist hooajalise gripi vastu immuniseerimiskava raames, võrreldes seda hetkel kehtiva olukorraga. Peale selle on koostatud näitlik analüüs kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientide kohta, mis kasutab lihtsustatud eeldusi ning vanemaalaste stsenaariumi mudeli struktuuri (vt Lisa 6).

Mudeli struktuur on esitatud joonisel 5. Mudel konstrueeriti programmis TreeAge Pro 2011 (TreeAge Software Inc). Mudeli ülesehituse väljavõtte programmist TreeAge on esitatud Lisas 4 ja mudelis kasutatud sisendite väärtused Lisas 5.



A – mudeli alampuu, mis kordub otsustuspuu teistes harudes

Joonis 5. Hooajalise gripi vastase vaktsineerimise mudeli struktuur

Markovi ahela alguses on rühm inimesi ehk kohort, kes hakkavad vastavalt kindlaks määratud üleminekutõenäosustele liikuma läbi esitatud seisundite. Igast seisundist väljuvate üleminekutõenäosuste summa peab võrduma 1-ga, seejuures on oluline, et valikud oleks üksteist välistavad (ingl *mutually exclusive*) – korraga saab viibida ainult ühes seisundis – ja kollektiivselt ammendavad (ingl *collectively exhaustive*) – tegema peab ainult ühe etteantud valikutest. Kogu kujutatud protsess toimub kindlaks määratud ajaperioodi jooksul ja seisunditega, milles isik perioodi jooksul viibib, saab seostada nendes olemise väärtused – kulud ja tulemid. Tulemusena leitakse otsusega kaasnevad keskmised väljundid, kvaliteetsed eluaastad ja kulu ning täiendkulu tõhususe määr.

7.2. Mudeli sisendid

7.2.1. Ajaperspektiiv ja populatsioon

Käesolevas raportis hinnatakse kahe gripi riskirühma hooajalise gripi vastase vaktsineerimise kulutõhusust: lapsed vanuses 6–23 kuud, (s.o kuni 2-aastaseks saamiseni) (kohordi suurus 22 500) ning 65-aastased ja vanemad (kohordi suurus 240 000). Riskirühmade suurus on arvestatud Statistikaameti andmete järgi nimetatud vanusevahemikku kuuluvate sünnikohortide 2013. aasta rahvastiku aasta keskmise põhjal.

Kuna hooajalise gripi vastu tuleb vaktsineerida igal aasta uuesti, on vaadeldavaks ajaperioodiks 1 aasta. Sama lähenemist on kasutatud enamikus varem publitseeritud kulutõhususe uuringutest.

7.2.2. Tervise seisundid ja neile vastav ravi

Analüüsis on eeldatud, et mudelisse sisenedes on kogu kohort seisundis „terve“, st neil ei ole grippi, ning kõigil vaktsineerimata inimestel on kindlaks määratud tõenäosus sellesse haigestuda. Haigestumine või mittehaigestumine sõltub haiguse levimusest ning inimese vanusest.

Mudelisse kasutatakse haiguse kulu kirjeldamiseks üleminekutõenäosusi, mis näitavad, kui suur on tõenäosus liikuda ühest seisundist teise. Kuigi mudeli struktuur on mõlema uuritava kohordi puhul sama, on üleminekutõenäosused laste ning 65-aastaste ja vanemate jaoks valdavalt erinevad. Grippi haigestumine on mudelisse tinglikult jagatud kolmeks vastavalt haiguse raskusastmele ja saadud ravile. Haigusest

ja selle raskusest sõltuvana võib kohordi liige saada kodust ravi, ambulatoorset ravi või vajada haiglaravi ning kõige äärmuslikumal juhul võivad haiglaravi vajavad juhud lõppeda surmaga. Haiguse järel saab mudelisse enamik haigestunud terveks, kuid väike osa hospitaliseeritustest liigub seisundisse „surm“. Iga haigusseisund toob kaasa teatava languse elukvaliteedis ning haiguse ravist tulenevad kulud.

Peale gripi ja gripi tüsistuste ravi võivad vaktsineerimisega kaasneda ka kõrvaltoimed, nagu palavik ja punetus. Üldiselt on selliste kõrvaltoimete osakaal väike ja nende mõju elukvaliteedile ning kuludele on marginaalne. Üliharuldaste kõrvaltoimete, nagu näiteks gripi vaktsineerimisega seostatav Guillain-Barré sündroom, mudelisse ei arvestata. Mudeli baasstsenaariumis eeldatakse, et kõrvaltoimeid esineb mõlemas kohordis 10%.

Lastel läbi viidud kulutõhususe uuringutes [72–74] jäi haigestunute osakaal vahemikku 15,5–25,0%. Vanemaealistel läbi viidud kulutõhususe uuringutes [75–77] jäi haigestunute osakaal ilma vaktsineerimiseta vahemikku 1,4–14,0%. Baasstsenaariumis on arvestatud, et mittevaktsineerimise korral haigestub grippi 20% väikelastest (6–23 kuud) [72–74] ning 10% 65-aastastest ja vanematest [75–77].

Ainsas laste kulutõhususe uuringus, kus peale hospitaliseeritute oli toodud ka nende inimeste osakaal, kes vajasisid ambulatoorset või kodust ravi [73], leiti, et hospitaliseeritakse 0,0283% haigestunutest, ambulatoorset vajab 50% haigestunutest ja ülejäänud põevad grippi ilma komplikatsioonideta. Eesti eksperthinnangu tuginedes eeldati mudelisse siiski, et hospitaliseerimist vajavate juhtude osakaal on mõnevõrra suurem, s.t hospitaliseerimist vajab 1% kõigist alla 2-aastastest grippi põdevatest lastest.

Ainsas 65-aastaste ja vanemate kulutõhususe uuringus, kus peale hospitaliseeritute oli toodud ka nende inimeste osakaal, kes vajasisid ambulatoorset või kodust ravi [76], leiti, et hospitaliseeritakse 4,4–8,5% haigestunutest, ambulatoorset vajab 52,7–69,7% haigestunutest ja ülejäänutele piisab vaid kodusest ravist käsikäsi ravimitega või puhkusest. Mudelisse eeldatakse, et 65-aastastest ja vanematest mittevaktsineeritud inimestest põeb grippi kergelt 32,35%, keskmiselt 61,20% ning raskelt 6,45%.

Mudelisse eeldatakse, et kõik, kes ei vaja haiglaravi, saavad terveks. Nendest, kes vajavad haiglaravi, saab enamik terveks ja väga väike osa sureb. Tuginedes Eesti andmetele (vt ptk 3.5), kus 2012/13 hooajal hospitaliseeritud 633 patsiendist suri 7 (1,1%) ja 2011/12 hooajal hospitaliseeritud 261 patsiendist suri 4 (1,5%), on haiglas suremise tõenäosus mudeli baasstsenaariumis mõlema kohordi puhul 1%. Mudeli

baasstsenaariumis kasutatud üleminekutõenäosused on esitatud tabelis 10. Tundlikkuse analüüsis hinnatakse valitud mudeli sisendite mõju tulemustele.

Tabel 10. Mudelis kasutatud seisunditevahelised üleminekutõenäosused

Seisund	Vanemaealised		Väikelapsed	
	Tõenäosus	Allikas	Tõenäosus	Allikas
Vaktsineeritud → kõrvaltoimed	0,10	Ekspert hinnang	0,10	Ekspert hinnang
Terve → gripp	0,10	[75–77]	0,20	[72–74]
Gripp → kerge	0,3235	[76]	0,49	[73], ekspert hinnang
Gripp → keskmine	0,6120	[76]	0,50	[73]
Gripp → raske	0,645	[76]	0,01	[73], ekspert hinnang
Kerge → terve	1	Ekspert hinnang	1	Ekspert hinnang
Keskmine → terve	1	Ekspert hinnang	1	Ekspert hinnang
Raske → terve	0,99	Arvutuslik	0,99	Arvutuslik
Raske → surm	0,01	Arvutuslik	0,01	Arvutuslik

7.2.3. Vaktsineerimise skeem ja hõlmatus

Täiskasvanute ja laste vaktsineerimisel võib kasutada samu vaktsiine, kuid lastel kasutatakse veidi erinevaid vaktsineerimise annuseid ja skeeme, mis on eri tootjatel ja vaktsiinidel erinevad. Mudelis on tehtud lihtsustav eeldus, et nii väikelapsi kui ka vanemaealisi vaktsineeritakse üheannuselise skeemi alusel.

Mudelis arvestatakse asjaoluga, et praegu kehtiva rahastamise juures vaktsineeritakse hooajalise gripi vastu 1% nii väikelastest kui ka vanemaealistest (vt ptk 4.4).

Lastel läbi viidud 4 kulutõhususe uuringust 3 kasutasid otsustuspuu mudelit ja ainult 1 neist arvestas sellega, et isegi kui vaktsineerimine hüvitatakse, jääb tegelik vaktsineeritute osakaal alla 100%. Marchetti *et al.* [72] eeldasid oma kulutõhususe mudelis, et hõlmatus on 30%. Sama hõlmatusena on arvestatud ka Eesti väikelaste puhul.

Vanemaealistel läbi viidud kulutõhususe uuringutes [75–77] jääb vaktsineeritute osakaal vahemikku 45–80%. Samas näiteks Saksamaal, Prantsusmaal ja Suurbritannias, kus vaktsineerimine hüvitatakse 65-aastastele ja vanematele, on vaktsi-

neeritute osakaal 65-aastaste ja vanemate hulgas ligikaudu 70% (krooniliselt haigete hulgas veelgi suurem) [85]. Käesolevas mudelis oli vanemaealiste vaktsiiniga hõlmatus 50%.

7.2.4. Vaktsiinide efektiivsus

Vaktsiinide efektiivsuse andmed on võetud gripivastase vaktsineerimise efektiivsust hindavatest meta-analüüsides ja nendes viidatud originaaluuringutest.

Jefferson *et al.* [43] meta-analüüsi kohaselt, mis hindas vaktsiinide efektiivsust lastel, leiti ainult 2 randomiseeritud kontrollitud uuringut, mis hindasid vaktsiini efektiivsust alla 2-aastastel lastel. Kahe uuringu põhjal leiti, et alla 2-aastaste lastel on inaktiveeritud gripivaktsiini efektiivsus gripi ennetamisel 45%. Eeldades, et väikelastel on vaktsiin vähemalt sama efektiivne kui vanemaealistel, on baasstsenaariumis vaktsiini efektiivsus alla 2-aastaste laste jaoks samuti 50%. Lastel läbi viidud uuringutes pole eraldi välja toodud vaktsiinide efektiivsust raskete gripijuhude või surmade ärahoidmisel. Seega on mudeli baasstsenaariumis eeldatud, et ärahoitud rasked juhud on tingitud väiksemast haigestumusest.

Jefferson *et al.* [52] meta-analüüsi kohaselt, mis hindas vaktsiinide efektiivsust 65-aastaste ja vanemate hulgas, leiti ainult 2 randomiseeritud kontrollitud uuringut. Nende alusel hinnatud vaktsineerimise efektiivsus oli gripitaoliste haigusjuhtude ära hoidmisel 43% ja gripi ärahoidmisel 58%. Mudeli baasstsenaariumis on seega 65-aastaste ja vanemate kohordis gripivastase vaktsiini efektiivsuseks võetud 50%. Peale selle leiti, et vaktsiini hospitaliseerimise ärahoidmise efektiivsus on 27% ja surmade ärahoidmise efektiivsus 13% (viimane ei ole statistiliselt oluline).

Mudeli baasstsenaariumis kasutatud vaktsiini efektiivsuse hinnangud on esitatud tabelis 11. Efektiivsuse hinnangute mõju tulemustele hinnatakse tundlikkuse analüüsis.

Tabel 11. Mudelis kasutatud vaktsiini efektiivsused

Haigus/ravijuht	Vanemaealised		Väikelapsed	
	Hinnang	Allikas	Hinnang	Allikas
Gripp	50%	[52]	50%	Ekspert hinnang
Gripist tingitud hospitaliseerimine (raske gripp)	27%	[52]	0%	Ekspert hinnang
Surm	13%	[52]	0%	Ekspert hinnang

7.2.5. Elukvaliteedi langused

Gripi haigestumisega seotud elukvaliteedi langus on tingitud haiguse raskusest ning kestusest. Iga seisundi jaoks on leitud elukvaliteedi langus tuginedes avaldatud kulutõhususe uuringutes kasutatud hinnangutele. Vaktsineerimise kõrvaltoimete osas on lähtutud Eesti eksperthinnangust, kuna teaduskirjanduses avaldatud hinnangud varieeruvad suuresti.

Elukvaliteedi sisendandmed on esitatud 2-s laste gripivastase vaktsineerimise kulutõhusust hindavas uuringus [72,73] ja 2-s vanemaealiste vaktsineerimist puudutavas kulutõhususe uuringus [75,77]. Mõlema uuritava rühma kohta on 1 artiklis selgelt ära toodud elukvaliteedi päevane langus koos kestusega või aastane elukvaliteedi langus.

USA laste gripivastase vaktsineerimise kulutõhususe uuringus [73] on aastaseks elukvaliteedi languseks gripi korral 0,005 QALYt ja hospitaliseerimise korral 0,076 QALYt. See arvutati varasemate ajaelistusmeetodit (ingl *time-tradeoff*) rakendavate elukvaliteedi uuringute [86,87] põhjal. Macioseki kulutõhususe uuringus [77] on nii gripi kui ka gripi tõttu hospitaliseeritud patsientide elukvaliteedi päevane langus hinnanguliselt 0,3 QALYt [88]. Elukvaliteedi langus kestab tema uuringus 1 nädal ja hospitaliseerimist vajavate juhtude korral 2 nädalat. Seega on aastane elukvaliteedi langus hospitaliseerimist vajava haigusjuhu puhul 0,01151 QALYt ja hospitaliseerimist mittevajava juhu korral 0,00575 QALYt.

Vaktsineerimise kõrvaltoimetena kirjeldatakse enamasti punetust, valulikkust või paaripäevast palavikku. Kuna tegemist ei ole olulist elukvaliteedi langust põhjustavate kõrvaltoimetega, on vaktsineerimise kõrvaltoimetega kaasnev aastane elukvaliteedi langus võetud baasstsenaariumis võrdseks nulliga.

Raske (haiglaravi vajav gripijuht) ja kerge või keskmise (ei vaja haiglaravi) raskusastmega gripi elukvaliteedi langus on leitud eelmainitud kahe uuringu elukvaliteedi aritmeetilise keskmisena. Analüüsis eeldatakse, et gripist tingitud elukvaliteedi langus nii väikelastel kui ka 65-aastastel ja vanematel on samasugune. Mudelis kasutatud gripist tingitud elukvaliteedi languse hinnangud on toodud tabelis 12.

