

Tartu Ülikool, tervishoiu instituut



Puukentsefaliidivastase vaktsineerimise kulutõhusus Eestis

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH13

Tartu 2015

Tartu Ülikool, tervishoiu instituut

Puukentsefaliidivastase vaktsineerimise kulutõhusus Eestis

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH13

Tartu 2015

Käesoleva raporti on koostanud:

Mikk Jürisson, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi analüütik

Pille Taba, Tartu Ülikooli neuroloogia dotsent

Triin Vörno, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi analüütik

Mikk Abram, Tartu Ülikooli arstiteaduskonna üliõpilane

Ivar-Endrik Eiche, Tartu Ülikooli arstiteaduskonna üliõpilane

Anneli Uusküla, Tartu Ülikooli epidemioloogia professor

Keeletoimetaja – Anni Jürine

Kujundus ja küljendus – Margus Sarapuu

Viide raportile:

Jürisson M, Taba P, Vörno T, Abram M, Eiche I-E, Uusküla A. Puukentsefaliidivastase vaktsineerimise kulutõhusus Eestis. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2015.

Puukentsefaliidivastase vaktsineerimise kulutõhusus Eestis:

ISBN 978-9985-4-0878-0 (trükis)

ISBN 978-9985-4-0879-7 (pdf)

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

Sisukord

Lühendid ja mõisted	2
Kokkuvõte	4
1. Raporti eesmärk ja ülesehitus.....	8
2. Raporti metoodika	9
3. Puukentsefaliit.....	12
3.1. Haigustekitaja iseloomustus ja nakatumismehhanismid	12
3.2. Haiguse kirjeldus ja diagnoosimine	13
4. Haigestumus	16
4.1. Haigestumus Euroopas	16
4.2. Haigestumus Eestis	17
5. Puukentsefaliidi vaktsiinid.....	23
5.1. Puukentsefaliidi vaktsiinide üldiseloomustus.....	23
5.2. Vaktsiinide efektiivsus ja ohutus.....	25
6. Puukentsefaliidivastane vaktsineerimine	32
6.1. Puukentsefaliidivastane vaktsineerimine Euroopas	32
6.2. Puukentsefaliidivastane vaktsineerimine ja immuunsus Eestis.....	32
7. Vaktsineerimise kulutõhususe uuringute kokkuvõte	35
8. Vaktsineerimise kulutõhususe hindamine Eestis	36
8.1. Kulutõhususe hindamise eesmärgid	36
8.2. Mudeli kirjeldus	37
8.3. Baasstsenaariumis kasutatud eeldused ja sisendid.....	38
9. Kulutõhususe modelleerimise tulemused	50
9.1. Baasstsenaarium	50
9.2. Tundlikkuse analüüs.....	52
9.3. Kokkuvõtte modelleerimise tulemustest	55
10. Eelarve mõju analüüs.....	57
10.1. Eelarve mõju analüüsi eeldused ja sisendid	57
10.2. Vaktsineerimise mõju Eesti Sotsiaalministeeriumi eelarvele	58
10.3. Vaktsineerimise mõju Eesti Haigekassa eelarvele.....	60
10.4. PE ägeda perioodi ja jääknähtude kogukulu	62
10.5. Eelarve mõju analüüsi kokkuvõtte.....	63
11. Järeldused	66
12. Soovitused	70
Kasutatud kirjandus	72
Lisa 1. Lähteülesanne.....	78
Lisa 2. Vaktsiinide efektiivsuse ja ohutuse uuringute ülevaade.....	81
Lisa 3. Vaktsineerimise kulutõhususe uuringute ülevaade.....	99
Lisa 4. Kulutõhususe mudeli kirjeldus	102
Lisa 5. Markovi mudelis kasutatud sisendid	107
Lisa 6. Soovitav riikliku immuniseerimiskava modifikatsioon PE-vastase vaktsineerimise lisandumisel	110
Summary.....	111

Lühendid ja mõisted

AK	– antikeha(d)
ECDC	– ingl <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i> ; Euroopa Liidu Terviseamet, mille eesmärgiks on nakkushaigustealase kaitse tugevdamine Euroopas
ICER	– ingl <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> ; 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
KNS	– kesknärvisüsteem
PE	– puukentsefaliit
PEV-Eu	– puukentsefaliidi viiruse Euroopa ehk lääne alltüüp
PEV-Ki	– puukentsefaliidi viiruse Kaug-Ida alltüüp
PEV-Sib	– puukentsefaliidi viiruse Siberi alltüüp
QALY	– ingl <i>quality adjusted life year</i> ; 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
SD	– ingl <i>standard deviation</i> ; standardhälve
WHO	– ingl <i>World Health Organization</i> ; Maailma Terviseorganisatsioon
Avaldumus	– näitaja, mis väljendab uute juhtude tekkimist esialgu tulemivabas (mittejuhtudest koosnevas) populatsioonis kindlaksmääratud ajaperioodil (sünonüümid: tekkesagedus, esmashaigestumus) (ingl <i>incidence</i>)
Efektiivsus	– mõjus, tervishoiumeetme võime saavutada tulemus ideaalilähedastes tingimustes (nt kliiniline uuring) (ingl <i>efficacy</i>)
Endeemiline levik	– püsiv tavapärane haigestumus määratletud piirkonnas
Haiguspuhang	– avaldumuse kasv määratletud piirkonnas (ingl <i>outbreak</i>)
Immunogeensus	– antigeeni võime kutsuda esile organismi immuunvastus
Immuunsus	– organismi resistentsus infektsioonile

Liikvor	– tserebrospinaalvedelik, pea- ja seljaajuvedelik
Pleotsütoos	– leukotsüütide arvu suurenemine pea- ja seljaajuvedelikus
Serokonversioon	– AKde tiitri tõus seerumis
Seropersistents	– serokonversiooni kestus
Zoonoos	– loomadelt inimestele edasikanduv nakkushaigus
Vireemia	– viiruste esinemine veres
Virulentsus	– mikroorganismi võime ületada kaitsemehhanisme ja tekitada haigust
Väliefektiivsus	– tervishoiumeetme tulemuslikkus tavatingimustes (ingl <i>field effectiveness</i>)

Kokkuvõte

Raporti eesmärgiks on esitada tõenduspõhised andmed puukentsefaliidi- (PE-) vastase vaktsineerimise efektiivsuse ja ohutuse kohta ning hinnata vaktsineerimise kulutõhusust Eestis. Teema avamiseks kirjeldatakse esmalt haigustekitajat ja nakatumismehhanisme, haigust ja selle diagnostikat ning haigestumust Euroopas ja Eestis. Seejärel antakse ülevaade haiguse ennetamise võimalustest, kasutusel olevate PE vaktsiinide efektiivsusest ja ohutusest ning vaktsineerimise hõlmatuses. Kulutõhususe hindamine algab kirjanduse ülevaatest, mis koondab mujal maailmas läbi viidud kulutõhususe uuringute tulemused, ja sellele järgnevad Eesti andmetel põhinev PE-vastase vaktsineerimise kulutõhususe arvutamise metoodika kirjeldus ja analüüsi tulemused.

PE on ägeda kliinilise kuluga viirushaigus, mis kahjustab kesknärvisüsteemi (KNS) ja võib põhjustada pikaajalisi neuroloogilisi jääknähte ja isegi surma. Haiguse jääknähud on seotud elukvaliteedi langusega ja pikaajaliste kuludega nii patsientidele kui ka ühiskonnale. PE endeemiliseks piirkonnaks on põhiliselt Kesk- ja Ida-Euroopa (Austria, Saksamaa, Šveits, Tšehhi, Poola, Balkani ja Balti riigid) ja Venemaa.

PE tekitajaks on neurotroopne puukentsefaliidi viirus, millel on kolm erineva virulentsusega alltüüpi. Eestis domineeriv Euroopa alltüüp (PEV-Eu) on väikseima ja Kaug-Ida alltüüp (PEV-Ki) suurima virulentsusega. Eestis on viimastel aastatel on märgata PEV-Ki juhtude arvu kasvu. Asümptomaatiliselt või febriilse vormina (palavik, müalgia, väsimus, peavalu) kulgeb 3/4 PEV-Eu haigusjuhtudest. Ülejäänud juhtudel on tegu klassikalise kahefaasilise haigestumisega: esimene faas gripi-sarnaste sümptomitega ja teine meningiidi või meningoentsefaliidina. Pikaajalisi jääknähte esineb 1/3 haigetest, kusjuures jääknähtude iseloom ja raskus varieerub peavalust ja kergest kuulmislangusest raskete pareesideni. Haiguse raskus ja jääknähtude risk suurenevad vanusega.

Aastatel 2004–2013 diagnoositi Eestis keskmiselt 167 (SD = 42) PE juhtu aastas ja sellel perioodil oli haiguse keskmine avaldumus 12,5 juhtu 100 000 elaniku kohta aastas, mis on suurimaid Euroopas. Eestis hospitaliseeriti sel perioodil enam kui 80% diagnoositud juhtudest, 60% kõigist haigetest esines meningiitiline vorm. Ühtegi PE surmajuhtu sellel perioodil ei registreeritud. Enamikus vanuserühmadest ületas avaldumus endeemilise piiri 5 / 100 000, mis on WHO vaktsineerimissoovituse alammääraks. Haigestumus oli suur juba väikelastel, kasvas vanusega ja püsis ulatuslik isegi ≥ 80 -aastaste seas. Kuigi läänepoolsetes maakondades (Saa-

remaa, Pärnumaa, Hiiumaa, Läänemaa) ja Võrumaal oli avaldumus keskmisest suurem, pärines pool haigusjuhtudest suurema elanike arvuga maakondadest (Harjumaa, Tartumaa ja Ida-Virumaa). Tegevusalaga seotud klassikaliste riskirühmade (metsandus, põllumajandus) ja aktiivsete puhkajate haigestumust ei olnud võimalik hinnata.

Vaktsineerimise hõlmatus Eestis on väike: aastas esmasvaktsineeritakse 1,2% ja revaktsineeritakse 1,3% rahvastikust, lapsi vaktsineeritakse sagedamini kui täiskasvanuid. Eeldusel, et revaktsineerimisjärgne immuunsus kestab täiskasvanutel 6–8 aastat (eakatel vähem) ja lastel veelgi kauem, võib kaitsva immuunsusega isikute osakaal olla 13–14%, haiguse (sh asümptomaatilise vormi) läbipõdenute arvestamisel 15% rahvastikust. See on ebapiisav ega taga haigestumuse langust. Kuna Eestis puudub selgelt piiritletav haiguskolle, haigestumus ületab WHO vaktsineerimissoovituse alammäära kõigis vanuserühmades (v.a imikud) ja tegevusalaga seotud riskirühmasid on keeruline ja ebapraktiline täpselt määratleda, on haiguse ennetuseks eelistatav üldrahvastiku põhise vaktsineerimisprogrammi rakendamine alates 13. elukuust. On näidatud, et suur vaktsineerimise hõlmatus võib viia haigestumuse märkimisväärse vähenemiseni rahvastikus. Kui kaitsev immuunsus oleks kuni 75% Eesti üldrahvastikust, võiks oodata haiguse avaldumuse vähenemist kuni piirini 2 / 100 000. Sellega hoitaks ära kuni 140 haigusjuhtu aastas.

Euroopa Liidus on kasutusel kaks PE vaktsiini, Ticovac ja Encepur. Mõlemad vaktsiinid põhinevad PEV-Eu alltüübil ja on kõrgelt immunogeensed. Vaktsiinide kliiniline efektiivsus tavatingimustes on regulaarsel vaktsineerimisel keskmiselt 97,5%, ebaregulaarsel vaktsineerimisel mõnevõrra väiksem (91,9%). Seropositiivsus tekib 95–98% täiskasvanutest juba pärast teist doosi, tagades piisava kaitse üheks aastaks. Kolmanda doosi järgselt tekib püsiv serokonversioon 93–100% vaktsineeritutest. Laste serokonversiooni määrad on veelgi kõrgemad. Kaitsev immuunsus püsib revaktsineerimise järgselt 6–8 aasta jooksul. Vaktsineerimise kulutõhususe suurendamise eesmärgil on seetõttu kaalutud vaktsineerimisintervalli pikendamist. 50-aastastel ja vanematel on vaktsineerimisjärgne immuunsus väiksem. 3–4% vaktsineeritutest võib vaktsiin mitte toimida. Mõlemad vaktsiinid on ristkaitsvad ka alltüüpide PEV-Ki ja PEV-Sib suhtes, mis on oluline Eestis, kus alltüüpide levialad kattuvad. Lisaks on vaktsiinid vaktsineerimise käigus omavahel asendatavad. Kuigi uuringute autorid hindavad vaktsiinide ohutusprofili heaks, on kõrvaltoimete esinemine siiski märkimisväärne.

Andmed PE-vastase vaktsineerimise kulutõhususe kohta on piiratud. Sloveenias läbi viidud kulutõhususe uuringu järgi osutus vaktsineerimine võrreldes mitte-

vaktsineerimisega kulutõhusaks ning ühiskonna vaatenurgast ka kulusäästvaks, seda eelkõige suurte otseste ja kaudsete kulude vältimise tõttu.

Modelleerimise tulemusel selgus, et rahvastikupõhise (alates 13. elukuust) vaktsineerimisprogrammi rakendamisel Eestis on 50% hõlmatuse korral võimalik saavutada haiguse avaldumuse 42% langus (12,5 / 100 000 kuni 7,25 / 100 000 elaniku kohta aastas) ning hoida aastas ära keskmiselt 70 haigusjuhtu 167-st. Arvestuslikult on 1 haigusjuhu vältimiseks vajalik vaktsineerida 19 048 inimest.

Kulutõhususe hindamisel teenuse rahastaja perspektiivist selgus, et vaktsineerimisprogramm oli oluliselt kulukam kui tavapraktika, kuid andis võidu kvaliteetsetes eluaastates. Võrreldes tavapraktikaga lisandus baasstsenaariumis üldrahvastiku vaktsineerimisel 0,0009 QALYt inimese kohta, seda eelkõige haigestumisest ja jääknähtudest tingitud elukvaliteedi languse vältimise tõttu. Lisanduva QALY maksumuseks oli 60 572 eurot. Kulu ühe ärahoitud PE haigusjuhu kohta oli 15 554 eurot. Vanemaealiste vaktsineerimine oli kulutõhusam. Raskema haiguskulu ja sagedasemate jääknähtude tõttu oli vanemaealistel vaktsineerimisega seotud tervisetulemi kasv ja vastavate ravi- ja sotsiaalkindlustuskulude vähenemine suurem ning ICER seetõttu väiksem (24 576 eurot). Samas peab arvestama, et kuna enamik haigusjuhtudest esineb alla 50-aastastel, ei oma vanemaealiste vaktsineerimine olulist mõju haigestumusele üldrahvastikus. Tundlikkuse analüüsil oli ICERi langusele suurima mõjuga madal diskonteerimismäär ja vaktsiini hinna langus, vaktsineerimisintervalli pikendamisel oli mõju eelkõige üldrahvastiku vaktsineerimisele. Lähtuvalt tulemustest on kõige kulutõhusam vaktsineerida pikendatud intervalli ja odavama hinnaga, kuid sellise variandi rakendamiseks on vajalik lisatõendus vaktsineerimise pikaajalise efektiivsuse kohta ja stabiilne vaktsiini hind.

PE haigestumisega seotud hinnanguline aastane kogukulu oli 483 283 eurot. Eesti Haigekassa kulu moodustas sellest 65% ja Sotsiaalkindlustusameti kulu 35%, ägeda perioodi kulu moodustas üle poole kuludest. Vaktsineerimisprogrammi esimese 10 aasta kulu oleks keskmiselt 6 miljonit eurot aastas, kusjuures see oleks suurem elanikkonna esmasvaktsineerimise perioodil (5 aastat) ning seejärel väheneks oluliselt. Arvestades, et rahvastikupõhise vaktsineerimisprogrammi rakendamisel on võimalik haigestumust vähendada 42%, väheneksid PE haigestumisega seotud kogukulud ligikaudu 200 000 eurot aastas. Oodatav kokkuhoid ravikuludes oleks oluliselt väiksem vaktsineerimisprogrammi maksumusest.

Vaktsineerimise korraldamisel ravimisoodustuse kaudu oleks selle mõju rahvastiku tervisele piiratud. Patsiendi omaosaluse tõttu jääks eeldatav hõlmatuse määr väikseks ja programmi mõju haigestumuse langusele oleks ebaoluline. Vaktsiinide

retseptipõhisel jaemüügil rahvastikupõhise programmi raames esineb oluline risk külmaahela rikkumisele, mille mõju vaktsiinide efektiivsusele ja ohutusele kliinilistes uuringutes hinnatud ei ole. Maksimaalne võimalik efektiivsus saavutatakse, kui PE-vastane vaktsineerimine toimub üldrahvastiku baasil riikliku immuniseerimiskava raames.

1. Raporti eesmärk ja ülesehitus

Raporti eesmärk on esitada tõenduspõhised andmed PE-vastase vaktsineerimise kliinilise efektiivsuse kohta ja hinnata vaktsineerimise kulutõhusust Eesti rahvastikus. Kulutõhususe hindamise tulemusena antakse hinnang tehtavate kulutuste proportsionaalsusele võrreldes saavutatud tervisetulemiga.

Uurimisküsimused:

1. Milline on PEst tingitud tervisekaotus Eestis?
2. Mis tõendusmaterjali leidub PE-vastase vaktsineerimise efektiivsuse ja ohutuse kohta?
3. Milline on PE tüsistuste ravi ja vaktsineerimise maksumus?
4. Milline on vaktsineerimise kulutõhusus võrreldes mittevaktsineerimisega?
5. Milline on vaktsineerimise kulutõhusus Eestis ja mis seda mõjutab?

Analüüsi ülesehituse ja probleemipüstituse aluseks on raporti lähteülesanne (vt Lisa 1) ja selles sisalduv sihtrühma, sekkumise, võrdlusrühma ja tulemusnäitajate määratlus. Teema avamiseks kirjeldatakse esmalt haigustekitajat ja nakatumismehhanisme, haigust ja selle diagnoosimise võimalusi, tervisekaotust Euroopas ja Eestis. Seejärel antakse ülevaade haiguse ennetamise võimalustest, kasutusel olevate PE vaktsiinide efektiivsusest ja ohutusest ning vaktsineerimise hõlmatuses. Kulutõhususe hindamine algab kirjanduse ülevaatest, mis võtab kokku mujal maailmas läbi viidud kulutõhususe uuringute tulemused, millele järgnevad Eesti andmetel põhinev PE-vastase vaktsineerimise kulutõhususe arvutamise meetodika kirjeldus ja analüüsi tulemused.

2. Raporti metoodika

Taust

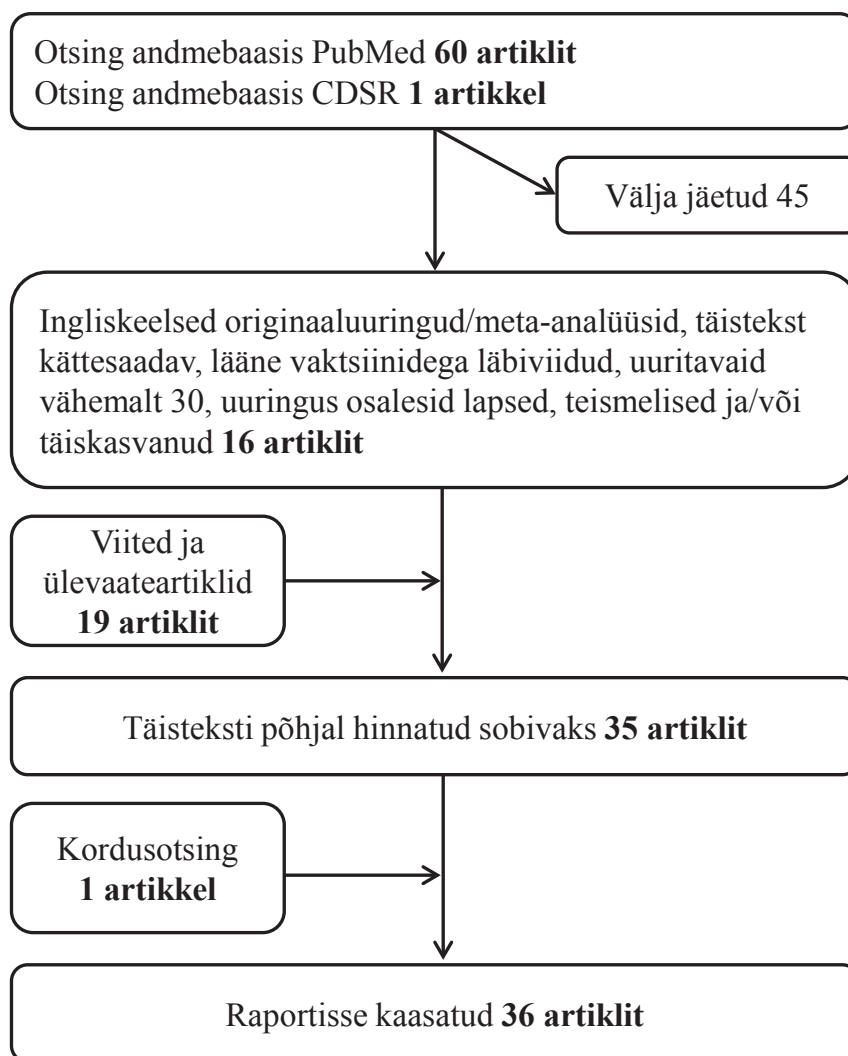
Tervisetehnoloogia hindamise eesmärk on toetada põhjendatud otsuseid ohutu ja efektiivse tervisepoliitika elluviimiseks, mis oleks patsiendikeskne ja taotleks parimat väärtust ühiskonnale. Tervisetehnoloogia hindamise väljundiks on raport, milles süstemaatilisel, läbipaistval ja erapooletul viisil sünteesitakse tõenduspõhine informatsioon tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta.

Kirjanduse otsing: efektiivsus ja ohutus

PE vaktsiinide efektiivsust ja ohutust käsitlevatest teadusartiklitest ülevaate saamiseks viidi läbi otsing andmebaasides PubMed ja Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR). Raportis kajastatakse ingliskeelseid originaaluuringuid, ülevaateid ja meta-analüüse, mis on avaldatud pärast 2000. aastat. Kaasatud uuringud põhinevad vaktsiinide Ticovac/FSME-Immun ja Encepur efektiivsuse ja ohutuse uuringute andmetel, nendes osalejate arv on vähemalt 30 ja osalejateks on lapsed, noorukid ja/või täiskasvanud.

Esmane otsing tehti 2014. a aprillis. Täpsustatud päring on leitav raporti Lisas 2. Läbi vaadati leitud ülevaateartiklid ja kõigi artiklite bibliograafiad, et tuvastada otsingusüsteemi poolt avastamata jäänud artiklid. Kordusotsing andmebaasis PubMed tehti 2014. a novembris.

PubMedi andmebaasis tehtud esmase otsingu tulemusena saadi 60 vastet. Andmebaasis CDSR saadi otsingu tulemusel 1 vaste. Kõigile eeltoodud kriteeriumitele vastas kokku 16 artiklit. Ülevaateartiklite ja kirjandusloetelude läbivaatamisel lisandus 19 artiklit, kordusotsingu tulemusel lisandus 1 artikkel. PE vaktsiinide efektiivsust ja ohutust käsitlevate uuringute selektsiooni protsess on kujutatud joonisel 1, efektiivsuse ja ohutuse uuringute päring ja avaldamisandmed on esitatud Lisas 2.



Joonis 1. PE vaktsiinide efektiivsust ja ohutust kirjeldavate artiklite selekteerimine PubMedi ja Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) andmebaasist

Kirjanduse otsing: kulutõhusus

PE vaktsiinide kulutõhusust käsitlevatest teadusartiklitest ülevaate saamiseks tehti otsing andmebaasis PubMed 2014. a aprillis. Täpsustatud päring on leitav raporti Lisas 3. Otsing andis tulemuseks 12 artiklit. Läbi vaadati otsinguga leitud ülevaateartiklid ja kõigi artiklite bibliograafiad. Kordusotsing 2014. a novembris lisandunud artikleid ei tuvastanud. 12 artiklist 8 olid originaalartiklid, nendest jäeti välja 6 artiklit. Raportisse kaasati 2 artiklit.

Andmepäring

Kulude hindamiseks tehti andmepäringud Eesti Haigekassast ja Sotsiaalkindlustusametist. Andmepäringud koosnesid kahest osast: haiguse ägeda perioodi ravikulude kohta ja pikaajaliste jääknähtudega seotud tervishoiu- ja sotsiaalkindlustuse kulude kohta. Andmepäringud olid umbisikulised ja teostati vastavalt Andmekaitse Inspektsiooni selgitustele andmevahetuslepingu koostamiseks Tartu Ülikooli, Eesti Haigekassa ja Sotsiaalkindlustusameti vahel.

Kohaliku omavalitsuse toetatud pikaajalise hoolekandeteenuse mahu ja maksumuse hindamiseks tehti andmepäringud Tallinna Linnavalitsuse Sotsiaal- ja Tervishoiuametist ja Tartu Linnavalitsuse Sotsiaalabi osakonnast. Kuna hooldekodudes viibivate ja elu jooksul PE põdenud isikute arvu on raske hinnata ja nende terviseseisundit mõjutavad eelkõige kaasuvad haigused ja vanus, oli nende andmete valiidsus piiratud ja vastavat kulu raportis ei arvestatud.

Kulutõhususe modelleerimine

Kulutõhususe arvutamisel võib tervisetulemite ja kulude identifitseerimisel olla aluseks erinev lähtekoht, st erinevus selles, kelle seisukohalt võimalikke tulemusi ja kulusid vaadeldakse ning millist tervishoiu tasandit saadud tulemused puudutavad. Majanduslikul hindamisel võib lähtuda patsiendist (arvestatakse patsiendi kulude ja tuludega) või võtta kulude ja tulude hindamisel aluseks kas tervishoiu rahastaja või ühiskondlik perspektiiv. Tervishoiusüsteemides, kus arstiabi eest tasutakse valdavalt kas riigieelarvest või ravikindlustuse kaudu, on enim levinud kolmanda osapoole ehk tervishoiu rahastaja perspektiiv. Käesolevas raportis võeti aluseks tervishoiuteenuse rahastaja (Eesti Haigekassa ja patsient) ning Sotsiaalkindlustusameti perspektiiv.

PE-vastase vaktsineerimise kulutõhusust hinnati järgmistes aspektides:

- ärahoitud haigusjuhud ja jääknähud,
- võidetud kvaliteetsed eluaastad (QALYd),
- täiendkulu tõhususe määr (ICER).

PE-vastase vaktsineerimise kulutõhususe hindamiseks kasutati Markovi kohordimudelit. Mudel konstrueeriti programmis TreeAge Pro 2014 (TreeAge Software Inc.).

3. Puukentsefaliit

PE on ägeda kliinilise kuluga viirushaigus, mis kahjustab kesknärvisüsteemi (KNS) ja võib põhjustada pikaajalisi neuroloogilisi jääknähte ja isegi surma. Haiguse jääknähud on seotud elukvaliteedi halvenemise ja pikaajaliste kuludega nii patsiendile kui ka ühiskonnale [1].

3.1. Haigustekitaja iseloomustus ja nakatumismehhanismid

PE on puukidega leviv viiruszoonoos. Tekitajaks on neurotroopne PE viirus (PEV), mis kuulub flaviviiruste perekonda ja millel on kolm alltüüpi: Euroopa (lääne) alltüüp (PEV-Eu), mis on endeemilise levikuga Kesk-, Ida- ja Põhja-Euroopas ja Venemaa Euroopa-osas; Kaug-Ida alltüüp (PEV-Ki), mis levib Venemaa idaosas, Hiinas ja Jaapanis; ja Siberi alltüüp (PEV-Sib), mis levib esmajoones Uuralites ja Siberis. Levialad osaliselt kattuvad, mistõttu Balti riikides, Soome edelaosas ja Venemaa lääneosas ringlevad kõik kolm alltüüpi [2]. Alltüübid on antigeense struktuuri poolest 98% ulatuses sarnased, kuid erineva virulentsusega [3].

PEV reservuaariks on esmajoones närilised, metsloomad, kitsed, lambad ja lehmad. Puugid toituvad peremeesloomade verest ja toimivad haigustekitaja edasikandjana organismidele, sh inimesele. PEV-Eu alltüübi kandjaks on enamasti võsapuuk (*Ixodes ricinus*), alltüüpide PEV-Ki ja PEV-Sib kandjaks laanepuuk (*Ixodes persulcatus*). Eestis liikide levialad kattuvad, seejuures domineerib esimene [4]. Puuk võib nakatada kogu elutsükli vältel, infitseeritud puuk jääb viiruskandjaks [5]. Nakatunud puukide osakaal Eestis (0,2–6%) on võrreldav teiste endeemiliste piirkondadega [5–8].

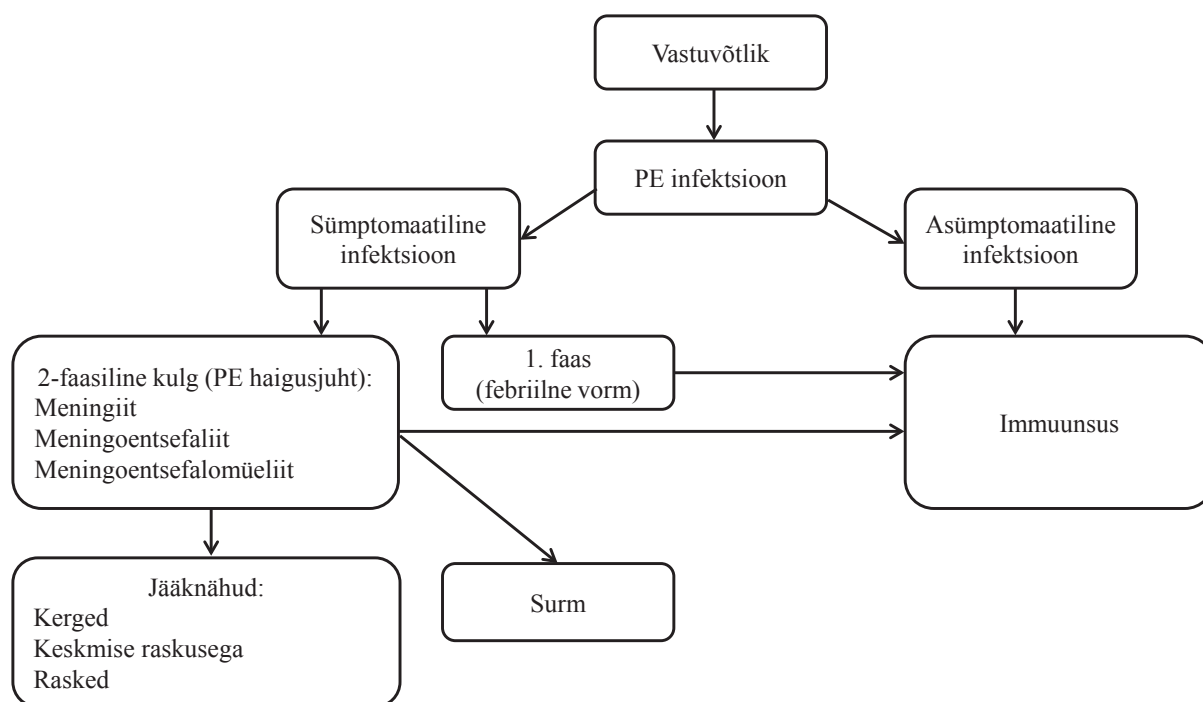
Inimene nakatub eelkõige infitseeritud puugi ründe tagajärjel, PEV satub organismi kohe pärast puugihammustust [9]. Kirjeldatakse ka nakatumist alimantaarsel teel [6], näiteks Eestis 2005. aastal esinenud haiguspuhang oli seotud pastöriseerimata kitsepiima joomisega [10]. Haige teistele nakkusohtlik ei ole [6,11].

Puugiründe risk on suurem maapiirkondades, lehtpuumetsades ja rohumaade äärealadel. Ohustatud on eelkõige maapiirkondades elavad, töötavad ja puhkavad inimesed. Euroopa põhjapoolsematel aladel on puugid aktiivsed maist septembrini, vihmastel suvedel ja mõõdukate talvede järgselt nende arvukus kasvab.

3.2. Haiguse kirjeldus ja diagnoosimine

Kuigi epidemioloogiline ekspositsioon abistab oluliselt PE diagnoosimist, puudub keskmiselt 30% diagnoositud juhtudest puugiründe anamnees [12].

PEV-Eu haiguskulgu kirjeldab joonis 2.

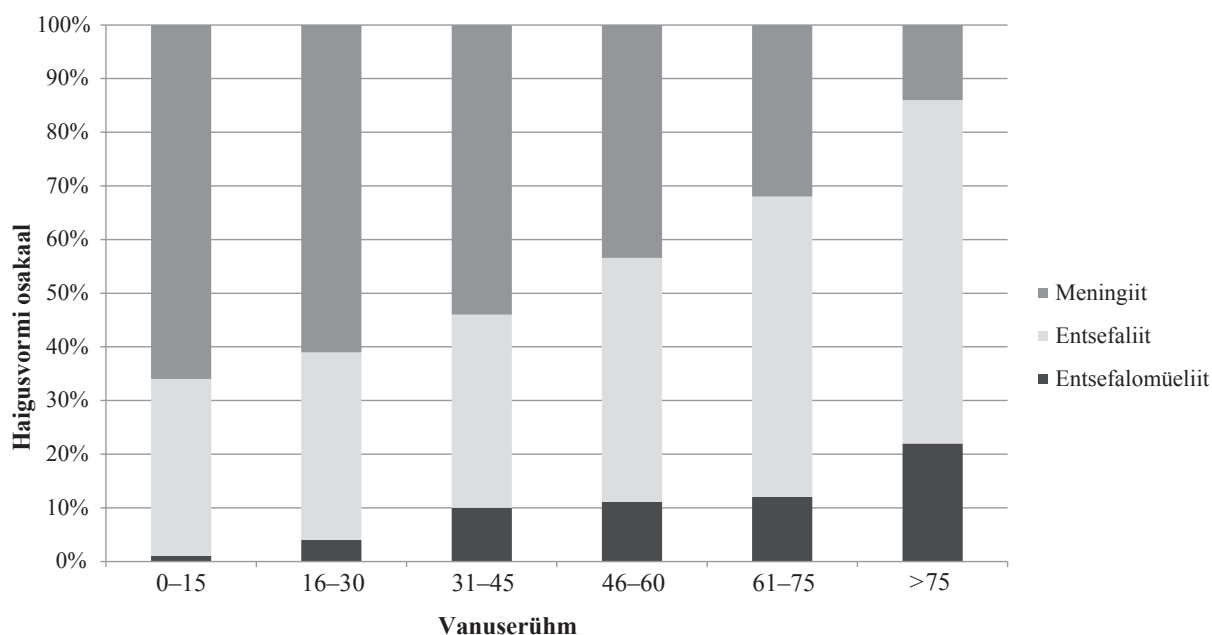


Joonis 2. PEV-Eu haiguskulu skeem [13]

PEV-Eu alltüüp on mõõduka virulentsusega. Hinnanguliselt kulgeb 2/3 nakatumistest asümptomaatiliselt, kusjuures vireemia esineb ka sellistel haigetel [2,4,5,14–16]. Kolmandikul infitseeritud puugi hammustuse juhtudest ilmnevad kliinilised nähud. 25% sümptomaatilistest juhtudest väljendub haigus ühefaasiliselt febriilse vormina (palavik, müalgia, väsimus, peavalu) [1,4,5]. 75% sümptomaatilistest juhtudest kulgeb kahefaasiliselt: esimene faas kestab keskmiselt 4 päeva ja kulgeb gripisarnaste sümptomitega, misjärel areneb teine faas eri raskusastmega meningiidi või meningoentsefaliidina. Raskematel juhtudel võib haigus kulgeda ka monofaasiliselt ilma prodromaalnähtudeta [1,5,15]. Kuna PE kulgeb 2/3 nakatumistest asümptomaatiliselt ning ka sümptomaatilistest juhtudest 1/4 väljendub febriilse vormina, võib öelda, et kõigist nakatumistest väljenduvad meningiidi ja meningoentsefaliidina vaid 25% ja haigust ei diagnoosita 75% juhtudest [2,4,5,14–16].

PE diagnoositakse üldjuhul haiguse teises faasis neuroinfektsiooni kliiniliste nähtude, liikvori pleotsütoosi ja äsjasele PE infektsioonile viitavate spetsiifiliste anti-

kehade (AK) koosesinemisel seerumis [17]. Meningeaalne vorm esineb 47–50% juhtudest, meningoentsefaliitiline 40–44% ja raskeim ehk meningoentsefalomüeliitiline vorm 7–11% juhtudest [1,4,5,12]. Letaalsusrisk on keskmiselt 1% [1]. Haiguse raskus süveneb vanusega: ≥ 60 -aastastel patsientidel on entsefaliidi ja entsefalomüeliidi osakaal 70% juhtudest (vt joonis 3), samuti suureneb jääknähtude esinemissagedus. Letaalsus võib kasvada kuni 2,3%-ni [5,18].