Tabel 12. Elukvaliteedi langus haigusepisoodi vältel ühe aasta perspektiivis

Haigus (ravijuht)	Elukvaliteedi langus haigusjuhu kohta aasta perspektiivis	Allikas
Vaktsineerimise kõrvaltoimed	0	Ekspert hinnang
Gripp (kerge)	0,00538	[73,88]
Gripp (keskmise)	0,00538	[73,88]
Gripp (raske)	0,04375	[73,88]

7.2.6. Vaktsiinide ja vaktsineerimise maksumus

Tartu Ülikooli Kliinikumi 2014. a tasuliste teenuste hinnakirjas on gripivaktsiini ühe annuse hind 3,14 eurot, millele lisandub eriarsti profülaktilise vastuvõtu hind (2,88 eurot). Seega on vaktsiinikulu koos manustamisega kokku 6,02 eurot [89]. Praeguses rahastamissüsteemis kannab nimetatud kulud patsient ise.

Analüüsis arvestatakse, et gripivastane vaktsineerimine peab toimuma suhteliselt lühikese ajavahemiku jooksul enne gripihooaja saabumist. Seetõttu vaktsineeritavad külastaks perearstipraksist „erakorralistena“, sest see ei ole teostatav tavapäraste arstikülastuste raames. Hinnanguliselt on 1 isiku vaktsineerimise maksumus 10 eurot, millest vaktsiini hind on 3 eurot. Ülejäänud osa (7 eurot) sisse on arvestatud perearsti ja -õe ajakulu vaktsiini manustamisele ja potentsiaalsete vaktsineeritavate nõustamisele, sh telefonikõnedele vastamisele ning vaktsineerimise planeerimisele.

Riikliku programmi korral korraldatakse igal aastal enne hooaja saabumist teavituskampaania, mille maksumuseks on arvestatud 10 000 eurot. Vaktsineerimise käivitamise faasis tuleks teavitusele kulutada oluliselt enam, kuid kuna mudelis arvestatakse püsivate kuludega, siis on jäädud konservatiivse hinnangu juurde.

7.2.7. Ravikulud

Ravikulude alla arvestatakse nii vaktsineerimise kõrvaltoimete ravi kulusid kui ka gripi enda ravikulu sõltuvalt selle raskusastmest. Mudelis on uuritavate kohortide (6–23 kuu vanused lapsed; 65-aastased ja vanemad) ravikulud ühesugused.

Raske gripi korral eeldatakse, et patsient vajab keskmiselt nädalast haiglaravi ja 10% sellistest haigetest ka intensiivravi. Sellise ravijuhtu kuluks on arvestatud 1074 eurot, mis oli 2013. aasta keskmise nädalapikkuse ravijuhtu maksumus Tartu Ülikooli Kliinikumi nakkusosakonnas.

Gripijuhtu, mille puhul ei ole haiglaravi vajalik, kuid mille tõttu käiakse perearsti või eriarsti vastuvõtul, nimetatakse keskmise raskusega gripijuhaks. Sellise ravi juhu kulu, mis sisaldab 1–2 arstivisiiti ja ravimikulu, on mudelis 35 eurot.

Kergekujulise gripi korral vajab patsient kodust ravi või käsimüügiravimeid. See- ga ei kaasne kerge gripijuhuga kulu Eesti Haigekassale, aga patsient kulutab käsi- müügiravimitele keskmiselt 10 eurot. Analoogselt eeldatakse, et vaktsineerimise kõrvaltoimetega ei pöördu inimene arsti juurde ning ravib end koduste vahendite- ga. Kuna kõrvaltoimed on kergemad kui gripisümptomid, on mudeli baasstsenaar- iumis kõrvaltoimete ravikuluks arvestatud 5 eurot. Mudeli baasstsenaariumis kasutatavad kulud on esitatud tabelis 13.

Tabel 13. Mudelisse kaasatud kulud eurodes

Kuluartikkel	Kulu
Vaktsineerimise kõrvaltoimete kulu	5
Gripp (kerge)	10
Gripp (keskmise)	35
Gripp (raske)	1074

Analüüsis on tehtud lihtsustav eeldus, et hoolduslehte ei ole vaja võtta, töövõime- tuslehtede kulu mudelis ja eelarve mõju analüüsis arvestatud ei ole.

8. Kulutõhususe modelleerimise tulemused

Selles peatükis esitatakse kõigepealt baasstsenaariumi tulemused ning seejärel tundlikkuse analüüs, milles varieeritakse sisendite väärtusi, et hinnata nende mõju analüüsi tulemustele.

8.1. Baasstsenaarium

Arvestades teaduskirjanduse seisukohti, Eesti andmeid ja eksperthinnanguid, koostati baasstsenaarium alapeatükis 7.2 kirjeldatud sisenditega, millest peamised on:

- grippi haigestumise tõenäosus ja ravijuhtude raskusastmed (teaduskirjandusest);
- vaktsineerimise määrad ja vaktsiini efektiivsus (teaduskirjandusest);
- gripijuhtudest tulenev elukvaliteedi halvenemine (teaduskirjandusest);
- eri raskusastmega gripijuhtude ravikulu (Eesti andmed ja eksperthinnang).

8.1.1. Väikelapsed

Aastane gripi haigusjuhtude koguarv, kulud ja elukvaliteedi muutused on siinkohal arvestatud kohordile 22 500 isikut, mis oli ligikaudne alla 2-aastaste laste arv Eestis 2013. aasta alguses [37].

Väikelaste vaktsineerimisel hoitakse ära 15% kõigist gripijuhtudest (vt tabel 14). Kuna grippi suremise tõenäosus on väga väike, siis mudelis väikelaste kohordis surmajuhte ei esinenud.

Tabel 14. Aastane gripi ravijuhtude arv Eestis alla 2-aastaste laste kohordis praeguses olukorras, mil ei toimu programmilist vaktsineerimist, ning riikliku vaktsi- neerimise rakendamisel

Seisund	Ilma programmita	Riiklik vaktsineerimine
Kerge haigusjuht	2194	1 874 (–15%)
Keskmine haigusjuht	2239	1 913 (–15%)
Raske haigusjuht	44	39 (–11%)
Haigusjuhud kokku	4477	3 826 (–15%)

Baasstsenaariumis leiti, et väikelaste gripivastase vaktsineerimisega kaasnevad suuremad kulud, kuid ka enam kvaliteetseid eluaastaid. Väikelaste kohordi vaktsineerimise kogukulu on 207 635 eurot (9,23 eurot lapse kohta), millest vaktsineerimise kulu moodustab 37%. Praegu kulub väikelaste kohordis gripi ja selle tüsistuste raviks 148 497 eurot aastas. Kui vastavalt kehtivale olukorrale vaktsineerib ennast vaid 1% kohordist, siis väikelaste kohort elab aasta jooksul kokku 22 474 kvaliteetset eluaastat. Riikliku vaktsineerimisprogrammi rakendamise korral oleks väikelaste kohordi puhul võit 4 kvaliteetset eluaastat (vt tabel 15).

Tabel 15. Riikliku vaktsineerimisprogrammi rakendamise ja puudumisega kaasnevad kulud eurodes ja kvaliteetsed eluaastad väikelaste kohordi kohta

Strateegia	Kulud	QALYd
Riiklik vaktsineerimisprogramm	207 635	22 478
Ilma programmita	149 851	22 474

Riikliku vaktsineerimisprogrammi rakendamisel kujuneb seega lisanduva QALY maksumuseks väikelaste rühmas 15 107 eurot.

Eesti Statistikaameti andmetel [37] oli 2013. a 1. jaanuari seisuga alla 5-aastaseid lapsi kokku 76 129, ligikaudu 67 500 nendest olid vanemad kui 6 kuud. Eeldades alla 5-aastaste laste jaoks samasuguseid üleminekutõenäosuseid ja ravikuluseid kui alla 2-aastastel lastel, kuluks nende vaktsineerimiseks 153 560 eurot ja sellega võidetakse 11 kvaliteetset eluaastat. Seega kujuneb kuni 5-aastaste laste riikliku vaktsineerimisprogrammi rakendamisel lisanduva QALY maksumuseks 13 382 eurot. See hinnang on väga jäik ja võtab võrreldes 2-aastaste laste vaktsineerimisega arvesse ainult suuremat kohordi suurust. Seega, kui eeldada, et mõlema kohordi jaoks on kampaania maksumust 10 000 eurot, saadakse suurema kohordi jaoks väiksemad kulud inimese kohta. Peale selle tuleks arvestada, et erinevad võivad ka mitmed teised sisendid ning seega oleks lõplikke järelduste tegemiseks eri vanuses laste vaktsineerimise kulutõhususe kohta vaja läbi viia lisauuringuid.

8.1.2. Vanemaealised

Aastane gripi haigusjuhtude koguarv, kulud ja elukvaliteedi muutused on siinkohal arvestatud kohordile 240 000 isikut. See oli ligikaudne 65-aastaste ja vanemate isikute arv Eestis 2013. aastal [37].

Kulutõhususe mudeli analüüsi tulemusena leiti, et vanemaealiste kohordis hoitakse vaktsineerimisprogrammiga praeguse olukorraga võrreldes ära 25% gripi juhtudest aastas. Seejuures võimaldab vaktsineerimine ära hoida 31% rasketest, 24% keskmistest ja 25% kergetest haigusjuhtudest (vt tabel 16).

Tabel 16. Aastane gripi ravijuhtude arv Eestis vanemaealiste kohordis praeguses olukorras, kus ei toimu programmilist vaktsineerimist, ning riikliku vaktsineerimise rakendamisel

Seisund	Ilma programmita	Riiklik vaktsineerimine
Kerge haigusjuht	7 725	5 823 (-25%)
Keskmine haigusjuht	14 616	11 121 (-24%)
Raske haigusjuht	1 539	1 056 (-31%)
Haigusjuhud kokku	23 880	18 000 (-25%)

Baasstsenaariumis leiti, et gripi vastu vaktsineerimisega kaasnevad suuremad kulud, kuid ka enam kvaliteetseid eluaastaid. Kuigi grippi suremise tõenäosus on väga väike, esines mudelis rakendatud kohordi suuruse juures 65-aastaste ja vanemate kohordis riikliku vaktsineerimisprogrammi rakendamisel 10 surmajuhtu ja ilma programmita 15 surmajuhtu.

Riikliku vaktsineerimisprogrammi korral on 65-aastaste ja vanemate inimeste vaktsineerimise kogukulu 2 852 138 eurot (11,88 eurot inimese kohta), millest 42% moodustab vaktsineerimise kulu. Praegu on 65-aastaste ja vanemate kohordi gripi ja selle tüsistuste ravikuluseks 2 242 030 eurot aastas. Praeguses olukorras vaktsineerib ennast gripi vastu vaid 1% kohordist ja seetõttu elab vanemaealiste kohort aasta jooksul kokku 239 813 kvaliteetset eluaastat. Riikliku vaktsineerimisprogrammi rakendamise korral võidaks vanemaealiste kohort 50 kvaliteetset eluaastat (vt tabel 17).

Tabel 17. Riikliku vaktsineerimisprogrammi rakendamise ja puudumisega kaasnevad kulud eurodes ja kvaliteetsed eluaastad Eestis vanemaealiste kohordi kohta

Strateegia	Kulud	QALYd
Riiklik vaktsineerimisprogramm	2 852 139	239 863
Ilma programmita	2 256 478	239 813

Vanemaealiste riikliku vaktsineerimisprogrammi rakendamisel kujuneb lisanduva QALY maksumuseks 11 819 eurot.

8.2. Tundlikkuse analüüs

Kõik mudeli eeldused ja sisendid on suures osas hinnangulised ja võivad aja jookul muutuda, mistõttu on erinevate parameetrite muudatustega arvestamiseks tehtud tundlikkuse analüüs. Järgnevates tundlikkuse analüüsi stsenaariumites muudetakse sisendparameetreid vastavalt muutuste tõenäolistele suundadele ja ulatustele ning võrreldakse olukorda baasstsenaariumiga. Tegelikuses võivad sisendid muutuda ka üheskoos ning erinevates kombinatsioonides, kuid kõigi võimaluste väljaarvutamine ei anna olulist lisainformatsiooni. Käesolevas analüüsis on hinnatud olukordi, kus:

- vaktsiin on odavam;
- vaktsiini efektiivsus on baasstsenaariumist erinev;
- vaktsineerimisega hõlmatus on eeldatust (baasstsenaariumist) erinev;
- gripist ja gripi tüsistustest tulenev elukvaliteedi halvenemine on eeldatust (baasstsenaariumist) erinev;
- gripi ja gripitüsistuste ravikulud on suuremad.

8.2.1. Vaktsiini hind

Kirjeldatud kulutõhususe uuringute põhjal on üheks enim kulutõhusust mõjutavaks teguriks vaktsiini maksumus. Baasstsenaariumis kasuti Tartu Ülikooli Kliinikumi hinnakirja, mille alusel vaktsiini ühe annuse hind on 3,14 eurot [89], millele lisandub ka manustamise kulu (ilma riikliku programmiga 2,88 eurot ja riikliku vaktsineerimisprogrammi puhul 6,86 eurot). Tabelis 18 on toodud täiendkulu tõhususe määra võrdlus baasstsenaariumiga olukorras, kus vaktsiini üks annus oleks 25% võrra odavam ehk 3,14 euro asemel 2,36 eurot.

Tabel 18. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes, kui vaktsiini ühe annuse hind oleks madalam

	Vanemaealised	Väikelapsed
Baasstsenaarium	11 819	15 107
Variant 1 – vaktsiin on 25% odavam	9987	13 768

Gripivaktsiini hinna mõju täiendkulu tõhususe määrale on mõlema kohordi jaoks sarnane. Juhul kui vaktsiin oleks odavam, oleks ka kulu lisanduva QALY kohta väiksem.

8.2.2. Vaktsiini efektiivsus

Baasstsenaariumis kasutati vaktsiini efektiivsusena hinnangut, mis leiti randomiseeritud kontrollitud uuringute põhjal. Leitud hinnang kirjeldab vaktsiini efektiivsust keskmisel hooajal, st arvestab sellega, et ühel hooajal võib olla efektiivsus väiksem ja teisel suurem.

Kuna vaktsiini efektiivsust mõjutab märkimisväärselt see, kui täpselt kattuvad vaktsiinis olevad gripitüved nende tüvedega, mis konkreetsel hooajal levima hakkavad, kõigub ka vaktsiini efektiivsus oluliselt. Seega on hinnatud gripivastase vaktsineerimise kulutõhusust olukorras, kus vaktsiini efektiivsus oleks 25% väiksem või suurem (st vastavalt 25% ja 75%) mõlema uuritava riskirühma jaoks.

Tabel 19. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes, kui vaktsiini efektiivsus on baasstsenaariumist erinev

	Vanemaealised	Väikelapsed
Baasstsenaarium	11 819	15 107
Variant 2 – vaktsiini efektiivsus gripi ärahoidmisel on 25%	28 424	38 109
Variant 3 – vaktsiini efektiivsus gripi ärahoidmisel on 75%	5177	8351

Tabelist 19 on näha, et hinnang vaktsiini efektiivsusele mõjutab baasstsenaariumis leitud täiendkulu tõhususe määra väärtust oluliselt. Eeldades, et vaktsiin on efektiivsem kui baasstsenaariumis, väheneks täiendkulu tõhususe määr ligikaudu kaks korda mõlemas sihtrühmas. Kui eeldada, et vaktsiinil efektiivsus peaaegu puudub (efektiivsus ainult 25%), tõuseks täiendkulu tõhususe määr võrreldes baasstsenaariumiga enam kui 2 korda.

8.2.3. Vaktsineerimisega hõlmatus

Vaktsineerimisega hõlmatus võivad mõjutada mitmed tegurid. Nende hulgas informeeritus gripist ja gripivastasest vaktsineerimisest, arsti soovitamise/mittesoovitamine vaktsineerida, eelnevad gripihooajad jne. Seega on hõlmatus hinnang küllaltki subjektiivne ja kõigub hooajati.

Mudeli baasstsenaariumis on 65-aastaste ja vanemate kohordis hõlmatus hinnang 50% ja väikelaste kohordis 30%. Ühelt poolt võib see hinnang esimestel aastatel

tegelikku hõlmatus üle hinnata. Teisalt on ka riike, kus hõlmatus on suurem kui siinses baasstsenaariumis. Seetõttu on tabelis 20 esitatud andmed sellistes olukordades, kus vaktsiiniga hõlmatus on 20% võrra väiksem või suurem, s.o 65-aastastel ja vanematel vastavalt 30% ja 70% ning väikelastel 10% ja 50%.

Tabel 20. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes, kui hõlmatus on baasstsenaariumist erinev

	Vanemaealised	Väikelapsed
Baasstsenaarium	11 819	15 107
Variant 4 – vaktsineerimisega hõlmatus 20% võrra väiksem	12 518	22 620
Variant 5 – vaktsineerimisega hõlmatus 20% võrra suurem	11 937	13 812

Tabeli 20 põhjal on näha, et hõlmatusel ei ole olulist mõju tulemustele 65-aastaste ja vanemate kohordis. Kui aga eeldada alla 2-aastaste laste kohordis hõlmatus 10%, oleks täiendkulu tõhususe määr 1,5 korda suurem kui baasstsenaariumis.

8.2.4. Elukvaliteedi hinnang

Kuna elukvaliteedi hinnangud on loomult subjektiivsed ja sõltuvad nii hindajast kui ka haigusseisundile eelnevast ja järgnevast olukorrast, on oluline hinnata nende mõju ulatust mudeli tulemustele.

Tabelis 21 on näidatud gripist tuleneva elukvaliteedi muutuse mõju täiendkulu tõhususe määrale, kui elukvaliteedi langus oleks baasstsenaariumiga võrreldes 20% võrra madalam või kõrgem.

Samuti on leitud täiendkulu tõhususe määr olukorras, kus vaktsineerimise kõrvaltoimetest tulenev elukvaliteedi langus on 0,00134, eeldades, et kõrvaltoimed on kaks korda kergemad ja kestavad kaks korda lühema ajaperioodi vältel kui kerge või keskmise raskusega gripp.

Tabel 21. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes, kui gripi ja gripi tüsistustest tulenev elukvaliteedi halvenemine on baasstsenaariumist erinev

	Vanemaealised	Väikelapsed
Baasstsenaarium	11 819	15 107
Variant 6 – gripist ja gripi tüsistustest tulenev elukvaliteedi langus on 20% võrra väiksem	15 512	18 344
Variant 7 – gripist ja gripi tüsistustest tulenev elukvaliteedi langus on 20% võrra suurem	9 928	12 841
Variant 8 – vaktsineerimise kõrvaltoimetest tulenev elukvaliteedi langus on 0,00134	17 728	19 755

Mõlema analüüsitava kohordi puhul omab gripist või gripi tüsistustest tingitud väiksem või suurem elukvaliteedi langus täiendkulu tõhususe määrale sarnast, olulist mõju. Kõrvaltoimetest tingitud elukvaliteedi languse hinnang tõstab samuti märkimisväärselt täiendkulu tõhususe määrasid mõlema kohordi jaoks.

8.2.5. Ravikulud

Baasstsenaariumis kasutati gripi ja gripi tüsistuste ravikulude hindamiseks eksperthinnanguid ja Tartu Ülikooli Kliinikumi ravikulusid aastal 2013. On ilmne, et mõne aasta pärast on need kulud suuremad, mistõttu vaadeldi, kui palju mõjutab tulemusi ravikulude suurendamine 25% võrra.

Tabelis 22 on vaadeldud kergete gripijuhtude (baaskulu 10 eurot), keskmise raskusega gripijuhtude (baaskulu 35 eurot) ja haiglaravi vajavate gripijuhtude (baaskulu 1074 eurot) ravikulu ja võrreldud seda stsenaariumiga, mil nende juhtude maksumus on 25% suurem (vastavalt 12,50, 43,75 ja 1342,50 eurot).

Tabel 22. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes, kui gripi ja gripi tüsistuste ravikulu on suurem

	Vanemaealised	Väikelapsed
Baasstsenaarium	11 819	15 107
Variant 9 – gripi ja gripi tüsistuste ravikulud on 25% suuremad	8551	13 694

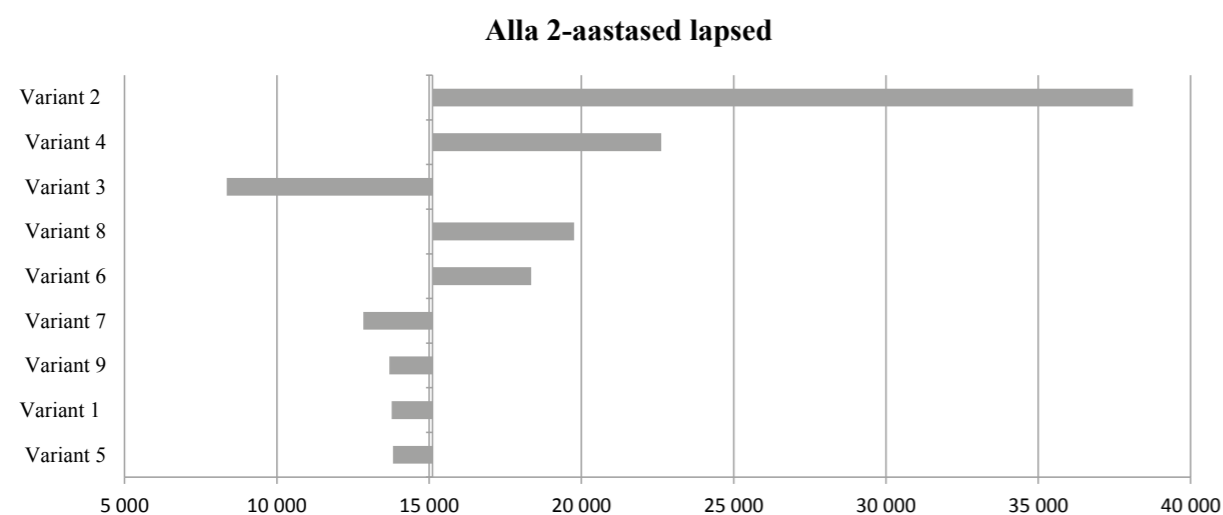
Suuremad ravikulud mõjutavad oluliselt täiendkulu tõhususe määra 65-aastaste ja vanemate kohordis. Eeldades 25% suuremaid ravikulusid, on ICER on 28% väiksem kui baasstsenaariumi korral. Üsna oluline mõju on suurematel väikelaste ravikuludel – eeldades 25% suuremaid ravikulusid, on ICER 12% väiksem. Erinevus kahe sihtrühma vahel on tingitud sellest, et laste hulgas on hospitaliseeritute osakaal väiksem ning seega on ka mõju täiendkulu tõhususe määrale väiksem (vt tabel 22).

8.3. Kokkuvõtte tulemustest

Alla 2-aastaste laste vaksineerimisel hoitaks ära 15% kõigist gripijuhtudest. Vanemaealiste gripivastane vaksineerimine võimaldab võrreldes hetke olukorraga ära hoida 25% gripi haigusjuhtudest aastas, sealjuures 31% rasketest, 24% keskmistest ja 25% kergetest haigusjuhtudest. Vaksineerimine on seotud küll suuremate kogukuludega, kuid ühtlasi annab võidu kvaliteetsetes eluaastates. Riikliku vaksineerimisprogrammi rakendamise korral oleks väikelaste vaksineerimisel võit 4 ja vanemaealiste vaksineerimisel 50 kvaliteetset eluaastat.

Baasstsenaariumi tingimustel kujuneb riikliku vaksineerimisprogrammi rakendamisel lisanduva kvaliteetse eluaasta maksumuseks väikelaste riskirühmas 15 107 eurot. Tundlikkuse analüüsi tõenäoliste stsenaariumite kohaselt jääb väikelaste vaksineerimisel ICER vahemikku 8351 – 38 109 eurot lisanduva QALY kohta.

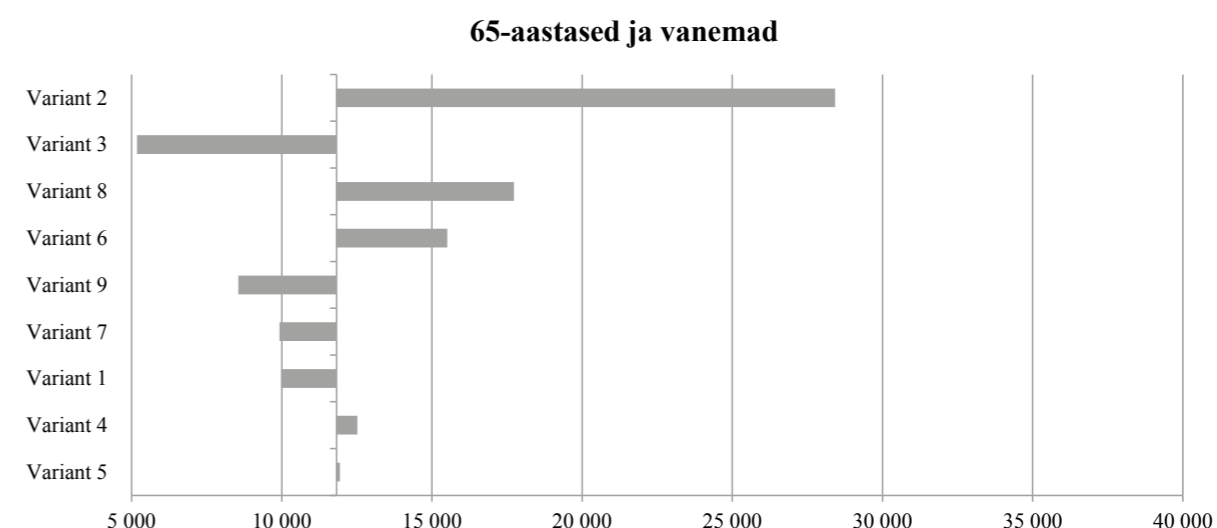
Vanemaealiste vaksineerimisel baasstsenaariumi tingimustel saadi lisanduva kvaliteetse eluaasta maksumuseks 11 819 eurot. Tundlikkuse analüüsis varieerus ICER sisendparameetrite muutudes vahemikus 5177 – 28 424 eurot QALY kohta.



Joonis 6. Alla 2-aastaste laste gripivastase vaksineerimise täiendkulu tõhususe määr (ICER) valitud sisendandmete muutumise erinevate stsenaariumide korral

Enim mõjutab leitud kulutõhususe hinnanguid baasstsenaariumis kasutatud efektiivsuse hinnangust madalam hinnang (variant 2), oluline mõju on ka vaktsiini paremal efektiivsusel (variant 3), kõrvaltoimetest tingitud elukvaliteedi halvenemisel (variant 8) ja väiksemal elukvaliteedi halvenemisel (variant 6); väikelaste puhul ka väiksemal hõlmatusel (variant 4) ja vanemaealistel gripi ja gripi tüsistuste ravikulude suurenemisel (variant 9). Joonisel 6 on esitatud tundlikkuse analüüsis käsitletud sisendite muutuste mõju analüüsi tulemustele alla 2-aastastel lastel.

Tundlikkuse analüüsis käsitletud sisendite muutuste mõju analüüsi tulemustele 65-aastaste ja vanemate kohordis on esitatud joonisel 7.



Joonis 7. 65-aastaste ja vanemate gripivastase vaksineerimise täiendkulu tõhususe määr (ICER) valitud sisendandmete muutumise erinevate stsenaariumide korral

Üldiselt on tundlikkuse analüüsis käsitletud sisendite muutuste mõju kulutõhususe hinnangule uuritud rühmade puhul sarnased. Mõlema rühma puhul avaldas olulisimat mõju väiksem efektiivsus. Kõige vähem avaldas kummaski riskirühmas mõju suurem hõlmatus, sest sellega kaasneks suuremad kulud vaksineerimisele ja kõrvaltoimetele. Enamikul analüüsitud sisenditest on siiski oluline või väga oluline mõju tulemustele. Kulutõhususe analüüsi tulemused näitavad, et riikliku vaksineerimisprogrammi rakendamisel hoitakse ära haigusjuhte ning saavutatakse võit kvaliteetsetes eluaastates.

9. Eelarve mõju analüüs

Käesolevas peatükis hinnatakse laste (alates 6. elukuust kuni 2-aastaseks saamiseni või kuni 5-aastaseks saamiseni) ja üle 65-aastaste inimeste gripivastase vaktsineerimise riikliku vaktsineerimisprogrammi mõju Eesti Sotsiaalministeeriumi ja Eesti Haigekassa eelarvele. Eelarve mõju prognoosimiseks kasutati lihtsustatud mudelit ja sisendeid kulutõhususe mudelist.