Joonis 3. PE haigusvormide jaotus vanuserühmade lõikes [5]

Imikud haigestuvad puukentsefaliiti üliharva [5]. Lapsed põevad haigust kergemalt, teine faas piirdub 2/3 juhtudest meningiidi sümptomitega, meningoentsefalomüeliiti praktiliselt ei esine. Seetõttu on ka prognoos parem. Samas on ka < 7 -aastastel lastel kirjeldatud entsefaliitilist vormi [1,5].

Kuna neuroinfektsiooni kliinilised nähud ja põletikunäitajad on mittespetsiifilised, on vajalik ka PE diagnoosi seroloogiline kinnitus, mis põhineb seerumis esinevatel PEV-vastastel IgM tüüpi või nii IgM kui ka IgG tüüpi antikehadel [15,19]. Tüübispetsiifiliste AKde määramiseks kasutatakse ELISA testi (ingl *enzyme-linked immunosorbent assay*), harvem neutralisatsioonitesti (NT, ingl *neutralization test assay*). PEV alltüvede antigeense struktuuri sarnasuse tõttu muude flaviviirustega [3] võivad PE viirusespetsiifilist immuunglobuliini määravad seroloogilised testid anda valepositiivseid tulemusi pärast Jaapani entsefaliidi ja kollapalavikuvastast vaktsineerimist [4,5,11].

Postentsefaliitiline sündroom, mis esineb põhiliselt kognitiivsete ja neuroloogiliste sümptomite näol, esineb keskmiselt 46% juhtudest [1,5,20]. Kergeteks jääknähtudeks loetakse pearinglust ja peavalu, väsimust, kerget mäluhäiret või kuulmislangust, mis ei põhjusta olulist elukvaliteedi halvenemist. Keskmise raskusega jääknähtudeks loetakse tegevuspiirangut funktsionaalse häire tõttu (ataksia, pareesid, dementsus, kuulmislanguus). Rasketes jääknähtudega isikutel esineb oluline funktsiooni ja osaluse piiratus ning toimetulekuks võib olla vajalik kõrvaline abi [12]. Jääknähtude suure levimuse tõttu tekitab postentsefaliitiline sündroom teravishoiu- ja sotsiaalkindlustussüsteemile märkimisväärsed kulud [1].

Retrospektiivse kohortuuringu andmetel esines Rootsis 2–11-aastase jälgimisperioodi jooksul pikaajalisi jääknähte 36% diagnoositud haigetest, sh 8% esines elukvaliteedi kerge, 15% mõõdukas ja 13% oluline halvenemine [1,21]. Uuringus kirjeldati ka jääknähtude riski suurenemist vanusega: 21–50-aastastel oli risk 28% ja > 50-aastastel 50% haigetest [21,22]. Sloveenias läbi viidud prospektiivse kohortuuringu andmetel oli jääknähtude risk suurem: 3–4-aastase jälgimisperioodi jooksul esines jääknähte 58% haigetest, sh kergeid 10%, keskmise raskusega 46% ja raskeid 2% [1,13]. 90% keskmise raskusega ja rasketest jääknähtudest oli seotud läbipõetud meningoentsefalomüeliidiga, kergemad jääknähtud meningoentsefaliidiga [1,5,23]. Lastel esines jääknähte 10% juhtudest, kusjuures esinesid eelkõige kerged jääknähtud [1,24]. Raskeid jääknähte (epilepsia, pareesid) esines 4% juhtudest, üldjuhul alates 6. eluaastast [1].

PEV-Sib-i kliiniline kulg sarnaneb PEV-Eu-ga, kuid selle virulentsus on suurem, kahefaasilist kulgu esineb harvem, letaalsusrisk on kuni 8% [4,6,14]. Lapsed võivad haigust põdeda raskemini kui täiskasvanud. Alltööbile iseloomulikuna on 2% juhtudest kirjeldatud haiguse kroonilist kulgu (> 6 kuu) [2,4]. PEV-Ki on alltüüpidest virulentseim, enim (kuni 64%) esineb entsefaliitilist vormi, letaalsus on kuni 20%. Neuroloogiliste jääknähtude risk on 60% ja täielikult tervistub vaid 25% haigetest [6,14,16,23,25]. Eakamatel kulgeb haigus raskemalt ja prognoos on halvem [4].

Tuleb silmas pidada, et jääknähtude riski ja levimuse hindamise uuringute tulemused võivad olla piiratud valiidsusega. Jääknähtude iseloomu, raskust ja kestust on hinnatud esmajoones korduvate läbilõikeuuringute abil, mistõttu jälgimisperiood on üldjuhul piiratud ja uuringute valimid erinevad. Kohortuuringute andmed on piiratud ja uuringust väljalangevus nendes märkimisväärsed. Eelkõige on hinnatud neuroloogiliste sümptomite levimust ja mitte tervisest sõltuvat elukvaliteeti [1,5,12,26,27].

4. Haigestumus

4.1. Haigestumus Euroopas

PE endeemiliseks piirkonnaks on Kesk- ja Ida-Euroopa (Austria, Saksamaa, Šveits, Tšehhi, Poola, Balkani ja Balti riigid) ning Venemaa. Kokku registreeritakse aastas keskmiselt 8000 – 10 000 haigusjuhtu [7]. Haigestumus kasvab vanusega ja on meestel keskmiselt 20% suurem kui naistel [23,28]. Juhtude arv on viimase kümne aastaga oluliselt kasvanud [23], haiguse leviala on laienenud ja avastatud on uusi endeemilisi koldeid, muuhulgas ka Skandinaavias ja Soomes [6]. Haigestumuse kasv võib olla seotud kliimamuutustega, mis on soodustanud puukide ja näriliste arvukuse kasvu [6,28]. Samuti on paranenud haiguse diagnoosimine ja seire [29]. PE on muutunud kasvavaks rahva tervishoiu probleemiks [2,4,7,29].

PE avaldumus erineb oluliselt nii riikide kui ka sama riigi erinevate piirkondade lõikes. Suurim avaldumus on Sloveenias, ulatudes mõnes piirkonnas kuni 75 juhuni 100 000 elaniku kohta aastas [29]. Suur avaldumus ($> 5 / 100\,000$) esineb ka Balti riikides, Siberis, Saksamaa lõunaosas ja Tšehhi Vabariigis [2,16]. Ajalooliselt suure endeemilise levikuga Austrias on avaldumus efektiivse vaktsineerimisprogrammi tulemusena vähenenud piirini $0,9 / 100\,000$ [7,28,29].

Eesti lähiriikidest on PE suure avaldumusega Lätis, Leedus ja Venemaal. Lätis registreeriti aastatel 1994–1998 PE puhang ($52 / 100\,000$), millega kaasnes 40 surmajuhtu. Alates 2003. aastast on avaldumus Lätis püsinud stabiilselt suurena ($20\text{--}30 / 100\,000$), kaasnenud on kuni 6 surmajuhtu aastas [30]. Soomes on avaldumus üldiselt väike. Aktiivseim PE kolle on ajalooliselt olnud Ahvenamaa, kuid tänaseks on kuni 65% sealsetest elanikest vaktsineeritud. Samas on avastatud uusi koldeid Edela-Soomes ja Lapimaal [29,31]. Venemaal on keskmine avaldumus väike ($1\text{--}6 / 100\,000$), kuid $> 75\%$ juhtudest on registreeritud Uuralites ja Siberis ($40 / 100\,000$) [16].

Avaldumuse andmed Euroopa riikides ei pruugi olla võrreldavad erinevuste tõttu haigusjuhtude registreerimisel. Vaid 16 riigil Euroopas on PE seire rakendatud riiklikul tasandil [4], lisaks on seni puudunud rahvusvaheline standardne PE haigusjuhu definitsioon [23]. ECDC andmetel registreeritakse haigusjuhte vastavalt ajalooliselt väljakujunenud põhimõtetele: 9 riiki registreerivad ainult KNSi haaratusega juhud, 3 riiki (sealhulgas Eesti) lisaks ka febrilise faasiga haigestumised, 8 riiki ka asümptomaatilised infektsioonid [32]. Samas ei selgu, mille alusel PE

asümptomaatilist ja febrilset vormi diagnoositakse, kuna meningiidi nähtude puudumisel pole põhjust haigust kahtlustada ja puudub näidustus seroloogiliseks ja liikvori analüüsiks. Nimetatud haigusvormide suure osakaalu tõttu eeldatakse, et PE on aladiagnoositud [2,4,5,16]. PE diagnoosimise ja käsitlemise ühtlustamiseks on Euroopa Neuroloogiaakadeemias koostatud ühtne käsitusjuhend, mille järgimine võimaldab täpsustada ka PE avaldumust [33]. Soovitatav standardne definitsioon põhineb meningiidi sümptomaatilikal ning liikvori ja seerumi laboratoorsel analüüsil [16].

4.2. Haigestumus Eestis

4.2.1. Haigusjuhu definitsioon

Kuigi ECDC andmetel registreeritakse Eestis ka esimese faasi haigestumised [32], diagnoositakse Terviseameti andmetel Eestis PE eelkõige KNSi haaratuse sümptomite alusel [34]. Kasutusel olev juhu definitsioon on kaheastmeline: 1) tõenäoline juht (ingl *probable case*) iseloomuliku kahefaasilise kulu ja kliinilise pildiga, kuid ilma kinnitatud seroloogilise diagnoosita, ja 2) kinnitatud juht (ingl *confirmed case*) iseloomuliku kliinilise pildi ja kinnitatud seroloogilise diagnoosiga [16,34]. Kuna PEd diagnoosivad ka perearstid ja kergemaid haigeid (Eesti Haigekassa andmetel ca 15% juhtudest) ei hospitaliseerita, võib eeldada, et meningiidi diagnoos ei põhine alati liikvori uuringul. Seetõttu võib ette tulla ka gripitaolise kliinilise pildiga ja meningiidile iseloomulike sümptomitega kulgevate, kuid erineva etioloogiaga haiguste klassifitseerimist PEna, eelkõige puugiründe anamneesi ja positiivse seroloogilise testi olemasolul. Võib siiski eeldada, et võimalik mõõtmisnihe juhtude kindlakstegemisel ei mõjuta oluliselt avaldumuse andmeid.

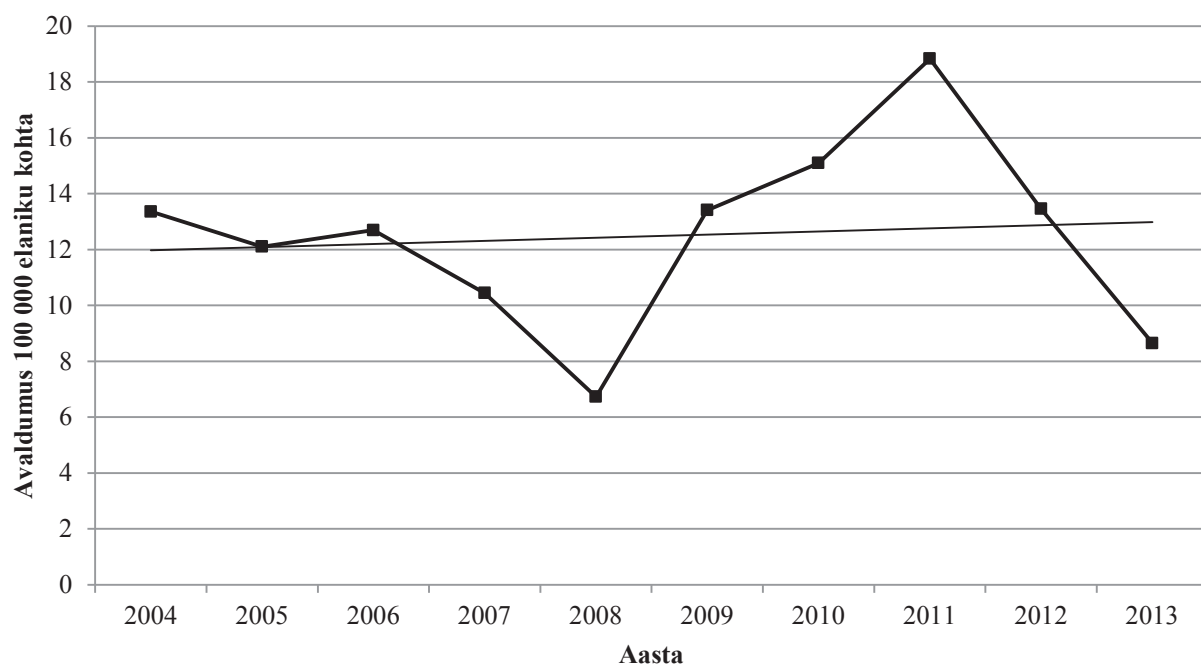
4.2.2. Haigestumus üldrahvastikus ja riskirühmade lõikes

Vastavalt nakkushaiguste ennetamise ja tõrje seadusele registreeritakse diagnoositud haigusjuhud nakkushaiguste registris [35,36]. Isikustatud juhtude andmed on nakkushaiguste registris olemas alates 2010. aastast. Haigestumuse hindamiseks kasutati nii vanemaid, isikustamata kui uuemaid, isikustatud andmeid.

PE (vanusele kohandamata) avaldumus oli Eestis aastatel 1970–1991 stabiilse kasvutrendiga. Üldjuhul ei ületanud see oluliselt endeemilist piiri 5 juhtu 100 000 elaniku kohta aastas [8]. Alates 1992. aastast kasvas haigestumus järsult, ulatudes

1997. aastal 27,8 juhuni 100 000 elaniku kohta aastas [8]. Alates 1999. aastast on haigestumus mõnevõrra kahanenud ja stabiliseerunud.

Aastatel 2004–2013 registreeriti Eestis kokku 1669 PE haigusjuhtu, keskmiselt 167 (SD = 42) juhtu aastas. Perioodi keskmine avaldumus oli 12,5 / 100 000, mis on suurimaid Euroopas [2,23]. Meeste ja naiste avaldumuse suhe oli 1,18. Haigestumus varieerus aastate lõikes (vt joonis 4). Ühtegi PE surmajuhtu sellel perioodil ei registreeritud.



Joonis 4. PE avaldumus Eestis 2004–2013 [34,37]

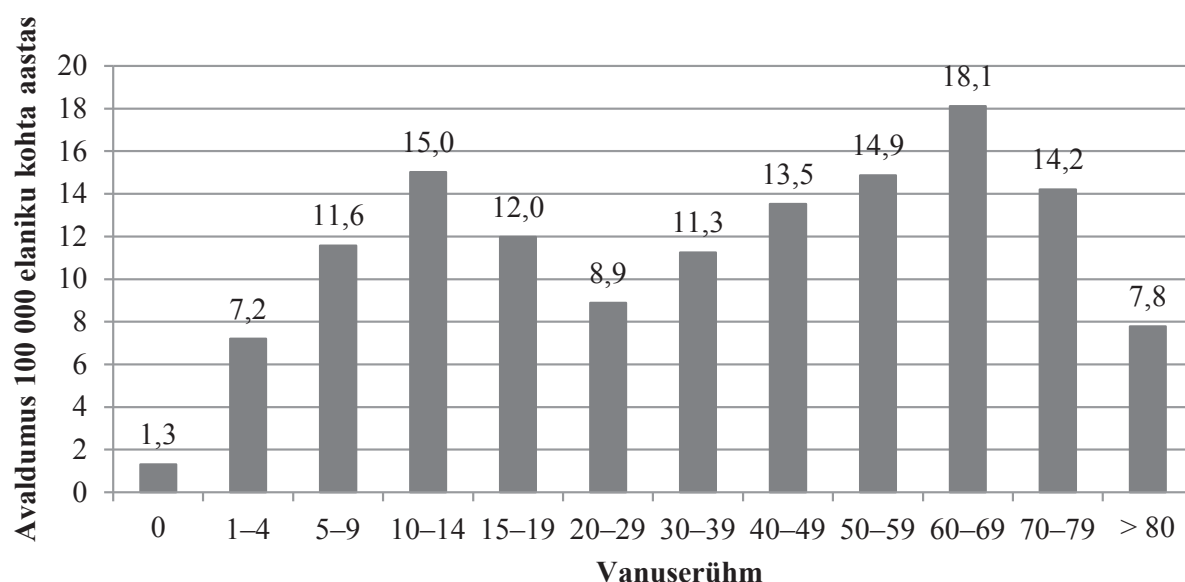
Haigusjuhu definitsioonide erinevuse tõttu Euroopas arvutati eraldi ka hospitaliseeritud juhtude põhine avaldumus, mille puhul jäeti arvestamata kõik ambulatoorsed (eeldatavasti ilma KNSi haaratuseta kulgenud) juhud. Nakkushaiguste registri andmetel diagnoositi aastatel 2010–2013 haigus 743 isikul, kellest hospitaliseeriti 611 (82%) [34]. Ambulatoorselt ravitud 132 haigest 80-l (11% kõigist juhtudest) diagnoosis haiguse perearst, ülejäänud juhud diagnoositi piirkondlikes haiglates ning kesk- ja maakonnahaiglates. Ambulatoorseid juhte arvestamata oli selle perioodi keskmine avaldumus 11,5 / 100 000, seega on võimalik haigusjuhu definitsioonide erinevustest põhjustatud avaldumuse erinevus sisuliselt ebaoluline.

Samas on võimalik, et kõiki haigusjuhte ei registreerita ja tegelik haigestumus võib olla suurem. Terviseameti ja Eesti Haigekassa andmete võrdlusel ilmnes, et ravitud patsiente oli keskmiselt 10% rohkem kui nakkushaiguste registris registreeritud haigusjuhte. Näiteks 2007. aastal raviti Eesti Haigekassa andmetel 158 patsienti, kuid

Terviseametis registreeriti vaid 140 haigusjuhtu. 2011. aastal, kui haigestumus oli perioodi suurim, olid vastavad arvud 271 ja 250. Kuna Eesti Haigekassa andmebaasi esmane funktsioon ei ole nakkushaiguste seire ega teadusliku uurimistöö läbiviimine, lähtuti raportis avaldumuse hindamisel nakkushaiguste registri andmetest.

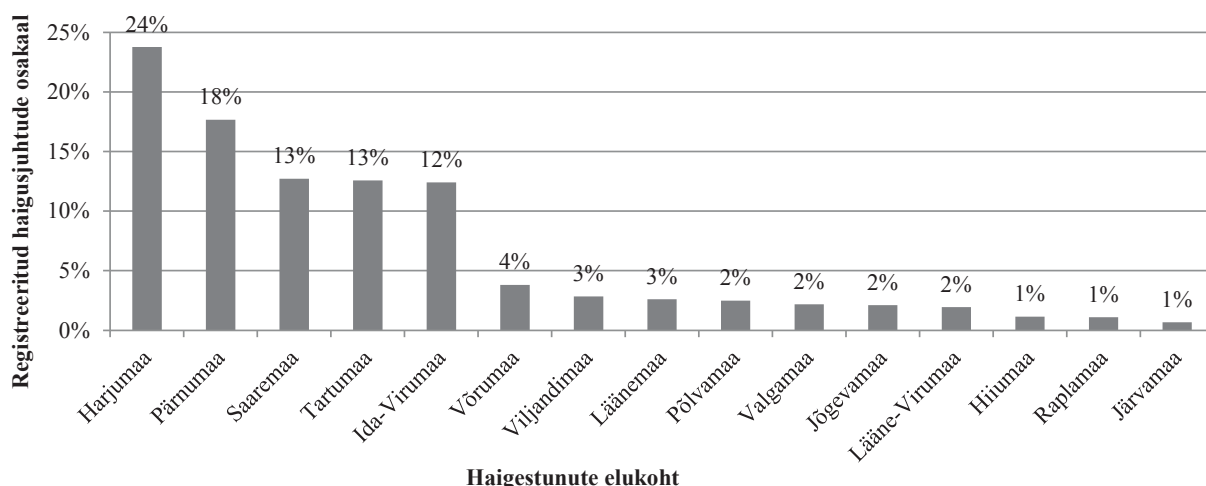
Eeldusel, et vaksineerimine on kulutõhusam suurema avaldumusega riskirühmades, hinnati haigestumust võimalike riskirühmade lõikes. PE haigestumust mõjutavad ennekõike rahvastiku vanus, elukoht ning elu- ja töölaad.

Aastatel 2004–2013 esines 16% registreeritud haigusjuhtudest vanuserühmas 1–19 aastat, 47% vanuserühmas 20–49 aastat ja 36% vanuserühmas ≥ 50 aastat. Avaldumus ületas kõigis vanuserühmades (v.a imikud) oluliselt endeemilise piiri 5 / 100 000 (vt joonis 5), mis on WHO vaksineerimissoovituse universaalseks alampiiriks [2]. Avaldumus oli suur juba väikelastel, kasvas vanusega ja püsis ulatuslikuna ka ≥ 80 -aastastel. Kuigi imikud haigestuvad üliharva, registreeriti Eestis sellel perioodil kaks juhtu (aastatel 2006 ja 2009, mõlemal juhul laps hospitaliseeriti). Seega oli sellel perioodil keskmine avaldumus vanuserühmas 0–1 aastat 1,3 / 100 000. Viimaste aastate jooksul on märgata haigestumuse kasvu ≥ 60 -aastaste seas, mis võib viidata endisest aktiivsemale eluviisile, sh viibimisele looduses (nt seenel ja marjul käimine). Võime järeldada, et PE haigestumise riski puhul ei ole vanusel suurt tähtsust. Suur avaldumus sõltumata vanusest viitab vajadusele tagada adekvaatne kaitse PE vastu alates lapsest kuni kõrge vanuseni.



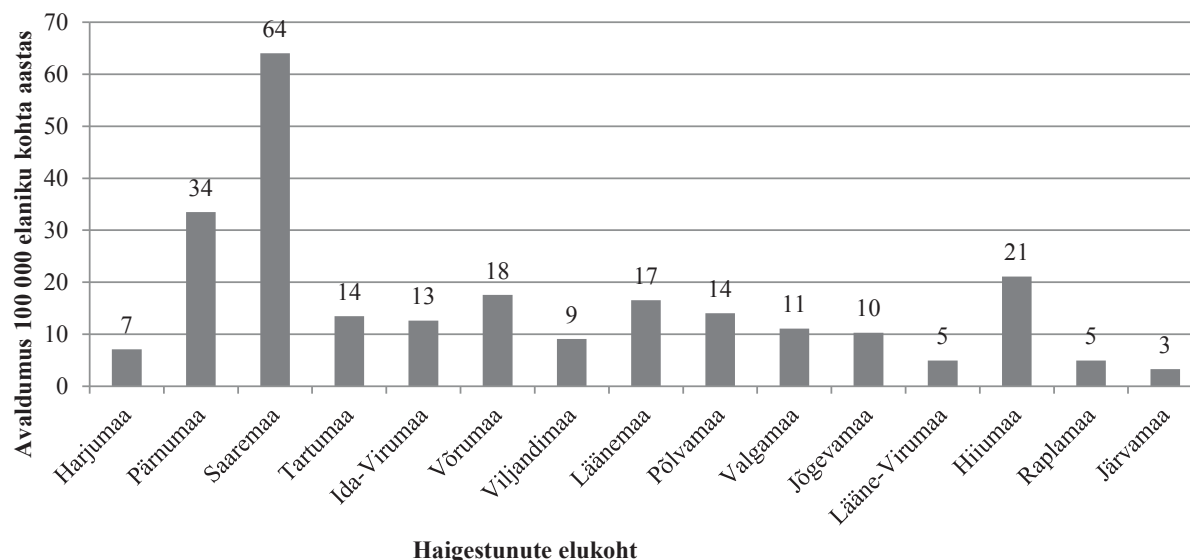
Joonis 5. PE vanusespetsiifiline avaldumus 2004–2013 (> 70-aastastel on arvestatud perioodi 2005–2013) [34,37]

Enamik (79%) haigusjuhtudest aastatel 2004–2013 registreeriti viies maakonnas: Harjumaal, Pärnumaal, Saaremaal, Tartumaal ja Ida-Virumaal (vt joonis 6).



Joonis 6. PE haigusjuhtude osakaal 2004–2013 haigestunute elukoha järgi [34]

Elukohajärgne avaldumus 100 000 elaniku kohta on toodud joonisel 7. Saaremaal ja Pärnumaal oli avaldumus Eesti keskmisest oluliselt suurem ja nende maakondade elanikkond moodustab olulise PE riskirühma. Samas ei saa neid maakondi lugeda selgelt piiritletud haiguskoldeks, kuna suure avaldumusega paistavad silma ka ülejäänud läänepoolsed maakonnad (Hiiumaa, Läänemaa) ja Võrumaa ning peaaegu kõigis maakondades on haigestumus suur. Suure haigusjuhtude osakaaluga Tartumaal ja Ida-Virumaal oli avaldumus võrreldav Eesti keskmisega ja Harjumaal oluliselt väiksem. Suur haigusjuhtude arv nendes maakondades oli tingitud eelkõige suuremast rahvaarvust ja mitte keskmisest suuremast avaldumusest.



Joonis 7. PE avaldumus 2004–2013 haigestunute elukoha järgi [34,37]

Isikustatud andmed puugiründe asukoha kohta on nakkushaiguste registris olemas aastatel 2010–2013. Umbes pool haigetest nakatus oma kodumaakonnas. Ida-Virumaal ja Hiiumaal nakatus enamik haigestunuid (80–100%) kodukohas. Samas oli Harjumaal ja Tartumaal elukohajärgse nakatumise osakaal väike (33–47%) ja enamik nendest haigetest nakatus mujal Eestis. Nakatumise asukoha andmed viitavad samuti piiritletud haiguskolde puudumisele ja nakatumise võimalikkusele üle kogu Eesti. Andmed puugiründe asukoha kohta võivad sisaldada meenutusnihet.

Tegevusalaga seotud PE haigestumust ei ole nakkushaiguste registri andmetel võimalik hinnata. Erandina registreeritakse ajateenijate haigusjuhud: aastatel 2004–2013 on raporteeritud 2 juhtu (eeldatav avaldumus ajateenijate seas perioodil 7 / 100 000). Võib eeldada, et tegevusalapõhiste riskirühmade (nt metsandus- ja põllumajandustöötajad, kaitseväelased, piirivalvurid, jahimehed) ja aktiivsete puhkajate (nt orienteerumissportlased) haigestumus suure riskiga maakondades on kordades suurem kui üldrahvastikus, kuid seda ei ole olemasolevate andmete põhjal võimalik näidata. Peale selle oleks töö- ja tegevusala põhise riikliku vaktsineerimisprogrammi rakendamine ebapraktiline.

Kuigi läänepoolsetes maakondades on elanike haigestumus keskmisest suurem, pärineb pool haigusjuhtudest suurema elanike arvuga maakondadest (Harjumaa, Tartumaa ja Ida-Virumaa). Seetõttu peab vaktsineerimisstrateegia valikul arvestama, et kuigi nn riskimaakondade rahvastiku vaktsineerimine (analoogselt Ahvenamaa rahvastiku vaktsineerimisele Soomes) vähendaks haigestumusriski nendes maakondades, oleks sellise strateegia mõju üldrahvastikus väike. Kuna Eestis puudub selgelt piiritletav haiguskolle, avaldumus kõigis vanuserühmades ületab WHO vaktsineerimissoovituse alampiiri, tegevusalaga seotud riskirühmi on keeruline ja ebapraktiline täpselt määratleda, ei ole riskirühmade põhise vaktsineerimisstrateegia rakendamine võimalik. Kõige efektiivsemaks ja praktilisemaks riiklikuks vaktsineerimisstrateegiaks on kogu elanikkonna (v.a imikud) vaktsineerimine.

4.2.3. Alltübispetsiifiline haigestumus ja haigusvormide osakaal

Seroloogiliste testide abil on võimalik määrata PEV tüvespetsiifilised AKd ja tuvastada viiruse alltüüp. Haigestumuse andmed PEV alltüüpide kohta on aastatel 2010–2013 puudulikud, alltüüp oli täpsustatud vaid 243 juhul (33%). Võib järeldada, et Eestis domineeris PEV-Eu, mida diagnoositi 237 korral (97,5% täpsustatud alltüübiga juhtudest); andmed PEV-Sib-i nakatumise kohta puuduvad. Kui 2004. aastal oli Eestis PEV-Ki isoleeritud ainult metsloomadel [16], siis alates 2010.

aastast on see alltüüp diagnoositud juba kuuel patsiendil (2,5% täpsustatud alltüübiga juhtudest), kusjuures puugiründe asukoht on varieerunud (Valgamaa, Harjumaa, Läänemaa, Hiiumaa).

Nakkushaiguste registris puuduvad andmed haigusvormi kohta. Tartu Ülikooli Kliinikumis läbi viidud retrospektiivsel uuringul selgus, et aastatel 2000–2010 oli seal PE diagnoosiga ravil 266 patsienti keskmise vanusega 43 (ulatus 2–83) aastat. Neist 62% esines PE meningiitiline vorm. Haiglaravi kestus ja intensiivravi vajadus sõltus haigusvormist. Haigusvormide osakaal, haiglaravil viibimise aeg ja intensiivravi vajanute arv haigusvormide järgi on toodud tabelis 1. Suri üks patsient, kellel diagnoositi ka puukborrelioos ning lahingul tuvastatud surmapõhjuseks oli borrelioosiga seostatav müokardiit [19].

Tabel 1. Haiglaravil viibimise aeg PE haigusvormi järgi 2000–2010 [19]

PE haigusvorm	Juhtude arv (%)	Keskmine haiglaravil viibimise aeg päevades	Intensiivravi vajanute arv (%)
Meningoentsefalomüeliitiline	20 (8)	24,9	11 (55)
Poliomüeliitiline	5 (2)	13,5	0 (0)
Meningoentsefaliitiline	66 (25)	11,4	13 (19)
Entsefaliitiline	10 (4)	8,6	1 (10)
Meningiitiline	163 (62)	7,6	1 (0,5)
Kokku	266 (100)	10 (1–78, SD = 8)	26 (10)

Tervise enesehinnangut ja pikaajaliste jääknähtude riski ei ole PE puhul Eestis teadaolevalt uuritud, kuid võib eeldada, et need ühtivad üldjoontes Euroopa vastavate näitajatega.

5. Puukentsefaliidi vaktsiinid

5.1. Puukentsefaliidi vaktsiinide üldiseloomustus

PE ravi on sümptomaatiline. Kõige efektiivsemaks ennetavaks meetmeks on vakt-sineerimine. Esimene PE vaktsiin loodi 1937. aastal Nõukogude Liidus, kus PE oli kujunenud oluliseks rahva tervishoiu probleemiks. Esimese põlvkonna vaktsiinid olid madala ohutusprofiiliga, tänased vaktsiinid on efektiivsed ja soodsa ohutusprofiiliga [2]. Maailmas on kasutusel 4 erinevat vaktsiini: TicoVac (mõnes riigis registreeritud kui FSME-Immun) ja Encepur põhinevad PEV-Eu alltüübil, Moskva vaktsiin ja EnceVir PEV-Ki alltüübil.

Eestis ja mujal Euroopas on litsentseeritud kaks PE vaktsiini: Encepur ja TicoVac. Mõlemad sisaldavad inaktiveeritud PE viiruseid, mis on kasvatatud kanaembrüo fibroblastide rakukultuuril ja immunogeensuse suurendamiseks adsorbeeritud alumiiniumhüdrosiidil. Vaktsiinide erinevusteks on viirusetüvi, antigeeni kogus ning abiainete koostis. Mõlema vaktsiini puhul on saadaval täiskasvanute doos ja sellest poole väiksem pediaatriline doos.

TicoVac (Baxter, Austria) töötati välja 1970. aastatel Austrias ja testiti empiirilisel endeemilises piirkonnas 30 000 riskirühma (metsandus) kuulunud isikul. Testimise käigus vakt-sineeritud hiljem PE infektsiooni ei esinenud [38]. Vaktsiin on valmistatud PEV-Eu tüve Neudörfl baasil. Vaktsiini on korduvalt modifitseeritud eesmärgiga parandada selle ohutust ja immunogeensust. Täiskasvanute vormi (TicoVac 0,5 ml) ametlikuks näidustuseks on PE-vastane aktiivne immuniseerimine alates 16. eluaastast ning laste vormil (TicoVac 0,25 ml) immuniseerimine 1–15-aastastel lastel. Immuniseerimisskeem on toodud tabelis 2. Esmane immuniseerimine koosneb 3 annusest: esimene ja teine annus 1–3-kuulise vahega ning kolmas 9–12 kuud pärast teist annust. Soovi korral võib esimese ja teise annuse intervalli lühendada 2 nädalale ning teise ja kolmanda annuse intervalli 6 kuule (kiirendatud skeem, ingl *accelerated scheme*). Piisav immuunvastus tekib kiiresti: juba 2 nädalat pärast teist doosi [39,40]. Esimene revakt-sineerimine tuleks teha 3 aastat pärast kolmandat doosi, järgnevate revakt-sineerimiste sagedus sõltub vanusest: < 60-aastastel iga 5 aasta tagant ning ≥ 60-aastastel iga 3 aasta tagant.

Encepur (Novartis Vaccines, Saksamaa) sai esmakordselt kasutusloa 1991. aastal. Encepur on valmistatud PEV-Eu tüve K23 (Karlsruhe) baasil. Täiskasvanute vormi (Encepur Adults) ametlikuks näidustuseks on PE-vastane aktiivne immunisee-

rimine alates 12. eluaastast ning laste vormil (Encepur Children) immuniseerimine 1–11-aastastel lastel. Tavaskeem on mõeldud kasutamiseks inimestele, kes elavad endeemilistes piirkondades. Pärast kahe annuse manustamist eeldatakse piisavat kaitset kogu eelseisvaks puugihooajaks, seetõttu soovitatakse tavaskeemi järgi vaktsineerimist alustada talvel. Kasutada võib ka kiiret vaktsineerimisskeemi (ingl *rapid scheme*), kus kolm esimest vaktsiinidoosi manustatakse kolme nädala jooksul, pikaajalise immuunsuse saavutamiseks on vajalik ka neljas doos 12–18 kuud pärast kolmandat doosi. Kiire skeemi järgi vaktsineerimist soovitatakse endeemilisse piirkonda reisimisel või juhul, kui puugihooaeg on juba alanud. Mõlema skeemi puhul tekib serokonversioon juba 2 nädalat pärast teist doosi [39,40]. Esimene revaktsineerimine tehakse tavaskeemi puhul 3 aastat pärast kolmandat doosi ning kiire skeemi puhul 5 aastat pärast neljandat doosi. Järgnevate revaktsineerimiste sagedus sõltub vanusest: < 50-aastastel iga 5 aasta tagant ning ≥ 50-aastastel iga 3 aasta tagant (vt tabel 2).

Tabel 2. PE vaktsiinide immuniseerimisskeemid vastavalt tootjate soovitudele [6]

Skeem	Esmane immuniseerimine (päevades)				Kordusvaktsineerimine (aastates)	
	1. doos	2. doos	3. doos	4. doos	Esimene	Järgnevad
TicoVac/FSME-Immun						
Tavaskeem	0	28–90	270–365	–	3	5 (3*)
Kiirendatud (ingl <i>accelerated</i>)	0	14	150–365	–	3	5 (3*)
Encepur						
Tavaskeem	0	28–90	270–365	–	3	5 (3**)
Kiire (ingl <i>rapid</i>)	0	7	21	365–540	5 (3**)	5 (3**)

* ≥ 60-aastastele

** ≥ 50-aastastele

Lisaks lääne vaktsiinidele on osas riikidest kasutusel ka kaks Venemaal valmistatud vaktsiini. Moskva vaktsiin (Tšumakovi-nimeline poliomüeliidi ja viiruslike entsefaliitide instituut, Venemaa) põhineb PEV-Ki Sofjini tüvel ja EnceVir (teaduslik tootmiskoondis Mikrogen, Tomsk, Venemaa) PEV-Ki tüvel nr 205. Venemaa vaktsiinide vaktsineerimisskeemid erinevad oluliselt lääne vaktsiinide omast, lisaks ei ole need näidustatud < 3-aastastele lastele. Euroopa Liidus need vaktsiinid registreeritud ei ole.

5.2. Vaktsiinide efektiivsus ja ohutus

5.2.1. Efektiivsuse ja ohutuse uuringute põhimõtted

PE vaktsiinide efektiivsust hinnatakse selle alusel, kui suurel hulgal vaktsineeritud test tekkisid immuunsuseks vajalikud AKd ja kui paljudel hoitakse ära haigestumine [11,41]. Praeguseini ei ole teadaolevalt läbi viidud ühtegi randomiseeritud kontrollitud uuringut vaktsiinide kliinilise efektiivsuse (haigestumus- ja suremusrisi vähendamise) hindamiseks [2]. Kuna tegemist on harva esineva haigusega ja vaktsiinide efektiivsus on tõestatud pikaajalises tavapraktikas ei ole tõenäoline, et selliseid platseebo-kontrollitud randomiseeritud uuringuid ka tulevikus korraldatakse [6]. Vaktsiinide kliinilist efektiivsust hinnatakse seetõttu vaktsineeritud haigestumusrisi võrdlusele mittevaktsineeritud tavatingimustes ja immuniseerimisprogrammi rakendamise järgse haigestumuse vähenemisega üldrahvastikus. Kaudselt hinnatakse vaktsiinide efektiivsust nende immunogeensusega ehk vaktsineerimisjärgse neutraliseerivate AKde tiitri tõusuga seerumis ja selle püsivusega [6].