9.1. Eeldused ja sisendid

Eesti Statistikaameti [37] andmetel oli Eestis 2013. a 1. jaanuari seisuga 28 746 alla 2-aastast last, 76 129 alla 5-aastast last ning 238 053 65-aastast ja vanemat inimest. Viimase 10 aasta jooksul on laste koguarv mõnevõrra kõikunud nii alla 2-aastaste kui ka alla 5-aastaste vanuserühmas. Vanemaealiste arv mõnevõrra kasvanud. Eelarve mõju analüüsis on eeldatud, et 6 kuu kuni 2-aastasi lapsi on Eestis ligikaudu 22 500, 6 kuu kuni 5-aastaseid lapsi 67 500 ja 65-aastaseid ja vanemaid inimesi 240 000.

Analoogselt kulutõhusust käsitlevale peatükile (vt ptk 7) eeldatakse, et riikliku gripivastase vaktsineerimise programmi korral oleks vaktsineerimisega hõlmatus laste hulgas 30% ja vanemaealistel 50%.

Vaktsineerimisprogrammi maksumuse hindamisel eeldatakse, et kõiki vaktsineeritakse üheannuselise skeemi järgi ning seega on vaktsiini maksumus koos manustamisega ühesugune, sõltumata inimese vanusest. Vaktsineerimise maksumuseks hinnati 10 eurot inimese kohta. See sisaldab ühte annust vaktsiini koos manustamisega perearsti juures. Peale vaktsineerimise otsese kulu on arvestatud ka kampaaniakuludega – 10 000 eurot aastas kohordi kohta.

Kulutõhususe mudelis kasutatud gripi ja gripitüsistuste ravikulude (vt ptk 7.2.7) arvutamisel on peale Eesti Haigekassa kulude arvestatud ka patsiendi omaosalusega. Eelarve mõju analüüsis arvestatakse, et raske gripijuhu ravi (1074 eurot) kaetakse Eesti Haigekassa eelarvest täismahus ja keskmise gripijuhu ravi maksumusest (35 eurot) katab Eesti Haigekassa 20 eurot; kerge gripijuhu ja vaktsineerimise kõrvaltoimete korral kasutab patsient käsimüügiravimeid, st kulu Eesti Haigekassale nendega ei kaasne.

Kõik kirjeldatud eelarve mõju analüüsis kasutatavad sisendid on esitatud tabelis 23.

Tabel 23. Eelarve mõju analüüsi sisendid

Eelarve mõju analüüsi sisendid	Alla 2-aastased lapsed	Alla 5-aastased lapsed	65-aastased ja vanemad inimesed
Kohordi suurus	22 500	67 500	240 000
Hõlmatus	30%	30%	50%
Vaktsineerimise maksumus (vaktsiin ja manustamine) €	10	10	10
Kampaaniakulu €	10 000	10 000	10 000
Raske gripijuhu ravi maksumus €	1074	1074	1074
Keskmise gripijuhu ravi maksumus €	20	20	20
Kerge gripijuhu ravi maksumus €	0	0	0
Kõrvaltoimete ravi maksumus €	0	0	0

9.2. Vaktsineerimisprogrammi kulu

Vaktsineeritute hinnanguline arv on leitav kohordi suuruse ja hõlmatus korrutisena. Seega, eeldades lastel hõlmatus 30% ja üle 65-aastastel 50%, oleks iga-aastane vaktsineeritute koguarv vanuserühmas 6 kuud kuni 2 aastat 6750; vanuserühmas 6 kuud kuni 5 aastat 20 250 ja vanemaealiste vanuserühmas 120 000.

Väikelaste (alates 6. elukuust kuni 2-aastaseks saamiseni) vaktsineerimine maksaks Eesti Sotsiaalministeeriumile $6750 \times 10 = 67\,500$ eurot, koos vaktsineerimise kampaania kuludega on aastaseks kogukuluks 77 500 eurot. 6-kuuste kuni 5-aastaste laste vaktsineerimine maksaks Eesti Sotsiaalministeeriumile $20\,250 \times 10 = 202\,500$ eurot, koos vaktsineerimise kampaaniakuludega on aastaseks kogukuluks 212 500 eurot. Vanemaealiste (65-aastaste ja vanemate) vaktsineerimine maksaks vastavalt $120\,000 \times 10 = 1\,200\,000$ eurot, mis koos kampaania kuludega on 1 210 000 eurot.

Kõige rohkem mõjutab kulusid hinnang vaktsineerimisega hõlmatus. Eeldades 10% võrra väiksemat või suuremat hõlmatus, oleks väikelaste vaktsineerimise kulu vastavalt 22 500 euro võrra väiksem või suurem. Alla 5-aastaste laste vaktsineerimise kulu oleks 67 500 euro võrra väiksem või suurem. 65-aastaste ja vanemate kohordis oleks vaktsineerimise kulu nendel tingimustel vastavalt 240 000 euro võrra väiksem või suurem.

9.3. Gripi ja gripitüsistuste ravikulu

Gripi ja gripitüsistuste hinnanguline ravikulu leitakse haigestunute arvu ja ravijuhu maksumuse korrutamisel. Kasutades laste ja vanemaealiste mudelist leitud gripijuhtude arve leitakse gripi ja gripitüsistuste ravikulu prognoos Eesti Haigekassa eelarvele. Kuna kõrvaltoimete ja kergete gripijuhtude raviga Eesti Haigekassale kulu ei kaasne, on tabelis 24 toodud ainult raskete ja keskmise raskusega gripijuhtude arvud kolmes uuritavas rühmas.

Tabel 24. Gripijuhtude arv uuritavates rühmades

	Alla 2-aastased lapsed	Alla 5-aastased lapsed	65-aastased ja vanemad
Ilma programmita			
Raske gripijuht	44	135	1539
Keskmine gripijuht	2239	6716	14 616
Riiklik vaktsineerimine			
Raske gripijuht	39	115	1056
Keskmine gripijuht	1913	5739	11 121

Praegu kulub Eesti Haigekassa eelarvest väikelaste gripi ja gripitüsistuste raviks hinnanguliselt $44 \times 1074 + 2239 \times 20 = 92\,036$ eurot. 6-kuuste kuni 5-aastaste laste gripi ja gripitüsistuste raviks $135 \times 1074 + 6716 \times 20 = 279\,310$ eurot ja vanemaealiste raviks $1539 \times 1074 + 14\,616 \times 20 = 1\,945\,206$ eurot. Riikliku vaktsineerimise programmi korral oleks need kulud Eesti Haigekassale vastavalt 80 146, 238 290 ja 1 356 564 eurot.

Riiklik vaktsineerimisprogramm võimaldab vähendada raskete ja keskmiste gripijuhtude koguarvu ning sellega seoses ka gripi ja gripitüsistuste ravikulusid Eesti Haigekassale. Riikliku gripivastase vaktsineerimise abil on võimalik vähendada aastaseid gripi ja gripitüsistustega seotud ravikulusid väikelaste kohordis 11 890 euro võrra, 6-kuuste kuni 5-aastaste laste kohordis 41 020 euro võrra ja vanemaealiste kohordis 588 642 euro võrra.

9.4. Eelarve mõju analüüsi kokkuvõte

Kolme riskirühma gripivastase vaktsineerimise mõju riigieelarvele arvutati lähtudes vaktsineeritavate kohortide suurustest, kulutõhususe mudelis kasutatud sisendandmetest ja tulemustest (vt tabel 25).

Tabel 25. Kokkuvõte vaktsineerimise ning gripi ja gripitüsistuste ravikuludest

	Alla 2-aastased lapsed	Alla 5-aastased lapsed	65-aastased ja vanemad
Programmi maksumus	77 500	212 500	1 210 000
Ravikulud ilma programmita	92 036	279 310	1 945 206
Ravikulud vaktsineerimise korral	80 146	238 290	1 356 564
Erinevus (kokkuvõtte ravikuludes)	11 890	41 020	588 642

Riiklik gripivastase vaktsineerimise programm vähendaks ravikulusid kõikides vanuserühmades, kuid vanemaealiste puhul on saavutatav suurem kokkuvõtte, sest nende seas on rohkem raskemaid (st ka kulukamaid) ravijuhte. Samas on oodatav kokkuvõtte ravikuludes oluliselt väiksem vaktsineerimisprogrammi maksumusest.

10. Järeldused

Raporti eesmärgiks oli hinnata gripivastase vaktsineerimise mõju rahva tervisele ja sellega seotud tervishoiukulusid ning hinnata gripitüsistuste ravi ja gripivastase vaktsineerimise kulutõhusust ja maksumust Eestis. Käesolevas raportis koostatud kirjanduse ülevaatest ja analüüsist järeldub, et gripivastase vaktsineerimisega saab ära hoida haigusjuhte kõigis rahvastikurühmades. Samas on tõendus krooniliste või kaasuvate haigustega patsientide gripivastase vaktsineerimise efektiivsuse kohta ebakindel ning need riskirühmad ei ole operatsionaliseeritavad vaktsineerimisprogrammi praktilist korraldust silmas pidades. Sellest tulenevalt on raporti kulutõhususe ja eelarve mõju analüüsi arvutuste fookuses vanuse alusel määratletud rahvastikupõhised riskirühmad. Haiguspõhiste gripi riskirühmade kohta on koostatud lihtsustatud kulutõhususe ja eelarve mõju analüüsid kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientide näitel (vt Lisa 6).

Järgnevalt esitatakse kokkuvõtlikud järeldused, mis lähtuvad uurimusküsimustest ning tuginevad teaduskirjanduse ülevaatele ja kulutõhususe analüüsile:

1. Gripipuhangute käigus haigestub WHO hinnangul ülemaailmselt 5–10% täiskasvanutest ning 20–30% lastest. Raskekujulist grippi põeb igal aastal ligikaudu 3–5 miljonit inimest üle maailma ja neist sureb 250 000 – 500 000. Haiguskoormus on igal aastal erinev, sest ringlevad tüved on muutlikud ja erineva virulentsusega. Perioodil 2000–2012 registreeriti Eestis 45–2156 gripijuhtu (keskmiselt 412) 100 000 elaniku kohta aastas. Gripi tüsistuste risk on suurem lastel, rasedatel ja krooniliste haigustega inimestel, samuti vanemaealistel.

2. Teaduskirjanduse põhjal on gripivaktsiinide efektiivsus gripi või gripilaadsete haiguste ennetamisel laste puhul vahemikus 33–83%, inhaleeritavad elusvaktsiinid on lastel efektiivsemad kui inaktiveeritud vaktsiinid. Gripivaktsiinide efektiivsus vanemaealistel on kahel randomiseeritud kontrollitud uuringul põhineva meta-analüüsi andmetel 43% (gripitaoliste haigusjuhtude ennetamisel) ja 58% (laboratoorselt kinnitatud gripijuhtude ennetamisel). Tõendus kohortuuringutest on uuringute metoodika tõttu jt põhjustel madala kvaliteediga. Vaktsineeritud rasedatel on üksikuuringutes esinenud kohati rohkem gripilaadseid haigusjuhte, st vaktsineerimine on ebaefektiivne. Tulenevalt gripiviiruste tüüpide ja haiguskoormuse hooajalisest varieeruvusest, on tõendus nii vanemaealiste kui ka rasedate gripivastase vaktsineerimise efektiivsuse kohta ebakindel. Ka kaasuvate ning krooniliste haigustega patsientide gripivastase vaktsineerimise efektiivsuse tõendus on meta-analüüsile ja süstemaatiliste ülevaadete põhjal uuringute vähesuse ja heterogeensuse

tõttu ebapiisav. Vaktsineerimist talutakse enamasti hästi ning sellega kaasnevad võimalikud kõrvaltoimed mööduvad kiiresti. Levinuim vaktsineerimise kõrvaltoime on süstekoha valu ja hellus, samuti võib esineda palavikku, väsimust ja lihasvalu. Tõsisemaid kõrvaltoimeid tekib harva.

3. Gripivastase vaktsineerimise kulutõhusust on perioodil 2004–2013 hinnatud seitsmes riigis. Ülevaatesse kaasatud 14 kulutõhususe uuringut erinevad nii eelduste, uuritavate vaktsiinide kui ka uuringu ülesehituse poolest, mistõttu on ka täiendkulu tõhususe hinnangud varieeruvad – alla 2-aastaste laste puhul jäävad need vahemikku 6000 – 13 333 eurot QALY kohta, vanemaealistel 4000 – 15 000 eurot QALY kohta ja rasedatel 26 000 – 34 000 eurot QALY kohta. Avaldatud kulutõhususe uuringute järgi on kõige kulutõhusam väikelaste ja vanemaealiste gripivastane vaktsineerimine. Krooniliste haigustega patsientide vaktsineerimise kulutõhususe kohta leiti teaduskirjanduse otsingul üks vähihaigete patsientide sihtrühma käsitlev uuring. Kuna teadaolevalt ei ole kaasuvate ning krooniliste haigustega patsientide sihtrühma tervikuna käsitlevaid kulutõhususe uuringuid avaldatud ning eraldi diagnoosipõhiseid uuringuid on piiratud arv, siis on nende sihtrühmade vaktsineerimise kulutõhususe kohta tõendust ebapiisavalt.

4. Kulutõhususe hindamiseks Eestis koostasime Markovi mudeli, modelleerides gripi haigusjuhtude koguarvu, ravikulusid ja elukvaliteedi hinnanguid eraldi väikelaste ja vanemaealiste kohordis ning ka kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel.

4.1. Väikelastel (6–23-kuulised, kohort 22 500, hõlmatus 30%) on võimalik vältida kuni 15% gripiga seotud haigusjuhtudest ja baasstsenaariumi korral on võit kogu kohordi kohta 4 QALYt. Ühe lisanduva kvaliteetse eluaasta maksumuseks väikelastel kujunes 15 107 eurot. Tundlikkuse analüüsis jääb väikelaste vaktsineerimisel täiendkulu tõhususe määr vahemikku 8351 – 38 109 eurot QALY kohta, olles enim mõjutatud vaktsiini efektiivsusest.

4.2. Vanemaealistel (65-aastased ja vanemad, kohort 240 000, hõlmatus 50%) välditaks vaktsineerimisega kuni 25% gripiga seotud haigusjuhtudest ja võidetaks 50 QALYt kohordi kohta. Täiendkulu tõhususe määr oli 11 819 eurot QALY kohta. Tundlikkuse analüüsis jääb vanemaealiste vaktsineerimisel ICER vahemikku 5177 – 28 424 eurot QALY kohta ja on samuti enim mõjutatud vaktsiini efektiivsusest.

4.3. Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientide gripivastase vaktsineerimisega kaasneks täiendavad kulud, kuid saavutataks võit tervisetulemis. Sõltuvalt

sisendandmetest (sihtrühma selektsiooni ja kutsumise kulu, hõlmatuse määr) oleks täiendkulu tõhususe määr 14 691–31 640 eurot QALY kohta. KOKi näitel on haiguspõhiste riskirühmade vaksineerimise täiendkulu tõhususe määr mõnevõrra kõrgem kui vanemaealiste sihtrühma vaksineerimisel.

5. Eelarve mõju analüüsis hinnati laste (eraldi 6 kuu kuni 2-aastaste ja 6 kuu kuni 5-aastaste) ning vanemaealiste gripivastase vaksineerimise mõju riigieelarvele, lähtudes Eesti rahvastiku vanuselisest koosseisust ja kulutõhususe mudelis kasutatud sisendandmetest. Lisaarvutused koostati kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientide sihtrühma kohta.

5.1. Väikelaste 30% hõlmatuse korral oleks iga-aastane vaksineeritute koguarv vanuserühmas 6 kuud kuni 2 aastat 6750 ja vanuserühmas 6 kuud kuni 5 aastat 20 250. Kuni 2-aastaste laste vaksineerimise aastane kulu oleks 67 500 eurot, koos vaksineerimise kampaania kuludega 77 500 eurot. Kuni 5-aastaste laste vaksineerimine kulu oleks 202 500 eurot ja koos kampaaniakuludega oleks aastane kogukulu 212 500 eurot. Riikliku vaksineerimisprogrammi korral oleks gripi ja gripitüsistuste ravikulu kuni 2-aastastel lastel 80 146 eurot ja kuni 5-aastastel lastel 238 290 eurot. See on 11 890 – 41 020 euro võrra vähem kui ilma riikliku vaksineerimisprogrammita.

5.2. Vanemaealiste 50% hõlmatuse korral vaksineeritaks igal aastal 120 000 65-aastast ja vanemat isikut. Selleks kuluks koos kampaaniaga 1 210 000 eurot. Vanemaealiste gripi ja gripitüsistuste ravikulu oleks riikliku vaksineerimisprogrammi korral 1 356 564 eurot, mis on 588 642 euro võrra vähem kui ilma riikliku vaksineerimisprogrammita.

5.3. Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientide sihtrühma suuruseks Eestis on rahvaarvu ja levimushinnanguid arvestades ca 40 000 inimest. Kui arvestada 50% hõlmatusega ning kuludeks 20 eurot inimese kohta, maksaks selle sihtrühma haigete gripivastane vaksineerimine hinnanguliselt 1 050 000 eurot, millest suurema osa moodustab kaasamise kulu.

6. Kokkuvõttes jääb lisanduva kvaliteetse eluaasta maksumus väikelaste või vanemaealiste vaksineerimise korral Eestis vahemikku 11 819 – 15 107 eurot. Seega on nende sihtrühmade vaksineerimine kulutõhususe aspektist samaväärne – sarnaste kuludega on saavutatav sama suurusjärgu tervisetulem.

Märkused

Tegelik gripist põhjustatud haiguskoormus konkreetsel aastal, vaktsiinide efektiivsus ning reaalsed kulud võivad eespool mainitud tingimuste koosmõjuna oluliselt erineda käesolevas raportis esitatud kulutõhususe ja eelarve mõju analüüsi hinnangutest. Näiteks vähese gripi levikuga hooaegadel ei vähenda vaksineerimine oluliselt haigestumust, sest teised respiratoorsed viirused põhjustavad enamiku gripilaadsetest haigusjuhtudest. Vaksineerimine ei ole efektiivne, kui gripiviirused vaktsiinis ei lange kokku hooaegse gripipuhangu põhjustanud tüvedega. Seda on varasemalt juhtunud.

Kiire muutlikkuse tõttu piirdub tõendus põhjus iga uue gripivaktsiini efektiivsuse kohta seroloogiliste uuringutega, kus antikehade tiitri kolmekordistumist peetakse piisavaks tõenduseks. Kuna gripiviirused on muutlikud, ei ole uue vaktsiini efektiivsuse tõendamiseks konkreetse epideemia korral levivate viiruste vastu võimalik teostada kliinilisi uuringuid. Gripivaktsiinide efektiivsuse kohta saab anda hinnanguid alles tagantjärele pärast epideemia möödumist. Haiguse olemusest tuleneb, et vaktsiinide efektiivsust igaks hooajaks ei ole võimalik garanteerida.

11. Ettepanekud

Teemakohase teaduskirjanduse süstemaatiline läbitöötamine ja riskirühmade vaktsineerimise eelarvemõjude analüüs võimaldavad esitada alljärgnevad soovitud gripivastase vaktsineerimise korraldamiseks ja rahastamiseks Eestis.

1. WHO, CDC ja ECDC gripivastase vaktsineerimise soovitused määratlevad sihtrühmi kas vanuse järgi (vanemaealised ja väikelapsed), elu- ja töökorralduse alusel (hooldekodude elanikud ja personal, tervishoiutöötajad) või tüsistuste tekkimise suurenenud riski alusel (immuunpuudulikkusega ja krooniliste haigustega isikud). Samas pole selge, kas konkreetseid kroonilisi haigusi põdevate haigete vaktsineerimisega suudetakse oluliselt vähendada tüsistuste tekke tõenäosust nendes sihtrühmades. Sellekohane tõendus on randomiseeritud kontrollitud kliinilistes uuringutes ebakindel. Arvatavalt on selle põhjuseks asjaolu, et gripiviirus ei ole (isegi epideemiate korral) ainus ega domineeriv respiratoorseid nakkusi põhjustav haigustekitaja ning gripitüsistustele sarnaseid vaevusi tekib kroonilistel haigetel erinevatel põhjustel aasta ringi. Gripivastase vaktsineerimisega saab ära hoida haigusjuhte kõigis rahvastikurühmades, mistõttu ei ole põhjendatud vaktsineerimise sihtrühmade piiramine ainult kindlaid haigusi põdevate isikutega. Sellest järeldub, et eelistada tuleks rahvastikupõhist lähenemist. Seda toetavad ka Eesti andmed, mille kohaselt on epideemiate korral tekkinud raskeid gripitüsistusi ka seni suhteliselt tervetel isikutel.

2. Sihtrühmade määratlemine kroonilise haiguse alusel on praktikas problemaatiline, sest vastavate registrite puudumise tõttu ei saa sihtrühma identifitseerida, mistõttu ei saa ka rakendada tsentraalset üleriiklikku korraldust ega sihtrühmade aktiivset kutsumist. Probleemid tulenevad sellest, et on võimatu ühemõtteliselt määratleda, kas haigus on krooniline või mitte. Otsuse isiku kuulumise kohta sellesse sihtrühma saaks teha perearst. Kui sihtrühma peaks määratlema perearstid, siis tuleks neil selle tarvis igal aastal oma nimistud läbi töötada, et kutsuda haiged, kes saavad tasuta vaktsiini. See lähenemine oleks väga töömahukas ja suurendab oluliselt vaktsineerimise programmi kogukulusid. Selle lähenemise korral kujuneks 800 nimistu lõikes väga ebaühtlaselt läbi viidud vaktsineerimisprogrammid. Sihtrühmade määratlemine kroonilise haiguse alusel ei võimalda kasutada ka üleriiklikke kampaaniaid, sest on võimatu prognoosida inimeste hulka, kes määratleks end meediakampaania tagajärjel krooniliseks haigeks, samuti oleks nende hulgas väga erinevas tervises seisundis isikuid.

3. Vaktsineerimise sihtrühma määratlemine vanuse järgi võimaldab kasutada rahvastikupõhist strateegiat, mil vaktsineerima kutsutakse elanikke personaalsete kutsetega. Vaktsineerima kutsutaks gripihooaja lähenedes konkreetseesse tervishoiuasutusse, nt perearsti juurde, kuhu on tsentraalselt ostetud ja tarnitud vaktsiinid. Vanuse järgi saab sihtrühma rahvastikuregistrist identifitseerida ja rakendada aktiivset personaalset kutsumist.

4. Praegu vaktsineerib Eestis ennast gripi vastu ainult 1–2% elanikest. Enne riiklike vaktsineerimisprogrammide käivitamist tuleb ulatusliku teavituse ja koolitusega ületada Eesti elanike ja tervishoiutöötajate skepsis gripivastase vaktsineerimise suhtes. Esmatähtis on suurendada teadlikkust vaktsineerimise võimalikest kasudest ja vähendada põhjendamatuid hirme vaktsineerimisega ees. Seda tuleb teha nii elanikele suunatud üleriiklike kampaaniatena, kuid eriti tervishoiutöötajatele suunatud koolitustena.

5. Kui üldine suhtumine on muutunud, võiks järgmise sammuna käivitada kõigi 65-aastaste ja vanemate isikute vaktsineerimise riikliku programmi, sest suurim haiguskoormus gripi tüsistuste tõttu on just vanemaealiste seas. Kolmandaks võiks kaaluda väikelaste vaktsineerimist, sest väikelaste vaktsineerimise abil saab vähendada kontaktsete ja riskirühma kuuluvate isikute haigestumist.

6. Haiguspõhiste riskirühmade vaktsineerimisprogrammi käivitamine nõuab ettevalmistusteks ja läbiviimiseks enim aega ja ressursse. Koostada tuleb sihtrühma kuuluvate isikute kriteeriumid ja tervishoiutöötajate koolituse abil tagada kriteeriumite ühetaoline rakendamine. Tervishoiutöötajate ja elanike tarvis tuleb koostada juhendid, et kujuneks ühtlane arusaam vaktsineerimise efektiivsuse ja ohutuse kohta. Igal aastal tuleks korraldada riiklikke kampaaniaid teadlikkuse säilitamiseks gripivastase vaktsineerimise olulisusest.

Kasutatud kirjandus

1. WHO. Influenza (seasonal) Fact sheets no 211. March 2014. (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>).
2. Drummond MF. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Oxford University Press; 2005.
3. Kutsar K. Gripi ennetamine. Tallinn: Lege Artis; 2007.
4. ECDC. Influenza case definitions. (http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/eisn/surveillance/pages/influenza_case_definitions.aspx).
5. Dolin R. Clinical manifestations of seasonal influenza in adults; 2014. (<http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-seasonal-influenza-in-adults>).
6. Shaman J, Kohn M. Absolute humidity modulates influenza survival, transmission, and seasonality. *Proc Natl Acad Sci* 2009;106(9):3243–8.
7. WHO. Influenza (seasonal) Fact sheets. 2009. (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>).
8. CDC. Estimates of Deaths Associated with Seasonal Influenza – United States, 1976–2007. *Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59(33):1057–62.
9. Gran JM, Iversen B, Hungnes O, et al. Estimating influenza-related excess mortality and reproduction numbers for seasonal influenza in Norway, 1975–2004. *Epidemiol Infect* 2010;138(11):1559–68.
10. Nogueira PJ. Early estimates of the excess mortality associated with the 2008-9 influenza season in Portugal. *Eurosurveillance* 2009;14(18):11-3.
11. Zucs P, Buchholz U, Haas W, et al. Influenza associated excess mortality in Germany, 1985 – 2001. *Emerg Themes Epidemiol* 2005;2(1):6. (Electronic article).
12. ECDC. Revised estimates of deaths associated with seasonal influenza in the US; 2010. (http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/sciadvise/_layouts/forms/Review_DispForm.aspx?List=a3216f4c-f040-4f51-9f77-a96046dbfd72&ID=394).
13. CDC Pandemic. The 2009 H1N1 Pandemic: Summary Highlights, April 2009-April 2010; 2010. (<http://www.cdc.gov/h1n1flu/cdcresponse.htm>).
14. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza, Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Harper SA, Shaw M, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010;362(18):1708–19.
15. Sinisalu V, Maimets M. Pandeemilisest gripist, vaksineerimisest ja arsti vabast valikust. *Eesti Arst* 2010;89(2):81–2.
16. Terviseamet. Hinnang 2009/2010 gripihooajale. (http://www.terviseamet.ee/fileadmin/dok/Nakkushaigused/uus_gripp/Hooaja_hinnang_mai.pdf).
17. CDC. People at High Risk of Developing Flu-Related Complications. (http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm).
18. ECDC Fact 2014. Factsheet for health professionals. Influenza vaccination. (http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/basic_facts/pages/factsheet_professionals_seasonal_influenza.aspx).
19. TAI. Tervisestatsika ja terviseuringute andmebaas. (<http://pxweb.tai.ee/esf/pxweb2008/dialog/statfile2.asp>).
20. Terviseamet. Gripi info. (<http://www.terviseamet.ee/fileadmin/dok/Nakkushaigused/nakkused/Gripp.pdf>).
21. Aledort JE, Lurie N, Wasserman J, et al. Non-pharmaceutical public health interventions for pandemic influenza: an evaluation of the evidence base. *BMC Public Health* 2007;7:208. (Electronic article).
22. Terviseamet. Soovitud gripihaige koduseks raviks, pöetamiseks ja vajadusel kiirabi kutsumiseks. (http://www.gripp.ee/files/49_gripp-koduse-ravi-soovitud.pdf).
23. Sergejev M, Lutsar I. Gripi vastased ravimid. *Eesti Arst* 2007;86(2):82–4.
24. Eesti ravimiregister. Tamiflu. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). Eesti Ravimiregister. (http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000402/WC500033106.pdf).
25. Eesti ravimiregister. Relenza. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). Eesti Ravimiregister. (http://193.40.10.165/SPC/Hum/SPC_20980.pdf).
26. Falagas ME, Koletsi PK, Vouloumanou EK, et al. Effectiveness and safety of neuraminidase inhibitors in reducing influenza complications: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(7):1330–46.
27. WHO 2014. Influenza vaccine viruses and reagents. (<http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/en/>).
28. CDC. Influenza Vaccine Safety. (<http://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/vaccinesafety.htm>).
29. Weinberg GA, Szilagyi PG. Vaccine Epidemiology: Efficacy, Effectiveness, and the Translational Research Roadmap. *J Infect Dis* 2010;201(11):1607–10.
30. Fedson DS. Measuring protection: efficacy versus effectiveness. *Dev Biol Stand* 1998;95:195–201.
31. Hibberd PL. Seasonal influenza vaccination in adults. 2014. (<http://www.uptodate.com/contents/seasonal-influenza-vaccination-in-adults>).
32. ECDC 2014. Influenza vaccination. Influenza vaccination. (http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/vaccines/pages/influenza_vaccination.aspx).
33. WHO 2013. Influenza vaccine use. (<http://www.who.int/influenza/vaccines/use/en/>).
34. CDC 2014. Influenza Vaccination: A Summary for Clinicians. (<http://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/vax-summary.htm>).
35. Mereckiene J, Cotter S, D'Ancona F, et al. Differences in national influenza vaccination policies across the European Union, Norway and Iceland 2008-2009. *Eurosurveillance* 2010;15(44). (Electronic article).
36. European Centre for Disease Prevention and Control. Implementation of the Council Recommendation on seasonal influenza vaccination (2009/1019/EU). Stockholm: ECDC; 2014.

37. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas: RV0212: Rahvastik aasta alguses ja aastakeskmine rahvaarv soo ja vanuse järgi.07.05.2014. (http://pub.stat.ee/px-web.2001/Database/Rahvastik/01Rahvastikunaitajad_ja_koosseis/04Rahvaarv_ja_rahvastiku_koosseis/04Rahvaarv_ja_rahvastiku_koosseis.asp).
38. BNS. Terviseamet hävitab ligi 10 miljoni krooni eest aegunud gripivaktsiini. Postimees 2010 Sep 28. (<http://gripp.postimees.ee/319375/terviseamet-havitab-ligi-10-miljoni-krooni-eest-aegunud-gripivaktsiini>).
39. Rapola S. National immunization program in Finland. *Int J Circumpolar Health* 2007;66(5):382–9.
40. Baum U, Jokinen J, Lahdenkari M, et al. Seasonal influenza vaccine coverage in the postpandemic, postnarcoleptic era in Finland; 2013. (<http://ecdc.europa.eu/en/ESCAIDE/Materials/Posters%202013/escaide-poster-session-A-5-influenza-vaccine-Baum.pdf>).
41. Hak E, Hermens RP, Hoes AW, et al. Effectiveness of a co-ordinated nation-wide programme to improve influenza immunisation rates in The Netherlands. *Scand J Prim Health Care* 2000;18(4):237–41.
42. Brown M, Sheppard V, Gabriel S, et al. Description of the Western Sydney and Nepean Blue Mountains local health districts' influenza prevention programme. *Intern Med J* 2013;43(7):760–6.
43. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(9): CD004879.
44. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12(1):36–44.
45. Manzoli L, Schioppa F, Boccia A, et al. The efficacy of influenza vaccine for healthy children: a meta-analysis evaluating potential sources of variation in efficacy estimates including study quality. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(2):97–106.
46. Negri E, Colombo C, Giordano L, et al. Influenza vaccine in healthy children: a meta-analysis. *Vaccine* 2005;23(22):2851–61.
47. DiazGranados CA, Denis M, Plotkin S. Seasonal influenza vaccine efficacy and its determinants in children and non-elderly adults: a systematic review with meta-analyses of controlled trials. *Vaccine* 2012;31(1):49–57.
48. Ambrose CS, Wu X, Knuf M, et al. The efficacy of intranasal live attenuated influenza vaccine in children 2 through 17 years of age: a meta-analysis of 8 randomized controlled studies. *Vaccine* 2012;30(5):886–92.
49. Rhorer J, Ambrose CS, Dickinson S, et al. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children: A meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Vaccine* 2009;27(7):1101–10.
50. Lukšić I, Clay S, Falconer R, Pulanic D, Rudan I, Campbell H, et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccines in children – a systematic review and meta-analysis. *Croat Med J*. 2013 Apr;54(2):135–45.
51. Belshe RB, Toback SL, Yi T, et al. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children 6 months to 17 years of age. *Influenza Other Respir Viruses* 2010;4(3):141–5.
52. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;2: CD004876.
53. Manske JM. Efficacy and Effectiveness of Maternal Influenza Vaccination During Pregnancy: A Review of the Evidence. *Matern Child Health J* 2014; 18(7):1599–609.
54. Demicheli V, Di Pietrantonj C, Jefferson T, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD001269.
55. Cates CJ, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD000364.
56. Chang CC, Morris PS, Chang AB. Influenza vaccine for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(9):CD006218.
57. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RWB. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(8):CD002733.
58. Dharmaraj P, Smyth RL. Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD001753.
59. Patria MF, Longhi B, Esposito S. Influenza vaccination in children with cystic fibrosis. *Expert Rev Vaccines* 2013;12(4):415–20.
60. Anema A, Mills E, Montaner J, et al. Efficacy of influenza vaccination in HIV-positive patients: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med* 2008;9(1):57–61.
61. Goossen GM, Kremer LCM, van de Wetering MD. Influenza vaccination in children being treated with chemotherapy for cancer. *Cochrane Database Syst Rev*; 2013.
62. Shehata MA, Karim NA. Influenza vaccination in cancer patients undergoing systemic therapy. *Clin Med Insights Oncol* 2014;(8):57–64.
63. Eliakim-Raz N, Vinograd I, Zalmanovici Trestioreanu A, et al. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD008983.
64. Keller T, Weeda VB, van Dongen CJ, et al. Influenza vaccines for preventing coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*; 2009;(4):CD005050.
65. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA J Am Med Assoc* 2013;310(16):1711–20.
66. Michiels B, Govaerts F, Remmen R, et al. A systematic review of the evidence on the effectiveness and risks of inactivated influenza vaccines in different target groups. *Vaccine* 2011;29(49):9159–70.
67. Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, et al. Influenza vaccination for immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis by etiology. *J Infect Dis* 2012;206(8):1250–9.
68. Ng ANM, Lai CKY. Effectiveness of seasonal influenza vaccination in healthcare workers: a systematic review. *J Hosp Infect* 2011;79(4):279–86.
69. Beyer WEP, Nauta JJP, Palache AM, et al. Immunogenicity and safety of inactivated influenza vaccines in primed populations: a systematic literature review and meta-analysis. *Vaccine* 2011;29(34):5785–92.
70. De Bruijn IA, Nauta J, Gerez L, et al. Virosomal influenza vaccine: a safe and effective influenza vaccine with high efficacy in elderly and subjects with low pre-vaccination antibody titers. *Virus Res* 2004;103(1-2):139–45.

71. Pitman RJ, Nagy LD, Sculpher MJ. Cost-effectiveness of childhood influenza vaccination in England and Wales: Results from a dynamic transmission model. *Vaccine* 2013;31(6):927–42.
72. Marchetti M, Kühnel UM, Colombo GL, et al. Cost-effectiveness of adjuvanted influenza vaccination of healthy children 6 to 60 months of age. *Hum Vaccin* 2007;3(1):14–22.
73. Prosser LA, Bridges CB, Uyeki TM, et al. Health benefits, risks, and cost-effectiveness of influenza vaccination of children. *Emerg Infect Dis* 2006;12(10):1548–58.
74. Skowronski DM, Woolcott JC, Tweed SA, et al. Potential cost-effectiveness of annual influenza immunization for infants and toddlers: experience from Canada. *Vaccine* 2006;24(19):4222–32.
75. Brydak L, Roiz J, Faivre P, et al. Implementing an influenza vaccination programme for adults aged ≥ 65 years in Poland: a cost-effectiveness analysis. *Clin Drug Investig* 2012;32(2):73–85.
76. Hoshi S-L, Kondo M, Honda Y, et al. Cost-effectiveness analysis of influenza vaccination for people aged 65 and over in Japan. *Vaccine* 2007;25(35):6511–21.
77. Maciosek MV, Solberg LI, Coffield AB, et al. Influenza vaccination health impact and cost effectiveness among adults aged 50 to 64 and 65 and older. *Am J Prev Med* 2006;31(1):72–9.
78. Allsup S, Haycox A, Regan M, et al. Is influenza vaccination cost effective for healthy people between ages 65 and 74 years? A randomised controlled trial. *Vaccine* 2004;23(5):639–45.
79. Skedgel C, Langley JM, MacDonald NE, et al. An incremental economic evaluation of targeted and universal influenza vaccination in pregnant women. *Can J Public Health Rev Can Santé Publique* 2011;102(6):445–50.
80. Myers ER, Misurski DA, Swamy GK. Influence of timing of seasonal influenza vaccination on effectiveness and cost-effectiveness in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(6 suppl):128–140.
81. Jit M, Cromer D, Baguelin M, et al. The cost-effectiveness of vaccinating pregnant women against seasonal influenza in England and Wales. *Vaccine* 2010;29(1):115–22.
82. Beigi RH, Wiringa AE, Bailey RR, et al. Economic value of seasonal and pandemic influenza vaccination during pregnancy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2009;49(12):1784–92.
83. Roberts S, Hollier LM, Sheffield J, et al. Cost-effectiveness of universal influenza vaccination in a pregnant population. *Obstet Gynecol* 2006;107(6):1323–9.
84. Lin H-H, Hsu K-L, Ko WW-C, et al. Cost-effectiveness of influenza immunization in adult cancer patients in Taiwan. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2010;16(6):663–70.
85. Blank PR, Schwenkgenks M, Szucs TD. Disparities in influenza vaccination coverage rates by target group in five European countries: trends over seven consecutive seasons. *Infection* 2009;37(5):390–400.
86. Prosser LA, Ray GT, O'Brien M, et al. Preferences and willingness to pay for health states prevented by pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2004;113(2):283–90.
87. Prosser LA, Bridges CB, Uyeki TM, et al. Values for preventing influenza-related morbidity and vaccine adverse events in children. *Health Qual Life Outcomes* 2005;(3):18.
88. Maciosek MV, Coffield AB, McGinnis JM, et al. Methods for priority setting among clinical preventive services. *Am J Prev Med* 2001;21(1):10–9.
89. Tartu Ülikooli Kliinikum. Teenused: Immuniseerimine. (vaksineerimine). 18.03.2014. (<http://www.kliinikum.ee/teenused/863-vaksineerimine>).
90. Raheison C, Girodet P-O. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev* 2009;18(114):213–21.

Lisa 1. Lähteülesanne

TTH raporti 2013 lähteülesanne

Riskirühmade gripivastase vaksineerimise kulutõhusus

Eesmärk

Hinnata gripivastase vaksineerimise mõju rahva tervisele ja sellega seotud tervis-
hoiukulusi.

Taust

Gripp (*influenza*) on hooajaline nakkushaigus, mille puhangud korduvad igal aastal ja mille tekitajateks on piisknakkuse, otsese kontakti või esemete vahendusel inimeselt inimesele levivad A-, B- ja C-gripiviirused, ja neist eriti muutlikud A-viirused on valdava osa gripiepidemiade põhjustajaks. Gripi sümptomiteks on äge algus, palavik, kuiv köha ja/või nohu ning üldnähud – halb enesetunne, peavalu, liigese- ja lihasevalu või iiveldus. Gripi eristamine teistest hingamisteede viirusnakkustest ei ole ilma laboratoorse diagnoosita võimalik. Grippi põevad raskekujuliselt eeskätt kroonilised kopsuhaiged (sh astma), südamehaiged, kelle kaasneb kopsupais (klapirikked, südamepuudulikkus), neeruhaiged ja diabeedipatsiendid. Gripi tüsistused ja surmaga lõppevad haigusjuhud tekivad peamiselt väikelastel ja vanuritel, samuti voodihaigetel, immuunpuudulikkusega isikutel ning rasedatel (kolmas trimester). Need kõrge riskiga isikud on gripivaktsiini kasutamise sihtrühmadeks. Kõige sagedasemaks gripi tüsistuseks on pneumokokkide põhjustatud kopsupõletik, mistõttu gripitüsistuste ennetamise ühe alternatiivina tuleb kõne alla riskirühmade vaksineerimine pneumokokkinfektsiooni vastu, mida erinevalt gripi vastu vaksineerimisest ei ole vaja igal aastal korrata.

Teema olulisus

Üldiselt tervetel isikutel möödub gripi äge haigusperiood 5–7 päevaga, kuigi hingamisteede kahjustus võib püsima jääda mitmeks nädalaks. Grippi haigestumisel võivad tekkida tüsistused, mis nõuavad haiglaravi ja võivad olla eluohtlikud. Näiteks USA-s on gripiepidemiatega seotud suurem jätkuvalt kümne sagedasema surmapõhjuse seas. Gripi tüsistuste ravi on kulukas, sest hinnanguliselt 1% haigestunutest vajab haiglaravi.

Tehnoloogiad

Igal hooajal levib samaaegselt mitu alatüüpi gripiviiruseid, mistõttu gripivaktsiinid sisaldavad tavapäraselt kolme gripiviirust – ühte A(H3N2) viirust, ühte A(H1N1) viirust ja ühte B viirust. Gripivaktsiini võime inimest kaitsta sõltub vaktsiinis sisalduvate ja ringluses olevate gripiviiruse tüvede sobivusest. Igal aastal töötavad ravimitootjad välja uue vaktsiini, mis sisaldab antigeene erinevatelt olemasolevatelt gripiviiruse tüvedelt vastavalt senistele teadmistele ja WHO hinnangutele viirustüvede levikust. Seroloogiliste uuringute alusel hinnatakse gripivaktsiinide efektiivsuseks 70–90%.

Sihtrühm

Gripitüsistuste suhtes on riskirühmadeks 65 a ja vanemad isikud, eeskätt hoolekandeaustuste elanikud ning kroonilisi hingamisteede haigusi, südamepuudulikkusega või immuunpuudulikkusega kulgevaid haigusi põdevad isikud.

Uurimisküsimused ja lahendused

1. Gripi tingitud haiguskoormus – gripi raskete tüsistuste esinemine erinevates riskirühmades ja suurem gripi tüsistustesse.

Lahendus: teaduskirjanduse ülevaade ning WHO, USA CDC ja ECDC viimase 10 aasta epidemioloogilised andmed gripiga seotud surmajuhtude ja haiglaravi vajanud haigusjuhtude kohta, nende andmete ekstrapoleerimine Eesti rahvastikule. Sh hinnang, millised on peamised pandeemilise gripi riskirühmad (rasedad jt).

2. Milline on tõendusmaterjal gripivaktsiinide kliinilise efektiivsuse ning erinevate firmade toodetud gripivaktsiinide kõrvaltoimete erinevuste kohta?

Lahendus: teaduskirjanduse ülevaade ning WHO, USA CDC ja Euroopa CDC viimase 10 aasta epidemioloogilised andmed gripivaktsiinide kasutamise kohta erinevatel elanike gruppidel ja riskirühmadel – seosed surmajuhtude ja haiglaravi vajanud haigusjuhtudega ning narkolepsia seostamine vaksineerimisega Põhja-
maades.

3. Milline on vaksineerimise kulutõhusus võrreldes mittevaksineerimisega?

Lahendus: teaduskirjanduse otsing kulutõhususe uuringutest ja raportitest eesmärgiga leida võrreldavad tulemused (ICER QALY kohta)

4. Milline on tõendusmaterjal riskirühmade vaktsineerimisest pneumokokkinfektsiooni vastu, et vältida kõige sagedasemat gripi tüsistust – pneumokokkide põhjustatud kopsupõletikku ?