Üldiselt arvatakse, et AKde tiiter on stabiilne, reprodutseeritav ja täpne marker immuunsuskaitse hindamiseks [6,20,42,43]. Samas tuleb meeles pidada, et kuna pikaajalisi prospektiivseid jälgimisuuringuid AKde tiitri ja haigestumusrisi vahelise seose hindamiseks ei ole läbi viidud, puudub tõenduspõhine hinnang, millist AKde taset lugeda kaitsvaks. Seega on uuringutes kasutatavad AKde kaitsvad tasemed kokkuleppelised [4]. Haiguse eest kaitsvaks AKde tiitriks (seropositiivsuseks, serokonversiooniks) loetakse ELISA väärtust > 126 VIE Ü/ml ja NT tiitrit $\geq 1 : 10$ [2,44]. Paralleelselt AKde tiitriga hinnatakse serokonversiooni määra ehk uuritavate osakaalu, kellel oli vaktsineerimise järgselt saavutatud kaitsev AKde tase. Baasimmuniseerimisel hinnatakse immunogeensuse näitajaid reeglina 2–3 nädalat pärast teist ja kolmandat doosi. Uuritavatel määratakse ka AKde baastase, et sõeluda välja eelnevalt seropositiivsed isikud. AKde tiitri püsivust (seropersistentsi) hinnatakse samal põhimõttel pikema perioodi vältel. Andmed ristkaitsvuse kohta põhinevad vaktsiinide ristuvale immunogeensusel ehk võimel indutseerida kaitsev AKde tase teiste alltüüpide vastu.

Vaktsiinide ohutust hinnatakse tõsiste kõrvaltoimete (ingl *serious adverse event/reaction*) ning süsteemsete ja lokaalsete kõrvaltoimete riski alusel. Tõsine kõrvaltoime registreeritakse uuritava surma või eluohtliku seisundi, pikaajalise puude, hospitaliseerimise või selle pikenemise korral [45]. Süsteemseteks kõrvaltoimeteks loetakse vaktsineerimisjärgset kehatemperatuuri tõusu, peavalu, iiveldust, oksendamist, lihasvalu, liigesvalu, väsimust ja üldist halba enesetunnet. Lastel vanuses

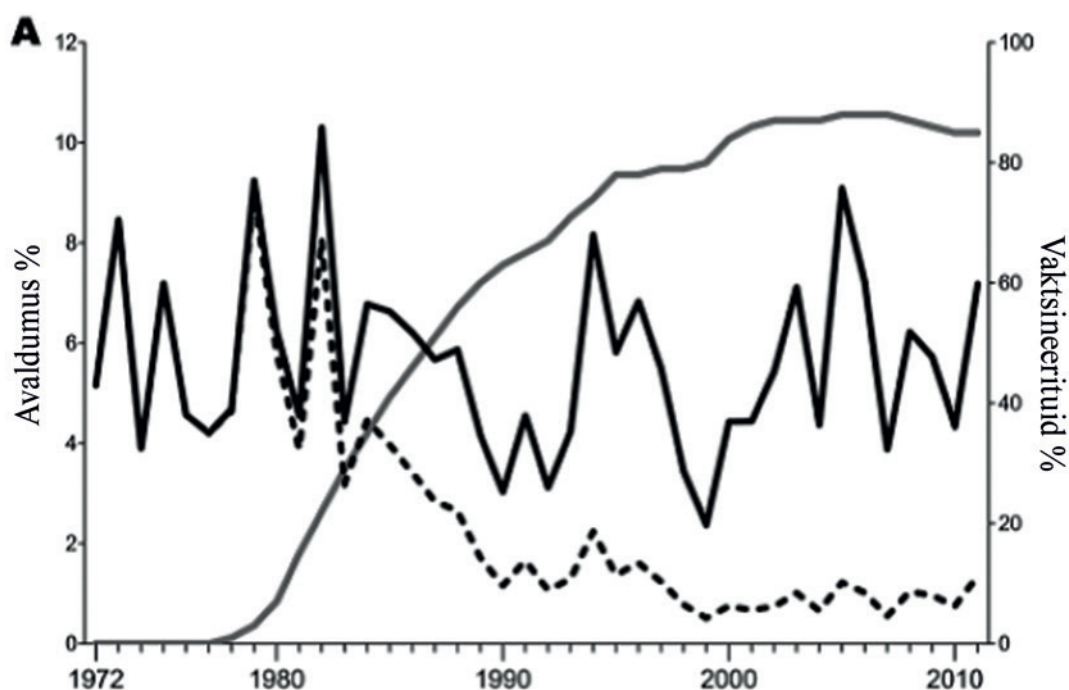
6 kuud kuni 5 aastat loetakse süsteemseteks kõrvaltoimeteks söögiisu langust, unehäireid ja rahutust. Lokaalseteks reaktsioonideks loetakse valulikkust ja helustunnet, sügelust, turset, erüteemi või hematoomi süstekohas. Ohutust hinnatakse küsimustiku abil 3–4 vaktsineerimisjärgse päeva jooksul.

5.2.2. Efektiivsuse ja ohutuse uuringute kokkuvõte

Enamik vaktsiinide efektiivsuse ja ohutuse uuringuid on läbi viidud lääne vaktsiinidega ja riikides, kus domineerib PEV-Eu alltüüp (vt Lisa 2).

Vaktsiinide kliinilist efektiivsust on uuritud Austrias. Selgus, et vaktsiinide kliiniline efektiivsus tavatingimustes on regulaarsel vaktsineerimisel sõltumata vanuserühmast keskmiselt 97,5%, kusjuures suur efektiivsus ilmneb juba esmasvaktsineerimise teise doosi järel. Ebaregulaarsel vaktsineerimisel on efektiivsus mõnevõrra väiksem (91,9%). Lisaks näidati, et suur vaktsineerimise hõlmatus võib viia haigestumuse märkimisväärse vähenemiseni rahvastikus [20,28]. Samas peab märkima, et kirjeldatud uuringus hinnati valimi vaktsineerimisanamneesi läbilõikeliselt küsitluse ja olemasoleva vaktsineerimisdokumentatsiooni alusel, mis võib mõõtmisnihke tõttu vähendada uuringutulemuste valiidsust. Prospektiivset kohortuuringut, mis hindaks PE avaldumust vaktsineeritute seas, ei ole teadaolevalt läbi viidud.

Joonis 8 näitab PE vaktsineerimise hõlmatus kasvu ja haigestumuse vähenemise võimalikku seost Austrias perioodil 1972–2011. Kogemus 1970. aastatest näitab, et ainult riskirühmade vaktsineerimisega haigestumus ei vähene [46]. 1981. a. rakendunud riikliku immuniseerimiskava alusel on üldrahvastiku vaktsineerimine korraldatud soodustingimustel. Vaktsineeritakse kõiki kooliealisi lapsi, soovitatakse vaktsineerida juba alates 1. eluaastast ning väga endeemilistes piirkondades alates 6. elukuust [47]. Programmi tulemusena oli 2011. aastaks saanud vähemalt ühe doosi 85% kogu rahvastikust, kusjuures 58% rahvastikust oli vaktsineeritud regulaarselt ja 20% ebaregulaarselt (pikenenud vaktsineerimisintervalliga) [7,28]. Seega oli 2011. aastal immuunne hinnanguliselt 75% Austria rahvastikust, mis on äärmiselt suur osakaal. Avaldumus üldrahvastikus oli enne 1980. aastat keskmiselt 5,7 juhtu 100 000 elaniku kohta aastas. Praeguseks on see kahanenud 0,9 juhuni (84%) [20,28]. Vaktsineeritute seas on avaldumus tänaseks vähenenud 0,08 juhuni 100 000 elaniku kohta aastas, mittevaktsineeritute seas ei ole avaldumus vähenenud [20]. Eestis võime samadel eeldustel 20 aasta jooksul oodata avaldumuse vähenemist üldrahvastikus kuni 2 juhuni 100 000 elaniku kohta aastas, millega hoiaksime igal aastal ära kuni 140 haigusjuhtu.



Joonis 8. PE avaldumus ja vaktsineerimise hõlmatus Austrias 1972–2011. Avaldumus üldrahvastikus (katkendlik must joon), avaldumus mittevaktsineeritud rahvastikus (pidev must joon), vaktsineerimise hõlmatus (pidev hall joon) [28]

Šveitsis, kus on tänapäeval kasutusel pikendatud (10-aastane) vaktsineerimisintervall [2], ei ole teadaolevalt selle rakendamise järgseid väliefektiivsuse uuringuid läbi viidud. Seire andmetel püsib avaldumus seal stabiilsena [48].

Uuringute tulemused kinnitavad mõlema vaktsiini võrreldavalt suurt esmasvaktsineerimise järgset immunogeensust. 95–98% täiskasvanutest tekib tavaskeemi korral seropositiivsus juba 3 nädalat pärast teist doosi, misjärel serokonversiooniga patsientide osakaal väheneb 6–9 kuu jooksul 71%-ni vaktsineeritutest. Kolmanda doosi järel tekib püsiv serokonversioon 93–100% vaktsineeritutest, kusjuures AKde keskmine tiiter ületab kaitsva immuunsuse piiri kuni 20 korda. Kiire skeem, mida kasutatakse vaktsineerimisel Encepuriga, on võrreldava immunogeensusega, kuid AKde tiitri 20% languse tõttu aasta jooksul pärast 3. doosi on vajalik ka 4. doos, mis kindlustab kaitsva immuunsuse 100% vaktsineeritutest keskmiselt 4–5 aastaks [6].

Serokonversiooni teke lastel on võrreldav täiskasvanutega. 88% väikelastest ja 95–100% 4–12-aastastest lastest tekib tavaskeemi korral serokonversioon juba teise doosi järel. Aasta jooksul esineb analoogselt täiskasvanutega serokonversiooniga patsientide osakaalu mõõdukas vähenemine (38–100%), kuid kolmas doos

tagab selle 99–100% lastest. Imikutel pidurdab aktiivse immuunsuse tekkimist emalt passiivselt päritud AKde esinemine veres [6].

Kuna Eestis esinevad nii võsa- kui ka laanepuuk ja on isoleeritud kaks kolmest PEV alltüübist, on vaktsiinide kaitse teiste viirustüvede vastu oluline efektiivsuse näitaja. Ristkaitsvuse uuringute tulemusel on selgunud, et mõlemad vaktsiinid on lisaks PEV-Eu alltüübile võrreldava immunogeensusega ka PEV-Ki ja PEV-Sib-i suhtes [2,4,49–52]. Ristimmuunsus põhineb nii viirustüvede antigeense struktuuri kui ka vaksineerimisskeemide sarnasusel. Loomkatsete andmetel võib ristkaitsvus laieneda ka fülogeneetiliselt sarnastele flaviviirustele (Omski hemorraagiline viirus) [53]. Lisaks on lääne vaktsiinid vaksineerimise käigus omavahel asendatavad [2,54–64]. Praegu soovitatakse esmane vaksineerimine läbi viia siiski ühe vaktsiiniga [4].

Andmed vaktsiinide kliinilise immuunsuse kestuse kohta puuduvad [4]. Serokonversiooni kestus (seropersistents) ei sõltu vaktsiinist ja on sama pikk ka kiire vaksineerimisskeemi korral [4,65,66]. Kuigi esmasvaksineerimise 3. doosi järel langeb AKde tiiter keskmiselt 15% aastas [4], püsib seroprotektsiooni määr ka 3 aastat peale esmasvaksineerimist kõrge (95%) ning AKde tiiter ületab kaitsva immuunsuse piiri 3–6 korda [67]. Revaksineerimine tagab 100% serokonversiooni määra ja tõstab AKde taset veelgi (2–30 korda), mille järel langeb AKde tiiter 2 aasta jooksul endisele tasemele ja püsib aastaid suhteliselt stabiilsena, keskmise langusega 1–5% aastas [4]. Pikaajaliste jälgimisuuringute alusel järeldatakse, et vaksineerimisjärgne immuunsus püsib kauem kui varem eeldati [2]. Kaitsev immuunsus ($NT \geq 10$) püsib 94%-l täiskasvanutest 6–7 aasta jooksul alates viimasest vaksineerimisest [4,58,60]. Edaspidi langus mõnevõrra kiireneb: 8 aasta jooksul langeb seroprotektsiooni määr 87%-ni ja 10 aasta jooksul 77%-ni [2,6,61]. AKde tiitri languse kiirenemist pärast 8. aastat võib tõlgendada PE vaktsiini seroloogilise immuunsuse lõppemisena [61]. Sõltumatutes uuringutes on näidatud AKde tiitri kiiremat langust nii ebaregulaarselt kui regulaarselt vaksineeritutel [64], kuid eeldatakse, et see ei vähenda vaktsiinide kliinilist efektiivsust, kuna on võimalik, et kaitsva immuunsuse tagab ka kokkuleppelisest ($NT \geq 10$) madalam AKde tiiter. Oluline on märkida, et AKde tase sõltub eelkõige eelnenud dooside arvust ja vähem doosidevahelisest intervallist, mistõttu revaksineerimise järgne immuunsus püsib kauem kui esmasvaksineerimise järgne immuunsus [64]. Lastel on tõhustusdoosi järgne AKde taseme langus väiksem ja serokonversiooni määr 5 aasta pärast on jätkuvalt 99% [66].

Vaktsiinide tegelik immunogeensus võib olla kirjeldatust pikem pikaajalise immuunmälu tõttu. Eeldatakse, et sõltumata viimasest doosist möödunud ajast ja

varem saadud dooside arvust annab revaktsineerimine enamikel juhtudest hea immuunvastuse. Pikaajalist immuunmälu näitab kiire AKde tiitri tõus madala AKde tasemega uuritavatel kuni 10 aastat pärast viimast vaktsineerimist [61]. Empiirilised andmed näitavad ka pikaajalise immuunmälu püsimist kuni 21 aastat pärast viimast vaktsineerimist [4]. Seetõttu eeldatakse, et doosidevahelise intervalli pikenemine ei vähenda oluliselt vaktsiinide efektiivsust. Seda eeldust kinnitab ka vaktsiinide suur väliefektiivsus ebaregulaarselt vaktsineeritute seas Austrias [20,28]. Samas on näidatud, et ainult immuunmälu ei ole piisavalt mõjus ja kiire adekvaatse immuunvastuse indutseerimiseks [68].

Tuginedes olemaolevatele immunogeensuse andmetele on vaktsineerimise hõlmatus ja kulutõhususe suurendamise eesmärgil kaalutud revaktsineerimise intervallide pikendamist juba esimese tõhustusdoosi järel [2]. Šveitsis on praegu kasutusel 10-aastane intervall juba peale esmasvaktsineerimist [2,48]. Intervalli pikeningega kaasnes oodatult vaktsineerimise hõlmatus kasv. Kuigi Šveitsis on viimastel aastatel täheldatud haigusjuhtude mõningat sagenemist vaktsineeritute seas, seostatakse seda vaktsineerimise hõlmatus kasvuga, mistõttu intervalli lühendamist vajalikuks ei peeta [48]. Samas ei ole tänaseks veel kogunenud piisavat tõendust optimaalse vaktsineerimissageduse määratlemiseks, mistõttu WHO soovitab järgida kinnitatud vaktsineerimisskeemi [2].

50-aastastel ja vanematel, kes üldjuhul põevad haigust raskemalt, on vaktsineerimisjärgne AKde tiitri tõus oluliselt madalam. Seetõttu võib kuni 30% vanematel inimestel esineda risk AKde tiitri langemiseks alla kaitsva immuunsuse piiri juba 3–4 aasta jooksul [4,67,69]. Oluline on märkida, et eakatel, keda esmasvaktsineeriti noorena, on revaktsineerimiste immunogeensus suurem kui neil, keda esmasvaktsineeriti ≥ 60 -aastaselt [2,6]. Kuigi Austria senine kogemus näitab, et vaktsiinide väliefektiivsus eakatel ei erine üldrahvastikust [28], arvatakse, et vaktsineerimisintervalli pikenemisel vanemas vanuserühmas võib PE haigestumusrisk suurened [6].

Esineb ka alanenud immuunvastuse juhtumeid (ingl *vaccine breakthrough*). Kuni 5% vaktsineeritutest, põhiliselt eakatel, ei teki kaitsvat immuunsust ja AKde tiiter jääb madalaks vaatamata kordusvaktsineerimistele [55,56,58,60,70]. Sellistel juhtudel soovitatakse kasutada sagedasi tõhustusdoose [60].

Uuringute tulemustest selgus mõlema vaktsiini optimaalne ohutusprofiil. Tõsiseid kõrvaltoimeid vaktsineeritutel ei esinenud, kuid kergeid ja mõõduka raskusega süsteemseid ja lokaalseid kõrvaltoimeid esines tihti. Sagedamini esines kõrvaltoimeid pärast 1. doosi: süsteemseid kõrvaltoimeid (peavalu, iiveldus, lihas- ja liiges-

valu, väsimus, halb enesetunne) esines 4–31%, lokaalseid (valulikkus, turse süstekohal) 22–51% uuritavatest. Palavikku esines 15% lastest, enam väikelastel. Kuigi uuringute autorid hindavad vaktsiinide ohutusprofiili heaks ja võrreldavaks teiste sarnaste vaktsiinidega, on kõrvaltoimete esinemine kuni 45% uuritavatest siiski märkimisväärne.

5.2.3. Uuringutulemuste valiidsuse hinnang

Uuringute läbiviimisel esines metoodilisi küsitavusi, mis võisid mõjutada uuringutulemusi. Märkimisväärne osa randomiseeritud uuringutest olid osaliselt avatud, st uurijad teadsid, millisesse uuringurühma uuritav kuulus. Osas uuringutest ei olnud piisavalt informatsiooni selektsiooni kriteeriumite, randomiseerimisest keeldunute ja uuringust väljalangenute arvu kohta. Samuti võis andmete analüüs olla teostatud mitte uuringurühmade lõikes lähtuvalt ravikavatsusest, vaid esmase protokollijärgse analüüsina.

Serokonversiooni hindamise eelduseks on AKde baastaseme määramine uuritava- tel enne esimest vaktsiinidoosi, kuna eelneval kokkupuutel PE viirusega (vaktsi- neerimine või läbipõetud infektsioon) tekkinud seropositiivsus võib tõsta vaktsi- neerimisjärgset AKde taset. Samuti võivad eelneval kokkupuutel muude flaviviirustega esineda veres ristreageerivad AKd, mis võivad pärssida PE viiruse vastase immuunvastuse kujunemist [11]. Mõnes uuringus puudusid andmed AKde baastaseme kohta ja ei selgunud, kas uuringusse olid kaasatud ka eelnevalt sero- positiivsed uuritavad. Seropersistenti hindamisel võis esineda märkimisväärne uuringust väljalangevus, osas uuringutest kasutati mitterandomiseeritud avatud uuringukavandit. Seropersistenti oli hinnatud ka korduvates läbilõikeuuringutes, mis ei kindlustanud kõigi haigete prospektiivset jälgimist, kuna jätku-uuringute valimid üldjuhul erinesid eelneva uuringu valimist.

Kuna vaktsiinide immunogeensus sõltub uuritavate vanusest ja on eakatel üldjuhul väiksem, on vajalik määrata immunogeensus vanuserühmade lõikes. Osas uurin- gutest ei olnud kaasatud ≥ 65 -aastaseid uuritavaid ja valimi tervislik üldseisund võis olla parem kui üldrahvastikul.

Samuti peab arvestama, et vaktsiinide immunogeensus andmed ei pruugi olla võrreldavad. Esiteks oli sõltumatute võrdlusuuringute arv piiratud. Teiseks oli mõnes uuringus erinevate uuringurühmade vereanalüüse hinnatud erinevates la- borites ja kasutatud erinevate tootjate testsüsteeme, mis põhinesid erinevatel vii- rustüvedel.

Kuna eeltoodud asjaolud võisid tekitada selektsiooni- ja mõõtmisnihet [71], peab arvestama süsteemse vea võimalusega uuringute tulemustes, seda nii vaktsiini immunogeensuse kui ka ohutusprofiili hindamisel. Samuti võib tulemuste üldistatavus üldrahvastikule olla piiratud. Samas näitavad uuringutulemused tugevat, vaktsiini doosist sõltuvat ja järjekindlat seost vaktsineerimise ja immuunsuse tekke vahel. Kokkuvõttes pakuvad uuringutulemused vaatamata meetoodilistele küsitavustele piisavat tõendust vaktsiinide suurele efektiivsusele ja aktsepteeritavale ohutusele.

6. Puukentsefaliidivastane vaktsineerimine

6.1. Puukentsefaliidivastane vaktsineerimine Euroopas

Austrias on enamik rahvastikust PE vastu vaktsineeritud. Vaktsineerimise hõlmatus mujal Euroopas on väike: Tšehhis ja Sloveenias on ühe doosi saanud vastavalt 16% ja 12% elanikkonnast [28]. Vaktsineerimine on Euroopas korraldatud erinevalt. Saksamaal ja Sloveenias kuulub vaktsiin riiklikku immuniseerimiskavasse, Soomes korraldatakse riikliku immuniseerimiskava alusel vaktsineerimist Ahvenamaa elanikele, Lätis lastele. Riskirühmade vaktsineerimine on erinevatel tingimustel korraldatud ka Šveitsis, Venemaal ja Ungaris, ülejäänud riikides ei ole vaktsineerimine riiklikult korraldatud [16,25]. Endeemilisest piirkonnast väljapoole jäävates riikides on vaktsineerimise hõlmatus väike ja vaktsineerimist soovitatakse eelkõige endeemilisse piirkonda reisimisel [6,29].

6.2. Puukentsefaliidivastane vaktsineerimine ja immuunsus Eestis

Eestis ei ole PE-vastane vaktsineerimine riiklikult korraldatud ega rahastatud. Tööandjad on kohustatud tööaladel, kus on suur nakatumise oht (nt metsandus) tagama, korraldama ja rahastama töötajate vaktsineerimise [72].

Elanikkonna vaktsineerimisstaatus andmed nakkushaiguste registris ei ole isikustatud, vaktsineerimise hõlmatus hindamisel lähtutakse esmas- ja revaktsineeritute üldarvust ja vanuserühmast (0–14 a, 15–17 a, täiskasvanud). Esmasvaktsineerituteks loetakse isikuid, kes on saanud kokku 3 doosi, revaktsineerituteks isikuid, kes on saanud tõhustusdoosi. Andmed mittetäielikult (≤ 2 doosi) vaktsineeritute kohta puuduvad. Isikustamata andmete põhjal ei ole võimalik hinnata regulaarselt ja pikenenud intervalliga vaktsineeritute osakaalu ega vaktsineerimisprogrammi efektiivsust (võrrelda haigestumisriski vaktsineeritute ja mittevaktsineeritute hulgas).

Vaktsineerimise hõlmatus on ebapiisav, lapsi vaktsineeritakse pisut sagedamini (vt tabel 3).

Tabel 3. Vaktsineerimise hõlmatus vanuserühmiti 2010–2013 ja perioodi keskmine

Esmasvaktsineerimise hõlmatus aastas				Revaktsineerimise hõlmatus aastas			
0–14 a	15–17 a	Täiskasvanud	Keskmine	0–14 a	15–17 a	Täiskasvanud	Keskmine
2,3%	2,3%	0,9%	1,2%	1,6%	2,7%	1,2%	1,3%

2013. aastal esmasvaktsineeriti Eestis 13324 inimest, neist lapsed vanuses 0–14 aastat 4063. Samal aastal revaktsineeriti 17 029 inimest, neist lapsed 3399. Viimase 3 aastaga on esmasvaktsineeritud 44 812 isikut ehk 3,4% elanikkonnast, viimase 5 aastaga on revaktsineeritud 85 461 isikut ehk 6,5% elanikkonnast. Kokku on seega vaktsineeritud kuni 10% rahvastikust [34].

Haigestumusriski vaktsineeritutel saab kaudselt hinnata positiivse vaktsineerimis-anamneesiga haigestunute arvu võrdlemisel kõigi samal perioodil vaktsineeritute arvuga. Nakkushaiguste registri andmetel saab hinnata positiivse vaktsineerimis-anamneesiga haigestunute arvu, kuid peab arvestama, et andmed vaktsineerimis-anamneesi kohta põhinevad haigestunute vastustel ja võivad sisaldada meenutus-nihet. Vaktsineerimise kliinilise efektiivsuse hindamine isikustamata vaktsineerimisandmete põhjal ei ole võimalik.

Aastatel 2010–2013 haigestunud 743 patsiendist oli enamik (89,8%) eelnevalt vaktsineerimata, 56 juhul (7,5%) oli vaktsineerimisstaatus teadmata. 20 juhul (2,7%) oli haige eelnevalt vaktsineeritud, kusjuures täielikult vaktsineeritud (saanud ≥ 3 doosi) oli ainult 3 haiget ja mittetäielikult (≤ 2 doosi) 14 haiget. 3 juhul oli dooside arv teadmata. Ajavahemik viimase immuniseerimise ja hospitaliseerimise vahel ulatus üldjuhul 1 kuust 4 aastani, pooled kaks või enam doosi saanutest olid nakanud viimase immuniseerimisega samal hooajal. Eelnevalt vaktsineeritud haigestunute keskmine vanus oli 44,8 aastat (SD = 20,3), vanusevahemik oli lai (ulatus 13–88 aastat). Kirjeldatud andmete alusel võime järeldada, et alanenud immuunvastuse juhtumid on võimalikud ja neid esineb erinevates vanuserühmades. Siiski võib hinnanguliselt öelda, et haigestumusrisk vaktsineeritute seas oli väike ja vaktsineerimise kliiniline efektiivsus tavatingimustes oli sellel perioodil suur ja võrreldav Austrias läbi viidud uuringu tulemustega [28].

PE immuunsuse levimust ei ole seroprotektsiooni hindamise teel Eestis teadaolevalt uuritud. Immuunsuse levimust saab kaudselt hinnata vaktsineeritute ja haiguse läbipõdenute kohortide liitmise teel. Eeldusel, et revaktsineerimisjärgne immuunsus kestab täiskasvanutel 6–8 aastat (eakatel vähem) ja lastel veelgi kauem, võib vaktsineerimise teel immuunsuse saavutanud isikute osakaal olla 13–14% elanik-

konnast. Mittetäielikult vaktsineeritud (2 doosi) isikute arvestamisel võib immuunsuse levimus olla veelgi suurem [28].

Oluline roll immuunsuse levimusel rahvastikus on haigestumusel. Seroloogiliste uuringute andmetel kulgeb enamus (75%) PEV-Eu infektsioonidest kas asümptomaatiliselt või febrilse vormina [14], mistõttu haigus on aladiagnoositud. Nii sümptomaatiliste kui asümptomaatiliste juhtude arvestamisel võime eeldada, et igal aastal nakatub Eestis puukentsefaliiti keskmiselt 680 isikut. Eeldusel, et kõigil PE nakatunud areneb eluaegne immuunsus, on hinnanguliselt (keskmise oodatava eluea põhjal) kogurahvastikus niimoodi immuunsuse saavutanuid enam kui 25 000 ehk 2% elanikkonnast. Arvestades, et haiguse asümptomaatiliselt läbipõdenute ja vaktsineeritud kohortide kattuvus on ebaoluline, on vaktsineeritud ja haiguse läbipõdenute liitmisel PE immuunsuse levimus rahvastikus 15%. See on ebapiisav ega taga haigestumuse vähenemist.

7. Vaktsineerimise kulutõhususe uuringute kokkuvõte

Andmed PE-vastase vaktsineerimise kulutõhususe kohta on piiratud. Avaldatud on vaid üks kulu-tulu ja üks kulutõhususe hinnang (vt Lisa 3). Kulu-tulu hinnangu [73] eesmärgiks oli võrrelda Prantsuse väekontingendi vaktsineerimise kulu võimaliku haigestumise ja kaugtüsistuste kuludega rahumissioonil Balkanimaades. Otsustusanalüüsil selgus, et vaatamata suurtele hospitaliseerimise ja töövõimetus-hüvitistega seotud kuludele ületasid vaktsineerimisprogrammi kulud oluliselt PE haigestumuse, jääknähtude ja surmadega seotud otsesed ja kaudsed kulud. Enim mõjutas kulu-tulu hinnangut haiguse väike avaldumus.

Sloveenias läbi viidud kulutõhususe uuringus [13] näitas täiendkulu tõhususe määr vaktsineerimise kulutõhusust võrreldes mittevaktsineerimisega. Tervishoiu rahastaja perspektiivist oli ICER vaktsineerimisel sõltuvalt kasutatavast vaktsiinist 15 128 – 20 099 eurot kvaliteetse eluaasta kohta; ühiskonna vaatenurgast oli vaktsineerimine kulusäästev, eelkõige suurte otseste ja kaudsete kulude vältimise tõttu. Tulemust mõjutas enam haigestumus- ja jääknähtude riski võimalik muutus.

8. Vaktsineerimise kulutõhususe hindamine Eestis

8.1. Kulutõhususe hindamise eesmärgid

PE-vastase vaktsineerimise kulutõhususe hindamise eesmärgiks oli võrrelda kahe vaktsineerimisstrateegia – rahvastikupõhise immuniseerimise ja tänase tavapraktika – tervisetulemeid ja kulu Eestis ning anda sisend tervishoiupoliitiliseks otsustuseks PE vaktsineerimise rahastamise ja korraldamise kohta. Rahvastikupõhine vaktsineerimisstrateegia kirjeldab olukorda, kus PE-vastane vaktsineerimine on korraldatud ja rahastatud riikliku immuniseerimiskava alusel. Vaktsineerimist teostavad perearstid, vaktsiin ja vaktsineerimine on elanikele tasuta. Tavapraktika kirjeldab olukorda, kus PE-vastane vaktsineerimine ei ole riiklikult korraldatud ega rahastatud, aasta jooksul vaktsineeritakse Eestis PE vastu 30 000 inimest ning immuunsuse levimus rahvastikus on 15%.

Vaktsineerimise kulutõhusust hinnati üldrahvastikus, 1-aastaste laste kohorti järgiti 99 aasta jooksul ehk eluea perspektiivis. Kuna vanemaealiste vaktsineerimissintervall on sagedam ja nad põevad haigust raskemini, hinnati kulutõhusust samadel põhimõtetel ka üle 50-aastaste Eesti elanike seas.

Kulude identifitseerimisel lähtuti raportis tervishoiuteenuse rahastaja (Eesti Haigekassa ja patsient) ning Sotsiaalkindlustusameti (SKA) perspektiivist. Hinnati vaktsineerimise kulusid, PE statsionaarse, ambulatoorse, taastus- ja hooldusravi kulusid, ajutise ja püsiva töövõimetusega seotud kulusid, sotsiaaltoetusi ja -teenuseid. Otseseid mitte meditsiinilisi kulusid (nt transport raviasutusse), mitteametliku abi vajadust, tootlikkuse langust töövõimelise elanikkonna seas, vaba aja kaotust kuludeks ümberarvestatuna ei hinnatud. Välja jäeti ka võimalikud vaktsineerimisprogrammi algatamise ja käigus hoidmisega seotud kulud.

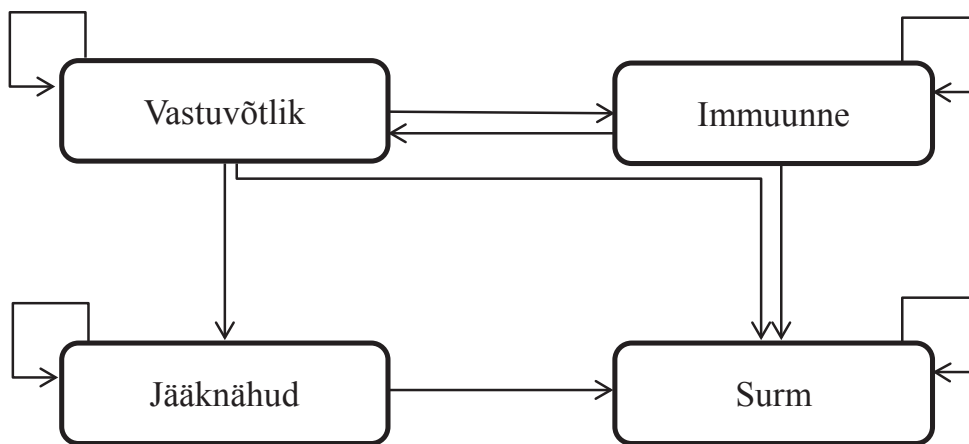
Hinnati järgmisi näitajaid:

- ärahoitud haigusjuhud ja neuroloogilised jääknähud,
- ühe haigusjuhu ärahoidmiseks vajalik vaktsineeritud inimeste arv,
- kulu ühe ärahoitud haigusjuhu kohta,
- vaktsineerimisprogrammiga võidetud kvaliteetsed eluaastad (QALYd),

8.2. Mudeli kirjeldus

PE-vastase vaktsineerimise kulutõhususe hindamiseks kasutati Markovi kohordimudelit. Markovi mudel võimaldab arvestada muutuva immuunsuse kestuse ja jääknähtude riski/raskusega erinevates vanuserühmades ning seostada ennetusele tehtavaid investeeringuid tulevikus saavutatava tervisetulemiga.

Mudel koosneb neljast tervises seisundist: (haigusele) vastuvõtlik, immuunne, jääknähtud, surm (vt joonis 9). Seisundid „immuunne“ ja „jääknähtud“ jagunevad omakorda vastavalt immuunsuse kestusele ja jääknähtude raskusele (vt Lisa 4). Iga tervises seisundiga kaasnevad ennetus- ja ravikulud ning elu pikkust ja kvaliteeti väljendav tervisetulem QALYdes, mis kumuleeruvad kohordi liikumisel läbi Markovi ahela. Mudeli abil võrreldi kulusid ja tervisetulemeid kohordis kahe erineva strateegia, rahvastikupõhise vaktsineerimisprogrammi ja tavapraktika korral.



Joonis 9. PE-vastase vaktsineerimise kulutõhususe mudeli lihtsustatud struktuur

Markovi ahela alguses on hüpoteetiline rühm isikuid (sünnikohort), kes vastavalt üleminekutõenäosustele (haigusprotsessi dünaamika ja rahvastiku vaktsineerimiskäitumine) liiguvad oma eluea jooksul eri tervises seisundite vahel. Mudelis kasutatava tsükli kestuseks on 1 aasta. Iga tsükli jooksul osa inimesi haigestub. Klassikalise kuluga PE puhul jaguneb 1. tsükkel tinglikult kaheks: haiguse ägedaks perioodiks (meningiit/meningoentsefaliit) kestusega 10 päeva ja postentsefaliitiliseks perioodiks kestusega 355 päeva. Lisaks klassikalise kuluga haigusjuhtudele arvestatakse mudelis ka asümptomaatiliste ja febrilsete haigusvormidega, kuna need mõjutavad immuunsuse levimust rahvastikus.

KNSi haaratusega haigestumine võib viia jääknähtude tekkeni. Jääknähtud jagunevad kergeteks, keskmise raskusega ja rasketeks. Kergeteks jääknähtudeks loe-

takse pearinglust ja peavalu, väsimust, kerget mäluhäiret või kuulmislangust, mis ei ole seotud olulise elukvaliteedi halvenemisega. Keskmise raskusega jääknähtudeks loetakse tegevuspiirangut funktsionaalse häire tõttu (ataksia, pareesid, dementsus, kuulmislangus). Raskete jääknähtudega isikutel esineb oluline funktsiooni ja osaluse piiratus ning toimetulekuks võib olla vajalik kõrvaline abi [12].

Enamik haigestunuid paraneb ja neil tekib eluaegne immuunsus. Immuunsuse kestus sõltub selle omandamise viisist (haigestumine, vaktsineerimine). Vaktsineeritel on immuunsuse säilitamiseks vajalik regulaarne revaktsineerimine. Revaktsineerimiste vahelise intervalli pikendamisel võib immuunsuse tase langeda ja inimene muutub uuesti haigusele vastuvõtlikuks. Kaitsva immuunsuse taastab tõhustusdoos. Mudelis arvestatakse ka asümptomaatilist ja febrilset haigusvormi põdenute osalemisega vaktsineerimisprogrammis.

Strateegiaid eristavaks teguriks on vaktsineerimisprogrammi hõlmatus, mis mõjutab immuunsuse levimust ja avaldumust vastavas kohordis. Tavapraktika strateegiat iseloomustab väike hõlmatus, suur avaldumus ja jääknähtude esinemine. Vaktsineerimisstrateegia korral hõlmatus suureneb, haiguse avaldumus ja jääknähtude risk vähenevad. Üleminekutõenäosused sõltuvad rakendatavast strateegiast.

Mudel konstrueeriti programmis TreeAge Pro 2014 (TreeAge Software, Inc.). Terviseseisundite täpsem kirjeldus ja mudeli ülesehituse väljavõte on esitatud Lisas 4, mudeli sisendite väärtused koos viidetega nende päritolule Lisas 5.

8.3. Baasstsenaariumis kasutatud eeldused ja sisendid

8.3.1. Populatsioon ja ajaperspektiiv

Üldrahvastiku vaktsineerimise kulutõhususe hindamiseks jälgitakse baasstsenaariumis hüpoteetilist 1-aastaste (vaktsineerimise alguseks loetakse 13. elukuu) väikelaste kohorti 1-aastaste tsüklite kaupa eluea perspektiivis 99 aasta jooksul ehk kuni 100-aastaseks saamiseni. Vanemaealiste vaktsineerimise kulutõhususe hindamiseks jälgitakse 50-aastaste isikute kohorti samal põhimõttel 50 aasta jooksul.

8.3.2. Üleminekutõenäosused

Haiguse kulu kirjeldamiseks kasutatakse mudelis üleminekutõenäosusi, mis näitavad, kui suur on haigestumise, surma ja neuroloogiliste jääknähtude risk.

Üleminekutõenäosused põhinevad Eesti epidemioloogilistel ja teaduskirjanduse andmetel.

PE vanusespetsiifilist avaldumust hinnati nakkushaiguste registri andmete põhjal (vt joonis 5). Hinnanguliselt väljenduvad kõigist nakatumistest meningiidi ja meningoentsefaliidina vaid 25% haigusjuhtudest, ülejäänud juhtudel (asümptomaatiline ja febriilne vorm) haigust ei diagnoosita [2,4,5,14–16]. Kuna ka asümptomaatiline ja febriilne haigestumine mõjutab immuunsuse taset rahvastikus, on vaktsineerimise kulutõhususe hindamisel vajalik nende haigusvormide esinemisega arvestada. Eeldusel, et nakkushaiguste registris registreeritud haigusjuhud moodustavad 25% nakatumistest, leiti puukentsefaliiti nakatumise vanusespetsiifilised tõenäosused (k.a asümptomaatilised ja febriilsed vormid) (vt tabel 4).

Tabel 4. PE haigestumise vanusespetsiifilised tõenäosused mittevaktsineeritul (k.a asümptomaatilised ja febriilsed vormid)

Vanuserühm	PE haigestumise tõenäosus
1–4-aastased	0,000288
5–9-aastased	0,000464
10–14-aastased	0,000600
15–19-aastased	0,000480
20–29-aastased	0,000356
30–39-aastased	0,000452
40–49-aastased	0,000540
50–59-aastased	0,000596
60–69-aastased	0,000724
70–79-aastased	0,000568
80-aastased ja vanemad	0,000150

Mudelis eeldati, et 25% nakatunutest areneb meningiit või meningoentsefaliit, millega kaasnevad elukvaliteedi halvenemine ja ravikulud. Eesti Haigekassa andmete põhjal eeldati, et 85% nendest patsientidest hospitaliseeritakse ja ülejäänud ravitakse ambulatoorselt. Nendel haigetel esineb ka risk neuroloogiliste jääknähtude esinemiseks. Ülejäänud 75% haigestunutest esineb kas asümptomaatiline või febriilne haigusvorm, millega ei kaasne elukvaliteedi halvenemist ega neuroloogilisi jääknähte. See tähendab, et haige paraneb täielikult ja areneb eluaegne immuunsus.

Neuroloogiliste jääknähtude ja suremuse riski hindamisel lähtuti teaduskirjanduse andmetest. WHO andmetel esineb PE-Eu infektsioonil pikaajalisi jääknähte 35–58% juhtudest [6]. Baasstsenaariumis lähtuti Rootsis läbi viidud retrospektiivse kohort-uuringu tulemustest, mille andmetel on jääknähtude risk väike (36%): kergeid jääknähte esineb 8% haigetest, keskmise raskusega jääknähte 15% ja raskeid jääknähte 13% haigestunudest [1,21]. Arvestati ka samas uuringus kirjeldatud jääknähtude riski sõltuvust vanusest: vanusespetsiifiline jääknähtude risk 21–50-aastastel oli 28% ja > 50-aastastel 50% [21,22]. Lastel (alates 6. eluaastast) esineb jääknähte 10% juhtudest, sh raskeid jääknähte 4% juhtudest [1,24]. Kuna väikelaste jääknähtude riski kohta teaduskirjanduses andmed teadaolevalt puuduvad, eeldati mudelis, et 1–5-aastastel lastel esineb jääknähte 2% juhtudest.

Jääknähtude riski hindamisel arvestati viiruse alltüübi levimusega Eestis: täpsustatud alltüübiga juhtudest moodustas 97,5% PE-Eu alltüüp ja 2,5% PE-Ki alltüüp [34]. Jääknähtude riski kohandamiseks Eesti oludele kasutati alltüübspetsiifiliste jääknähtude riskide kaalutud keskmist. Teaduskirjanduse andmetel esineb PE-Ki alltüübi korral jääknähte keskmiselt 75% haigestunudest, neist kergeid 15%-l, keskmise raskusega ja raskeid 60%-l [6,14,16,25]. Mudelis püstitatakse lihtsustav eeldus, et PE-Ki alltüübi korral esineb jääknähte kaks korda sagedamini kui PE-Eu alltüübi korral. Arvestuslikult esineb PE registreeritud haigusjuhtudest jääknähte 1–5-aastaste seas 2,05% ($2\% \times 97,5\% + 2\% \times 2 \times 2,5\% = 2,05\%$), 6–19-aastaste seas 10,25%, 20–50-aastaste seas 28,70% ja üle 50-aastaste seas 51,25%. Peale selle eeldati, et sõltumata alltüübist ja vanusest on sarnaselt Rootsi uuringuga kõikidest jääknähtudest 22,5% kerged, 42,5% keskmise raskusega ja 35% rasked [1,21]. Mudeli sisenditena kasutatud jääknähtude raskusastmete tõenäosused on toodud tabelis 5.

Tabel 5. Jääknähtude tõenäosus vanuserühmiti

Vanuserühm	Kokku	Kerged	Keskmise raskusega	Rasked
1–5-aastased	0,0205	0,004556	0,008542	0,007403
6–19-aastased	0,1025	0,022778	0,042708	0,037014
20–49-aastased	0,2870	0,063778	0,119583	0,103639
≥ 50-aastased	0,5125	0,113889	0,213542	0,185069

Lisaks arvestatakse, et vaktsineerimisega võivad kaasneda kerged ja mõõduka raskusega kõrvaltoimed. Süsteemseteks kõrvaltoimeteks loetakse palavikku, peavalu, iiveldust, lihas- ja liigesvalu, väsimust ja halba enesetunnet. Lokaalseteks

kõrvaltoimeteks loetakse valulikkust ja turset süstekohal. Üldiselt on kõrvaltoimete mõju elukvaliteedile ning ravikuludele vähene. Mudeli baasstsenaariumis eeldatakse, et süsteemseid kõrvaltoimeid esineb 18% inimestest sõltumata nende vanusest [57,74].

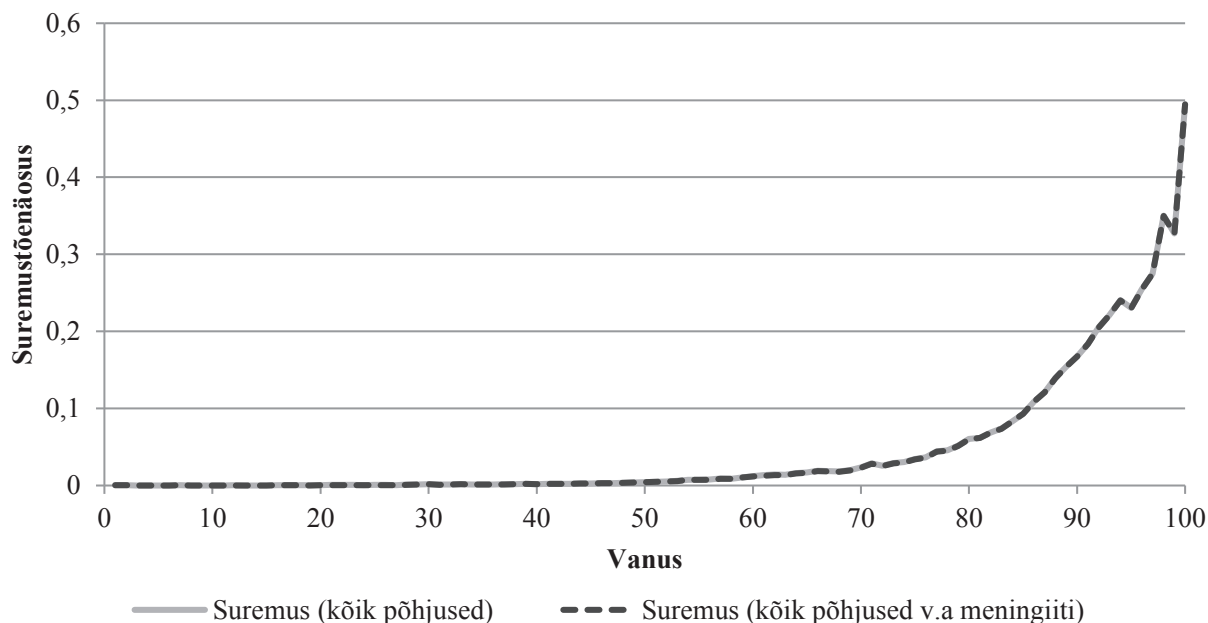
8.3.3. Elukvaliteedi hinnang

Haigestunute tervisega seotud elukvaliteedi hindamiseks kasutati teaduskirjanduse andmeid. Elukvaliteedi hinnang vastuvõtlikus tervises seisundis oli 1 ehk 100% [13,75]. Lisaks eeldati, et febrilise vormi korral ja vaksineerimise kõrvaltoimetega seoses elukvaliteet ei halvene. Meningiidi/meningoentsefaliidiga seotud (hospitaliseerimise kestus 10 päeva) elukvaliteedi hinnang oli 0,19, mis põhines flaviviruste perekonda kuuluva Lääne-Niiluse viirusentsefaliidiga hospitaliseeritud haigete elukvaliteedi näitajal [13,76].

Pikaajaliste jääknähtudega seotud elukvaliteedi hindamiseks kasutati hemofiil-meningiidi haigete elukvaliteedi näitajaid. Kergete jääknähtudega loeti elukvaliteediks 0,977, keskmise raskusega jääknähtudega 0,84 ja raskete jääknähtudega 0,371 [13,75,76]. Kuna teaduskirjanduse andmed on jääknähtude riski ja raskuse dünaamika osas puudulikud, eeldati baasstsenaariumis, et jääknähtudega haigete osakaal ja jääknähtude raskus ajas ei muutu.

8.3.4. Suremus

Teaduskirjanduse andmetel on PE suremus üldiselt väike ja sellel ei ole olulist mõju üldsuremuse hinnangule. Samas on PE alltüübspetsiifiline letaalsusrisk erinev. PE-Eu letaalsus haiguse ägedas perioodis on 1% [1], lastel 0,5%, ≥ 60 aastastel isikutel 2,3% [13,18]. PE-Ki infektsiooni korral on letaalsus suur, 10–20% [6]. Mudelis püstitatakse lihtsustav eeldus, et PE-Ki alltüübi korral on letaalsus 15 korda suurem kui PE-Eu alltüübi korral. Arvestuslikult sureb seega haiguse ägedas perioodis lastest 0,675%, ($0,5\% \times 97,5\% + 0,5\% \times 15 \times 2,5\% = 0,675\%$), täiskasvanutest 1,35% ning 60-aastastest ja vanematest 3,105%. Üldsuremuse hindamise aluseks võeti Eesti Statistikaameti poolt avaldatud vanusespetsiifilised suremuse tõenäosused [37]. Kohortide üldsuremuse täpseks hindamiseks lahutati vanusespetsiifilisest üldsuremusest PE vanusespetsiifiline suremus. Kuna PE letaalsus on väike, siis suremuse risk oluliselt ei muutunud. Mudelis kasutatud üldsuremuse prognoosi tulemused on esitatud joonisel 10.



Joonis 10. Üldsuremus ja selle korrigeerimine

8.3.5. Vaktsineerimise skeem ja hõlmatus

Eestis ja mujal Euroopas on registreeritud kaks PE vaktsiini, Encepur ja Ticovac, mis on efektiivsuse ja ohutuse näitajate poolest sarnased. Mudelis jälgitakse kahte sünnikohorti – neist esimest hakatakse riikliku programmi alusel vaktsineerima alates 1. eluaastast ja teist alates 50. eluaastast.

Mudelis lähtuti tootjate soovitatud immuniseerimise tava skeemist, mille kohaselt esmasvaktsineerimine koosneb kolmest doosist, esimene kordusvaktsineerimine toimub 3 aasta ja iga järgnev 5 aasta järel. Vanemaealistel lüheneb kordusvaktsineerimise intervall 3 aastale, Encepuri puhul alates 50. eluaastast ja Ticovaci puhul alates 60. eluaastast. Kuna Eestis oli uuringu ajal kättesaadav nendest kahest Ticovac, eeldatakse baasstsenaariumis vaktsineerimist vastavalt Ticovaci juhiste le.

Mudeli baasstsenaariumis eeldatakse nii tavapraktika kui ka vaktsineerimisprogrammi puhul, et kõik esmasvaktsineeritud revaktsineeritakse vastavalt juhiste le terve vaadeldava perioodi jooksul. Võttes arvesse, et tavapraktika tingimustes võib vaktsineerimise teel immuunsuse saanud isikute osakaal olla 13–14% eeldatakse baasstsenaariumis, et tavapraktika olukorras vaktsineeritakse 13,5% inimestest. Vaktsineerimisprogrammi korral eeldatakse, et esmasvaktsineeritakse 50% vaktsineerima kutsututest.

8.3.6. Vaktsineerimise efektiivsus

Vaktsiinide efektiivsuse hindamisel kasutati Austrias läbi viidud väliefektiivsuse uuringu tulemusi [28]. Eeldati, et kliiniline efektiivsus regulaarselt vaktsineeritute seas on 97,5%. Ülejäänul 2,5% vaktsineeritutest on võimalus haigestuda sarnaselt mittevaktsineeritutega. Tundlikkuse analüüsil arvestati vaktsineerimisintervalli pikenemisel kuni 10 aastani vaktsiini väliefektiivsusega 91,9%.

8.3.7. Vaktsiinide ja vaktsineerimise maksumus

Vaktsineerimiseks on Eestis hetkel kaks võimalust: osta apteegist ise vaktsiin ja minna perearsti juurde vaktsineerima või osta vaktsineerimise teenus tervikuna perearstikeskusest või haiglast. Ticovac 0,25 ml jaehind apteegis seisuga 25.10.2014 oli 27,11 eurot, Ticovac 0,5 ml 28,40 eurot [77]. Encepur Children ja Encepur Adults ei olnud siinse analüüsi koostamise ajal Eestis saadaval. Ida-Tallinna Keskhaiglas oli 2014. aasta novembris vaktsineerimise hind lapsele (kuni 12 aastat) 29 eurot ja täiskasvanule 34 eurot (1 doos), mis sisaldas ka vaktsineerimise kulu [78]. Tartu Ülikooli Kliinikumis maksis 1 vaktsiinidoos 2014. a novembri seisuga 23,58–24,70 eurot, millele lisandus eriarsti profülaktilise vastuvõtu hind 4 eurot [79].

Praeguses rahastamissüsteemis kannab vaktsiini ja vaktsineerimise kulud patsient ise. Baasstsenaariumis eeldati seega, et tavapraktika tingimustes maksab üks annus vaktsiini 26 eurot, millele lisandub vaktsineerimise kulu 4 eurot (hinnanguline perearsti tööaja maksumus). Lisaks eeldati, et riikliku vaktsineerimisprogrammi korral on riigihanke teel võimalik osta vaktsiini odavamalt kui praegu apteegist, samas ei saa eeldada hinnalangust pikema ajaperioodi vältel. Seega on baasstsenaariumis riikliku vaktsineerimisstrateegia korral vaktsiini maksumuseks 20 eurot ja vaktsineerimise hinnaks 4 eurot.

Vaktsineerimise süsteemsete kõrvaloimetega seotud kuluks arvestati ühe paki ibuprofeeni (400 mg, 10 tabletti) jaehind 2 eurot.

8.3.8. Haigestumisega seotud kulud

PEga seotud kulusid hinnati hospitaliseerimise, ambulatoorse ravi ja ravimikasutuse, taastus- ja hooldusravi, töövõimetushüvitiste, pensionide ja toetustega seotud kulude alusel. Kulude hindamiseks teostati andmepäringud Eesti Haigekassast ja Sotsiaalkindlustusametist.

Meningiidi/meningoentsefaliidiga seotud kulud

PEga seotud kulude hindamiseks tehti päring Eesti Haigekassa andmebaasist kõigi ajavahemikul 01.01.2011–31.12.2013 RHK-10 diagnoosi koodiga A84 (puukentsefaliit põhidiagnoosina) haigestunud isikute kõigi raviarvete, ravimikasutuse ja töövõimetushüvitiste kohta alates diagnoosi kuupäevast kuni 2014. aasta septembrikuuni (valim A). Valimisse kaasati ainult isikud, kellel eelneva 12 kuu jooksul ei esinenud sama diagnoosiga raviarveid. Ravikulused hinnati statsionaarse, ambulatoorse, taastus- ja hooldusravi teenuste ning ambulatoorse ravimikasutuse alusel. Kuna raviarvetelt ei selgu PE haigusvorm ega haiguse raskus, lähtuti kulude arvestamisel kõigi haigete keskmisest ravikulust.

85% PE patsientidest hospitaliseeriti. Aktiivravi teostati üldjuhul piirkondlike, kesk- ja maakonnahaiglate infektsioonhaiguste, neuroloogia, sisehaiguste, laste infektsioonhaiguste või pediaatria osakondades, raskematel juhtudel rakendati 2. ja 3. astme intensiivravi. Hospitaliseerimise keskmine kestus oli 10 (ulatus 1–56) päeva. 19% juhtudest eelnes hospitaliseerimisele keskmiselt 1,7 (ulatus 1–4) ambulatoorset vastuvõttu koos esmaste laboratoorsete analüüsidega, enamikul juhtudest (79%) oli esmaseks kontaktiks perearst. Hospitaliseerimisjärgset ambulatoorset jälgimist ja ravi teostati 46% juhtudest, enamikul (84%) juhtudest perearsti poolt. Keskmiselt tehti 2,8 (ulatus 1–11) perearsti visiiti. Statsionaarselt ravitud haige keskmine ravikulu alates esimese raviarve alguskuupäevast kuni hospitaliseerimisjärgse ambulatoorse ravi lõpuni oli 1546 eurot patsiendi kohta.

15% haigetest raviti ainult ambulatoorselt pere- ja/või eriarsti poolt. Ambulatoorsete juhtudena klassifitseeriti raviarved, mille teenuste osutamise periood oli vähemalt 7 päeva ja mis sisaldasid 3 või enam pere- ja/või eriarsti vastuvõttu. Kuna perearsti vastuvõtu maksumust raviarvetel eraldi ära ei tooda, hinnati seda Eesti Haigekassa perearstinduse kogukulude jagamisel vastuvõttude üldarvu järgi. 2013. aastal kulus esmatasandi arstiabile 76 miljonit eurot (sh uuringufond 16 miljonit) ja tehti 5,4 miljonit vastuvõttu, mis teeb ühe perearsti vastuvõtu maksumuseks 14 eurot [80]. Ambulatoorselt ravitud patsiendi keskmine ravikulu oli 120 eurot.

Statsionaarse ja ambulatoorse ravi kuludele lisandusid ambulatoorse ravimikasutuse ja ajutise töövõimetushüvitise kulud. Ambulatoorse ravimikasutuse kuluks arvestati haigestumise perioodil apteegist ostetud tõenäoliselt kõnealuse haigestumisega seotud retseptiravimite (antibiootikumide, valu- ja põletikuvastaste ravimite, antidepressantide) kogukulu. Ambulatoorselt kasutas retseptiravimeid 40% haigestunutest, nende ravimite keskmine kulu oli 13 eurot haige kohta. Ajutise töövõimetushüvitise kuluks arvestati ravikindlustatule makstud antud haigestumisega seotud töövõimetushüvitise kogusumma. Ajutise töövõimetuse hüvitist maksti 34% juhtudest, keskmiselt 463 eurot juhu kohta. Vanuserühmas 20–49 aastat

maksti töövõimetushüvitist 56% juhtudest ja keskmine kulu haige kohta oli 398 eurot, ≥ 50 -aastastel maksti hüvitist vastavalt 26% juhtudest keskmiselt 542 eurot. Lapsevanemate hooldushüvitisega raportis ei arvestatud.

Keskmine kogukulu PE haige kohta haiguse ägedas perioodis (sh statsionaarne ja/ või ambulatoorne ravi, ambulatoorne ravimikasutus ja ajutine töövõimetushüvitis) oli 1496 eurot, sh statsionaarselt ravitud haigel 1701 eurot ja ambulatoorselt ravitud haigel 316 eurot. Kulu sõltus vanusest ja oli suurem vanemas vanuserühmas (vt tabel 6).

Tabel 6. Meningiidi/meningoentsefaliidiga seotud keskmine ja vanusespetsiifiline kulu

Vanuserühm	Keskmine kulu haige kohta €
1–5-aastased	1142
6–19-aastased	1090
20–49-aastased	1262
≥ 50 -aastased	1721
Keskmine	1496

Eraldi rühma moodustasid ambulatoorselt ravitud isikud, kellel oli PE diagnoosiga vormistatud 1 raviarve (3% isikutest 2 raviarvet), millel oli 1–2 pere- või eriarsti vastuvõttu ja laboratoorsed analüüsid. Analüüsis eeldati, et sellistel juhtudel oli tegemist esmase PE diagnoosiga, mis haiguse kuluga ei kinnitunud. Kirjeldatud juhtude arv oli võrdne poolega statsionaarsete haigete arvust, keskmine kulu ühe sellise haige kohta oli 40 eurot. Kinnitamata esmasdiagnoosiga seotud teenuste kulu vaktsineerimise kulutõhususe hindamisel ei arvestatud, kuid toodi raporti eelarve mõju analüüsis välja eraldiseisva kuluartiklina, et hinnata selle koormust tervishoiusüsteemile.

Pikaajaliste jääknähtudega seotud kulud

PE pikaajaliste jääknähtudega seotud kulude hindamiseks tehti lisapäringud Eesti Haigekassa ja Sotsiaalkindlustusameti andmebaasides. Et saada ülevaade PE jääknähtude esinemisest, ravi kestusest ning tervishoiu- ja sotsiaalkindlustuse teenuste kasutamisest, tehti päringud kõigi ajavahemikul 01.01.2007–31.12.2009 A84 koodiga haigestunud isikute kõigi raviarvete, ravimikasutuse, töövõimetushüvitiste ja sotsiaalkindlustuse kulude kohta kuni 31.12.2013 (valim B). Valimisse kaasati ainult isikud, kellel eelneva 12 kuu jooksul ei esinenud sama diagnoosiga raviarveid. Et võimaldada tagasiulatuv kontroll eelnevalt põetud KNSi haiguste

(insuldi, KNSi trauma järgsed seisundid) esinemise suhtes ja välistada selliste haigete klassifitseerimist PE jääknähtudega haigetena, laiendati päringut tagasiulatuvalt 1 aasta võrra alates PE haigestumise kuupäevast. Jääknähtude ravikulu hinnati valimi A andmete alusel eesmärgiga tagada tervishoiuteenuste maksumuse ajakohane hinnang. Kuna teenuse kestuse hindamine valimi A põhjal oli ajas piiratud ja jääknähtude ravi saanud patsientide osakaal oli väike, valideeriti nimeetatud näitajad valimi B abil. Sotsiaaltoetuste ja teenuste mahtu ja kulu hinnati valimi B alusel.

Ravikulu hinnati kolme aasta jooksul peale haigestumist PE ja selle võimalike jääknähtude (nt viirusentsefaliidi jääknähud, spastiline tetrapleegia, ülajäseme monopleegia jne) esmasdiagnoosidega seotud raviarvete alusel. Kuna PE diagnoositakse haiguse ägedas faasis ja hiljem võib diagnoos muutuda, kasutati vastavate raviarvete leidmiseks isikupõhist otsingut umbisikulise koodi alusel. Ravikulu hinnati taastusravi, hooldusravi, eriarstiabi, perearstiabi ja ambulatoorse ravimikasutuse alusel vanuserühmade ja jääknähtude raskuse lõikes. Kuna raviarvetel puudub viide jääknähtude ja sellega seotud elukvaliteedi halvenemise ulatusele, lähtuti eeldusest, et kulud korreleeruvad jääknähtude raskusega, st suuremate tervishoiukuludega haigetel on raskemad jääknähud. Kulude jaotusel vastavalt jääknähtude raskusele lähtuti jääknähtude vanusespetsiifilisest tõenäosusest (vt tabel 5).

Keskmine ja vanusespetsiifiline jääknähtude raviga seotud raviteenuse kasutajate osakaal ja ravikulu patsiendi kohta 3 aasta jooksul on toodud tabelis 7. Kuna jääknähtudega seotud raviteenust saanud patsientide osakaal kõigis vanuserühmades vastas raskete jääknähtude esinemise tõenäosusele (vt tabel 5), eeldati mudeli koostamisel, et kõik vastavad kulud Eesti Haigekassa andmebaasis on seotud raskete jääknähtudega.

Tabel 7. Raskete jääknähtudega seotud tervishoiuteenuse kulude jaotus vanuserühmiti, 1.–3. aasta

Vanuserühm	Haigete osakaal %		Keskmine kulu haige kohta aastas €
	1. aasta	2.–3. aasta	
1–5-aastased	0	0	kulu ei esine
6–19-aastased	4	2	254
20–49-aastased	10	5	813
≥ 50-aastased	17	8,5	1453
Keskmine	13	6,5	1234

1. haigestumisjärgsel aastal oli jääknähtudega seotud ravikulud 13% haigestunutest, nende kulude keskmine summa oli 1234 eurot haige kohta. Haigete osakaal ja kulu haige kohta kasvas vanusega, vanuserühmas 1–5 aastat kulusid ei esinenud. Taastusravi teenust kasutas sellistest haigetest 67% (keskmiselt 1208 eurot haige kohta), hooldusravi teenust 8% (keskmiselt 1172 eurot haige kohta). Ambulatoorse ravimikasutuse kuluks arvestati apteegist ostetud tõenäoliselt kõnealuse haigestumisega seotud retseptiravimite (valuvaigistite, depressiooni, pearingluse, aktiivsuse ja tähelepanuhäire, epilepsia, perifeerse arteriaalse vereringe häire ravimite) kogukulu summas 68 eurot haige kohta. Ravimeid kasutas 44% jääknähtudega haigetest. Perearstiabi kulude hindamiseks püstitati lihtsustatud eeldus, et kõik jääknähtudega haiged külastavad perearsti 1. aasta jooksul 2 korda ja perearstiabi maksumus on 28 eurot haige kohta.

2.–3. haigestumisjärgsel aastal vähenes taastus- ja hooldusravi saanud patsientide osakaal Eesti Haigekassa andmebaasis oluliselt (vastavad kulud esinesid vaid 1% kõigist haigestunutest), kuid keskmine ravikulu haige kohta ei muutunud. Kuna ravijuhtude osakaal vähenes oluliselt rohkem kui teaduskirjanduse ja ekspertarvamuse põhjal eeldati, püstitati lihtsustatud eeldus, et pool 1. aastal taastus- ja hooldusravi saanud haigetest jätkab siiski ravi ka edaspidi. Seejuures ravikulu haige kohta ei vähene, kuid patsiendi omaosalus suureneb. Seega lähtuti mudeli koostamisel eeldusest, et 2. aastal vähenes raskete jääknähtude ravi saanute arv 50% (tabel 7).

Ravikulu kergete ja keskmise raskusega jääknähtude korral oli oluliselt väiksem. 9% haigestunutest esines 1. aastal pere- ja/või ambulatoorse eriarstiabi arveid tõenäoliselt PEga seotud diagnoosidega (nt depressioon, meeleolu- ja ärevushäire, neurosensoorne kuulmisnõrkus, haiglus ja roidumus). Arvete keskmine summa oli 60 eurot haige kohta. Nimetatud tervisehäirete põhjuslikku seost PEga raviarvete põhjal kinnitada ei olnud võimalik, kuid teaduskirjanduse alusel eeldati, et tegemist võis olla kerge või keskmise raskusega jääknähu raviga. Samas eeldati, et elukvaliteedi mõõdukas halvenemine kergete ja keskmise raskusega jääknähtudega haigetel võib olla seotud ka ravikuludega, mis ei kajastu Eesti Haigekassa raviarvetel (näiteks perearsti vastuvõtud ilma spetsiifilise jääknähtudele viitava diagnoosita raviarvel), või patsiendi omaosalusega (näiteks käsimüügiravimite kasutus peavalu ja väsimuse korral). Püstitati lihtsustatud eeldus, et kergete jääknähtude ravi kogukulu on 50 eurot ja keskmise raskusega jääknähtude ravi kulu 100 eurot aastas haige kohta, v.a vanuserühmas 1–5 aastat, kus ka raskete järelnähtude korral ravikulu ei esinenud. Kergete ja keskmise raskusega jääknähtudega haigete osakaal on toodud tabelis 5. Analoogselt raskete jääknähtudega eeldati, et 2. aastal vähenesid kõik ravikulud 50%.

Sotsiaalkindlustuse kulude otsing Sotsiaalkindlustusameti andmebaasis tehti eelnevalt Eesti Haigekassa andmebaasist identifitseeritud PE haigete isikupõhise otsinguga umbisikulise koodi alusel. Päring tehti 2008. aastal haigestunute kohta, kelle andmeid jälgiti 5 haigestumisjärgse aasta jooksul (2009–2013). Kulused hinnati töövõimetusekspertiisi põhidiagnoosi alusel (näiteks täpsustamata PE, lõtv parapleegia, KNSi põletikuliste haiguste jääknähud, neurosensoorne kuulmisnõrkus) ja kulud koosnesid pikaajalisest töövõimetuspensionist, sotsiaaltoetustest ja rehabilitatsiooni teenustest (rehabilitatsiooni vajaduse hindamine, rehabilitatsiooniplaani täitmise juhendamine, füsioterapeudi ja psühholoogi teenus, ööpäevaringne majutusteenus, sotsiaalteenus).

Sotsiaalkindlustusega seotud kulude vanuseline jaotus ja keskmine kulu haige kohta on toodud tabelis 8. Vastavad kulud esinesid 14% haigetest. Kuna ka sotsiaaltoetusi saanute ja sotsiaalteenust kasutanute osakaal vastas üldjoontes raskete jääknähtude esinemise tõenäosusele (vt tabel 5), eeldati mudeli koostamisel, et analoogselt ravikindlustuskuludega on kõik jääknähtudega seotud kulud Sotsiaalkindlustusameti andmebaasis seotud raskete jääknähtudega ning kergete ja keskmiste jääknähtudega haigetel vastavat kulu ei esine. Keskmine kulu inimese kohta oli 1397 eurot aastas, millest enamuse moodustasid töövõimetuspensionid (79%), sotsiaaltoetuste ja rehabilitatsiooniteenuste osakaal oli väike (vastavalt 16% ja 6%). Vastupidiselt ravikindlustuskulude järsule vähenemisele 2. aastal püsis sotsiaalkindlustuskulu stabiilsena 3 aasta jooksul, vähenes 4. aastal 20%, misjärel stabiliseerus uuesti.

Tabel 8. Raskete jääknähtudega seotud sotsiaaltoetuste ja teenuste kulude jaotus vanuserühmiti, 1.–3. aasta (Sotsiaalkindlustusameti andmed)

Vanuserühm	Haigete osakaal %	Keskmine kulu haige kohta aastas €
1–5-aastased	0	kulu ei esine
6–19-aastased	0	kulu ei esine
20–49-aastased	8	1463
≥ 50-aastased	24	1369
Keskmine	14	1397

Ravi- ja sotsiaalkindlustuse kulude konsolideerimisel saadi jääknähtudega seotud keskmised ja vanusespetsiifilised kogukulud, mis on toodud tabelis 9 ja mida kasutati mudeli sisenditena.

Tabel 9. Jääknähtudega seotud keskmine ja vanusespetsiifiline kogukulu eurodes raskusastmete lõikes 3 aasta jooksul

Raskusaste*	1–5 a	6–19 a	20–49 a	≥ 50 a	Keskmine
1. aasta					
Kerged	kulu ei esine	50	50	50	50
Keskmise raskusega	kulu ei esine	100	100	100	100
Rasked	kulu ei esine	254	2276	2822	2631
2. ja 3. aasta					
Kerged	kulu ei esine	25	25	25	25
Keskmise raskusega	kulu ei esine	50	50	50	50
Rasked	kulu ei esine	127	1869	2095	2014

*Jääknähtude raskuse vanusespetsiifilised tõenäosused on toodud tabelis 5

Kuna teaduskirjanduse andmed jääknähtude kestuse kohta on puudulikud, eeldati baasstsenaariumis, et jääknähtude osakaal ja raskus ning vastavad kulud alates 3. haigestumisjärgsest aastast ei muutu.

9. Kulutõhususe modelleerimise tulemused

Siinses peatükis esitatakse esmalt baasstsenaariumi tulemused, kus hinnati vaksineerimise kulutõhusust üldrahvastikus ja vanemaealistel (≥ 50 -aastastel). Lühidalt on kirjeldatud ka laste vaksineerimise kulutõhususe hinnangut kuni 18. eluaastani. Seejärel esitatakse tundlikkuse analüüs, kus käsitletakse sisendite muutuse mõju tulemustele.

9.1. Baasstsenaarium

Baasstsenaariumis võrreldi PE-vastase vaksineerimisega kaasnevaid tervisetulemeid ja kulusid tavapraktika ja riikliku immuniseerimiskava alusel korraldatud immuniseerimisprogrammi korral. Kuluefektiivsust hinnati eraldi üldrahvastiku ja vanemaealiste kohordi vaksineerimisel. Stsenaarium koostati baasstsenaariumi sisendite väärtustega. Tervisetulemid ja kulud diskonteeriti 5% aastas.

9.1.1. Üldrahvastiku vaksineerimine

Üldrahvastiku vaksineerimise kulutõhususe hindamiseks jälgiti hüpoteetilist 1-aastaste väikelaste kohorti (15 000 last) nende eluea perspektiivis. Vaksineerimise alguseks loeti 13. elukuu. Analüüsis hinnati keskmist haigusjuhtude, jääknähtude ja surmajuhtude arvu kohordis antud perioodil.

Riikliku vaksineerimisprogrammi rakendamisel on hinnanguline haigestumuse ja jääknähtude arvu vähenemine 42% (vt tabel 10).

Tabel 10. Vaksineerimisprogrammi mõju haigestumusele väikelaste kohordis võrreldes tavapraktikaga (juhtude arv 15 000 inimese kohta 99 aasta jooksul)

	Tavapraktika	Riiklik vaksineerimisprogramm
Meningiit/meningoentsefaliit	122	71
Kerged jääknähud	9	5
Keskmised jääknähud	17	10
Rasked jääknähud	15	9
PEst tingitud surmajuhud	2	2

PE-vastase vaktsineerimisega kaasnevad suuremad kulud kui tavapraktika puhul, kuid ka enam kvaliteetseid eluaastaid (QALYd). Tavapraktika korral on kohordi vaktsineerimise, ravi ja sotsiaalkindlustusega seotud kogukulu eluea vältel hinnanguliselt 519 260 eurot ja tervisetulem 304 703 QALYt. Riikliku vaktsineerimisprogrammi rakendamisel on vastav kulu oluliselt suurem, 1 312 527 eurot, seda eelkõige vaktsineerimisega seotud kulu lisandumise tõttu. Seejuures lisandub kogu kohordi kohta 13 QALYt (0,0009 QALYt inimese kohta) (vt tabel 11).

Tabel 11. Riikliku vaktsineerimisprogrammi rakendamisega kaasnevad kogukulud ja kvaliteetsed eluaastad üldrahvastiku vaktsineerimisel võrreldes tavapraktikaga

	Kulud €	QALYd
Tavapraktika	519 260	304 703
Riiklik vaktsineerimisprogramm	1 312 527	304 716
Lisanduv	793 267	13

Lisanduva QALY maksumuseks kujuneb 60 572 eurot. Kulu ühe ärahoitud haigusjuhu kohta on 15 554 eurot (aastane diskonteerimismäär 5%), kui diskonteerimist ei rakendata, siis 38 781 eurot.

Jälgides sama kohorti lühema aja jooksul, s.o kuni laste täisealiseks saamiseni, oleks ICER 430 942 eurot. Enam kui seitse korda suurem ICER on seletatav suhteliselt väiksema avaldumuse ja jääknähtude riskiga lapseas, mistõttu vaktsineerimisega võidetav tervisetulem ja välditav ravikulu on väiksemad.

9.1.2. Vanemaealiste vaktsineerimine

Vanemaealiste vaktsineerimise kulutõhususe hindamiseks jälgiti hüpoteetilist 50-aastaste kohorti 50 aasta jooksul. Kumulatiivset haigusjuhtude arvu, kulusid ja elukvaliteedi muutust hinnati 18 000-isikulises kohordis, mis oli ligikaudne 50-aastaste inimeste arv Eestis 2014. aasta alguses. Kohordi algjaotus terviseseisundite vahel põhines mudeli tavapraktika harul, kus väikelapsi jälgiti kuni 50. eluaastani. Selle kohaselt olid enamik (85%) 50. eluaastasse jõudnud vaktsineerimata ja vastuvõtlikud ning ülejäänud jaotusid teiste terviseseisundite vahel.

Vaktsineerimisprogrammi rakendamisel väheneb vanemaealistel haigestumuse ja jääknähtude risk 42% (vt tabel 12).