Lahendus: teaduskirjanduse ülevaade

5. Gripitüsistuste ravi ja gripivastase vaktsineerimise maksumus

Lahendus: gripi tüsistuste ravi maksumuse hinnang lähtudes Eesti tegelikest ravikuludest. Kuna gripiviirused on väga muutlikud, tuleb gripi vastu vaktsineerida igal aastal uuesti, mistõttu ärahoitud gripitüsistuste ja ravikulude arvestus toimub ühe aasta piires.

Oodatavad tulemused

1. Gripi tüsistustest tingitud tervisekaotus eluaastates, mida on põhjendanud suremus ja rasketest tüsistustest tingitud elukvaliteedi langus.
2. Tervishoiukulutused gripi tüsistuste ravile.
3. Gripivaktsiinide kliiniline efektiivsus erinevatel riskirühmadel teadusuuringutes.
4. Gripivaktsiinide kulutõhusus ehk võime ära hoida surmajuhte ning haiglaravi vajavate tüsistuste teket – kulu ühe ärahoitud surma ja raske tüsistuse kohta.
5. Mõju riigieelarvele erinevate riskirühmade iga-aastase vaktsineerimise korral.
6. Erinevate vaktsineerimise stsenaariumite arvatava efektiivsuse ja kulude võrdlus ning ettepanekud gripivastase vaktsineerimise võimaliku käivitamise kohta Eestis.

Lisa 2. Kirjanduse otsingu metoodika

I Efektiivsuse päringud andmebaasis PubMed

Päring 1: Hooajalise gripi vastase vaktsineerimise efektiivsus (aprill 2014)

("influenza, human"[MeSH Terms] OR ("influenza"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human influenza"[All Fields] OR "influenza"[All Fields]) AND (("vaccines"[MeSH Terms] OR "vaccines"[All Fields] OR "vaccine"[All Fields]) OR ("immunisation"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "immunization"[All Fields] OR "immunization"[MeSH Terms]) OR ("vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields]) OR ("immunisation"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "immunization"[All Fields] OR "immunization"[MeSH Terms])) AND ("efficacy"[All Fields] OR "effectiveness"[All Fields])

Lisaotsing: hooajalise gripi vastase vaktsineerimise efektiivsus rasedatel (aprill 2014)

("influenza, human"[MeSH Terms] OR ("influenza"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human influenza"[All Fields] OR "influenza"[All Fields]) AND (("vaccines"[MeSH Terms] OR "vaccines"[All Fields] OR "vaccine"[All Fields]) OR ("immunisation"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "immunization"[All Fields] OR "immunization"[MeSH Terms]) OR ("vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields]) OR ("immunisation"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "immunization"[All Fields] OR "immunization"[MeSH Terms])) AND ("efficacy"[All Fields] OR "effectiveness"[All Fields]) AND (maternal OR pregnant)

Päring 2: Hooajalise gripi vastase vaktsineerimise efektiivsus kroonilistel haigetel ja/või kaasuvate haigustega inimestel (juuni 2014)

("influenza, human"[MeSH Terms] OR ("influenza"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human influenza"[All Fields] OR "influenza"[All Fields]) AND (("vaccines"[MeSH Terms] OR "vaccines"[All Fields] OR "vaccine"[All Fields]) OR ("immunisation"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "immunization"[All Fields] OR "immunization"[MeSH Terms]) OR ("vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields]) OR ("immunisation"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "immunization"[All Fields] OR "immunization"[MeSH Terms]))

“immunization”[All Fields] OR “immunization”[MeSH Terms]) AND (“efficacy”[All Fields] OR “effectiveness”[All Fields]) AND (“chronic disease”[MeSH Terms] OR chronic diseases[Text Word]) OR (“disease”[MeSH Terms] OR disease[Text Word])

II Ohutuse päring andmebaasis PubMed (aprill 2014)

(“influenza, human”[MeSH Terms] OR (“influenza”[All Fields] AND “human”[All Fields]) OR “human influenza”[All Fields] OR “influenza”[All Fields]) AND (“vaccines”[MeSH Terms] OR “vaccines”[All Fields] OR “vaccine”[All Fields]) OR (“immunisation”[All Fields] OR “vaccination”[MeSH Terms] OR “vaccination”[All Fields] OR “immunization”[All Fields] OR “immunization”[MeSH Terms]) OR (“vaccination”[MeSH Terms] OR “vaccination”[All Fields]) OR (“immunisation”[All Fields] OR “vaccination”[MeSH Terms] OR “vaccination”[All Fields] OR “immunization”[All Fields] OR “immunization”[MeSH Terms]) AND (“safety”[All Fields] OR “adverse”[All Fields] OR “complications”[All Fields])

III Kulutõhususe päringud andmebaasis PubMed

Päring 1: Hooajalise gripi vastase vaktsineerimise kulutõhusus (detsember 2013)

(“influenza, human”[MeSH Terms] OR (“influenza”[All Fields] AND “human”[All Fields]) OR “human influenza”[All Fields] OR “influenza”[All Fields]) AND (“vaccines”[MeSH Terms] OR “vaccines”[All Fields] OR “vaccine”[All Fields]) OR (“immunisation”[All Fields] OR “vaccination”[MeSH Terms] OR “vaccination”[All Fields] OR “immunization”[All Fields] OR “immunization”[MeSH Terms]) OR (“vaccination”[MeSH Terms] OR “vaccination”[All Fields]) OR (“immunisation”[All Fields] OR “vaccination”[MeSH Terms] OR “vaccination”[All Fields] OR “immunization”[All Fields] OR “immunization”[MeSH Terms]) AND (“cost effectiveness”[All Fields] OR “cost-utility”[All Fields] OR “cost-effectiveness”[All Fields])

Päring 2: Hooajalise gripi vastase vaktsineerimise kulutõhusus kroonilistel haigetel või kaasuvate haigustega inimestel (juuni 2014)

(“influenza, human”[MeSH Terms] OR (“influenza”[All Fields] AND “human”[All Fields]) OR “human influenza”[All Fields] OR “influenza”[All Fields]) AND (“vaccines”[MeSH Terms] OR “vaccines”[All Fields] OR “vaccine”[All Fields]) OR (“immunisation”[All Fields] OR “vaccination”[MeSH Terms] OR “vaccination”[All Fields] OR “immunization”[All Fields] OR “immunization”[MeSH Terms])

OR (“vaccination”[MeSH Terms] OR “vaccination”[All Fields]) OR (“immunisation”[All Fields] OR “vaccination”[MeSH Terms] OR “vaccination”[All Fields] OR “immunization”[All Fields] OR “immunization”[MeSH Terms]) AND (“cost effectiveness” OR “cost-utility” OR “cost-effectiveness”) AND (“chronic disease”[MeSH Terms] OR chronic diseases[Text Word]) OR (“disease”[MeSH Terms] OR disease[Text Word])

Lisa 3. Hooajal 2013/2014 Eestis müügiks registreeritud gripivastased inaktiveeritud vaktsiinid

Vaktsiini nimi	Vaktsineeritava vanus	Manustamine	Vaktsiinide kõrvaltoimed ja kõrvaltoimete esinemise sagedus ¹ :
Fluarix	Täiskasvanud ja lapsed alates 6. elukuust	Täiskasvanutele ja lastele alates 36. elukuust ühekordselt 0,5 ml. 6.–36. elukuuni võib annustada kaks korda 0,25 ml või ühekordselt 0,5 ml. Viidates kliiniliste andmete piiratusele soovitatakse lähtuda kohalikest immuniseerimisjuhistest.	Sagedateks kõrvaltoimeteks on peavalu, higistamine, lihase- ja liigesevalu, palavik, ebamugavustunne, külmavärinad, väsimus, süstekoha reaktsioonid: punetus, turse, valu, ekhümoos, induratsioon. Kõik kõrvaltoimed kaovad tavaliselt ilma ravita 1–2 päeva jooksul.
Vaxigrip	Täiskasvanud ja lapsed alates 6. elukuust	Täiskasvanutele ja lastele alates 36. elukuust ühekordselt 0,5 ml. 6.–36. elukuuni võib annustada kaks korda 0,25 ml või ühekordselt 0,5 ml. Viidates kliiniliste andmete piiratusele soovitatakse lähtuda kohalikest immuniseerimisjuhistest.	Sagedateks kõrvaltoimeteks on peavalu, higistamine, lihase- ja liigesevalu, palavik, ebamugavustunne, külmavärinad, väsimus, süstekoha reaktsioonid: punetus, turse, valu, ekhümoos, induratsioon. Kõik kõrvaltoimed kaovad tavaliselt ilma ravita 1–2 päeva jooksul.
IDflu	18–59 a täiskasvanud	0,1 ml ühekordselt	Väga sagedad kõrvaltoimed on peavalu, müalgia, halb enesetunne, lokaalsed reaktsioonid: punetus, paistetuse, induratsioon, valu, kihelus, sagedased on külmavärinad, palavik, süstekoha ekhümoos, aeg-ajalt esinevad lümfadenopaatia, paresteesia, kihelus, sügelus, artralgia, asteenia, harva esineb higistamist.
Influvac	Täiskasvanud ja lapsed alates 6. elukuust	Täiskasvanutele ja lastele alates 36. elukuust ühekordselt 0,5 ml. 6.–36. elukuuni võib annustada kaks korda 0,25 ml või ühekordselt 0,5 ml. Viidates kliiniliste andmete piiratusele soovitatakse lähtuda kohalikest immuniseerimisjuhistest.	Väga sagedad on peavalu, lihasvalu, halb enesetunne, süstekoha punetus, paistetuse, induratsioon, kihelus, valu, sagedased külmavärinad, palavik, süstekoha ekhümoos.

Intanza 18–59 a täiskasvanud 0,1 ml ühekordselt

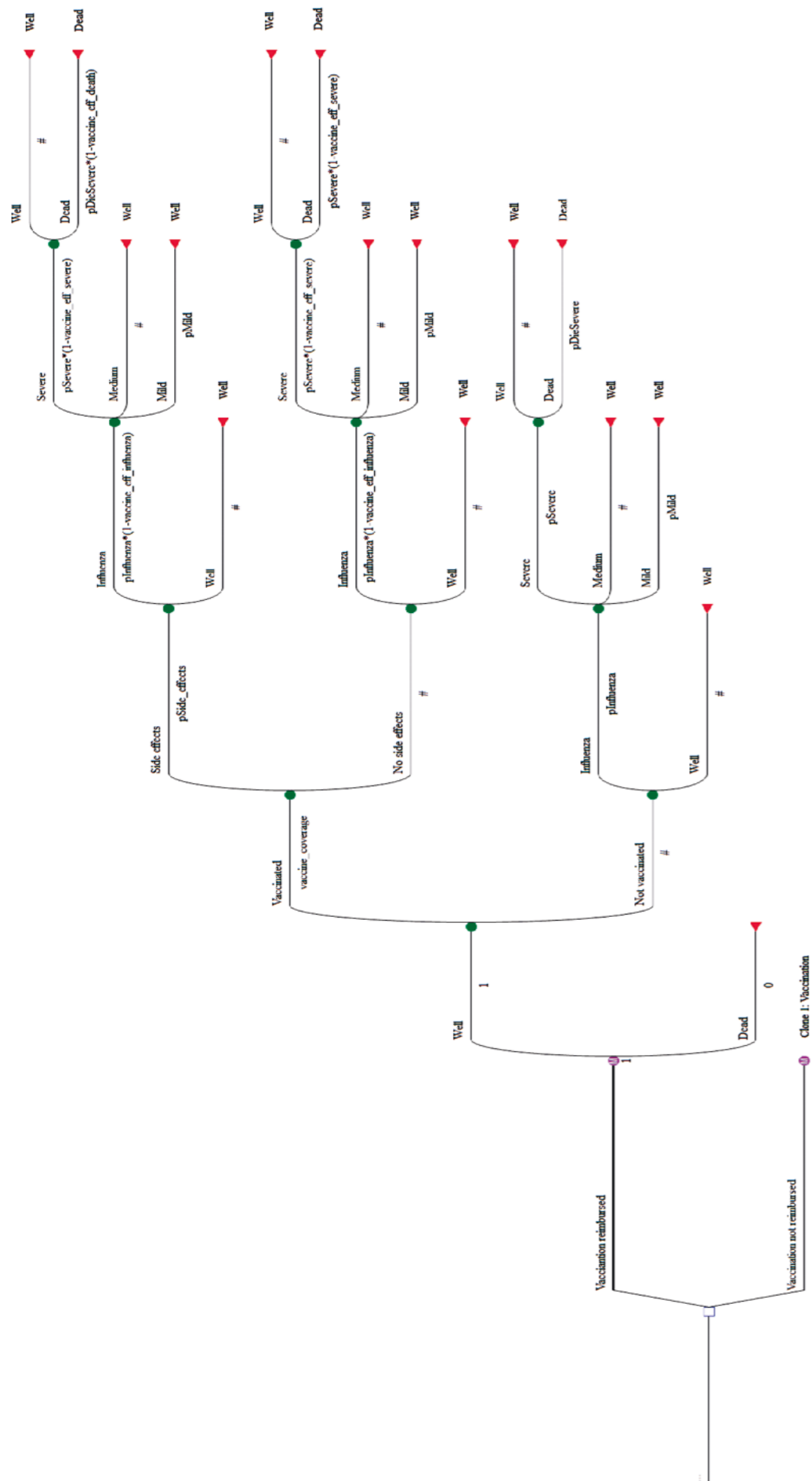
Väga sagedad on peavalu, lihasvalu, halb enesetunne, süstekoha punetus, paistetuse, induratsioon, kihelus, valu, sagedased külmavärinad, palavik, süstekoha ekhümoos, aeg-ajalt esinevad lümfadenopaatia, paresteesia, kihelus, sügelus, artralgia, asteenia, harva higistamine.

Optaflu Täiskasvanud alates 18. eluaastast 0,5 ml ühekordselt

Väga sagedad kõrvaltoimed on peavalu, süstekoha punetus, valulikkus, halb enesetunne ja kurnatus, lihase- ja liigesevalud, süstekoha turse, täppverevalumid, induratsioon, palavik, külmavärinad, seedetrakti häired (köhuvalu, diarröa, düspepsia), higistamine, aeg-ajalt esineb generaliseerunud nahareaktsioone, harva esineb paikset lümfadenopaatiat ja palavikku üle 39 kraadi, väga harva esinevad neuroloogilised häired, vaskuliit, šokini kulgevad allergilised reaktsioonid, trombotsütopeenia.