Tabel 12. Vaktsineerimisprogrammi mõju haigestumusele 50-aastaste kohordis (juhtude arv 18 000 inimese kohta 50 aasta jooksul)

	Tavapraktika	Riiklik vaktsineerimisprogramm
Meningiit/meningoentsefaliit	57	33
Kerged jääknähud	7	4
Keskmised jääknähud	12	6
Rasked jääknähud	10	6
PEst tingitud surmajuhud	1	1

Sarnaselt üldrahvastikuga kaasnevad ka vanemaealistel vaktsineerimisega suuremad kulud, kuid ka enam QALYsid. Tavapraktika puhul on kohordi kulu 1 169 218 eurot ja tervisetulem 276 384 QALYt. Vaktsineerimisprogrammi rakendumisel on vastav kulu 1 826 181 eurot. Lisandub 27 QALYt kohordi kohta (0,0015 QALYt inimese kohta) (vt tabel 13).

Tabel 13. Riikliku vaktsineerimisprogrammi rakendamisega kaasnevad kogukulud ja kvaliteetsed eluaastad vanemaealiste vaktsineerimisel võrreldes tavapraktikaga

	Kulud €	QALYd
Tavapraktika	1 169 218	276 384
Riiklik vaktsineerimisprogramm	1 826 181	276 411
Lisanduv	656 963	27

Lisanduva QALY maksumuseks kujuneb 24 576 eurot. Kulu ühe ärahoitud PE haigusjuhu kohta vanemaealistel on 27 373 eurot (aastane diskonteerimismäär 5%), kui diskonteerimist ei rakendata, siis 41 883 eurot.

9.2. Tundlikkuse analüüs

Enamik mudeli eeldusi ja sisendeid on hinnangulised ja võivad aja jooksul muutuda. Muutuste mõju hindamiseks tehti tundlikkuse analüüs, kus sisendite väärtusi muudeti mõlemas kohordis vastavalt muutuste tõenäolisele suunale ja ulatusele, tulemusi võrreldi baasstsenaariumiga. Hinnati eraldi vaktsiini hinna, vaktsineerimisprogrammi hõlmatuse, jääknähtude riski, elukvaliteedi hinnangu, vaktsinee-

rimisintervalli, ravikulu ja diskonteerimismäära muutuse mõju. Sisendite muutuse mõju kuluefektiivsuse hinnangule on toodud tabelis 14.

Tabel 14. Sisendite muutuse mõju ICERile

	ICER	
	Kogu elanikkond	Vanemaealised
Baasstsenaarium	60 572	24 576
Vaktsiini hind oleks 16 eurot	44 761	15 395
Vaktsiini hind oleks 26 eurot	84 289	28 348
Vaktsineerimise hõlmatus 20% võrra väiksem	52 810	17 889
Vaktsineerimise hõlmatus 20% võrra suurem	62 383	26 529
Jääknähtude risk väiksem	72 966	30 419
Jääknähtude risk suurem	51 682	20 480
Elukvaliteet halveneb vähem	72 867	29 896
Elukvaliteet halveneb rohkem	51 827	20 864
Pikem revaktsineerimise intervall ja vaktsineerimise madalam väliefektiivsus	46 142	22 240
Meningiidi ravikulu 25% väiksem	60 849	24 776
Meningiidi ravikulu 25% suurem	60 295	24 376
Jääknähtude ravikulu 25% väiksem	61 048	25 192
Jääknähtude ravikulu 25% suurem	60 096	23 959
Diskonteerimismäär 3%	31 309	19 114
Diskonteerimist ei rakendata	11 562	13 095

Baasstsenaariumis eeldati, et vaktsiini hind tavapraktikas on 26 eurot ja vaktsineerimisprogrammis 20 eurot. Tundlikkuse analüüsil hinnati, kuidas mõjutab vaktsineerimisprogrammi kulutõhusust vaktsiini hinna langus 16 euronile ja hinna tõus 26 euronile. Hinna muutuse mõju oli oluline ja mõlemas kohordis sarnane.

Vaktsineerimisprogrammi hõlmatust mõjutavad elanikkonna terviseteadlikkus, arsti soovitus, meedia jne. Esmasvaktsineerimise hõlmatus 20% vähenemine langetas ICERit eelkõige väiksemate vaktsineerimiskulude tõttu. Vanemaealiste kohordis oli mõju suurem lühema vaktsineerimisintervalli tõttu ≥ 60 -aastastel. Revaktsineerimismäära tundlikkuse analüüsil ei muudetud.

Jääknähtude riski hindamiseks kasutati baasstsenaariumis vanusespetsiifilisi üleminekutõenäosusi (vt tabel 5). Mõlemas analüüsitava kohordis oli jääknähtude riski muutusel 20% võrra ICERile oluline mõju.

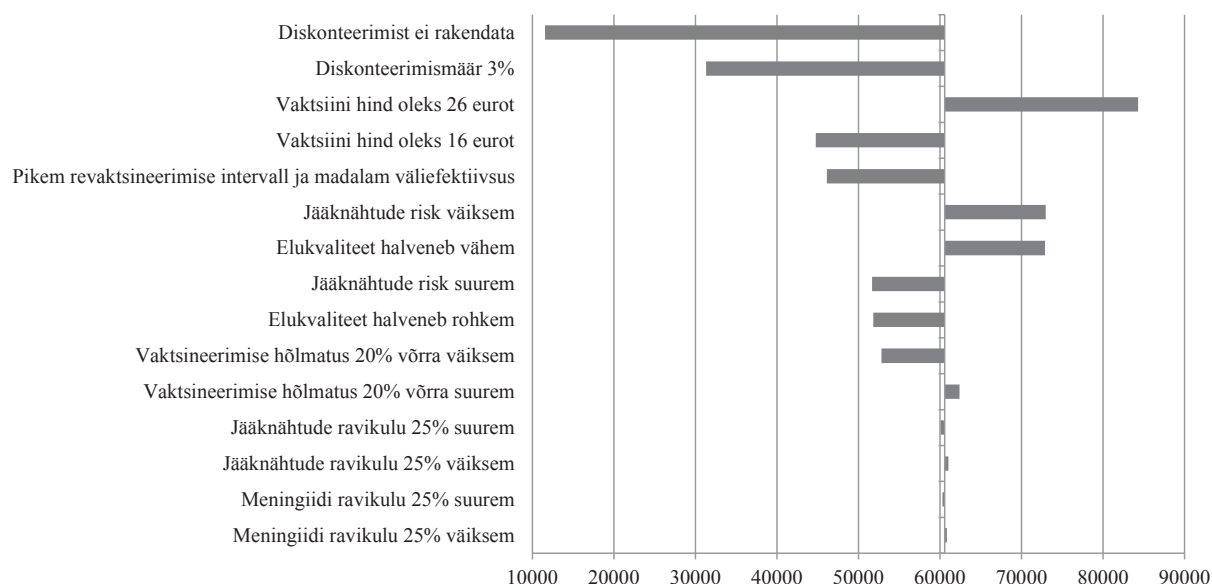
Kuna tervisega seotud elukvaliteedi hinnangud sõltuvad hindajast, riigist, hindamise meetodist jne, hinnati elukvaliteedi muutuse mõju 20% võrra nii ägedas (менингииди) faasis kui ka jääknähtude korral. Mõlemas analüüsitavas kohordis mõjutas elukvaliteedi muutus ICERit.

Tundlikkuse analüüsil pikendati nii laste kui ka täiskasvanute revaktsineerimisintervalli 10 aastale (sh esimese revaktsineerimise intervalli 5 aastale), vanemaealistel intervall ei muutunud. Intervalli pikenemisel arvestati ka vaktsiini väliefektiivsuse vähenemisega 97,5%-lt kuni 91,9%-ni. Intervalli pikendamine vähendas oluliselt ICERi väärtust üldrahvastiku kohordis. Mõju vanemaealistel oli ebaoluline, kuna ≥ 60 -aastastel vaktsineerimise intervall ei muutunud ja püsis 3 aasta tasemel.

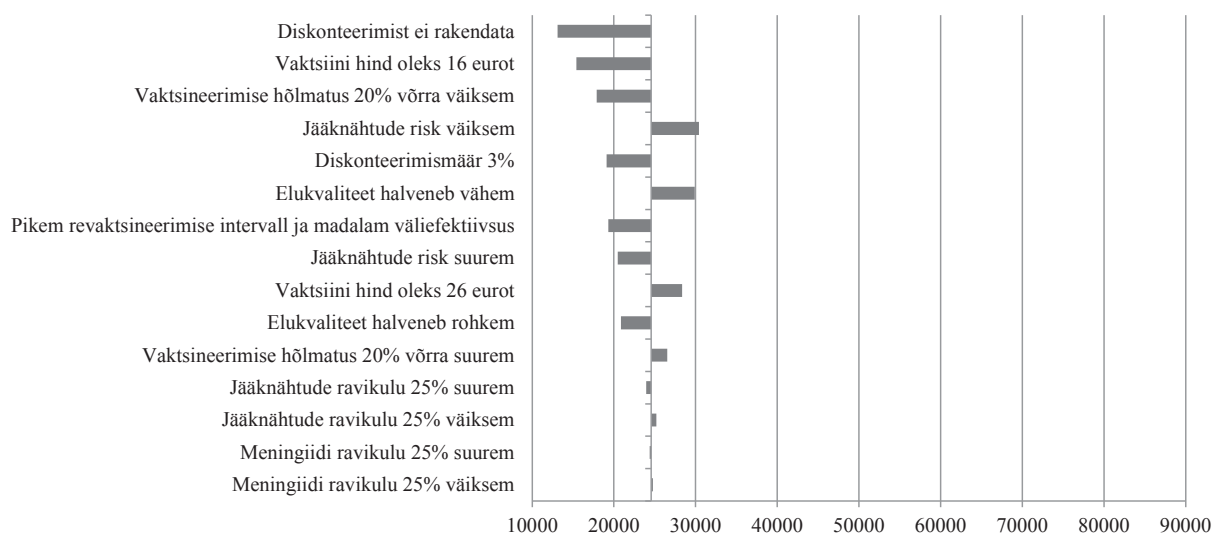
Ravi- ja sotsiaalkindlustusega seotud kulude muutus ICERile mõju ei avaldanud, kuna haigusjuhte ja jääknähte esines harva (võrreldes krooniliste mittenakkuslike haigustega) ja nende kulud ei olnud suured.

Diskonteerimismäära languse mõju kulutõhususele oli suur, kuna investeeringute (vaktsineerimise) ja tulemuste (võidetud QALYd, välditud ravikulu) saavutamise vahele jääb palju aega. Eriti märkimisväärne on mõju väikelaste kohordi vaktsineerimisel.

Tundlikkuse analüüsi kokkuvõte on esitatud joonistel 11 ja 12.



Joonis 11. Mudeli sisendite muutuste mõju ICERile üldrahvastiku vaktsineerimisel



Joonis 12. Mudeli sisendite muutuste mõju ICERile vanemaealiste (≥ 50 a) vaktsineerimisel

9.3. Kokkuvõtte modelleerimise tulemustest

Haigestumuse vähenemine

Kulutõhususe hindamisel Markovi mudeli abil selgus, et vaktsineerimisprogrammi rakendamisel on esmasvaktsineerimise 50% hõlmatus korral võimalik saavutada avaldumuse 42% langus ($12,5 / 100\,000$ kuni $7,25 / 100\,000$ elaniku kohta aastas) ja hoida ära keskmiselt 70 haigusjuhtu 167-st ja 9 jääknähtu 22-st aastas. Arvestuslikult on 1 haigusjuhu vältimiseks vajalik vaktsineerida 19 048 inimest ($0,0125\% \times 0,42 = 0,00525\%$; $100\% \div 0,00525\% = 19\,048$).

Kuluefektiivsus

Modelleerimise tulemusena oli vaktsineerimisstrateegia kulukam kui tavapraktika, kuid andis võidu kvaliteetsetes eluaastates. Üldrahvastiku vaktsineerimise stsenaariumis lisandus kohordi kohta 99 aasta jooksul 13 QALYt (0,0009 QALYt inimese kohta), seda eelkõige haigestumisest ja jääknähtudest tingitud elukvaliteedi halvenemise vältimise tõttu. Lisanduva QALY maksumuseks oli 60 572 eurot. Kulu ühe ärahoitud PE haigusjuhu kohta oli 15 554 eurot (aastane diskonteerimismäär 5%), kui diskonteerimist ei rakendatud, siis 38 781 eurot ärahoitud haigusjuhu kohta.

Vanemaealiste vaktsineerimine on kulutõhusam. Vanemaealiste kohordis olid tavapraktika kulud oluliselt suuremad kui üldrahvastikus, seda eelkõige suuremate ravi- ja sotsiaalkindlustusega seotud kulude tõttu. Kuna selles vanuserühmas olid ka jääknähud sagedamad, oli vaktsineerimisprogrammiga seostatav tervisetulemi kasv suurem, 27 QALYt kohordi kohta eluea jooksul (0,0015 QALYt inimese kohta). Nimetatud kulude vältimise ja võidetud QALYde tõttu oli vanemaealiste puhul ka ICER madalam (24 576 eurot). Kulu ühe ärahoitud PE haigusjuhu kohta vanemaealistel oli 27 373 eurot (aastane diskonteerimismäär 5%), kui diskonteerimist ei rakendata, siis 41 883 eurot ärahoitud haigusjuhu kohta. Samas peab arvestama, et kuna enamik haigusjuhtudest (64%) esineb alla 50-aastastel, siis vanemaealiste vaktsineerimisel ei oleks olulist mõju haigestumuse vähenemisele üldrahvastikus. Avaldumus väheneks üldrahvastikus 15%.

Tundlikkuse analüüsi põhjal mõjutavad mõlema kohordi kulutõhususe hinnangut samad sisendid. Suurima mõjuga ICERi langusele oli madal diskonteerimismäär ja vaktsiini hinna langus. Vaktsineerimisintervalli pikendamisel oli mõju eelkõige üldrahvastiku kohordis, kuna vanemaealistel intervall ei muutunud. Lähtuvalt antud tulemustest oleks kõige kulutõhusam vaktsineerida pikendatud intervalliga eeldusel, et vaktsiini hind ei ületa 16 eurot (millele lisandub vaktsineerimise kulu 4 eurot). Sellise variandi rakendamiseks on aga vajalik lisatõendus vaktsineerimise pikaajalise efektiivsuse kohta ja stabiilne vaktsiini hind.

10. Eelarve mõju analüüs

Käesolevas peatükis hinnati riikliku vaktsineerimisprogrammi mõju 10 aasta perspektiivis. Eraldi hinnati vaktsineerimisega kaasnevaid kulusid Eesti Sotsiaalministeeriumi eelarvele eeldusel, et PE-vastane vaktsineerimine on osa riiklikust immuniseerimiskavast, ja Eesti Haigekassa eelarvele eeldusel, et vaktsineerimine toimuks ravimisoodustuse kaudu, kusjuures vaktsiini soodusmäär oleks 75%. Lisaks arvestati võimaliku kokkuhoiuga Eesti Haigekassa ja Sotsiaalkindlustusameti eelarvetes PE ning selle jääknähtude ravi ja hooldusega seotud kulude arvelt. Eelarve mõju prognoosimiseks kasutati lihtsustatud mudelit ja sisendeid kulutõhususe analüüsist.

10.1. Eelarve mõju analüüsi eeldused ja sisendid

Vaktsineerimisprogrammi maksumuse hindamisel eeldati, et vaktsineerimine toimub vastavalt tootja soovitudele, st esmasvaktsineerimine koosneb kolmest annusest, revaktsineerimisel piisab ühest annusest. Esimene revaktsineerimine toimub 3 aasta ja iga järgnev 5 aasta järel. Vanemaealistel, alates 60. eluaastast, lüheneb kordusvaktsineerimise intervall 3 aastale.

Analüüsi aluseks võeti Eesti rahvastiku vanusjaotus aastal 2013 [37], mis loeti tinglikult 1. vaktsineerimise aastaks. Lisaks on teada sama aasta kohta vanuse-spetsiifilised suremustõenäosused [37].

Eelarve mõju analüüs koostati 10 aasta perspektiivis arvestusega, et esimese 5 aasta jooksul kutsutakse vaktsineerima kogu elanikkond. 2013. aasta rahvastik jagati viieks võrdseks rühmaks ja eeldati, et igal järgneval aastal kutsutakse vaktsineerima üks neist. Seega kutsutakse esimesel aastal vaktsineerima 1/5 Eesti rahvastikust (v.a alla 1-aastased väikelapsed). Teisel aastal kutsutakse vaktsineerima 1/5 Eesti rahvastikust, kes ei ole aasta jooksul surnud, lisaks ka teisel aastal 1-aastaseks saavad väikelapsed. Kolmandal aastal kutsutakse vaktsineerima 1/5 Eesti rahvastikust, kes ei ole kahe aasta jooksul surnud, lisaks ka kolmandal aastal 1-aastaseks saavad väikelapsed. Analoogselt toimuvad esmasvaktsineerimised ka neljandal ja viiendal aastal. Alates kuuendast aastast esmasvaktsineeritakse ainult 1-aastaste väikelaste kohorti. Esimesel aastal vaktsineerituid revaktsineeritakse neljandal aastal, edaspidine revaktsineerimine toimub samal põhimõttel. Sõltuvalt vanusest ja esmasvaktsineerimise aastast jälgitakse inimesi eelarve mõju analüüsi

modelis 10 aasta jooksul alates vaktsineerimisprogrammi käivitamisest. Arvesse võetakse nii uute kohortide lisandumist kui ka suremust.

Vaktsineerimise hõlmatus sõltub suuresti programmi korralduslikust poolest. Seega eeldatakse, et kui vaktsineerimine on osa riiklikust immuniseerimiskavast ja täielikult rahastatud Sotsiaalministeeriumi eelarvest, on esmasvaktsineerimise hõlmatus 50%, nagu eeldati kulutõhususe hindamise alapeatükis (vt ptk 8.3.5). Kui eeldada, et vaktsineerimine toimub ravimisoodustuse kaudu, oleks esmasvaktsineerimise hõlmatus 10%. Eeldatavalt väiksema hõlmatuse põhjus on see, et sellisel juhul peab osa vaktsiini hinnast ja võimaliku vaktsineerimiskulu maksma patsient ise. Selline korraldus on patsiendile kulukam ja oluliselt ebamugavam.

Käesolevas analüüsis eeldatakse, et riikliku programmi korral on vaktsiini maksumuseks 20 eurot annuse kohta. Riikliku immuniseerimiskava korral kaetakse need kulud Sotsiaalministeeriumi eelarvest. Ravimisoodustuse korral oleks 75% soodusmäära juures ühe annuse maksumus Eesti Haigekassale < 4-aastaste laste puhul 18,73 eurot ($20 - 1,27 = 18,73$), 4–16-aastaste laste ja 63-aastaste ja vanemate puhul 16,83 eurot ning täiskasvanutele 14,05 eurot.

Lisaks vaktsineerimise kuludele hinnatakse Eesti Haigekassa ja Sotsiaalkindlustusameti andmetele tuginedes PE haigestumise ja jääknähtudega seotud kogukulu ja vaktsineerimisest tulenevat kokkuhoidu.

10.2. Vaktsineerimise mõju Eesti Sotsiaalministeeriumi eelarvele

Eesti Statistikaameti andmetel oli Eestis 2013. aastal 1 317 997 inimest, neist 13 801 alla 1-aastast last. Viiendik Eesti rahvastikust on seega 263 599 inimest.

Eelarve mõju analüüsi eelduste kohaselt kutsutakse esimesel aastal vaktsineerima 260 839 inimest ($1/5 \times (1\,317\,997 - 13\,801) = 260\,839$). Nendest osaleb 50% ehk 130 420 inimest. Arvestades, et esmakordne vaktsineerimine koosneb kolmest annusest, on aastane vaktsineerimise maksumus 7 825 176 eurot ($131\,582 \times 60 = 7\,825\,176$).

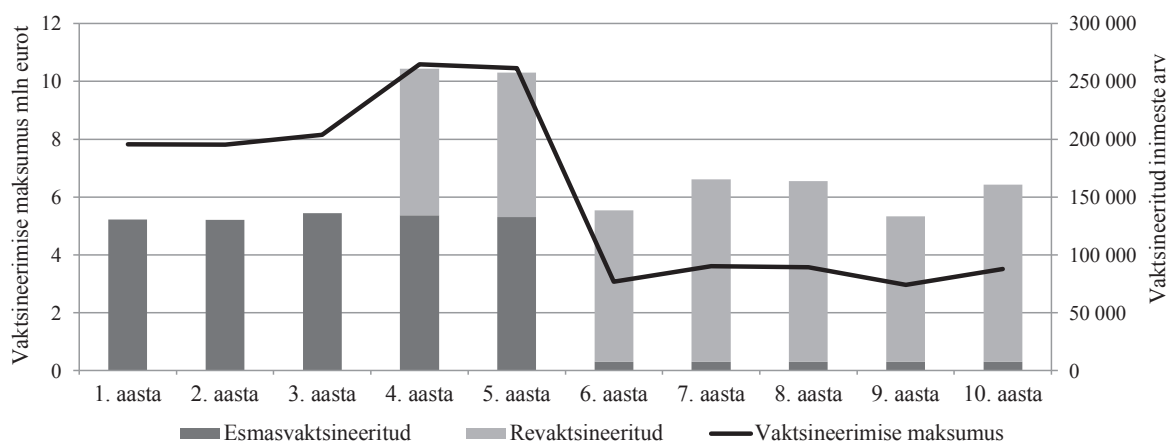
Teisel aastal on 263 599 inimesest hinnanguliselt elus 260 215 inimest, nende hulgas väikelapsed, kes esimesel aastal olid alla 1-aastased. Seega esmasvaktsineerima kutsutakse 260 215 inimest, kellest osalevad pooled, ja seega on nende vaktsineerimise maksumus 7 806 434 eurot.

Kolmandal aastal on 263 599 inimesest hinnanguliselt elus 256 833 inimest, kellele lisandub terve kohort 1-aastaseid ehk ligikaudu 15 000 väikelast. Seega esmasvaksineerima kutsutakse 271 833 inimest, kellest osalevad pooled, ja seega on nende vaksineerimise maksumus 8 154 990 eurot.

Analoogselt toimuvad esmasvaksineerimised ka neljandal ja viiendal aastal. Alates kuuendast vaksineerimise aastast kutsutakse esmasvaksineerimisele ainult 1-aastaste väikelaste kohort (hinnanguliselt 15 000 last). Arvestades, et nendest pooled osalevad, on nende esmasvaksineerimisega seotud kulu 450 000 eurot ($15\,000 \times 0,5 \times 20 = 450\,000$).

Vaadeldava perioodi jooksul vaksineeritakse kõiki vastavalt tootja soovitudele. Seega revaksineeritakse neljandal vaksineerimise aastal kõik esimesel aastal vaksineeritute (esimene revaksineerimine). Nendest omakorda need isikud, kes olid neljandal vaksineerimise aastal 60-aastased ja vanemad, vaksineeritakse uuesti seitsmendal aastal, ja kes olid nooremad kui 60-aastased, vaksineeritakse uuesti üheksandal aastal (teine revaksineerimine). Kümnendal vaksineerimise aastal revaksineeritakse need, keda vaksineeriti seitsmendal aastal (kõik vanemad kui 60-aastased) (kolmas revaksineerimine). Sama metoodikat kasutades leiti vaksineeritute arvud ja nende vaksineerimisega kaasnev kulu iga alustava kohordi jaoks.

Arvestades eelarve mõju analüüsi sisendeid, on PE-vastase vaksineerimise mõju Sotsiaalministeeriumi eelarvele koos vaksineeritute arvuga 10 aasta perspektiivis toodud joonisel 13.



Joonis 13. PE-vastase vaksineerimisprogrammi mõju Eesti Sotsiaalministeeriumi eelarvele koos vaksineeritute arvuga 10 aasta perspektiivis

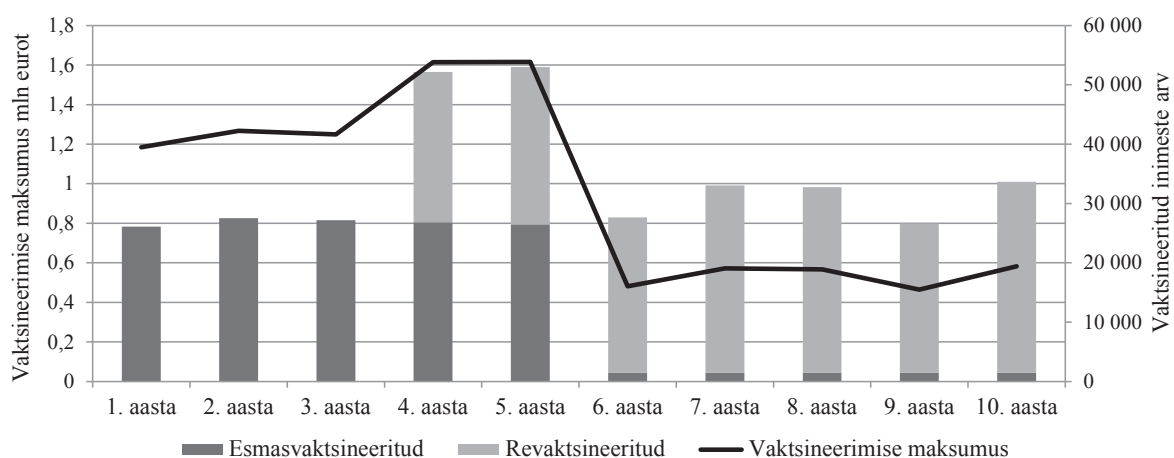
Jooniselt 13 on näha, et programmi käivitamise perioodil on keskmised kulud suuremad, seda eelkõige esmasvaksineerimise suurema kulu tõttu võrreldes revaksineerimise kuluga. Seega eeldades, et 50% elanikkonnast esmasvaksineeritakse viie aasta jooksul, kaasnevad nendel viiel aastal ka suuremad kulud kui programmi järgnevatel aastatel. Eeldades, et riiklik vaktsineerimine toimub immuniseerimiskava raames Sotsiaalministeeriumi eelarvest, on 10 aasta keskmine vaktsineerimise kulu 6 154 663 eurot aastas. Samas esimese viie aasta keskmine kulu on 8 965 213 eurot ja järgmise viie aasta keskmine kulu on 3 344 113 eurot. See tähendab, et programmiga jätkamise kulud on oluliselt väiksemad kui programmi käivitamise kulud.

10.3. Vaktsineerimise mõju Eesti Haigekassa eelarvele

PE-vastase vaktsineerimise kulude hindamiseks Eesti Haigekassale kasutatakse sarnast mudeli dünaamikat nagu Sotsiaalministeeriumi eelarve mõju analüüsis, kuid väiksemat hõlmatust ja väiksemaid kulusid (osa kuludest katab inimene ise).

Analoogselt Eesti Sotsiaalministeeriumi eelarve prognoosimisega kutsutakse ka siin kasutatava eelduse kohaselt esimesel vaktsineerimise aastal vaktsineerima 260 839 inimest ($1/5 \times (1\,317\,997 - 13\,801) = 260\,839$). Nendest osaleb hinnanguliselt 10% ehk 26 084 inimest. Arvestades, et esmakordne vaktsineerimine koosneb kolmest annusest, kus ühe annuse hind on vanusespetsiifiline (vt ptk 10.1), on aastane vaktsineerimise maksumus Eesti Haigekassale 1 184 849 eurot.

PE-vastase vaktsineerimise mõju Eesti Haigekassa eelarvele on koos vaktsineeritute arvuga 10 aasta perspektiivis toodud joonisel 14. On näha, et prognoositavad kogukulud on siin oluliselt väiksemad kui Sotsiaalministeeriumi eelarve mõju analüüsis, seda eelkõige väiksema hõlmatuse tõttu.



Joonis 14. PE-vastase vaktsineerimisprogrammi mõju Eesti Haigekassa eelarvele koos vaktsineeritute arvuga 10 aasta perspektiivis

Eelarve mõju analüüsi tulemusena on 10 aasta keskmine vaktsineerimise kulu Eesti Haigekassale 959 931 eurot aastas, samas esimese viie aasta keskmine kulu on 1 386 375 eurot ja järgmise viie aasta keskmine kulu on 533 486 eurot.

Sellise vaktsineerimisprogrammi rakendamisel peab arvestama järgnevate asjaoludega.

Vaktsiinide retseptipõhisel jaemüügil rahvastikupõhise programmi raames esineb oluline risk külmaahela rikkumisele, mille mõju vaktsiinide efektiivsusele ja ohutusele kliinilistes uuringutes hinnatud ei ole. Vaktsineerimist (analoogselt gripi-vaktsiiniga) peab siiski korraldama perearst. Praegu saab soodustingimustel ravimeid väljastada ainult apteegis, perearstil sellise teenuse osutamise tehniline ja juriidiline baas puudub. Soodustingimustel vaktsiinide müük eeldaks aga perearstidelt soodusmääraga ravimite müügi võimekust ja ei oleks praktiline, eelkõige preparaatide hinnaerinevuste ja patsiendi omaosaluse varieeruvuse tõttu. Administratiivne koormus perearstidele suureneks oluliselt.

Teiseks, patsiendi kanda jääb vaktsiini hinna omaosaluse määr, millele võib lisanduda vaktsineerimise kulu 4 eurot. Arvestades vaktsiini hinnaks baasstsenaariumis toodud 20 eurot, oleks hind 75% soodusmäära korral 5,95 eurot (vaktsineerimise kulu arvestamata). Arvestama peab sellega, et esmasvaktsineerimiseks on vaja 3 doosi aasta jooksul. Kuna patsiendi suur omaosalus mõjutab oluliselt teenuse kättesaadavust, siis eeldame, et esmasvaktsineerimise hõlmatus oleks 10%. See eeldus põhineb ka kogemusel gripivastase vaktsineerimisega, mille hõlmatus on jätkuvalt üliväike. Võrdluseks olgu märgitud, et gripivaktsiini Vaxigrip 1 doosi jaehind on Raviminfo andmetel 28.01.2015 seisuga 3,27 eurot [81] ja vaktsineerimise (koos vaktsiiniga) 1 doosi hind Tartu Ülikooli Kliinikumis 7,14 eurot, Ida-Tallinna Keskhaiglas 9 eurot ja Tallinna Munitsipaalperearstikeskuse OÜs 6 eurot [78,79,82]. Need hinnad on võrreldavad patsiendi hüpoteetilise omaosalusega 1 doosi PE vaktsiini 75% soodusmäära korral.

100% soodusmäära rakendamisel väikelastel ning 90% soodusmäära rakendamisel lastel ja vanemaealistel oleks patsiendi omaosalus küll väiksem (vastavalt 1,27 ja 3,17 eurot doosi kohta), kuid võrreldes Sotsiaalministeeriumi-poolse rahastamisega ei mõjuta see eelarvet oluliselt.

Kolmandaks, ravimisoodustusel põhinevat vaktsineerimisprogrammi on keeruline riiklikult korraldada ja juhtida. Riikliku korralduse puudumisel on raske prognoosida vaktsineeritute arvu, vaktsiinide hanke mahtu ja eeldatavat mõju Eesti Haigekassa eelarvele.

Arvestades eelnevat on vaktsineerimise korraldamine ravimisoodustuse kaudu ebapraktiline ja selle mõju rahvastiku tervisele piiratud. Madal hõlmatus, suurenenud administratiivne koormus ja keeruline korraldus ei kaalu üles võimalikku kokkuhoidu patsiendi omaosaluse arvel.

Alternatiivina on võimalik lisada vaktsineerimisteenus Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste nimekirja eraldiseisva teenusena ning võimaldada patsiendi omaosalusega teenus perearsti juures. Sellisel juhul sisaldab teenus vaktsineerimise kulu, patsiendi omavastutuse määr on konstantne ja ei muutu vanuserühmiti. Ka selle stsenaariumi puhul suureneks perearstide administratiivne koormus, kuid oluliselt vähem kui eelkirjeldatu korral. Samas jääks esmavaktsineerimise hõlmatus omaosaluse tõttu endiselt madalaks.

10.4. PE ägeda perioodi ja jääknähtude kogukulu

Haigestumuse ja jääknähtudega seotud keskmist aastast kulu hinnati 1 aasta haigestunute kohordi 5 aasta kumulatiivsete kulude alusel, kuna järjestikustel aastatel haigestunute kohortide kulud kattuvad ja aasta keskmine ei muutu. PE haigestumise ja jääknähtude ravikulu leitakse haigestunute arvu ja keskmise ravijuhu maksumuse korrutamisel. Keskmine haigestunute arv põhineb Terviseameti andmetel. PEga seotud kulu hindamiseks kasutatakse analoogselt kulutõhususe analüüsiga Eesti Haigekassa ja Sotsiaalkindlustusameti andmeid. Eelarve mõju analüüsis lähtutakse keskmisest haigestumusest ja keskmistest ravijuhtude kulust, tegelikkuses võivad nii haigestunute arv kui ka kulud aastate lõikes varieeruda.

Aastatel 2004–2013 registreeriti Eestis keskmiselt 167 PE juhtu aastas. Kuna Terviseameti ja Eesti Haigekassa andmete võrdlusel ilmnes, et ravitud patsiente oli keskmiselt 10% rohkem kui registreeritud haigusjuhte, võiks tegelik keskmine PE juhtude arv olla 184 ($1,1 \times 167 = 184$).

Eesti Haigekassa andmete analüüsist selgus, et 85% PEga patsientidest hospitaliseeriti, ülejäänud 15% haigetest raviti ainult ambulatoorselt pere- ja/või eriarsti poolt. Keskmine kogukulu haiguse ägedas perioodis (sh statsionaarne ja/või ambulatoorne ravi, ambulatoorne ravimikasutus ja ajutine töövõimetushüvitis) oli 1496 eurot haige kohta. Lisaks eristati haiged, kelle diagnoos haiguse kuluga ei kinnitunud. Nende haigete arv oli võrdne poolega statsionaarsete haigete arvust ja nende keskmine kulu oli 40 eurot haige kohta. Seega meningiidi ägeda perioodiga seotud kulud on hinnanguliselt 277 938 eurot ($((184 \times 1496) + (184 \times 0,85 \times 0,5 \times 40)) = 277\,938$).

Eesti Haigekassa raviarvete analüüsil selgus, et 1. haigestumisjärgsel aastal esines jääknähtudega seotud ravikulu 13% haigestunutest, keskmiselt summas 1234 eurot haige kohta. 2.–3. haigestumisjärgsel aastal vähenes taastus- ja hooldusravi saanute osakaal oluliselt (vastavad kulud esinesid vaid 1% kõigist haigestunutest), seejuures keskmine ravikulu haige kohta ei muutunud. Eelarve mõju analüüsis arvestatakse, et ka 4.–5. haigestumisjärgsel aastal esineb jääknähtudega seotud ravikulu 1% inimestest, keskmiselt 1234 eurot inimese kohta. Järelikult hinnanguliselt jääknähtudega seotud Eesti Haigekassa kulud on $38\,537$ eurot aastas ($(184 \times 0,13 \times 1234) + (4 \times 184 \times 0,01 \times 1234) = 38\,537$).

Sotsiaalkindlustusega seotud kulu hinnati analüüsides Eesti Haigekassa andmetel 2008. aastal haigestunud patsientide kuluandmeid Sotsiaalkindlustusameti andmebaasis 5 haigestumisjärgse aasta jooksul (2009–2013). Nagu kulutõhususe analüüsi mudelis eeldati ka siin, et analoogselt ravikindlustuskuludega on kõik jääknähtudega seotud kulud Sotsiaalkindlustusameti andmebaasis seotud raskete jääknähtudega (13% haigetest) ning kergete ja keskmiste jääknähtudega haigetel vastavat kulu ei esine. Keskmine summa isiku kohta oli 1397 eurot aastas. Seejuures vastupidiselt ravikindlustuskulude järsule langusele 2. aastal püsis sotsiaalkindlustuskulu stabiilsena. Seega jääknähtudest tingitud kulud Sotsiaalkindlustusametile on hinnanguliselt 166 809 eurot aastas ($184 \times 0,13 \times 1397 \times 5 = 166\,809$).

Seega on PE haigestumisega seotud hinnanguline aastane kogukulu 483 283 eurot ehk 2630 eurot iga haigestunu kohta. Eesti Haigekassa kulu moodustas sellest 65% (316 475 eurot) ja Sotsiaalkindlustusameti kulu 35% (166 809 eurot) ning ägeda perioodi kulu moodustas hinnanguliselt 58% kuludest. Arvestades, et kogu elanikkonna vaktsineerimisega (hõlmatusena 50%, mis on saavutatav ainult läbi riikliku immuniseerimiskava, s.o stsenaarium 1) on võimalik ära hoida hinnanguliselt 42% haigusjuhtudest, väheneksid Eesti Haigekassa kulud 132 919 ja Sotsiaalkindlustusameti kulud 70 060 euro võrra aastas. Võib eeldada, et tegelikkuses on saavutatav kulude kokkuhoid suurem, kuna puue ei kao ja ühe aasta haigestunute viie aasta kumulatiivsed kulud võivad alahinnata tegelikke aastaseid kulusid.

10.5. Eelarve mõju analüüsi kokkuvõte

PE-vastase vaktsineerimise mõju hindamisel lähtuti kahest stsenaariumist, mis erinesid selle poolest, kuidas PE-vastane vaktsineerimine on korraldatud. Esimese stsenaariumina hinnati PE-vastase vaktsineerimise kulu Sotsiaalministeeriumi eelarvele eeldusel, et vaktsineerimine on osa riiklikust immuniseerimiskavast. Teise stsenaariumina hinnati PE-vastase vaktsineerimise kulu Eesti Haigekassa

eelarvele eeldusel, et vaktsineerimine toimub ravimisoodustuse kaudu soodustuse määraga 75%. Eelarve mõju analüüsis lähtuti Eesti elanikkonna suurusest, võimalikust hõlmatusest mõlema stsenaariumi korral ja vaktsiini hinnast.

Lisaks hinnati Eesti Haigekassa ja Sotsiaalkindlustusameti andmepäringutele tuginedes PE ja selle jääknähtudega seotud kogukulu tavapraktika olukorras ja võrreldi seda võimaliku vaktsineerimisest tuleneva kulude kokkuhoiuga.

PE haigestumisega seotud hinnanguline aastane kogukulu oli 483 283 eurot ehk 2630 eurot iga haigestunu kohta. Eesti Haigekassa kulu moodustas sellest 65% (316 475 eurot) ja Sotsiaalkindlustusameti kulu 35% (166 809 eurot), ägeda perioodi kulu moodustas hinnanguliselt 58% kuludest. Vaktsineerimisprogrammi esimese 10 aasta keskmine kulu oleks 6,15 miljonit eurot aastas. Arvestades, et kogu elanikkonna vaktsineerimisega (hõlmatus 50%) on võimalik haigestumust vähendada 42%, väheneks PEga seotud kogukulud 202 979 eurot aastas, sh Eesti Haigekassa kulud 132 919 eurot ja Sotsiaalkindlustusameti kulud 70 060 eurot. Oodatav kokkuhoid ravikuludes oleks oluliselt väiksem vaktsineerimisprogrammi maksumusest (vt tabel 15).

Tabel 15. Kokkuvõte vaktsineerimise ning PE ja selle jääknähtude kogukuludest eurodes

	Stsenaarium 1 (hõlmatus 50%)	Stsenaarium 2 (hõlmatus 10%)	Tavapraktika
10 aasta keskmine vaktsineerimise kulu	6 154 663	959 931	0
sh 1.–5. aasta keskmine	8 965 213	1 386 375	0
sh 6.–10. aasta keskmine	3 344 113	533 486	0
PE ja selle jääknähtudega seotud kulu	280 304	442 688*	483 283
sh Eesti Haigekassa kulu	183 555	289 891*	316 475
sh Sotsiaalkindlustusameti kulu	96 749	152 797*	166 809

*eeldades, et haigusjuhtude arv väheneb 8,4% ($42\% \div 5 = 8,4\%$)

Vaktsineerimise korraldamine ravimisoodustuse kaudu oleks ebapraktiline ja selle mõju rahvastiku tervisele piiratud. Vaktsiinide retseptipõhisel jaemüügil rahvastikupõhise programmi raames esineb oluline risk külmaahela rikkumisele, mille mõju vaktsiinide efektiivsusele ja ohutusele kliinilistes uuringutes hinnatud ei ole. Vaktsineerimist peab korraldama eelkõige perearst. Soodustingimustel vaktsiinide müük eeldab perearstidelt aga ravimite käitlemise ja jaemüügi teenuse

osutamist koos vastavate tingimuste ja võimekusega ning see ei oleks praktiline. Administratiivne koormus perearstidele suureneks oluliselt. Patsiendi suure omaosaluse tõttu jääks eeldatav hõlmatus määr madalaks ja programmi mõju haigestumuse vähenemisele oleks ebaoluline. Lisaks on riikliku korralduse puudumisel keeruline prognoosida vaktsineeritute arvu, vaktsiinide hanget ja eeldatavat kulu Eesti Haigekassale. Madal hõlmatus, suurenenud administratiivne koormus ja keeruline korraldus ei kaalu üles võimalikku kokkuhoidu patsiendi omaosaluse arvel. Alternatiivina kaalutud omaosalusega tervishoiuteenuse rakendamisel Eesti Haigekassa teenuste nimekirjas oleks administratiivne koormus perearstidele väiksem, kuid esmasvaktsineerimise hõlmatus jääks endiselt madalaks.

Maksimaalne võimalik efektiivsus saavutatakse, kui PE-vastane vaktsineerimine toimub üldrahvastiku baasil riikliku immuniseerimiskava raames.

11. Järeldused

Raporti eesmärk oli analüüsida PE-vastase vaktsineerimise kliinilist efektiivsust ja hinnata vaktsineerimise kulutõhusust Eesti rahvastikus. Järgnevad järeldused tuginevad teaduskirjanduse ülevaatele ning teaduskirjanduse ja Eesti andmete alusel teostatud kulutõhususe ja eelarvemõju analüüsile.

1. Haigestumus Eestis on suur. Aastatel 2004–2013 oli keskmine PE avaldumus 12,5 / 100 000 aastas, mis on suurimaid Euroopas. Kõigi registreeritud haigusjuhtude arvestamisel ületas avaldumus kõigis vanuserühmades (v.a imikud) oluliselt endeemilise piiri (5 / 100 000), mis on WHO vaktsineerimissoovituse universaalseks alampiiriks. Avaldumus oli suur juba väikelastel, kasvas vanusega ja püsis suurena isegi ≥ 80 -aastastel. Kuigi imikud haigestuvad üliharva, registreeriti Eestis sellel perioodil kaks juhtu. Viimaste aastate jooksul on märgata haigestumuse kasvu ≥ 60 -aastaste seas, mis võib viidata selle vanuserühma aktiivsemaks muutunud eluviisile, sh viibimisele looduses (nt seenel ja marjul käimine).

2. Vaktsineerimise hõlmatus ja immuunsuse levimus Eestis on väike. Aastas esmasvaktsineeritakse 1,2% ja revaktsineeritakse 1,3% rahvastikust, lapsi vaktsineeritakse sagedamini kui täiskasvanuid. Eeldusel, et revaktsineerimisjärgne immuunsus kestab täiskasvanutel 6–8 aastat (eakatel vähem) ja lastel veelgi kauem, võib kaitsva immuunsusega isikute osakaal olla 13–14% rahvastikust. Haiguse läbipõdenute arvestamisel võib immuunne olla kuni 15% rahvastikust. See on ebapiisav ega taga haigestumuse vähenemist.

3. Kõige efektiivsem vaktsineerimisstrateegia Eestis oleks üldrahvastikupõhine vaktsineerimine. Kuna Eestis puudub selgelt piiritletav haiguskolle, haigestumus ületab WHO vaktsineerimissoovituse alampiiri kõigis vanuserühmades (v.a imikud) ja tegevusalaga seotud riskirühmi on keeruline ja ebapraktiline täpselt määratleda, on Eestis eelistatav üldrahvastikupõhise vaktsineerimisprogrammi rakendamine kõigile vanuserühmadele alates 13. elukuust. On näidatud, et suur vaktsineerimise hõlmatus võib viia haigestumuse märkimisväärse vähenemiseni.

4. Olemasolevad vaktsiinid on efektiivsed ja optimaalse ohutusprofiiliga. Euroopa Liidus on kasutusel kaks PE vaktsiini, Ticovac ja Encepur. Vaktsiinide kliiniline efektiivsus tavatingimustes on regulaarsel vaktsineerimisel keskmiselt 97,5%, ebaregulaarsel vaktsineerimisel mõnevõrra väiksem (91,9%). Mõlemad vaktsiinid on võrdselt suure immunogeensusega. Seropositiivsus tekib 95–98% täiskasvanutest juba pärast teist doosi, see tagab piisava kaitse üheks puugihooajaks. Kolman-

da doosi järel tekib püsiv serokonversioon 93–100% vaktsineeritutest. Laste serokonversiooni määrad on veelgi kõrgemad. Vaktsineerimisjärgne immuunsus püsib kauem kui varem eeldati ja vaktsineerimisintervalli pikenemine ei vähenda oluliselt vaktsiinide efektiivsust. Viimaste andmete kohaselt püsib kaitsev immuunsus esmasvaktsineerimise järel kuni 5 aasta jooksul ja revaktsineerimise järel 6–8 aasta jooksul. Vaktsineerimise järgimuse ja kulutõhususe suurendamise eesmärgil on seetõttu kaalutud vaktsineerimisintervalli pikendamist. 50-aastastel ja vanematel, kes üldjuhul põevad haigust raskemalt, on vaktsineerimisjärgne immuunsus väiksem ja püsib 3–4 aastat. 3–4% vaktsineeritutest võib vaktsiin mitte toimida. Mõlemad vaktsiinid on riskaitsvad ka alltüüpide PEV-Ki ja PEV-Sib suhtes. See on oluline Eestis, kus PE alltüüpide levialad kattuvad. Peale selle on vaktsiinid vaktsineerimise käigus omavahel asendatavad.

Vaktsiinide ohutusprofiil on võrreldav teiste analoogsete vaktsiinidega. Tõsiseid kõrvaltoimeid ei ole esinenud, kuid kergeid ja mõõduka raskusega süsteemseid ja lokaalseid kõrvaltoimeid esines tihti: süsteemseid (peavalu, iiveldus, lihas- ja liigesvalu, väsimus, halb enesetunne) esines 4–31%, lokaalseid (valulikkus, turse süstekohal) 22–51% uuritavatest. Kuigi uuringute autorid hindavad vaktsiinide ohutusprofiili heaks, on kõrvaltoimete esinemine siiski märkimisväärne.

5. Andmed PE-vastase vaktsineerimise kulutõhususe kohta on piiratud. Sloveenias läbi viidud kulutõhususe analüüsil osutus vaktsineerimine võrreldes mittevaktsineerimisega kulutõhusaks ning ühiskonna vaatenurgast ka kulusäästvaks, seda eelkõige suurte otseste ja kaudsete kulude vältimise tõttu.

6. Modelleerimise tulemusel selgus, et rahvastikupõhise vaktsineerimisprogrammi rakendamisel on esmasvaktsineerimise 50% osaluse korral võimalik saavutada avaldumuse 42% vähenemine (12,5 / 100 000 kuni 7,25 / 100 000 elaniku kohta aastas) ning hoida ära keskmiselt 70 haigusjuhtu 167-st ja 9 jääknähtu 22-st aastas. Arvestuslikult on 1 haigusjuhu vältimiseks vajalik vaktsineerida 19 048 inimest.

7. Kulutõhususe hindamisel teenuse rahastaja perspektiivist selgus, et vaktsineerimisstrateegia oli oluliselt kulukam kui tavapraktika, kuid andis võidu kvaliteetsetes eluaastates. Võrreldes tavapraktikaga lisandus baasstsenaariumis üldrahvastiku vaktsineerimisel 0,0009 QALYt inimese kohta, seda eelkõige haigestumisest ja jääknähtudest tingitud elukvaliteedi halvenemise vältimise tõttu. Lisanduva QALY maksumuseks oli 60 572 eurot. Kulu ühe ärahoitud PE haigusjuhu kohta oli 15 554 eurot (aastane diskonteerimismäär 5%).

Raskema haiguskulu ja sagedamate jääknähtude tõttu oli vanemaealistel vaktsineerimisega seotud tervisetulemi kasv (0,0015 QALYt inimese kohta) ja vastavate ravi- ja sotsiaalkindlustusega seotud kulude vähenemine suurem ning ICER seetõttu madalam (24 576 eurot) kui üldrahvastiku vaktsineerimise strateegia korral. Kulu ühe ärahoitud PE haigusjuhu kohta vanemaealistel oli 27 373 eurot (aastane diskonteerimismäär 5%). Samas peab arvestama, et kuna enamik haigusjuhtudest (64%) esineb alla 50-aastastel, siis vanemaealiste vaktsineerimisel ei ole olulist mõju haigestumusele üldrahvastikus.

Tundlikkuse analüüsil oli ICERi langusele suurim mõju madalal diskonteerimismääral ja vaktsiini hinna langusel, vaktsineerimisintervalli pikendamisel oli mõju eelkõige üldrahvastiku vaktsineerimisel. Lähtuvalt tulemustest on kõige kulutõhusam vaktsineerida pikendatud intervalliga eeldusel, et vaktsiini hind ei ületa 16 eurot (millele lisandub vaktsineerimise kulu 4 eurot). Sellise variandi rakendamiseks on aga vajalik lisatõendus vaktsineerimise pikaajalise efektiivsuse kohta ja vaktsiini stabiilne hind.

8. Puukentsefaliiti haigestumisega seotud aastane kogukulu oli 483 283 eurot ehk 2630 eurot haigestunu kohta. Eesti Haigekassa kulu moodustas sellest 65% (316 475 eurot) ja Sotsiaalkindlustusameti kulu 35% (166 809 eurot), ägeda perioodi kulu moodustas üle poole (58%) kuludest. Vaktsineerimisprogrammi esimese 10 aasta kulu oleks keskmiselt 6,15 miljonit eurot aastas, kusjuures see oleks suurem elanikkonna esmasvaktsineerimise perioodil (5 aastat) ning seejärel kahaneks oluliselt. Arvestades, et rahvastikupõhise vaktsineerimisprogrammi rakendamisel on võimalik haigestumust vähendada 42%, väheneksid PE haigestumisega seotud kogukulud vastavalt 202 979 eurot aastas, sh Eesti Haigekassa kulud 132 919 eurot ja Sotsiaalkindlustusameti kulud 70 060 eurot. Oodatav kokkuhoid ravikuludes oleks aga oluliselt väiksem vaktsineerimisprogrammi maksumusest.

9. Vaktsineerimise korraldamisel ravimisoodustuse kaudu oleks selle mõju rahvastiku tervisele piiratud. Patsiendi suure omaosaluse tõttu jääks eeldatav hõlmatud madalaks ja programmi mõju haigestumuse vähenemisele oleks ebaoluline (haigestumuse eeldatav vähenemine 8,4%). Vaktsiinide retseptipõhisel jaemüügil rahvastikupõhise programmi raames esineb oluline risk külmaahela rikkumisele, mille mõju vaktsiinide efektiivsusele ja ohutusele kliinilistes uuringutes hinnatud ei ole. Vaktsineerimist peab korraldama eelkõige perearst. Soodustingimustel vaktsiinide müük eeldaks aga perearstidelt soodusmääraga ravimite müügi võimekust ja ei oleks praktiline, eelkõige preparaatide hinnaerinevuste ja patsiendi omaosaluse varieeruvuse tõttu. Administratiivne koormus perearstidele suureneks oluliselt. Lisaks on riikliku korralduse puudumisel keeruline prognoosida vaktsi-

neeritute arvu, vaktsiinide hanke mahtu ja vaktsineerimise mõju Eesti Haigekassa eelarvele. Madal hõlmatus, suurenenud administratiivne koormus ja keeruline korraldus ei kaalu üles võimalikku kokkuhoidu patsiendi omaosaluse arvel. Alternatiivina pakutud omaosalusega tervishoiuteenuse rakendamisel jääks hõlmatus samuti madalaks ja mõju haigestumuse vähenemisele oleks piiratud.

10. Maksimaalne võimalik efektiivsus saavutatakse üldrahvastiku vaktsineerimisel riikliku immuniseerimiskava raames.

12. Soovitused

1. Soovitame kaaluda üldrahvastikupõhise vaktsineerimise lisamist riiklikusse immuniseerimiskavasse.

Analoogselt teiste immuniseerimiskava alusel tehtavate vaktsineerimistega oleks PE-vastane vaktsineerimine kõigile tasuta. Immuniseerimiskava vaktsineerimisi korraldab perearst või -õde. Kooliealiste laste ja noorukite immuniseerimiskava vaktsineerimisi korraldab kooliarst või -õde. Vaktsiinide hankimist, säilitamist, vedu ja külmaahela toimimist rahastatakse Riigieelarvest Sotsiaalministeeriumi kaudu.

2. Immuniseerimisel soovitame lähtuda tootjate soovitatud skeemist (vt tabel 2). Vaktsineerimise algusaeg on 13. elukuu. Vaktsineerimise ajad on osaliselt võimalik ühitada teiste, juba praegu riiklikusse immuniseerimiskavasse kuuluvate vaktsineerimistega (vt lisa 6).

Vaktsineerimise hõlmatus ja kulutõhususe suurendamise eesmärgil ja tuginedes olemaolevatele immunogeensuse andmetele on kaalutud revaktsineerimise intervallide pikendamist juba esimese tõhustusdoosi järel [2]. Šveitsis on praegu kasutusel 10-aastane intervall [2]. Raporti koostajate hinnangul ei ole praegu olemasolev tõendus siiski piisav vaktsineerimisintervalli pikendamise soovitamiseks. Teadaolevalt on käimas kliinilised uuringud seropersistentsi hindamiseks täiskasvanutel kuni 10 aasta jooksul [83]. Piisava tõenduse akumulierumisel lähiaastatel on soovitatav kaaluda vaktsineerimisintervalli pikendamist kuni 10 aastani (v.a vanuserühmas ≥ 50 aastat), et suurendada kulutõhusust ja vähendada koormust riigieelarvele. See muudatus lihtsustaks ka vaktsineerimisskeemi ja võimaldaks enamiku vaktsineerimiskordadest ühitada teiste vaktsineerimistega.

3. Riikliku vaktsineerimisstrateegia efektiivseks rakendamiseks on soovitatav luua isikustatud immuniseerimisregister (IIR). IIR oleks isikustatud konfidentsiaalne rahvastikupõhine andmebaas, kus registreeritakse Eesti elanikele manustatud kõigi vaktsiinide kõik doosid. IIR võimaldab tervishoiutöötajal hinnata isiku vaktsineerimisvajadust konsolideeritud ja täpsete immuniseerimise andmete alusel ning tagab elektroonilise meeldetuletussüsteemi toel regulaarse vaktsineerimise (isikupõhine rakendus), koondab rahvastikupõhised andmed nakkushaiguste seire ja immuniseerimisprogrammide läbiviimiseks, informeerib rahva tervishoiu alaseid otsuseid vaktsineerimise hõlmatus suurendamiseks ja vaktsiinvälditava haigestumuse vähendamiseks (rahvastikupõhine rakendus). IIR võimaldaks tagada õigeaegse immuniseerimise ja vältiks tarbetuid korduvvaktsineerimisi. Tervise infosüsteem pakub tehnilised võimalused isikustatud registri loomiseks.

4. PE diagnoosimine peab olema standardiseeritud ja põhinema Euroopa Neuroloogiaakadeemia poolt koostatud ühtsel käsitusjuhendil ja standardsel haigusjuhu definitsioonil [33]. Kuna käsitusjuhend eeldab meningiidi diagnoosimist liikvori uuringu alusel, peaks see välistama PE ambulatoorse diagnoosimise ja parandama diagnoosimise spetsiifilisust.
5. PE-vastase immuunsuse levimuse hindamiseks rahvastikus ja erinevates riskirühmades on soovitatav läbi viia seroepidemioloogiline uuring.
6. Soovitatav on PE haigusvormi registreerimine nakkushaiguste registris, mis võimaldaks täpsemalt hinnata erinevate haigusvormide jääknähtude riski ja vastavat kulu.

Kasutatud kirjandus

1. Haglund M, Günther G. Tick-borne encephalitis—pathogenesis, clinical course and long-term follow-up. *Vaccine* 2003;21(suppl 1):11-18.
2. WHO. Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2011;86(24):241–56.
3. Ecker M, Allison S, Meixner T, et al. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia. *J Gen Virol* 1999;80(1):179-85.
4. Kollaritsch H, Paulke-Korinek M, Holzmann H, et al. Vaccines and vaccination against tick-borne encephalitis. *Expert Rev Vaccines* 2012;11(9):1103–19.
5. Kaiser R. Tick-borne encephalitis. *Infect Dis Clin North Am* 2008;22(3):561–75.
6. Kollaritsch H, Krasilnikov V, Holzmann H, et al. Background document on vaccines and vaccination against tick-borne encephalitis (TBE). WHO Strategic Advisory Group of Experts; 2011. (http://www.who.int/immunization/sage/6_TBE_backgr_18_Mar_net_apr_2011.pdf).
7. Süss J. Tick-borne encephalitis 2010: epidemiology, risk areas, and virus strains in Europe and Asia—an overview. *Ticks Tick Borne Dis* 2011 Mar;2(1):2–15.
8. Epstein E, Kutsar K. Epidemiological trends of tick-borne encephalitis in Estonia. *EpiNorth* 2009;10(2):58–62. (Electronic article).
9. Sinisalu V. Puukentsefaliit – kogu Euroopas levinud haigus. *Eesti Arst* 2007;86(5):305–6.
10. Kerbo N, Dontchenko I, Kutsar K, et al. Tickborne encephalitis outbreak in Estonia linked to raw goat milk, May-June 2005. *Euro Surveill* 2005;10(25):2730. (Electronic article).
11. Kutsar K. Vaktsiinid ja vaktsineerimine: vaktsineerija käsiraamat. 2. tr. Tallinn: Sotsiaalministeerium; 2014. (https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Tervis/Tervislik_eluviis/vaktsiinidjavaktsineerimine_2014_veebi.pdf).
12. Kaiser R. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994-98: a prospective study of 656 patients. *Brain* 1999; 122(11):2067–78.
13. Smit R. Cost-effectiveness of tick-borne encephalitis vaccination in Slovenian adults. *Vaccine* 2012;30(44):6301–6.
14. Růžek D, Dobler G, Donoso Mantke O. Tick-borne encephalitis: pathogenesis and clinical implications. *Travel Med Infect Dis* 2010;8(4):223–32.
15. Bogovic P, Lotric-Furlan S, Strle F. What tick-borne encephalitis may look like: clinical signs and symptoms. *Travel Med Infect Dis* 2010;8(4):246–50.
16. Kollaritsch H, Chmelik V, Dontsenko I, et al. The current perspective on tick-borne encephalitis awareness and prevention in six Central and Eastern European countries: report from a meeting of experts convened to discuss TBE in their region. *Vaccine* 2011;29(28):4556–64.
17. Taba P, Schmutzhard E, Forsberg P, et al. EFNS-ENS guidelines on diagnosis and management of tick borne encephalitis. (In press).

18. Logar M, Bogovic P, Cerar D, et al. Tick-borne encephalitis in Slovenia from 2000 to 2004: comparison of the course in adult and elderly patients. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118(21-22):702–7.
19. Kallaste A, Petersen M, Rebane R, et al. Puukentsefaliidi mitu palet. *Eesti Arst* 2013;92(3):134–8.
20. Heinz FX, Holzmann H, Essl A, et al. Field effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis. *Vaccine* 2007;25(43):7559–67.
21. Haglund M, Forsgren M, Lindh G, et al. A 10-Year follow-up study of tick-borne encephalitis in the Stockholm area and a review of the literature: need for a vaccination strategy. *Scand J Infect Dis* 1996;28(3):217–24.
22. Kunze U, Baumhackl U, Bretschneider R, et al. The golden agers and tick-borne encephalitis. *Wien Med Wochenschr* 2005;155(11-12):289–94.
23. European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological situation of tick-borne encephalitis in the European Union and European Free Trade Association countries. Stockholm: ECDC; 2012. (<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/TBE-in-EU-EFTA.pdf>).
24. Schmolck H, Maritz E, Kletzin I, et al. Neurologic, neuropsychologic, and electroencephalographic findings after european tick-borne encephalitis in children. *J Child Neurol* 2005;20(6):500–8.
25. Donoso Mantke O, Schädler R, Niedrig M. A survey on cases of tick-borne encephalitis in European countries. *Euro Surveill* 2008;13(17):pii=18848. (Electronic article).
26. Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. *Lancet* 2008;371(9627):1861–71.
27. Laursen K, Knudsen JD. Tick-borne encephalitis: a retrospective study of clinical cases in Bornholm, Denmark. *Scand J Infect Dis*. 2003;35(5):354–7.
28. Heinz FX, Stiasny K, Holzmann H, et al. Vaccination and tick-borne encephalitis, central Europe. *Emerg Infect Dis* 2013;19(1):69–76.
29. Amicizia D, Domnich A, Panatto D, et al. Epidemiology of tick-borne encephalitis (TBE) in Europe and its prevention by available vaccines. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9(5):1163–71.
30. Karelis G, Bormane A, Logina I, et al. Tick-borne encephalitis in Latvia 1973-2009: epidemiology, clinical features and sequelae. *Eur J Neurol* 2012;19(1):62–8.
31. Jääskeläinen A, Korhonen T, Kuusi M, et al. Tick-borne encephalitis in Finland. *EpiNorth* 2011;12(2):40–3. (Electronic article).
32. European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological situation of tick-borne encephalitis in the European Union and European Free Trade Association countries. ECDC Technical Report. Stockholm: ECDC; 2012. (<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/TBE-in-EU-EFTA.pdf>).
33. Taba P, Schmutzhard E, Forsberg P, et al. EFNS-ENS guidelines on diagnosis and management of tick borne encephalitis. 2015; in press.
34. Epstein J. Nakkushaiguste esinemine ja immuunprofülaktika Eestis 2012. aastal [Mikk Jürissoni kirjavahetus Terviseameti nakkushaiguste seire ja epideemiatorje osakonna peaspetsialisti Jevgenia Epsteiniga]. Tallinn; 29.07.2014.

35. Nakkushaiguste ennetamise ja tõrje seadus, 12.02.2003. RT I, 15.03.2014, 18.
36. Sotsiaalministeerium. Nakkushaiguste register / Estonian Communicable Diseases Registry. (<https://www.nakis.ee/>).
37. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas: rahvastikunäitajad ja koosseis. 05.03.2014. (<http://pub.stat.ee/px-web.2001/database/Rahvastik/databasetree.asp>).
38. Loew-Baselli A, Poellabauer EM, Pavlova BG, et al. Prevention of tick-borne encephalitis by FSME-IMMUN vaccines: review of a clinical development programme. *Vaccine* 2009;29(43):7307–19.
39. Zent O, Hennig R, Banzhoff A, et al. Protection against tick-borne encephalitis with a new vaccine formulation free of protein-derived stabilizers. *J Travel Med* 2005;12(2):85–93.
40. Zent O. Clinical evaluation of a polygeline-free tick-borne encephalitis vaccine for adolescents and adults. *Vaccine* 2003;21(7-8):738–41.
41. Weinberg GA, Szilagyi PG. Vaccine epidemiology: efficacy, effectiveness, and the translational research roadmap. *J Infect Dis* 2010;201(11):1607–10.
42. Holzmann H. Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine* 2003;21(suppl 1):36–40.
43. Holzmann H, Kundi M, Stiasny K, et al. Correlation between ELISA, hemagglutination inhibition, and neutralization tests after vaccination against tick-borne encephalitis. *J Med Virol* 1996;48(1):102–7.
44. Holzmann H, Kundi M, Stiasny K, et al. Correlation between ELISA, hemagglutination inhibition, and neutralization tests after vaccination against tick-borne encephalitis. *J Med Virol* 1996;48(1):102–7.
45. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. OJ 2001,(L. 121):1-19. (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf).
46. Jereb M, Karner P, Muzlovic I, et al. Severe tick-borne encephalitis in Slovenia in the years 2001–2005: time for a mass vaccination campaign? *Wien Klin Wochenschr* 2006;118(23-24):765–8.
47. Kunz C. TBE vaccination and the Austrian experience. *Vaccine* 2003;21(suppl 1):50-5.
48. Zimmermann H, Altpeter E. Tick-borne encephalitis in Switzerland 1984–2013. Presentation, 01.2014.
49. Leonova GN, Pavlenko E V. Characterization of neutralizing antibodies to Far Eastern of tick-borne encephalitis virus subtype and the antibody avidity for four tick-borne encephalitis vaccines in human. *Vaccine* 2009;27(21):2899–904.
50. Leonova GN, Ternovoi VA, Pavlenko EV, et al. Evaluation of vaccine Encepur Adult for induction of human neutralizing antibodies against recent Far Eastern subtype strains of tick-borne encephalitis virus. *Vaccine* 2007;25(5):895–901.
51. Orlinger KK, Hofmeister Y, Fritz R, et al. A tick-borne encephalitis virus vaccine based on the European prototype strain induces broadly reactive cross-neutralizing antibodies in humans. *J Infect Dis* 2011;203(11):1556–64.

52. Fritz R, Orlinger KK, Hofmeister Y, et al. Quantitative comparison of the cross-protection induced by tick-borne encephalitis virus vaccines based on European and Far Eastern virus subtypes. *Vaccine* 2012;30(6):1165–9.
53. Chidumayo NN, Yoshii K, Kariwa H. Evaluation of the European tick-borne encephalitis vaccine against Omsk hemorrhagic fever virus. *Microbiol Immunol* 2014;58(2):112–8.
54. Wittermann C, Schöndorf I, Gniel D. Antibody response following administration of two paediatric tick-borne encephalitis vaccines using two different vaccination schedules. *Vaccine* 2009;27(10):1661–6.
55. Rendi-Wagner P, Kundi M, Zent O, et al. Persistence of protective immunity following vaccination against tick-borne encephalitis - longer than expected? *Vaccine* 2004;22(21-22):2743–9.
56. Rendi-Wagner P, Kundi M, Zent O, et al. Immunogenicity and safety of a booster vaccination against tick-borne encephalitis more than 3 years following the last immunisation. *Vaccine* 2004;23(4):427–34.
57. Loew-Baselli A, Konior R, Pavlova BG, et al. Safety and immunogenicity of the modified adult tick-borne encephalitis vaccine FSME-IMMUN: results of two large phase 3 clinical studies. *Vaccine* 2006;24(24):5256–63.
58. Rendi-Wagner P, Paulke-Korinek M, Kundi M, et al. Antibody persistence following booster vaccination against tick-borne encephalitis: 3-year post-booster follow-up. *Vaccine* 2007;25(27):5097–101.
59. Rendi-Wagner P, Paulke-Korinek M, Kundi M, et al. Seroprotection 4 years following booster vaccination against tick-borne encephalitis. *Int J Med Microbiol* 2008;298:305–8.
60. Paulke-Korinek M, Rendi-Wagner P, Kundi M, et al. Booster vaccinations against tick-borne encephalitis: 6 years follow-up indicates long-term protection. *Vaccine* 2009;27(50):7027–30.
61. Paulke-Korinek M, Kundi M, Laaber B, et al. Factors associated with seroimmunity against tick borne encephalitis virus 10 years after booster vaccination. *Vaccine* 2013;31(9):1293–7.
62. Pöllabauer EM, Pavlova BG, Löw-Baselli A, et al. Comparison of immunogenicity and safety between two paediatric TBE vaccines. *Vaccine* 2010;28(29):4680–5.
63. Prymula R, Pöllabauer EM, Pavlova BG, et al. Antibody persistence after two vaccinations with either FSME-IMMUN Junior or ENCEPUR Children followed by third vaccination with FSME-IMMUN Junior. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8(6):736–42.
64. Askling HH, Vene S, Rombo L, et al. Immunogenicity of delayed TBE-vaccine booster. *Vaccine* 2012;30(3):499–502.
65. Plentz A, Jilg W, Schwarz TF, et al. Long-term persistence of tick-borne encephalitis antibodies in adults 5 years after booster vaccination with Encepur Adults. *Vaccine* 2009;27(6):853–6.
66. Wittermann C, Petri E, Zent O. Long-term persistence of tick-borne encephalitis antibodies in children 5 years after first booster vaccination with Encepur Children. *Vaccine* 2009;27(10):1585–8.

67. Loew-Baselli A, Poellabauer E-M, Pavlova BG, et al. Seropersistence of tick-borne encephalitis antibodies, safety and booster response to FSME-IMMUN 0.5 ml in adults aged 18-67 years. *Hum Vaccin* 2009;5(8):551–6.
68. Stiasny K, Holzmann H, Heinz FX. Characteristics of antibody responses in tick-borne encephalitis vaccination breakthroughs. *Vaccine* 2009;27(50):7021–6.
69. Hainz U, Jenewein B, Asch E, et al. Insufficient protection for healthy elderly adults by tetanus and TBE vaccines. *Vaccine* 2005;23(25):3232–5.
70. Schuler M, Zimmermann H, Altpeter E, et al. Epidemiology of tick-borne encephalitis in Switzerland, 2005 to 2011. *Euro Surveill* 2014;19(13):1–7. (Electronic article).
71. Smith S, Sinclair D, Raine R, Reeves B. Health care evaluation. London: McGraw-Hill Education; 2005.
72. Bioloogilistest ohuteguritest mõjutatud töökeskkonna töötervishoiu ja tööohutuse nõuded. VV määrus 5.05.2000 nr 144. RT I 07.05.2013, 17.
73. Desjeux G, Galois-Guibal L, Colin C. Cost-benefit analysis of vaccination against tick-borne encephalitis among French troops. *Pharmacoeconomics* 2005;23(9):913–26.
74. Ehrlich HJ, Pavlova BG, Fritsch S, et al. Randomized, phase II dose-finding studies of a modified tick-borne encephalitis vaccine: evaluation of safety and immunogenicity. *Vaccine* 2003;22(2):217–23.
75. Livartowski A, Boucher J, Detournay B, et al. Cost-effectiveness evaluation of vaccination against *Haemophilus influenzae* invasive diseases in France. *Vaccine* 1996;14(6):495–500.
76. Korves CT, Goldie SJ, Murray MB. Cost-effectiveness of alternative blood-screening strategies for West Nile Virus in the United States. *PLoS Med* 2006;3(2):e21.
77. Raviminfo.ee. Ticovac. 25.10.2014. (<http://www.raviminfo.ee/apthkiri.php?apteek=?®ion=01&atc=J07BA01>).
78. Ida-Tallinna Keskhaigla. AS Ida-Tallinna Keskhaigla tasuliste teenuste hinnakiri. Tallinn: Ida Tallinna Keskhaigla; 2014. (<http://www.itk.ee/patsiendile/hinnakiri>).
79. Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum. Immuniseerimine (vaktsineerimine). Tartu: Tartu Ülikooli Kliinikum; 2014. (<http://www.kliinikum.ee/teenused/nimekiri/863-vaktsineerimine>).
80. Eesti Haigekassa. Eesti Haigekassa 2014. aasta eelarve seletuskiri. Tallinn: Eesti Haigekassa; 2013. (https://www.haigekassa.ee/uploads/userfiles/EHK_eelarve_2014.pdf).
81. Raviminfo.ee. Vaxigrip. 28.01.2015. (<http://www.raviminfo.ee/apthkiri.php?apteek=?®ion=01&atc=J07BB02>).
82. Tallinna Munitsipaalperearstikeskuse Osühing. Tallinna Munitsipaalperearstikeskuse OÜ hinnakiri. Tallinn: Tallinna Munitsipaalperearstikeskus, 2014. (<http://perearstikeskus.eu/index.php/hinnakiri#M99-header3>).
83. Beran J, Xie F, Zent O, Košnik IG, et al. Five year follow-up after a first booster vaccination against tick-borne encephalitis following different primary vaccination schedules demonstrates long-term antibody persistence and safety. *Vaccine* 2014;32(34):4275–80.
84. Zent O, Banzhoff A, Hilbert A, et al. Safety, immunogenicity and tolerability of a new pediatric tick-borne encephalitis (TBE) vaccine, free of protein-derived stabilizer. *Vaccine* 2003;21(25-26):3584–92.

85. Zent O, Jilg W, Plentz A, et al. Kinetics of the immune response after primary and booster immunization against tick-borne encephalitis (TBE) in adults using the rapid immunization schedule. *Vaccine* 2003;21(32):4655–60.
86. Zent O, Plentz A, Schwarz TF, et al. TBE booster immunization according to the rapid immunization schedule: are 3-year booster intervals really necessary? *Vaccine* 2004;23(3):312–5.
87. Zent O, Schwarz TF, Plentz A, et al. TBE booster immunization in adults — first experience with a new tick-borne encephalitis (TBE) vaccine, free of protein-derived stabilizer. *Int J Med Microbiol* 2004;293(suppl 37):134–8.
88. Beran J, Doua P, Gniel D, et al. Long-term immunity after vaccination against tick-borne encephalitis with Encepur® using the rapid vaccination schedule. *Int J Med Microbiol* 2004;293(suppl 37):130–3.
89. Zent O, Hennig R. Post-marketing surveillance of immediate allergic reactions: polygeline-based versus polygeline-free pediatric TBE vaccine. *Vaccine* 2004;23(5):579–84.
90. Schöndorf I, Beran J, Cizkova D, et al. Tick-borne encephalitis (TBE) vaccination: applying the most suitable vaccination schedule. *Vaccine* 2007;25(8):1470–5.
91. Schöndorf I, Ternak G. Tick-borne encephalitis (TBE) vaccination in children: advantage of the rapid immunization schedule (i.e., days 0, 7, 21). *Hum Vaccin* 2007;3(2):42–7.
92. Schöndorf I, Schönfeld C, Nicolay U, et al. Response to tick-borne encephalitis (TBE) booster vaccination after prolonged time intervals to primary immunization with the rapid schedule. *Int J Med Microbiol* 2006;296(suppl 1):208–12.
93. Grzeszczuk A, Sokolewicz-Bobrowska E, Prokopowicz D. Adverse reactions to tick-borne encephalitis vaccine: FSME-Immun. *Infection* 1998;26(6):385–8.
94. Eder G, Kollaritsch H. Antigen dependent adverse reactions and seroconversion of a tick-borne encephalitis vaccine in children. *Vaccine* 2003;21(25-26):3575–83.
95. Pavlova B, Loew-Baselli A, Fritsch S, et al. Tolerability of modified tick-borne encephalitis vaccine FSME-IMMUN “NEW” in children: results of post-marketing surveillance. *Vaccine* 2003;21(7-8):742–5.
96. Pöllabauer EM, Fritsch S, Pavlova BG, et al. Clinical evaluation to determine the appropriate paediatric formulation of a tick-borne encephalitis vaccine. *Vaccine* 2010;28(29):4558–65.
97. Vene S, Haglund M, Lundkvist A, et al. Study of the serological response after vaccination against tick-borne encephalitis in Sweden. *Vaccine* 2007;25(2):366–72.
98. Weinberger B, Keller M, Fischer K-H, et al. Decreased antibody titers and booster responses in tick-borne encephalitis vaccinees aged 50-90 years. *Vaccine* 2010;28(20):3511–5.
99. Baldovin T, Mel R, Bertoncello C, et al. Persistence of immunity to tick-borne encephalitis after vaccination and natural infection. *J Med Virol* 2012;84(8):1274–8.
100. Demicheli V, Debalini MG, Rivetti A, et al. Vaccines for preventing tick-borne encephalitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD000977.