¹ - Väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1 / 10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1 / 10 000)

Lisa 4. Markovi mudel (joonis programmist TreeAge Pro 2011)



Lisa 5. Markovi mudelis kasutatud sisendid

Mudeli sisendid, väikelapsed

Muutuja	Selgitus	Väärtus	Viide
cAdministration_notreimbursed	Vaktsiini manustamise kulu praegu	2,88	[89]
cAdministration_reimbursed	Vaktsiini manustamise kulu riikliku programmi korral	6,86	Eksperthinnang
cCampaign	Vaktsineerimise kampaania kulu	10 000	
cMedium	Keskmise gripijuhu ravi maksumus	35	
cMild	Kerge gripijuhu ravi maksumus	10	Eksperthinnang
cSevere	Raske gripijuhu ravi maksumus	1074	
cSide_effects	Kõrvaltoimete ravi maksumus	5	Eksperthinnang
cVaccine	Vaktsiini ühe annuse maksumus	3,14	[89]
disuMedium	Elukvaliteedi langus keskmise haiguse korral	-0,00538	[59, 73]
disuMild	Elukvaliteedi langus kerge haiguse korral	-0,00538	[59, 73]
disuSevere	Elukvaliteedi langus raske haiguse korral	-0,04375	[59, 73]
disuSide_effects	Elukvaliteedi langus kõrvaltoimete korral	0	Eksperthinnang
pDieSevere	Raskete gripijuhtude tagajärjel surevate inimeste osakaal	0,01	Eksperthinnang
pInfluenza	Haigestunute osakaal	0,2	[72–74]
pMild	Kergete gripijuhtude osakaal	0,49	[73], eksperthinnang
pSevere	Raskete gripijuhtude osakaal	0,01	[73], eksperthinnang
pSide_effects	Kõrvaltoimete esinemise tõenäosus	0,1	Eksperthinnang
uWell	Elukvaliteet tervena	1	Eksperthinnang
vaccine_coverage_notreimbursed	Vaktsiiniga hõlmatus praegu	0,01	Eksperthinnang
vaccine_coverage_reimbursed	Vaktsiiniga hõlmatus riikliku vaktsineerimisprogrammi korral	0,3	Eksperthinnang
vaccine_eff_death	Vaktsiini efektiivsus surmade ärahoidmisel	0	Eksperthinnang
vaccine_eff_influenza	Vaktsiini efektiivsus gripi ärahoidmisel	0,5	Eksperthinnang
vaccine_eff_severe	Vaktsiini efektiivsus rasketes gripijuhtudes (hospitaliseerimise) ärahoidmisel	0	Eksperthinnang

Mudeli sisendid, vanemaealised

Muutuja	Selgitus	Väärtus	Viide
cAdministration_ notreimbursed	Vaktsiini manustamise kulu praegu	2,88	[89]
cAdministration_ reimbursed	Vaktsiini manustamise kulu riikliku programmi korral	6,86	Ekspert hinnang
cCampaign	Kampaaniakulu	10000	
cMedium	Keskmise gripijuhu ravi maksumus	35	
cMild	Kerge gripijuhu ravi maksumus	10	Ekspert hinnang
cSevere	Raske gripijuhu ravi maksumus	1074	
cSide_effects	Kõrvaltoimete ravi maksumus	5	Ekspert hinnang
cVaccine	Vaktsiini ühe annuse maksumus	3,14	[89]
disuMedium	Elukvaliteedi langus keskmise haiguse korral	-0,00538	[59, 73]
disuMild	Elukvaliteedi langus kerge haiguse korral	-0,00538	[59, 73]
disuSevere	Elukvaliteedi langus raske haiguse korral	-0,04375	[59, 73]
disuSide_effects	Elukvaliteedi langus kõrvaltoimete korral	0	Ekspert hinnang
pDieSevere	Rasket gripijuhtude tagajärjel surevate inimeste osakaal	0,01	Ekspert hinnang
pInfluenza	Haigestunute osakaal	0,1	[75–77]
pMild	Kerge gripijuhtude osakaal	0,3235	[76]
pSevere	Rasket gripijuhtude osakaal	0,0645	[76]
pSide_effects	Kõrvaltoimete esinemise tõenäosus	0,1	Ekspert hinnang
uWell	Elukvaliteet tervena	1	Ekspert hinnang
vaccine_coverage_ notreimbursed	Vaktsiiniga hõlmatud praegu	0,01	Ekspert hinnang
vaccine_coverage_ reimbursed	Vaktsiiniga hõlmatud riikliku vaktsineerimisprogrammi korral	0,5	Ekspert hinnang
vaccine_eff_death	Vaktsiini efektiivsus surmade ärahoidmisel	0,13	[52]
vaccine_eff_influenza	Vaktsiini efektiivsus gripi ärahoidmisel	0,5	[52]
vaccine_eff_severe	Vaktsiini efektiivsus rasket gripijuhtude (hospitaliseerimise) ärahoidmisel	0,27	[52]

Lisa 6. Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientide vaktsineerimise kulud ja kulutõhusus

KOKiga patsiendid on üks krooniliste haigustega patsientide rühmadest, kelle puhul on näidatud, et gripivastane vaktsineerimine vähendab gripiga seotud ülemiste hingamisteede infektsioonide esinemist, kuid see ei mõjuta gripiga mitteseotud haigestumist [66]. Siinkohal on hinnatud KOKiga patsientide gripivastase vaktsineerimise abil saavutatavat tervisetulemit ja vaktsineerimise maksumust näitena haiguspõhise sihtrühma vaktsineerimise kulutõhususest Eestis.

Eelarve mõju analüüs

Vaktsineerimise kogukulud sõltuvad haiguspõhise lähenemise korral eeskätt vaktsineeritavate arvust. Krooniliste haiguste, sealhulgas KOKi esinemise kohta hinnangute andmine on Eesti üldrahvastikus problemaatiline, sest erinevalt esmashaigestumisest haiguste levimuse kohta süstemaatiliselt andmeid ei koguta. KOKi levimuse hinnang sõltub oluliselt diagnoosi kriteeriumitest.

Raherisoni ja Girodet' ülevaates [90] hinnati KOKi levimuseks vanemate kui 40-aastaste seas 7,6%. Hinnang tugines 37 originaaluuringule. Teadvustades, et KOKi puhul on üsna levinud ülediagnoosimine, mis suureneb patsiendi vanuse kasvades, on siinses raportis arvestatud, et Eestis on KOK diagnoositud kuni 3%-l üldrahvastikust, seega vaktsineeritavate sihtrühmas oleks ligikaudu 40 000 inimest. Eestis on 800 perearsti nimistut, seega on igas perearsti nimistus arvestuslikult 50 KOKiga haiget, keda gripihooajal vaktsineerimisele kutsuda. Aktiivsel kutsumisel võiks rahvusvahelisele kogemusele (vt ptk 4.5) tuginedes oodata tavapärasest suuremat, s.o 75% hõlmatust, kuid arvestades Eesti elanike ja tervishoiutöötajate üldist suhtumist gripivastasesse vaktsineerimisse, oleme arvestanud hõlmatusega 50%.

Haiguspõhise vaktsineerimise korral tuleb esmalt identifitseerida sihtrühma kuuluvad haiged ja seejärel kutsuda nad vaktsineerimisele aktiivse kaasamisega gripihooaja alguses. Üleriigilist elanikkonnale suunatud teavituskampaaniat ei korraldata, kuid Eestis tuleb kokku leppida KOKi diagnoosi kriteeriumid, koostada juhendmaterjalid ja korraldada perearstidele kümme koolituspäeva, mille kogumaksumuseks on arvestatud 50 000 eurot. Seejärel peavad perearstid läbi töötama oma nimistud ja koostama KOKiga isikute nimekirja, keda pereõde hooajal vaktsineerima kutsuks. Perearstide tööajast kulub koolitusel osalemisele ja oma nimistu läbitöötamisele arvestuslikult 2–3 tööpäeva ja pereõel kulub iga haige

kutsumiseks 10 minutit (1 tööpäev) ja sama palju aega vaksineerimise teostamiseks. Arvestades selle aja ümber tervishoiutöötajate palgaks, kulub iga kutsutu kohta 20 eurot. Vaktsiini maksumus koos selle transpordi ja manustamise maksumusega on 10 eurot.

Nimetatud eelduste korral kuluks 40 000 patsiendi kaasamiseks $50\,000 + 40\,000 \times 20 = 850\,000$ eurot. Vaksineerimisele kuluks 50% osalust arvestades $40\,000 \times 0,5 \times 10 = 200\,000$ eurot. Seega maksaks KOKiga haigete gripivastane vaksineerimine hinnanguliselt 1 050 000 eurot, millest valdava osa moodustab patsientide kaasamise kulu.

Kulutõhususe analüüs

KOKiga patsientide gripivastase vaksineerimise kulutõhususe kohta ei ole avaldatud teadusuuringuid, andmed efektiivsuse kohta pärinevad ühest randomiseeritud kliinilisest uuringust. Väheste andmete tõttu ei olnud võimalik koostada haigusspetsiifilist mudelit, mistõttu kasutasime KOKiga patsientide gripivastase vaksineerimise kulutõhususe hindamiseks vanemaealiste mudeli ülesehitust ja sisendeid, kohandades vaksineerimise kulude väärtusi. Kuna ei ole alust arvata, et vaktsiin oleks krooniliselt haigete puhul efektiivsem kui tervete puhul, on kulutõhususe mudelis arvestatud, et vaktsiini efektiivsus on 50%, nagu see oli ka väikelaste ja vanemaealiste gripivastase vaksineerimise kulutõhususe mudelis. Vaksineerimisega hõlmatuseks hinnati 50% ja sellega seotud kulud on kirjeldatud eelarve mõju analüüsis.

KOKiga haigete gripivastase vaksineerimisega saavutatakse võit kvaliteetsetes eluaastates. Arvestades, et KOKi haigeid võiks Eestis olla hinnanguliselt 40 000, on tabelis L7 toodud nende vaksineerimisega seotud kulud ja võidetud kvaliteetsed eluaastad. Peale selle on esitatud ka gripi haigusjuhtude arvud riikliku vaksineerimisprogrammiga ja ilma programmita. Kulud on jagatud gripi ja kõrvaltoimete ravikuludeks ning vaksineerimise kuludeks.

Tabel L7. Riikliku vaksineerimisprogrammi rakendamise saavutatav tervisetulem ja programmiga kaasnevad kulud Eestis KOKiga haigete kohordi kohta

Seisund	Ilma programmita	Riiklik vaksineerimine
Kerge haigusjuht	3643	2747 (– 25%)
Keskmine haigusjuht	6895	5245 (– 24%)
Raske haigusjuht	725	498 (– 31%)

Seisund	Ilma programmita	Riiklik vaksineerimine
Haigusjuhud kokku	11 263	8490 (– 25%)
QALYd	39 912	39 935
Gripi ravikulud €	1 056 925	746 242
Vaksineerimise kulud €	2408*	1 050 000**
Kõrvaltoimete ravikulu €	200	10 000
Kulud kokku €	1 059 533	1 806 242
ICER €/QALY	–	31 640

* kulud inimesele

** vaksineerimisprogrammi kulu, Sotsiaalministeeriumi kulu

KOKiga haigete riikliku vaksineerimisprogrammi rakendamisel kujuneks 50% hõlmatuse korral lisanduva QALY maksumuseks 31 640 eurot. Eeldades 75% hõlmatust oleks (teiste sisendite samaks jäädes) lisanduva QALY maksumus 19 928 eurot. Kui sihtrühma kaasamisega seotud kulud oleksid poole väiksemad (10 eurot kutsutu kohta), oleks vaksineerimisega lisanduva QALY maksumus 14 691 eurot.

Kokkuvõttes on KOKiga haigete vaksineerimisel saavutatav tervisetulem ühe sihtrühma kuuluva haige kohta samas suurusjärgus kui rahvastikupõhisel vaksineerimisel, kuid vaksineerimise kogukulud on oluliselt suuremad aktiivse kaasamisega seotud tervishoiupersonali ajakulu tõttu.

The cost-effectiveness of seasonal influenza vaccination

Summary

Objectives: Current HTA report evaluates the impact of seasonal influenza vaccination by analysing the costs and cost-effectiveness of the nationwide vaccination of population-based target groups in Estonia.

Methods: Literature reviews for evidence of effectiveness, safety and cost-effectiveness of seasonal influenza vaccination in risk groups of children, pregnant women, older adults and patients with comorbidities were carried out in relevant databases. Due to inconclusive evidence on vaccine effectiveness in comorbid risk groups cost-effectiveness was evaluated only in population-based groups of young children and older adults. An independent Markov cohort model was constructed to compare the cost-effectiveness of vaccination to no vaccination in risk groups during one year. The analysis was based on hypothetical cohorts of: a) 22,500 children under 2 years of age and, b) 240,000 adults aged 65 and older. Data for virulence and severity of the influenza cases, effectiveness and quality of life outcomes was obtained from published literature; costs were calculated based on Estonian data and expert opinions. The model evaluated the number of avoidable influenza cases and differences in costs and quality-adjusted life-years (QALYs) using incremental cost-effectiveness ratios (ICER). Additional budget impact analysis for vaccination of different target groups was performed.

Results: In the base-case scenario, vaccination against seasonal influenza reduced influenza cases by 15% in the cohort of children less than 2 years of age and by 25% among older adults respectively. Compared to no vaccination, 4 QALYs were gained per cohort of 22,500 children and 50 QALYs per cohort of 240,000 older adults. ICER for children's cohort was €15,107 per QALY ranging between €8,351 – 38,109 in sensitivity analysis. ICER for the cohort of older adults was €11,819 per QALY ranging between €5,177 – 28,424 in sensitivity analysis. In both groups, the results were most influenced by vaccine effectiveness with 25% reduction in base-case effectiveness (50%) increasing the ICER considerably. The yearly costs of vaccination programme for children under 2 years (assuming 30% of coverage and including campaign costs) were €77,500. Among older adults, the costs of vaccination programme (assuming 50% of coverage and including campaign costs) were €1,210,000. Vaccination would reduce the influenza-related costs by €11,890 and €588,642 respectably.

Conclusions: National influenza vaccination programme for population-based risk groups would reduce the influenza cases including severe cases requiring hospitalisation and illness-related costs in both young children and older adults. The ICERs vary slightly, but their cost-effectiveness ratios in Estonia are comparable to results from previously published data. The results of current HTA serve as a guidance to decision makers in future reassessments of national vaccination plans.

Citation: Võrno T, Maimets M, Lutsar K, Reile R, Stimmer K, Reim M, Kiivet R-A. Riskirühmade gripivastase vaksineerimise kulutõhusus Eestis. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2014.