Lisa 1. Lähteülesanne

TTH raporti 2013 lähteülesanne

Puukentsefaliidivastase vaktsineerimise kulutõhusus

Eesmärk

Hinnata puukentsefaliidivastase vaktsineerimise mõju rahva tervisele ja sellega seotud tervishoiukulusid.

Taust

Puukentsefaliidi põhjustajaks on flaviviirus, mis on endeemiline *Ixodes*-puukidega edasikantav viiruszoonoos. Puukentsefaliidi endeemilisteks piirkondadeks on Kesk-Euroopa (Austria, Saksamaa, Tšehhi ja Poola) ning Balkani ja Balti riigid.

Enamasti haigestub inimene nakatunud puugi hammustuse tagajärjel, kuid viirus levib ka infitseeritud lehma- või kitsepiima joomisel. Haiguse kulg on sageli kahefaasiline: esimeses faasis esinevad gripisarnased sümptomid, teises faasis kujuneb erineva raskusastmega meningiit või meningoentsefaliit. Enamus haigetest paraneb – hinnanguliselt on suurem osa puukentsefaliidi tagajärjel 0–1,4%. Jääknähtede esineb 26–46% kesknärvisüsteemi haaratusega haigust põdenud patsientidest, jääknähtudeks võivad olla tasakaalu- ja koordineerimishäired, jäsemete halvatused, peavalu, keskendumis- ja mäluhäired jt. On üldiselt arvatud, et lapsed põevad puukentsefaliiti kergemalt ja vanemaealised patsiendid raskemalt, kuid rasket haiguskulgu võib esineda igas vanuses. Haigus inimeselt inimesele ei levi, seega haige teistele nakkusohtlik ei ole.

Teema olulisus

Viimastel aastatel on Euroopa kõrgeimad puukentsefaliidi haigestumusmäärad esinenud Eestis ja Sloveenias. Eestis registreeriti aastatel 2007.–2011. a vastavalt 10, 7, 13, 15 ja 19 haigusjuhtu 100 000 elaniku kohta. Eestis ei ole puukentsefaliidivastane vaktsineerimine riiklikult korraldatud ega rahastatud. Tööandjad on kohustatud nendel tööaladel, kus on nakatumise oht, korraldama ja rahastama töötajate vaktsineerimise. Aasta jooksul vaktsineeritakse Eestis puukentsefaliidi vastu 12 000 – 18 000 inimest.

Tehnoloogiad

Euroopas enim kasutatav vaktsiin (FSME-Immun®, Baxter, Austria) on kõrge puhtusastmega inaktiveeritud PEV antigeeni konservandivaba suspensioon. Puukentsefaliidi vastane vaktsineerimine koosneb kolmest vaktsiinidoosist (0, 1–3 ja 9–12 kuud), revaktsineerimine on Eesti epidemioloogilist olukorda arvestades soovitatud iga 3–5 aasta järel. Täielikult immuniseeritute hulgas on puukentsefaliiti haigestumine äärmiselt haruldane.

Sihtrühm

Kaalumisel on Eesti rahvastiku täielik või osaline vaktsineerimine, mistõttu kulu- tõhusust tuleb hinnata kogu elanikkonna seas ning eraldi lastel kuni 18. eluaas- tani ja üle 50-aastastel elanikel.

Uurimisküsimused ja lahendused

1. Puukentsefaliidist tingitud haiguskoormus Eestis – raskete tüsistuste esine- mine erinevates riskirühmades ja suremus tüsistustesse.

Lahendus: teaduskirjanduse ülevaade ning Kesk-Euroopa riikide ja Euroopa CDC viimase 10 aasta epidemioloogilised andmed puukentsefaliidiga seotud surmajuh- tude, jääknähtude ja haiglaravi vajanud haigusjuhtude kohta, nende andmete ekstrapoleerimine Eesti rahvastikule. Terviseameti andmed haigestunute vanuse kohta.

2. Milline on tõendusmaterjal erinevate firmade toodetud vaktsiinide kliini- lise efektiivsuse ja selle erinevuste kohta?

Lahendus: teaduskirjanduse ülevaade, Kesk-Euroopa riikides teostatud jälgimis- uuringud ja Euroopa CDC viimase 10 aasta epidemioloogilised andmed puukent- sefaliidi vaktsiinide kasutamise kohta erinevatel elanike gruppidel ja riskirühma- del – seosed surmajuhude, jääknähtude ja haiglaravi vajanud haigusjuhtudega.

3. Puukentsefaliidi tüsistuste ravi ja vaktsineerimise maksumus

Lahendus: puukentsefaliidi tüsistuste ravi maksumuse hinnang lähtudes Eesti tegelikest ravikuludest. Kuna vaktsineerimise mõju on ajas piiratud, arvestatakse, et elanikke tuleb puukentsefaliidi vastu vaktsineerida iga 3 või 5 aasta järel uuesti, mistõttu ärahoitud tüsistuste ja ravikulude arvestus toimub selle perioodi piires.

4. Milline on vaktsineerimise kulutõhusus võrreldes mittevaktsineerimisega?

Lahendus: teaduskirjanduse otsing kulutõhususe uuringutest ja raportitest, eesmärgiga leida võrreldavad tulemused (ICER QALY kohta). Küsida firmalt Baxter kulutõhususe mudelit.

5. Milline on vaktsineerimise kulutõhusus Eestis ja mis seda mõjutab?

Lahendus: kulutõhususe mudeli koostamine teaduskirjanduse andmete ja Eesti tegelike ravitavade ning ravikulude alusel. Tundlikkuse analüüs, muutes baasstsenaariumi eeldusi ja sisendeid, sh **sihtrühma, osalusprotsenti, vaktsineerimise intervalli ja vaktsiinide maksumust.**

Oodatavad tulemused

1. Puukentsefaliidi tüsistustest tingitud tervisekaotus eluaastates, mida on põhjustanud suremus ja rasketest tüsistustest tingitud elukvaliteedi langus, tervishoiukulutused puukentsefaliidi tüsistuste ravile.
2. Puukentsefaliidivaktsiinide kliiniline efektiivsus jälgimisuuringutes ning vaktsiinide kulutõhusus ehk võime ära hoida surmajuhte, jääknähte ning haiglaravi vajavate tüsistuste teket – kulu ühe ärahoitud surma ja raske tüsistuse kohta.
3. Mõju riigieelarvele erinevate riskirühmade regulaarse vaktsineerimise korral.
4. Erinevate vaktsineerimise stsenaariumite arvatava efektiivsuse ja kulude võrdlus ning ettepanekud puukentsefaliidivastase vaktsineerimise võimaliku käivitamise kohta Eestis.

Lisa 2. Vaktsiinide efektiivsuse ja ohutuse uuringute ülevaade

Täpsustatud otsing vaktsiinide efektiivsuse ja ohutuse uuringute hindamiseks andmebaasis MEDLINE: (“Encephalitis, Tick-Borne”[Mesh]) OR “Encephalitis Viruses, Tick-Borne”[Mesh] OR TBE OR “tickborne encephalitis” AND (vaccine* OR vaccination* OR immunization*) AND (side-effect* OR “adverse effect*” OR safety OR (clinical AND (efficacy OR safety))) OR “clinical effectiveness” OR efficacy). Otsingu märksõnaks andmebaasis CDSR oli „vaccines for tick-borne encephalitis“.

Encepur

Immunogeensus ja ohutus

Zent et al. (2003–2005) [39,40,84–89] annab koondülevaate uue põlvkonna vaktsiini Encepur registreerimiseelsetest immunogeensus- ja ohutuse uuringutest täiskasvanutel ja lastel kiire vaktsineerimisskeemi kasutamisel. Uuringuprogrammi eesmärgiks oli kontrollida, kas uue põlvkonna vaktsiin on kiire vaktsineerimisskeemi kasutamisel vähemalt sama efektiivne kui vanema põlvkonna vaktsiin. Kontrollitud mitmekeskuselise avatud uuringu valimi moodustas ligi 6700 tervet vabatahtlikku.

Serokonversiooni määrad uue põlvkonna vaktsiini grupis olid kõrged: 3 nädalat pärast 3. doosi oli 98% täiskasvanutest, 100% teismelistest ja 99% lastest NT ≥ 10 , kusjuures teismelistel esines serokonversioon juba pärast 2. doosi. Järeldati, et uus vaktsiin on vähemalt sama suure immunogeensususega kui eelnev.

Jätku-uuringus osalevatel täiskasvanutel täheldati AKde tiitri 20% langust 12–18 kuud pärast 3. doosi (1–1,5 aastat vaktsineerimise algusest), samas oli enamikul NT < 10 . 3 aastat pärast 4. doosi olid kõik jätku-uuringu valimi uuritavad seroposiitivsed ja nende keskmine NT tiiter oli kõrge: 18–49-aastastel 149 (95% CI 128–173) ja ≥ 50 -aastastel 71 (95% CI 52–97). Kordusvaktsineerimine 3. aastal tõstis AKde tiitrit veelgi, vanusegrupiti vastavalt 2,8 ja 4 korda.

Ohutusuuringutes raskeid kõrvaltoimeid ei esinenud, palaviku levimus pärast 1. doosi oli 1–2-aastastel 15% ja 3–11-aastastel 5%. Täiskasvanutel esines palaviku $< 1\%$ ja süsteemseid reaktsioone 4–18%-l juhtudest.

Andmed uuritavate selektsiooni kriteeriumite (sh vanus) ja randomiseerimise kohta on ebapiisavad, jätku-uuringud viidi läbi kontrollimata ja avatud meetodil. Kaasatud olid eelnevalt seropositiivsed isikud.

Schöndorf'i *et al.* (2007) [90,91] uuringu eesmärgiks oli hinnata Enceपुरi efektiivsust ja ohutust eri vaktsineerimisskeemide kasutamisel täiskasvanutel ja lastel. Randomiseeritud kontrollitud uuringu valimi moodustas 398 täiskasvanut ja vähemalt 12-aastast teismelist ning 294 last vanuses 1–11-aastast. Võrreldi AKde tiitri tõusu aasta jooksul kiire ja tava skeemi kasutamisel, lisati ka modifitseeritud (0, 21, 300 päeva) ja kiirendatud (0, 14, 300) tava skeemid.

Tulemused näitasid Enceपुरi immunogeensust nii kiire kui ka tava skeemiga vaktsineerimisel: 42. päevaks oli seropositiivsuse saavutanud vastavalt 92% ja 95% täiskasvanutest. 300. päeval esines serokonversioon vastavalt 74% ja 71% uuritavatest. Modifitseeritud ja kiirendatud skeemi alusel vaktsineeritud olid serokonversiooni määrad madalamad.

97–100% kiire-, tava- ja modifitseeritud skeemi alusel vaktsineeritud lastest saavutasid juba 42. päevaks NT taseme ≥ 10 . Ka lastel ilmnes enne kordusvaktsineerimist mõõdukas serokonversiooni määra langus, enam esines seda 6–11-aastastel, v.a kiire skeemi grupis. Kordusvaktsineerimise järel tõusis serokonversiooni määr 100%-ni kõigis gruppides.

Täiskasvanutel oli kõigis uuringugruppides 42. päevaks NT ≥ 10 . Aasta jooksul AKde tiiter küll langes, kuid ületas ka enne 3. doosi kõigis gruppides siiski kaitsva taseme. Kordusvaktsineerimise järel tõusis gruppide keskmine NT tiiter keskmiselt 40 korda, kusjuures numbrilisi väärtusi ei kirjeldatud. AKde tiitri tõus oli lastel suurem kui täiskasvanutel.

Kõrvaltoimete osas gruppide vahel erinevusi ei leitud, reaktsioonid olid üldiselt kerged ja mööduvad. Lokaalset valulikkust esines 6–9%, müalgia 2–4%, lokaalset turset ja erüteemi kuni 2%, peavalu 1–2% uuritavatest. 10–15% < 2 a lastest esines palavik ≥ 38 °C, üksikutel väikelastel transitoorset erutust ja unehäireid. Uuringu jooksul raporteeriti 25 tõsist kõrvaltoimet, mis uurijate sõnul ei olnud vaktsiiniga seotud.

Tegemist oli avatud uuringuga. Andmete analüüs tehti protokollijärgse analüüsi baasil ja mitte vastavalt ravikavatsustele. Kordusvaktsineerimise järgseid serokonversiooni määrasid ei kirjeldatud.

Schöndorf *et al.* (2006) [92] testisid Enceपुरi immunogeensust täiskasvanutel kiire vaktsineerimisskeemi rikkumisel. Valimi moodustas 178 uuritavat, kes olid esmaselt vaktsineeritud kiire skeemi alusel, kuid ei olnud saanud 4. doosi vastavalt kinnitatud skeemile. Läbilõikeuuringus mõõdeti AKde tiitrit keskmiselt 4,7 (2–11) aastat pärast esmast vaktsineerimist. Tulemused kinnitasid vaktsiini suurt immunogeensust doosidevahelise intervalli pikenemisel kõikides vanusegruppides: 96% uuritavatest oli enne kordusvaktsineerimist $NT \geq 10$. Kordusvaktsineerimine tõstis NT taset keskmiselt 11 korda, enam lühema ja vähem pikema vaktsineerimisintervalli korral, kusjuures NT tõus vanematel uuritavatel oli võrreldav noorematega. Kõrvaltoimed olid enamasti lokaalsed (valulikkus 8%, turse 3%), süsteemsetest reaktsioonidest esines peavalu ja halba enesetunnet 5%.

Wittermann'i *et al.* (2009) [54] uuringu eesmärgiks oli võrrelda vaktsiinide Encepur ja FSME-Immun pediaatrilise doosi immunogeensust ja ohutust. Tegemist oli IV faasi randomiseeritud kontrollitud üksikpimendatud (uuritav) mitmekeskuselise uuringuga, mille valimi moodustas 334 last vanuses 1–10 aastat. Uuritavaid vaktsineeriti ühega kahest vaktsiinist tava- ja kiirendatud skeemi (0, 14, 300) alusel. Kuna sekundaarseks eesmärgiks oli hinnata FSME-Immuniga alustatud immuniseerimise jätkamise efektiivsust Encepuriga, kasutati kõigil uuritavatel 3. doosiks vaktsiini Encepur. Testiti eraldi K23 ja Neudörfli viirustüvede vastaseid antikehi.

Tavaskeemi korral saadi Enceपुरi uuringugrupis kõrgemad serokonversiooni määrad kui FSME-Immun grupis. Enceपुरi ja FSME-Immun gruppides olid serokonversiooni määrad pärast 2. ja enne 3. doosi vastavalt 95% ja 81% (erinevus statistiliselt ebaoluline) ja 100% ja 38%. Ka AKde keskmised tiitrid saadi Enceपुरi grupis kõrgemad. Pärast 3. doosi tõusid serokonversiooni määrad mõlemas grupis oluliselt, Enceपुरi grupis 100%-ni ja FSME-Immun grupis 99%-ni. Kiirendatud skeemi puhul saadi mõlema vaktsiini puhul veidi madalamad serokonversiooni määrad.

Mõlemad vaktsiinid olid hästi talutavad, vaktsiinist tingitud tõsiseid kõrvaltoimeid ei esinenud. Autorid järeldasid, et Encepur on lastel tavaskeemi järgi vaktsineerimisel oluliselt immunogeensem kui FSME-Immun ning sobib immuniseerimise jätkamiseks neile, kellel on vaktsineerimist alustatud FSME-Immuniga. Mõlemad vaktsiinid olid hästi talutavad ja võrreldava ohutusprofiiliga.

Arvestama peab, et Enceपुरi suurem immunogeensus ilmnes ainult K-23 tüve AKde tiitri suhtes, Neudörfli tüve immunogeensuse andmeid ei avaldatud. Kuigi uuringus osalejatel määrati AKde baastase, ei avaldatud vastavaid andmeid, samu-

ti puuduvad andmed teiste flaviviirusinfektsioonide või vastavate vaktsineerimiste anamneesi kohta, mistõttu ei ole selge, kas uuringugrupid olid võrreldavad.

Seropersistents

Rendi-Wagner'i *et al.* (2004) [55,56] uuringu eesmärgiks oli hinnata immuunvastust täiskasvanutel pärast kordusvaktsineerimist, arvestades vanust, vaktsineerimise anamneesi ja vaktsineerimiseelse perioodi kestust, ja hinnata kordusvaktsineerimise ohutust. Sekundaarseks eesmärgiks oli hinnata Encephalitis immunogeneensust ja ohutust eelnevalt FSME-Immuniga vaktsineeritud.

Tegemist oli IV faasi läbilõikelise uuringuga, mille valimi moodustas 430 tervet vabatahtlikku vanuses 18–84, kellel viimasest vaktsineerimisest oli möödas keskmiselt 6,6 (SD = 2,7) aastat (noorematel) ja 5,6 (SD = 2,9) aastat (vanematel). Kõik uuritavad olid eelnevalt vaktsineeritud FSME-Immuniga. Uuringusse ei kaasatud PE infektsiooni põdenuid ja teiste flaviviiruste vastu vaktsineeritud. Tulemusi hinnati eraldi kahes vanusegrupis, 18–49-aastased ja ≥ 50 -aastased, arvestades vaktsineerimistevahelise perioodi pikkust (3–8 aastat).

Seropositiivsuse tavadeфинitsioonile (NT ≥ 10) vastanute osakaalu ei kirjeldatud. AKde keskmine tiiter enne kordusvaktsineerimist näitas kaitsvat immuunsust kõigis vanusegruppides: noorematel oli NT = 144 ja vanematel NT = 44. AKde tasemel oli seos vaktsineerimisanamneesiga: eelnevalt ainult esmasvaktsineeritud (3 doosi) tiiter oli madalam kui üle 3 doosi saanud tiiter. Järeldati, et AKd püsivad kauem kui 3 aastat ja on kõrgema tiitriga eelnevalt kordusvaktsineeritud.

Samas leiti, et 1% 18–49-aastastest ja 6% ≥ 50 -aastastest uuritavatest esines negatiivne ELISA ja piiripealne NT väärtus. Tegemist oli vanemaealiste uuritavatega, kellest suurel osal oli teostatud ainult esmasvaktsineerimine. Pärast kordusvaktsineerimist tõusis NT tiiter statistiliselt oluliselt mõlemas vanusegrupis, noorematel 332, vanematel 142. Järeldati, et kui kordusvaktsineerimisest on möödas kuni 8 aastat, piisab immuunvastuse stimuleerimiseks ühest kordusdoosist. Kordusvaktsineerimise järgse AKde tiitri edasisel jälgimisel 3 aasta jooksul leiti seos vaktsineerimisanamneesiga: uuritavatel, kes olid eelnevalt saanud ainult esmasvaktsineerimise, langes NT kuni 15% aastas, uuritavatel, keda oli eelnevalt kordusvaktsineeritud, statistiliselt olulist langust ei leitud. Encephalitis immunogeneensus vaktsiinide asendamisel leidis kinnitust.

Tõsiseid kõrvaltoimeid ei esinenud. Kõrvaltoimete koguriski välja ei toodud. Süstekoha valulikkust esines 28%, punetust ja turset vastavalt 13% ja 14% juhtudest. Süsteemseid reaktsioone esines kuni 20% uuritavatest. Palavik registreeriti 1 juhul.

Uuringu, mida kajastavad allikad **Rendi-Wagner et al.** (2007) [58] ja (2008) [59], **Paulke-Korinek et al.** (2009) [60] ja (2013) [61] eesmärgiks oli hinnata kaitsva immuunsuse püsimist täiskasvanutel kuni 10 aasta jooksul pärast tõhustusdoosi Encepuriga. Tegemist on jätku-uuringuga: valimist ($n = 430$) kaasati uuringusse 296 uuritavat, kellest 10-aastase uuringu lõpetas 183. Uuritavatel mõõdeti AKde tiitrit võimalusel kord aastas, tulemustes kajastati kõiki uuritavaid, kellel oli AKde tiitrit määratud vähemalt korra.

Uuringutulemused kinnitavad Encepuri suurt immunogeensust täiskasvanutel kordusvaktsineerimise järgselt kuni 6 aasta jooksul: kaitsva immuunsusega ($NT \geq 10$) uuritavate osakaal sellel perioodil oli 94–100%. Uuringus näidati, et tõhustusdoos tõstab AKde taset 2–3 korda, misjärel see langeb 2 aasta jooksul endisele tasemele (keskmine langus 68% 2 aasta jooksul) ja püsib seejärel stabiilsena, keskmise langusega 5% aastas. Edaspidi langus kiireneb: 8 aasta jooksul oli seroprotektsiooni määr langenud 87%-ni ja 10 aasta jooksul 77%-ni. Tulemustest jäeti välja uuritavad, kes said uuringu perioodil vaktsiini lisadoose (nt AKde madala taseme tõttu), põdesid PE või kellel oli immuunsust mõjutav haigusseisund.

Vanemate uuritavate osakaal uuringus oli 38%, mis on suurem kui eelnevates uuringutes. > 50-aastastel langes kaitsev immuunsus kiiremini: 6. aastal oli seroprotektsiooni määr 86% ja 10. aastal 66%. Peale selle oli selles vanusegrupis AKde keskmine tiiter statistiliselt oluliselt madalam.

Madala AKde tiitriga ($NT = 2-10$) uuritavate osakaal oli uuringu kestel 5%. Selle grupi keskmine vanus oli suure immuunsusega grupist 10 aastat kõrgem (statistiliselt oluline erinevus), samas ei leitud erinevusi ajas viimasest tõhustusdoosist ega annuste arvust. Selles grupis võrreldi immuunvastust uuritavatel, keda revaktsineeriti juba 2. aastal madala AKde taseme tõttu ($n = 14$), grupiga, keda revaktsineeriti 10. aastal ($n = 20$). Leiti, et hiljem revaktsineeritud on pärast tõhustusdoosi AKde tiiter oluliselt kõrgem. Uurijate arvates oli tegemist kahe eraldiseisva grupiga. Esiteks on olemas grupp inimesi (3%), kes reageerivad immuniseerimisele nõrgalt (ingl *low-responders*), sõltumata vanusest ja saadud dooside arvust. Teiseks, kiire AKde tiitri tõus madala AKde tiitriga uuritavatel kuni 10 aastat pärast viimast vaktsineerimist näitab pikaajalist immuunmälu sõltumata AKde tiitrist ja vanusest.

Tegemist oli läbilõikelise jätku-uuringuga, mille valim erines esmasest uuringuvalimist eeskätt madalama immuunsusega uuritavate osas, määrati ainult K-23 alltüve AKsid. Välja jäeti uuritavad, kes said uuringu perioodil vaktsiini lisadoose (nt AKde madala taseme tõttu), põdesid puukentsefaliiti või kellel oli immuunsust mõjutav haigusseisund.

Plentz'i *et al.* (2009) [65] uuringu eesmärgiks oli hinnata seroprotektsiooni püsivust kiire vaktsineerimisskeemiga (Encepur) vaktsineeritud täiskasvanutel 5 aasta jooksul pärast 4. doosi. Valimi moodustas 222 tervet täiskasvanut keskmise vanusega 38 (24–56) aastat, kes olid osalenud eelnevalt kirjeldatud uue põlvkonna Encepuri registreerimiseelses kiire vaktsineerimisskeemi uurimisprogrammis (**Zent** *et al.* (2003–2005) [39,40,84–89]).

Uuringu tulemused näitasid kiire vaktsineerimisskeemi järgset kaitsva immuunsuse püsivust 5 aasta jooksul. Pikaajaline seroprotektsioon ($NT \geq 10$) esines 3. ja 5. aastal vastavalt 99% (95% CI 96–100%) ja 99% (95% CI 97–100%), ELISA testi tulemusel 97% (95% CI 94–99) ja 97% (95% CI 93–99%) uuritavatest. AKde keskmine tase langes esimese 3 aasta jooksul, kuid püsis seejärel stabiilsena. Leidis kinnitust ka asjaolu, et AKde kineetika (keskmise taseme muutus ajas) oli eelnevalt seropositiivsetel uuritavatel võrreldav seronegatiivsete uuritavatega. Selle põhjal järeldati, et vaktsineerimisel saavutatud pikaajaline immuunsus on võrreldav loomulikult teel (nakatumisel) omandatud immuunsusega.

Tegemist oli läbilõikeuuringuga, kaasati eelnevalt seropositiivsed uuritavad, vanus tõhustusdoosi ajal oli kõigil uuritavatel ≤ 51 aastat. Valim erines esmase uuringu valimist.

Wittermann'i *et al.* (2009) [66] uuringu eesmärgiks oli hinnata seroprotektsiooni püsivust lastel pärast kiirskeemiga vaktsineerimist (Encepur) ning leida optimaalne kordusvaktsineerimiste intervall. Tegemist on pediaatrilise doosi immunogeenuse ja ohutuse uuringu [84] jätku-uuringuga, mille valimi moodustas 335 last keskmise vanusega 6 (2–11) aastat (esmasvaktsineerimise ajal). Enne esmasvaktsineerimise 4. doosi esines seropositiivsus ($NT \geq 10$) 99% ning selle järgselt 100% lastest.

Uuringutulemused näitasid kiirskeemi järgset kaitsva immuunsuse püsivust lastel: 3 ja 5 aasta pärast olid seropositiivsuse määrad (NT) vastavalt 99% ja 100%. Analoogete täiskasvanutega langes ka laste AKde keskmine tiiter 3 aasta jooksul, kuid see jäi oluliselt kõrgemaks eelnevast tasemest. Edaspidi püsis lastel AKde tiiter stabiilne Tegemist oli läbilõikelise uuringuga. Esmase uuringu valimi moodustas

3559 last, nendest kutsuti siin analüüsitavasse uuringusse 335 last (9%), selektsiooni põhimõtteid ei olnud kirjeldatud.

Beran'i et al. (2014) [83] uuringu eesmärgiks oli hinnata 1. tõhustusdoosi järgset seropersistenti määra täiskasvanutel 5 aasta jooksul. Uuritavaid oli esmasvaktsineeritud erinevate skeemide alusel (tava- ja kiire skeem, kiirendatud ja modifitseeritud tava skeem). Uuringu valimi moodustas 323 tervet vabatahtlikku vanuses 15–60 aastat.

Kõigi skeemide alusel esmasvaktsineeritud oli 5 aastat pärast 1. tõhustusdoosi kõrge serokonversiooni määr ($NT \geq 10$ oli 94–100% uuritavatest). Uurijad järeldasid, et võib kaaluda esmasvaktsineerimise ja 1. tõhustusdoosi vahelise intervalli pikendamist 5 aastani.

Kõrvatoimete esinemissagedus oli märkimisväärselt suur: küsitluse järgi esines kõrvaltoimeid 64% uuritavatest, sh lokaalseid (enamasti valulikkus süstekohal) 56% ja süsteemseid (müalgia, peavalu) 30% uuritavatest.

Tegemist oli täielikult avatud uuringuga, mis võis põhjustada mõõtmisnihet. Samuti ei olnud uuringugruppi kaasatud > 60-aastaseid isikuid. Seetõttu on tulemuste üldistatavus üldrahvastikule on piiratud.

Ticovac/FSME-Immun

Immunogeensus ja ohutus

Grzeszczuk'i et al. (1998) [93] uuringu eesmärgiks oli hinnata vanema põlvkonna vaktsiini FSME-Immun ohutusprofili tavakorras vaktsineeritud. Tegemist oli läbilõikeuuringuga. Valimi moodustas 2570 vaktsineeritud isikut, kellest täitis küsimustiku kõrvaltoimete kohta 2135 isikut pärast 1. doosi ning 1183 isikut pärast 2. doosi (väljalangevus 54%). Uuritavate vanuselist jaotust ei ole kirjeldatud. Uuritavate alagrupil ($n = 690$) hinnati kõrvaltoimete esinemissagedust sõltuvalt vanusest, AKde baastasemest ja puugihammustuste esinemissagedusest. Alagrupi selektsioonikriteeriume ja uuringu kestust ei olnud kirjeldatud.

Tõsiseid kõrvaltoimeid ei esinenud. Esinenud kõrvaltoimed olid kerged ja mööduvad. Pärast 1. doosi esines kõrvaltoimeid 11,3% ning pärast 2. doosi 1,2% vaktsineeritud, lokaalsete ja süsteemsete nähtude esinemissagedus oli võrreldav. Kahel juhul esines kaelapiirkonna lümfisõlmede suurenemist, ühel juhul ilmnes maku-laarne lööve, ühel juhul vaktsineerimisaegne epileptiline hoog. Kõrvaltoimeid esines sagedamini uuritavatel, kellel ei olnud enne vaktsineerimist esinenud puu-

gihammustusi, kõrvaltoimete esinemine ei sõltunud vanusest ega AKde baastasemest. Uurijad järeldasid, et vaktsiini ohutusprofiil on soodne. Uuringu tulemuste interpreteerimisel peab arvestama olulise selektsiooni-, vastaja- ja mõõtmisnihkega.

Eder'i et al. (2003) [94] uuringu eesmärgiks oli hinnata vaktsiini FSME-Immun kahe doosi (täiskasvanu doos ja sellest poole väiksem doos) immunogeensust ja ohutust lastel, et leida sobiv pediaatriline doos. Randomiseeritud kontrollitud topeltpimendatud uuringu valimi moodustas 595 last vanuses 6 kuud kuni 12 aastat. Gruppe vaktsineeriti eri annustega tava- ja kiirendatud skeemi alusel.

Uuringu tulemused näitasid vaktsiini suurt immunogeensust. Juba pärast teist vaktsiinidoosi esines serokonversioon suuremal osal lastest: vanusegrupis 1–3 aastat oli serokonversiooni määr laste doosiga 88% ja täiskasvanute doosiga 94%, vanusegrupis 4–12 aastat vastavalt 95% ja 100%.

Vanusegrupis 6 kuud kuni aasta olid serokonversiooni määrad oluliselt madalamad, vastavalt 58% ja 70%. Selgus, et mida noorem on laps, seda kõrgem on tema AKde baastase ja seda väiksem on serokonversiooni tõenäosus (vanuse ja AKde tiitri vaheline korrelatsioon $r = 0,9$). Imikute emade AKde tiitri määramisel selgus, et enamik neist oli vaktsineeritud vastavalt kehtivatele juhisteile ja neil oli kaitsev AKde tase. Vaid 58% imikutest, kelle emadel oli kaitsev tase, esines pärast 2. doosi serokonversioon ($n = 134$), seevastu esines serokonversioon 92% lastest, kelle emadel oli madalam AKde tase ($n = 25$) ($p < 0,01$). Järeldati, et kaasasündinud immuunsus pärsib immuunvastuse tekkimist imikutel. Pärast 3. doosi esines serokonversioon kõigil uuritavatel.

Väiksema doosi korral esines süsteemseid kõrvaltoimeid oluliselt vähem kui suurema korral. Näiteks palavikku esines esimese vaktsineerimise järel väiksema doosi korral 13,2% ja suurema doosi korral 28,8%. Tõsiseid kõrvaltoimeid ei esinenud. Parema ohutusprofiili ja võrreldava immunogeensuse tõttu soovitasid uurijad lastele poole väiksemat ehk laste doosi.

Väljalangevus uuringust oli väike, samas hinnati AKde tiitrit ainult ELISA meetodil, lisaks ei ole kirjeldatud uuritavate AKde tiitri baastaset, v.a alla aastastel lastel.

Ehrlich et al. (2003) [74] kirjeldas II faasi randomiseeritud kontrollitud topeltpimendatud kliinilist uuringut, mille eesmärgiks oli leida FSME-Immun vaktsiini optimaalne annus täiskasvanutele. Uuringus hinnati eri dooside (0,6 µg, 1,2 µg ja

2,4 µg) immunogeensust ja ohutust kolme esmasvaksineerimise doosi manustamise järel. Valimi moodustas 405 tervet vabatahtlikku vanuses 16–65 aastat.

Vaktsiini doosid 1,2 µg ja 2,4 µg andsid tulemuseks suure immunogeensuse: pärast 2. doosi esines serokonversioon vastavalt 96% ja 97% uuritavatest, pärast 3. doosi 99% (ELISA) / 93% (NT) ja 100% (ELISA) / 97% (NT) uuritutest. Erinevus kahe doosi vahel seisnes eeskätt AKde tasemes, mis pärast 2. doosi oli 2,4 µg grupis statistiliselt oluliselt kõrgem (631 vs. 466 VIE Ü/ml) ja püsis kõrgemana ka pärast 3. doosi (1503 vs. 1268 VIE Ü/ml).

Tõsiseid kõrvaltoimeid vaksineeritutel ei esinenud. Kõrvaltoimed olid enamasti kerged ja doosist sõltumatud, süsteemseid reaktsioone esines 2,4 µg grupis pärast 1. doosi 22% ja pärast 2. doosi 14%, lokaalseid reaktsioone esines vastavalt 33% ja 21%. Palavikku esines pärast 1. vaksineerimist < 1% juhtudest. Leiti, et vaktsiini optimaalne doos täiskasvanule on 2,4 µg, mis on parema immunogeensusega ja võrreldava ohutusprofiiliga.

Serokonversiooni baasmäära ei hinnatud. Üle 65-aastaseid uuringusse ei kaasatud. Uuringust väljalangevus oli 8%.

Pavlova et al. (2003) [95] uuringu eesmärgiks oli hinnata vaktsiini FSME-Immun ohutust lastel. Tegemist oli turustamisjärgse läbilõikeuuringuga, mille viisid läbi 110 Austria tervisekeskuses praktiseerivat pediaatrit ja perearsti, kes hindasid kehatemperatuuri tõusu esinemissagedust vaktsiini tavakasutusel esmase doosi manustamise järel (nn seireuuring). Valimi moodustas 1899 last vanuses 6 kuud kuni 12 aastat. Kuna kehatemperatuuri tõus oli sagedaseks kõrvaltoimeks just väikelastel, moodustasid valimi suurema osa (63%) lapsed vanuses 1–3 aastat. Uuringusse ei kaasatud lapsi vanuses 13–15 aastat, teiste kõrvaltoimete esinemissagedust ei hinnatud.

Palavik esines 20% lastest. Sagedamini esines palavikku 1–3-aastastel lastel. Registreeriti 1 febriilse krambi juht lapsel, kellel oli kaasuv infektsioonhaigus. Enam esines palavikku veebruaris ja märtsis, eelkõige seoses kaasuvate hooajaliste nakkushaigustega. Eeldati, et rektaalselt mõõdetud temperatuur on keskmiselt 1,4 °C kõrgem kui teistel meetoditel mõõdetud temperatuur, mistõttu 20% palaviku esinemissagedust hinnati kui halvimat stsenaariumi. Uurijad leidsid, et palaviku esinemissagedus ei erinenud oluliselt üldrahvastikust ning et vaktsiin on laste esmasvaksineerimiseks ohutu. Uuringu tulemuste interpreteerimisel peab arvestama selektsiooni-, mõõtmis- ja vastajanihkega.

Loew-Baselli et al. (2006) [57] uuringu eesmärgiks oli hinnata vaktsiini FSME-Immun ohutust täiskasvanutel ja võrrelda seda vaktsiiniga Encepur. Tegemist oli prospektiivse randomiseeritud üksikpimendatud (uuritavad) mitmekeskuselise III faasi uuringuga, mille valimi moodustas 3966 16–65-aastast tervet vabatahtlikku. Uuringus hinnati kahe esimese doosi kõrvaltoimete levimust ja raskust. 3. vaktsineerimine tehti mõlemas grupis (n = 3705) ühe vaktsiiniga (FSME-Immun) 6 kuu möödumisel 1. doosist eesmärgiga hinnata selle ohutust Encepuriga alustatud kuuri jätkamisel, lisaks hinnati allvalimil (n = 564) 3. doosi immunogeensust.

Raskeid kõrvaltoimeid ei esinenud. Palavikku esines 1. doosi järel FSME-Immuni grupis 1%-l ja võrdlusgrupis 6%-l osalenutest ja teise doosi järel < 1%. Kõrvaltoimeid esines pärast 1. doosi FSME-Immuni grupis vähem kui võrdlusgrupis. Lokaalseid kõrvaltoimeid oli vastavalt 36% ja 45%, süsteemseid kõrvaltoimeid 14% ja 31%. 3. doosi puhul saadi FSME-Immuni ja Encepuri gruppides võrreldavad tulemused: süsteemseid kõrvaltoimeid 10% ja 13%, lokaalseid 30% ja 31%. Lisaks hinnati allvalimil (n = 564) FSME-Immuni immunogeensust 3. doosi järel. Sero-konversiooni määrad ja AKde keskmised tasemed enne ja pärast 3. doosi olid mõlemas grupis kõrged.

Uuring oli avatud, palaviku esinemissagedust hinnati esmase protokollijärgse analüüsi alusel, teisi kõrvaltoimeid vastavalt ravikavatsusele. Immunogeensuse hindamise allvalimi selektsiooni kriteeriume ei olnud kirjeldatud, serokonversiooni määrasid ei olnud arvuliselt ära toodud. Puuduvad andmed ka uuritavate AKde baastaseme kohta, teiste flaviviirusinfektsioonide või vastavate vaktsineerimiste anamneesi kohta. Peale selle selgus uuringu käigus osa uuritavate eelnev seropositiivsus. Uuringusse ei kaasatud > 65-aastaseid isikuid ja osalejate seas domineerisid 16–25-aastased, üldiselt kõrgema immuunvastusega noored. Immunogeensuse hindamiseks ei kasutatud K-23 tüve antigeene.

Pöllabauer'i et al. (2010) [62] uuringu eesmärgiks oli hinnata vaktsiini FSME-Immun esimese kahe doosi immunogeensust ja ohutust lastel võrreldes vaktsiiniga Encepur. Tegemist on randomiseeritud kontrollitud üksikpimendatud (uuritavad) mitmekeskuselise III faasi kliiniline uuringuga, mille valimi moodustas 303 1–11-aastast last. Mõlema viirustüve spetsiifiliste AKde taset hinnati teise doosi järel.

FSME-Immuni grupis esines seropositiivsus mõlemale vaktsiini tüvele kõigil uuritavatel, Encepuri grupis Neudörfli tüvele 98% ja K-23 tüvele 97% osalejatel. AKde tase ületas kaitsvat taset mõlemas uuringugrupis, samas oli see FSME-Immuni grupis statistiliselt oluliselt kõrgem kui Encepuri grupis (NT test, 237 vs. 118).

Mõlemad vaktsiinid olid hästi talutavad, kõrvaltoimed olid kerged või keskmise raskusega. Palavikku esines 2–5% lastest, enam 1–2-aastaste hulgas (18%). Teiste süsteemsete reaktsioonide esinemissagedused olid väiksed ja gruppides sarnased (6–12% peale 1. doosi, 4–8% peale 2. doosi). Lokaalseid reaktsioone esines enam 7–11-aastaste hulgas. FSME-Immuni grupis oli neid oluliselt vähem kui Enceपुरi grupis: pärast 1. doosi vastavalt 22% ja 49%, pärast 2. doosi 10% ja 51%. Uurijad järeldasid, et mõlemad pediaatrilised vaktsiinid on suure immunogeensusega, ohutud ja hea ristkaitsvusega, kusjuures FSME-Immun annab kõrgema AKde tiitri pärast 2. doosi ja selle ohutusprofiil on soodsam. Tegemist oli üksikpimendatud uuringuga, andmed AKde baastaseme kohta puuduvad.

Pöllabauer⁷ *et al.* (2010) [96] uuringu eesmärgiks on hinnata vaktsiini FSME-Immun immunogeensust ja ohutust lastel. Artikkel koondab pediaatrilise vaktsiiniga FSME-Immun teostatud kahe randomiseeritud kontrollitud topeltpimendatud doosileidmise uuringu ning avatud ohutuse uuringu tulemused lastel ja teismelistel vanuses 1–15 aastat (n = 3697).

Doosileidmise uuringutes võrreldi annuste 0,3 µg, 0,6 µg ja 1,2 µg immunogeensust esmasvaktsineerimisel. Optimaalseks doosiks loeti 1,2 µg, mis andis serokonversiooni määraks kõikide vanusegruppide lõikes pärast 2. doosi 96%, pärast 3. doosi 99% (NT) ja 100% (ELISA). 12–15-aastaste allgrupis andis vaktsineerimine 1,2 µg doosiga serokonversiooni määraks pärast 2. doosi 97%.

1,2 µg doos oli hästi talutav, tõsiseid kõrvaltoimeid ei esinenud, palavikku esines enam 1–5-aastastel (16% peale 1. doosi, 13% pärast 2. doosi ja 11% pärast 3. doosi), vanematel lastel statistiliselt oluliselt vähem. Vaktsiin oli hästi talutav, süstekoha hellust ja valulikkust esines 29% ja peavalu 11% uuritavatest, 9% lastel vanusegrupis 1–5 aastat esines rahutus.

Puuduvad andmed teiste flaviviirusinfektsioonide või vastavate vaktsineerimiste anamneesi kohta.

Prymula *et al.* (2012) [63] uuringu eesmärk on hinnata vaktsiini FSME-Immun immunogeensust lastel võrreldes vaktsiiniga Encepur. Tegemist oli randomiseeritud kontrollitud üksikpimendatud (uuritavad) III faasi uuringuga, kus hinnati seropositiivsuse püsimist pärast 2. doosi mõlema vaktsiini grupis ning 3. doosi (FSME-Immun kõigil uuritavatel) immunogeensust, ohutust ja Enceपुरi asendatavust FSME-Immuniga. Uuringu valimi moodustas 299 last vanuses 1–11 aastat. Valimi selektsiooni kriteeriume ei kirjeldatud, uurimisgrupid olid võrreldavad.

6 kuud pärast 2. doosi oli seropositiivsuse määr FSME-Immuni grupis 93–95%. Enceपुरi grupis olid määrad madalamad, 63%–91%. Keskmised AKde tiitrid ületasid kõigis gruppides kaitsva immuunsuse taseme, kusjuures olid kõrgemad FSME-Immuni grupis. Seropositiivsus Neudörfli-spetsiifilistele AKdele kujunes 95% FSME-Immuniga vaktsineeritutest ja vaid 63% Enceपुरiga vaktsineeritutest, samas K-23 vastaste AKdele olid seropositiivsuse määrad kõrged mõlemas uurin-gugrupis. 3. vaktsineerimise järel esines seropositiivsus 100% uuritavatel mõlemas grupis kõigis vanusegruppides mõlema viirusetüve AKdele. Raskeid kõrvaltoimeid ei esinenud. Kõrvaltoimete raskus ja esinemissagedus pärast 3. doosi olid gruppi-des sarnased.

Uuringu valim oli liiga väike põhjuslike järelduste tegemiseks ja immunogeensu-se tulemusi saab tõlgendada ainult kirjeldavatena.

Seropersistents

Hainz'i et al. (2005) [69] uuringu eesmärgiks oli hinnata AKde taseme seost va-nusega ja vaktsineerimise intervalliga. Tegemist oli läbilõikeuuringuga, juhuvali-mi moodustas 734 tervet vabatahtlikku vanuses 18–93, keda oli eelnevalt korduvalt vaktsineeritud ning kes olid saanud viimase tõhustusdoosi kuni 4 aastat tagasi. Valimiraamiks oli Austria üldarstide register. Vaktsineerimise anamnees täpsus-tati tervishoiu andmebaasist. Uuring oli rahastatud Baxter AG poolt.

Leiti, et tõhustusdoosijärgsel serokonversioonil on lineaarne korrelatsioon vaktsi-neerimisintervalli ja vanusega. AKde keskmine tase langeb ühtlaselt iga tõhustus-doosi järgse aastaga, olles madalam vanemates vanusegruppides. Madala immuun-vastusega uuritavate osakaal suureneb vanusega, olles < 60-aastaste seas < 2% ja tõustes ≥ 60 -aastaste hulgas pärast viimast doosi 1 aasta jooksul 5%-ni, 1–2 aasta jooksul 16%-ni, 2–3 aasta jooksul 27%-ni ning 3–4 aasta jooksul 30%-ni.

Vene et al. (2007) [97] uuringu eesmärgiks oli hinnata seroprotektsiooni püsivust eelnevalt vaktsineeritud täiskasvanutel. Tegemist oli prospektiivse avatud jälgimi-suuringuga, mille mugavusvalimi moodustas 535 isikut keskmise vanusega 43 (3–82) aastat, kes pöördusid vabatahtlikult üldarstile PE-vastaseks vaktsineerimi-seks aastatel 1989–1992, keda vaktsineeriti regulaarselt FSME-Immuniga ja keda jälgiti kuni 9 aasta jooksul. AKde taset määrati eri ajahetkedel eri meetoditega.

Enne 3. esmasvaktsineerimise doosi esines seroprotektsioon ($NT \geq 5$) 77% ning pärast 3. doosi $\geq 90\%$ uuritavatest. Kolmeaastaste vahedega vaktsineerimisel esi-

nes seropositiivsus enne 4., 5. ja 6. doosi vastavalt 90%, 95% ja 89% uuritavatest. ELISA meetodil olid tasemed üldiselt madalamad.

Tegemist oli mugavusvalimiga, vaktsineerimisanamnees oli erinev, eelnevat AKde taset testiti juhuslikult, regulaarne jälgimine oli lünklik. Seropositiivsust defineeriti kui $NT \geq 5$, mis ei ole võrreldav teiste uuringutega. Tulemuste valiidsus on madal.

Loew-Baselli et al. (2009) [67] uuringu eesmärgiks oli hinnata vaktsiini FSME-Immun immunogeensust ja seropersistenti täiskasvanutel. Tegemist on avatud mittekontrollitud prospektiivse jälgimisuuringuga, mis on eelneva ohutusuuringu [57] jätku-uuring. Eelneva ohutusuuringu immunogeensuse hindamise allvalimi moodustas 347 tervet vabatahtlikku vanuses 18–67 aastat, kelle AKde tiitrit jälgiti 3 aasta jooksul alates esmasvaktsineerimisest ning järgneva tõhustusdoosi järel. Allvalimi selektsiooni kriteeriume ei olnud kirjeldatud.

Uurimistulemused kinnitasid FSME-Immuni suurt immunogeensust ja seropersistenti. 2 ja 3 aastat pärast esmasvaktsineerimist esines seropositiivsus vastavalt 97% ja 95% uuritutest (NT). ELISA testi tulemused olid madalamad, vastavalt 85% ja 89%, kusjuures AKde keskmised tiitrid ületasid kaitsva immuunsuse piiri 3–6 korda. Kui < 50-aastastel oli seroprotektsiooni määr (NT) 3. aastal 97%, siis ≥ 50 -aastastel madalam (87%), ELISA testil vaid 71%. 3. aastal pärast tõhustusdoosi oli seroprotektsiooni määr vanusest ja testist sõltumata 100% ja keskmine AKde tiiter ületas kaitsva immuunsuse piiri ka eakamatel 30-kordselt.

Artiklis puudus uurimismetoodika kirjeldus. Metoodika piirangud on kirjeldatud eelnevas uuringus, vt **Loew-Baselli et al.** (2006) [57]. Väljalangevus jätku-uuringust oli 38%.

Weinberger'i et al. (2010) [98] uuringu eesmärgiks oli võrrelda tõhustusdoosijärgset immuunvastust erinevates vanusegruppides. Tegemist oli läbilõikeuuringuga, mille valimi moodustas 79 tervet vabatahtlikku vanuses 20–87 aastat, keda oli eelnevalt kordusvaktsineeritud ja kellel viimasest tõhustusdoosist oli möödunud 3–7 aastat. Uuritavaid kordusvaktsineeriti FSME-Immuni tõhustusdoosiga ja hinnati AKde tiitri muutusi.

Leiti, et AKde keskmine tiiter oli enne ja pärast kordusvaktsineerimist kõrgem < 50-aastaste grupis, 50–59-aastaste ja ≥ 60 -aastaste grupi keskmine tiiter oli sarnane (NT, ELISA). Uurijad järeldasid, et immuunvastus langeb juba alates 50. eluaastast. Samuti leiti, et AKde tase langeb ajas: ≥ 60 -aastastel, kellel viimasest

vaktsineerimisest oli möödas 3–4 aastat, oli AKde tiiter kõrgem kui nendel, kellel oli möödas 5–7 aastat. Olulise tähelepanekuna märgiti ära, et eakatel ($n = 4$), kellel enne kordusvaktsineerimist ei olnud antikehad määratavad, tekkis pärast tõhususdoosi serokonversioon.

Tegemist on mugavusvalimiga läbilõikelise uuringuga, selektsiooni kriteeriume ei olnud kirjeldatud. Valim oli väike, mistõttu statistiliselt olulisi erinevusi gruppide vahel ei esinenud.

Baldovin'i *et al.* (2012) [99] uuringu eesmärgiks oli võrrelda AKde taset vaktsineeritutel ja haiguse läbipõdenutel erinevates vanusegruppides ning hinnata AKde taseme muutust ajas. Tegemist on juhtkontrolluuringuga, mille juhtude grupi moodustasid 66 haiguse läbipõdenut, kes olid nakatunud puukentsefaliiti 1–14 aastat tagasi, ja kontrollgrupi moodustasid 126 vabatahtlikku, keda oli 3–8 aastat varem esmavaktsineeritud vaktsiiniga Ticovac. Uuritavatel määrati AKde tase ja hinnati selle sõltuvust esmasvaktsineerimisest möödunud ajast, vanusest ja nakatumisest möödunud ajast.

≤ 40 -aastaste grupis püsis seroprotektsiooni määr (ELISA) 100% tasemel kuni 6 aastat peale esmasvaktsineerimist, misjärel see langes 1 aastaga 50%-le; 40–59-aastaste grupis püsis serokonversioon 5 aastat 95–100% tasemel, misjärel see langes 6. aastal kiiresti 60%-ni, ≥ 60 -aastaste grupis langes seroprotektsiooni määr 95%-ni juba kolme aasta pärast, misjärel eksponentsiaalne langus jätkus kuni 20%-ni 6. aastal. Loomulikult teel immuniseeritute seropositiivsuse määr oli 100% ja ei sõltunud vanusest ega nakatumisest möödunud ajast. Järeldati, et nakatumine annab püsiva immuunsuse, esmasvaktsineerimise järgne immuunsus on ajutine ja sõltub vanusest ja vaktsineerimisest möödunud ajast.

Haiguse läbipõdenute grupp moodustati juhuvalimina, kusjuures osalema soostus vaid 65% kutsututest; eelnevalt vaktsineeritute grupp moodustati mugavusvalimina. Ei kasutatud NT testi.

Askling'i *et al.* (2012) [64] uuringu eesmärgiks oli hinnata kordusvaktsineerimise järgse immuunvastuse sõltuvust vaktsineerimisvahelise intervalli pikkusest. Tegemist on läbilõikeuuringuga, mille mugavusvalimi moodustas 313 järjestikust täiskasvanut keskmise vanusega 54 (18–80) aastat, kes pöördusid omal initsiatiivil vaktsineerimiskabinetti kordusdoosiks (FSME-Immun) ja kellel määrati AKde tiiter (NT) enne ja 1–3 kuud pärast tõhususdoosi. Varasemate vaktsineerimiste alusel (mõlemad vaktsiinid) jagati uuritavad gruppidesse eelnevate dooside arvu ja viimasest doosist möödunud ajaperioodi põhjal, milleks oli kuni 10 aastat.

Leiti, et enamikul uuritavatest oli keskmine AKde tiiter enne tõhustusdoosi madal. Kaitsev immuunsus ($NT \geq 10$) esines vaid 24% regulaarselt vaktsineeritud ja 19% pikenenud intervalliga uuritavatel. Seropositiivsuse saavutamist mõjutas peamiselt eelnevate dooside arv ja viimasest doosist möödunud aeg: esmasvaktsineeritud oli tõhustusdoosi eelne $NT \geq 5$ alla 50% uuritavatest, 4 doosi saanud esines $NT \geq 5 > 80\%$ uuritavatest, seda sõltumata viimasest doosist möödunud ajast. Vähe-malt 50-aastaste uuritavate hulgas oli rohkem selliseid, kellel enne kordusvaktsi-neerimist ei olnud AKd määratavad.

Kordusvaktsineerimise järel saavutas seropositiivsuse 96% uuritavatest. Kokku-võttes võib öelda, et sõltumata viimasest doosist möödunud ajast ja varem saadud dooside arvust, annab kordusvaktsineerimine enamikel juhtudel hea immuunvas-tuse.

Vaktsineerimisanamneesi allikat ei kirjeldatud. AKde tiitrit vanusegruppide lõikes ei toodud. Grupid olid liiga väiksed, et näidata statistiliselt olulisi erinevusi sõltu-valt eelmisest doosist möödunud ajast.

Vaktsineerimise kliiniline efektiivsus

Heinz'i *et al.* (2007) [20] ja (2013) [28] uuringu eesmärgiks oli hinnata PE-vastase vaktsineerimise kliinilist efektiivsust tavatingimustes. Lisaks uuriti vaktsineeri-mise hõlmatust Austrias ajaperioodil 2000–2011.

Tegemist oli läbilõikelise uuringuga, kus vaktsineerimise kliinilise efektiivsuse määramiseks hinnati vaktsineeritud ja vaktsineerimata populatsioonide haigestu-musriskide erinevust (ingl *attributable/preventable risk*) üldrahvastikus.

Vaktsineerimise efektiivsust hinnati aastatel 2000–2011 hospitaliseeritud PE juh-tude ja nende vaktsineerimisanamneesi alusel. Haigestunute vaktsineerimisanam-nees põhines dokumenteeritud andmetel (andmebaasid ja haiguslood). Kinnitatud PE juhuna defineeriti neuroinfektsiooni sümptomaatikaga hospitaliseeritud ning laboratoorselt (ELISA) kinnitatud diagnoosiga patsient, andmed põhinesid riikliku seiresüsteemi andmebaasil. Üldrahvastiku vaktsineerimisstaatus hinnati repre-sentatiivse küsitlusuuringu põhjal, mille alusel jagati valim vaktsineerimata, regu-laarselt vaktsineeritud (saanud vähemalt esmasvaktsineerimise 3 doosi, sõltumata kordusvaktsineerimistest), ainult 2 esmasvaktsineerimise doosi saanud ning eba-regulaarselt vaktsineeritud gruppidesse. Demograafilised üldrahvastiku andmed pärinesid riiklikust statistika andmebaasist. Kõigis nimetatud gruppides hinnati haigestumusriski.

Uuringu tulemused kinnitavad PE-vastaste vaktsiinide suurt väliefektiivsust. Regulaarselt vaktsineeritute grupis hinnati vaktsineerimise efektiivsuseks 98,7–99,3%, 2 doosiga vaktsineeritute grupis 98,7–100% ning ebaregulaarselt vaktsineeritute grupis 94,6–96,4%. Vahemiku piirväärtused on hüpoteetilised, kuna arvutamisel on eeldatud, et kõik teadmata vaktsineerimisanamneesiga patsiendid olid kas vaktsineeritud (alumine piirväärtus) või neid ei kaasatud tulemustesse (ülemine piirväärtus). Väliefektiivsus oli suur kõigis vanusegruppides, statistiliselt olulisi erinevusi ei esinenud. Lisaks leiti, et 1. kordusdoosi manustamine 3-aastase intervalli asemel 5-aastase intervalliga (v.a > 60 aastastel) ei vähendanud statistiliselt oluliselt vaktsiini väliefektiivsust. Võrreldes teiste viirusvaktsiinidega hinnati PE-vastaste vaktsiinide väliefektiivsus väga heaks. 2011. aasta tulemused olid mõnevõrra halvemad: efektiivsus oli regulaarselt vaktsineeritute seas 96,3–98,7% ja ebaregulaarselt vaktsineeritute seas statistiliselt oluliselt madalam (91,3–92,5%).

Peale selle kasutati uuringus ökoloogilise uuringu kavandit haigestumuse ja vaktsineerimise hõlmatus e võrdluseks uuringuperioodil. Vaktsineerimise hõlmatus riigis oli 2011. aastaks 85% rahvastikust (saanud vähemalt ühe doosi), regulaarselt vaktsineeritud oli 58% ja ebaregulaarselt vaktsineeritud 20% rahvastikust. Haigestumuse vähenemine ja selle määr olid ajalises korrelatsioonis vaktsineerimise hõlmatus e kasvuga ja kestusega.

Tegemist oli läbilõikelise uuringuga, rahvastiku vaktsineerimisstaatus e andmed saadi küsitluse teel, andmed ekstrapoleeriti üldrahvastikule. Need uuringukavad ei võimalda põhjusliku seose hindamist vaktsineerimise hõlmatus e tõusu ja haigestumuse vähenemise vahel. Uuringu piirkonnas ei levi PEV-Ki ega PEV-Sib, mistõttu ei ole võimalik hinnata lääne vaktsiinide kliinilist efektiivsust nende alltüüpide suhtes.

Vaktsiinide riskaitvus

Leonova et al. (2007) [50] uuringu eesmärgiks oli määrata vaktsiini Encepur immunogeensus PEV-Ki alltüübi tüvede P-69, P-202 ja P-73 suhtes, et hinnata antud vaktsiini kasutamist regioonis, kus Kaug-Ida alltüübi levimus on suur.

Tegemist oli läbilõikeuuringuga, mille mugavusvalimi moodustas 44 tervet seronegatiivset vabatahtlikku vanuses 26–68 aastat, keda oli esmasvaktsineeritud tavaskeemi alusel. AKde tiitrit PEV-Ki alltüübi tüvede P-69, P-202 ja P-73 vastu hinnati enne ja pärast 3. doosi.

AKde keskmine tiiter (NT) vastavate tüvede vastu 3. doosi järgselt oli 28–128 ja AKd esinesid 64–98% vaktsineeritute. Leiti, et Encepuritavaskeem indutseerib immuunvastuse väga virulentse PEV-Ki alltüübi erinevate tüvede suhtes.

Tegemist oli läbilõikelise uuringuga, ei hinnatud seropositiivsuse ($NT \geq 10$) määra.

Leonova et al. (2009) [49] uuringu eesmärgiks oli hinnata nelja olemasoleva vaktsiini (FSME-Immun, Encepur, RAMSci, Encevir) immunogeensust ja seropersistenti PEV-Ki alltüübi tüve P-73 suhtes. Tegemist oli läbilõikeuuringuga, mille juhuvalimi moodustasid 290 eelnevalt vaktsineeritud isikut vaktsineeritute andmebaasist, kelle AKde (P-73) tiitrit mõõdeti NT (tiiter ≥ 10) ja ELISA meetodil 2–5 kuud ja 2 aastat pärast täielikku esmasvaktsineerimist. Lisaks määrati ka AKde aviidsus ehk AKde seostuvus antigeenidega.

5 kuud ja 2 aastat pärast vaktsineerimist olid serokonversiooni tiitrid kõrged kõigi vaktsiinide korral, kusjuures Encepur ja Encevir näitajad ületasid teiste vaktsiinide tulemused. Encepur puhul olid serokonversiooni määrad 5 kuud ja 2 aastat pärast vaktsineerimist vastavalt 100% ($n = 6$) ja 100% ($n = 11$), FSME-Immun puhul 88% ($n = 51$) ja 78% ($n = 32$), RAMSci puhul 100% ($n = 30$) ja 94% ($n = 17$) ja Encevir puhul 88% ($n = 17$) ja 84% ($n = 56$). Oluline on, et isikutel, kelle esmasvaktsineerimisel oli erinevaid vaktsiine kombineeritud, oli PEV-Ki alltüübi vastane kaitse samuti suur, vastavalt 100% ($n = 29$) ja 93% ($n = 41$). ELISA testi tulemused olid sarnased. Lisaks leiti, et IgG aviidsuse indeks korreleerus AKde tiitri muutusega, autorid pakkusid aviidsuse näol välja uue meetodi immuunvastuse hindamiseks. Autorid leiavad, et elanikkonna vaktsineerimiseks PEV-Ki leviku piirkonnas võib kasutada kõiki nelja uuritud vaktsiini.

> 60-aastaseid uuringusse ei kaasatud, tulemuste statistilist analüüsi ei teostatud.

Süsteemaatilised ülevaated

Demicheli et al. (2009) [100] Cochrane'i süstemaatilise ülevaate eesmärgiks oli PE-vastaste vaktsiinide efektiivsuse ja ohutuse hindamine. Ülevaade võtab kokku 11 randomiseeritud ja osaliselt randomiseeritud uuringu tulemused. Kliinilise efektiivsuse uuringute puudumisel hinnati vaktsiinide efektiivsust kaudselt, nende immunogeensuse kaudu.

Kaasatud uuringutes osales kokku 8184 uuritavat (6586 täiskasvanut ja 1598 last). Kõik vaktsiinid oli efektiivsed, serokonversiooni määraga > 87%. Süsteemsed ja

lokaalsed kõrvaltoimed olid sagedased, kuid ükski ei olnud raske ega eluohtlik. Uuringukavandite erinevuse tõttu ei saanud koostada meta-analüüsi.

Üheteistkümnest ülevaatesse kaasatud uuringust neli [57,74,90,91] käsitlesid vaktsiine, mis on praegu kasutuses. Nendesse uuringutesse oli kaasatud 5063 last ja täiskasvanut. Uuritavate vaktsiinidega saavutatavad serokonversiooni määrad olid kõrged (92–100%), lokaalseid kõrvaltoimeteid esines $\leq 45\%$ ning palavikku $\leq 5\text{--}6\%$ juhtudest.

Lisa 3. Vaktsineerimise kulutõhususe uuringute ülevaade

Täpsustatud andmepäring vaktsineerimise kulutõhususe uuringute ülevaateks: (“encephalitis, Tick-borne” OR “encephalitis viruses, tick-borne” OR TBE OR „tickborne encephalitis”) AND (vaccine* OR vaccination* OR immunization*) AND ((cost AND effectiveness) OR cost-effectiveness OR (cost AND utility) OR (cost AND utility AND analys*) OR cost-utility OR (economic AND evaluation) OR ((economic AND evaluation) AND assessment) OR (economic AND burden) OR (cost-benefit AND analys*) OR (cost AND efficiency)).

Desjeux’ et al. (2005) [73] uuringus hinnati PE-vastase vaktsineerimise kulutulusust (ingl *cost-benefit*) Balkani maades teenivatel Prantsuse sõjaväelastel kaitseministeeriumi vaatenurgast 10-aastase ajaperioodi jooksul (2004–2014).

Kuna väekontingendi viibimine endeemilises piirkonnas oli piisavalt lühike, oli eelduseks kiire 3-dosilise vaktsineerimisskeemi kasutamine, kordusvaktsineerimist ei planeeritud. Otsustusanalüüsi epidemioloogilisteks sisenditeks olid PE erinevatesse kliinilistesse vormidesse haigestumusrisk, kaugtüsistuste levimus ja letaalsus, vaktsineerimise efektiivsuse ja ohutuse näitajad. Otseste kuludena arvestati vaktsineerimise ja selle kõrvaltoimetega seotud kulusid, keskmist ravikulu erinevate kliiniliste vormide korral (sh intensiivravi, taastusravi), samuti mittemeditsiinilisi kulusid (evakuatsioonikulu). Kaudseteks kuludeks arvestati vaktsineerimise kõrvaltoimete, haigestumuse ja kaugtüsistustega seotud tootlikkuse langus, töövõimetushüvitis ja hüvitis lähedastele sõjaväelase surma korral. Kuna analüüs teostati kaitseministeeriumi vaatenurgast, ei arvestatud kaugtüsistustega seotud mitteformaalsete hoolduskuludega. Tulud ja kulud diskonteeriti 5% aastas. Analüüsis võrreldi vaktsineerimisprogrammi maksumust vaktsineerimisega välditud otseste meditsiiniliste ja mittemeditsiiniliste kuludega, väljundnäitajateks olid programmiga saavutatud kokkuhoid (ingl *net benefit*) ja kulu-tulu suhe (ingl *cost-benefit ratio*).

Tundlikkuse analüüsil hinnati muutujate (kõrvaltoimete esinemissagedus, haigestumus haigusvormide lõikes ja suremus, ravikulud, sh intensiivravi ja taastusravi, hüvitiste summa ja diskonteerimismäär) võimalikke piire ja tulemused avaldati kolme erineva stsenaariumina. Kuna Balkani missiooni eeldatavaks kestuseks arvestati 11 aastat, olid nii kulud kui ka tulud tegelikest oluliselt suuremad. Baasstsenaariumis oli vaktsineerimisprogrammi kogumaksumus (vaktsineerimise, kõrvaltoimete ja vaktsineeritute haigestumusega seotud kulud) *ca* 10,1 miljonit

eurot, välditud kuludeks (haigestunute hospitaliseerimine ja rehabilitatsioon, evakuatsioon, tootlikkuse langus, töövõimetushüvitis ja hüvitis surma korral) 4,4 miljonit. Seega oli programmi kogukulu –5,7 miljonit eurot ja kulu-tulu suhe 2,3.

Ka vaksineerimisele soodsa stsenaariumi korral, kus kõrvaltoimete esinemissagedus oleks väiksem, vaksineerimise efektiivsus 100% ja välditud kulude osa seetõttu suurem, ületasid programmi kulud selle tulud *ca* 3 miljoni euro võrra (kulu-tulu suhe 1,5). Negatiivse stsenaariumi korral, kus vaktsiini hind oleks kõrgem, vaksineerimise efektiivsus väiksem ja kõrvaltoimete esinemissagedus suurem, mistõttu välditud kulud oleksid väiksemad, oli kulu-tulu suhe 7,7. Kõige rohkem mõjutab kulutuluse hinnangut haiguse (väike) esinemissagedus. Võimalik, et tulemus oleks olnud teistsugune, kui oleks arvestatud ka välditud mitteformaalsete hoolduskuludega (ühiskonna perspektiiv).

Smit'i *et al.* 2012 [13] uuring hindas PE-vastase vaksineerimise kulutõhusust (ingl *cost-utility*) Sloveenias, et informeerida tervishoiupoliitika elluvijaid endeemilises situatsioonis.

Kuna PEga seotud kulude puhul tuleb arvestada eri haigusseisunditega ja nende võimaliku muutusega ajas, hindasid autorid vaksineerimise kulutõhusust Markovi mudeli abil. Mudeli abil võrreldi vaksineeritud ja mittevaksineeritud kohordi tervisetulemeid ja kulu täiskasvanutel. Uuringu eesmärgiks oli hinnata vaksineerimise täiendkulu tõhususe määra (ICER) võrreldes mittevaksineerimisega, väljundnäitajaks oli vaksineerimisega lisandunud kvaliteetse eluaasta maksumus (ingl *cost per QALY gained*). Kulutõhusust hinnati tervishoiuteenuse eest maksja ja ühiskonna perspektiivist.

Vastavalt PE haiguskulu kirjeldusele kasutati mudelis kuut terviseseisundit (vastuvõtlik/terve, paranenud/immuunne, kerge, keskmise raskusega ja raske kaugtüsistusega seisund, surm), kusjuures aastaste üleminekutõenäosuste hindamisel kasutati Sloveenia haigestumuse andmeid (PEV-Eu). Hospitaliseerimisega, pere- ja eriarstiabiga seotud kuludid hinnati tervisekindlustuse andmebaasi ja raviteenuste hinnakirja alusel, intensiivravi osakaalu, ambulatoorsete visiitide arvu ja kaugtüsistuste iseloomu ja kestust ekspertarvamuse põhjal, kaudseid kuludid töövõimetuse andmete ja statistikaameti andmebaasi põhjal. Elukvaliteeti hinnati teiste neuroinfektsioonide kaugtüsistuste (hemofiilus-meningiit) alusel. Iga terviseseisund oli seotud vastava elukvaliteedi väärtusega ja kuluga, kusjuures Markovi mudeli alusparameetriteks olid hospitaliseerimisega seotud kulud ja elukvaliteedi väärtused. Vaksineerimiseks kasutati Ticovaci ja Enceपुरi vastavalt juhendile, vakt-

sineerimise efektiivsuseks hinnati 98,7%. Markovi tsükli pikkuseks oli 1 aasta, diskonteerimismääraks 5%.

Arvestades kulutõhususe kokkuleppelist piirväärtust 30 000 eurot, oli baasstse-naariumi alusel vaktsineerimine mõlema vaktsiiniga kulutõhus. Tervishoiu rahas-taja perspektiivist oli ICER vaktsineerimisel FSME-Immuniga 15 128 eurot ja Encepuriga 20 099 eurot; ühiskonna vaatenurgast oli vaktsineerimine efektiivsem ja kulusäästev (domineeriv), seda eelkõige suurte kaudsete kulude vältimise tõttu. Tulemust mõjutasid enam mõõdukate ja raskete kaugtüsistuste tõenäosuse, haiges-tumisriski, diskonteerimismäära, keskmise raskusega kaugtüsistuste tervise ene-sehinnangu ja vaktsiinide hinna võimalik muutus.

Kuna võrreldavate kohortide alguspäeval olid kõik isikud seronegatiivsed ning vaktsineerimise hõlmatus vaktsineeritud grupis oli 100% ja mittevaktsineeritud grupis 0%, on kulutõhususe hinnangu interpreteerimine tavapraktikas raskendatud. Võime eeldada, et mida raskem on haigusvorm ja mida suurem on kaugtüsistuste risk, seda suuremad on haigusega kaasnevad kulud ja seda suurem on vaktsinee-rimise kuluefektiivsus. Seetõttu võiks vaktsineerimine olla kulutõhusam eakatel. Kahjuks ei arvestatud kaugtüsistuste tõenäosuse hindamisel erinevate vanuseg-ruppidega. Peale selle ei hinnatud vaktsineerimise kulutõhusust lastel. Kulutõhu-suse hindamisel ei arvestatud ka haiguse esimese faasi sümptomaatika ja vaktsi-neerimise kõrvaltoimetega, kuna need on tavaliselt kerged.

Lisa 4. Kulutõhususe mudeli kirjeldus

Markovi mudel põhineb neljal tervises seisundil: vastuvõtlik, immuunne, jääknähud, surm (vt joonis 15).

Vastuvõtlik seisund hõlmab järgmisi gruppe:

- A. vaktsineerimata isikud, kes ei ole eelnevalt puukentsefaliiti põdenud (ingl *susceptible, not vaccinated*);
- B. need vaktsineeritud, kellele vaktsiin ei toimi või kes on muutunud vastuvõtlikuks vaktsineerimisintervalli pikenemise tõttu (ingl *susceptible, vaccinated*).

Immuunne seisund hõlmab järgmisi gruppe:

- C. isikud, kes on immuunsuse saavutanud haiguse asümptomaatilise või febrilise vormi läbipõdemise teel, kuid ei ole haiguse läbipõdemisest teadlikud; vaktsineerimata (ingl *immune from infection, not aware, not vaccinated*);
- D. isikud, kes on immuunsuse saavutanud vaktsineerimise teel (ingl *immune from vaccination*);
- E. isikud, kes on immuunsuse saavutanud haiguse asümptomaatilise või febrilise vormi läbipõdemise teel, kuid ei ole haiguse läbipõdemisest teadlikud; vaktsineeritud (ingl *immune from infection, not aware, vaccinated*);
- F. isikud, kes on immuunsuse saavutanud haiguse meningealse või meningoentsefaliitilise vormi läbipõdemise teel (ingl *immune from infection, aware*).

Jääknähtude seisund hõlmab järgmisi gruppe:

- G. kerged jääknähud (ingl *mild sequelae*);
- H. keskmise raskusega jääknähud (ingl *moderate sequelae*);
- I. rasked jääknähud (ingl *severe sequelae*).

Surm hõlmab järgmisi gruppe:

- J. PEst põhjustatud surm (ingl *death from meningitis*);
- K. üldsuresus, millest on lahutatud PE-st põhjustatud surmad (ingl *death other than meningitis*).

Grupp A, mille moodustavad vaktsineerimata ja haigusele vastuvõtlikud isikud, kutsutakse esmasvaktsineerimisele sünniaasta alusel. Enamik kohordist esmasvaktsineeritakse ning tekkinud immuunsus püsib vähemalt 3 aastat, misjärel kohort

revaktsineeritakse (grupp D). Isikud, kellel vaktsiin ei toimi, jäävad kas vastuvõtlikuks (grupp B), haigestuvad ja paranevad jääknähtudeta (grupid E, F) või neil ilmnevad püsivad jääknähud (grupid G, H, I). Võimalik on ka surm haiguse ägedas perioodis (grupp J). Isikud, kes esmasvaktsineerimisest keelduvad, ja isikud, kelle sünnikohorti ei ole veel esmasvaktsineerimisele kutsutud, jäävad kas vastuvõtlikuks (grupp A) või haigestuvad (grupid E, F, G, H, I, J).

Grupp C, mille moodustavad haiguse asümptomaatilise või febrilise vormi läbi põdenud isikud, kellel puudub haigestumise risk, kuid kes ei ole oma immuunsusest teadlikud, kutsutakse esmasvaktsineerimisele analoogselt grupiga A. Esmasvaktsineeritud kutsutakse 3 aasta pärast regulaarsele revaktsineerimisele (grupp E). Isikute, kes esmasvaktsineerimisest keelduvad, ja isikute, kelle sünnikohorti ei ole veel esmasvaktsineerimisele kutsutud, staatus ei muutu, nende immuunsus püsib, kuid neid kutsutakse regulaarselt esmasvaktsineerimisele (grupp C). Grupi C osalemine vaktsineerimisprogrammis vähendab selle kulutõhusust.

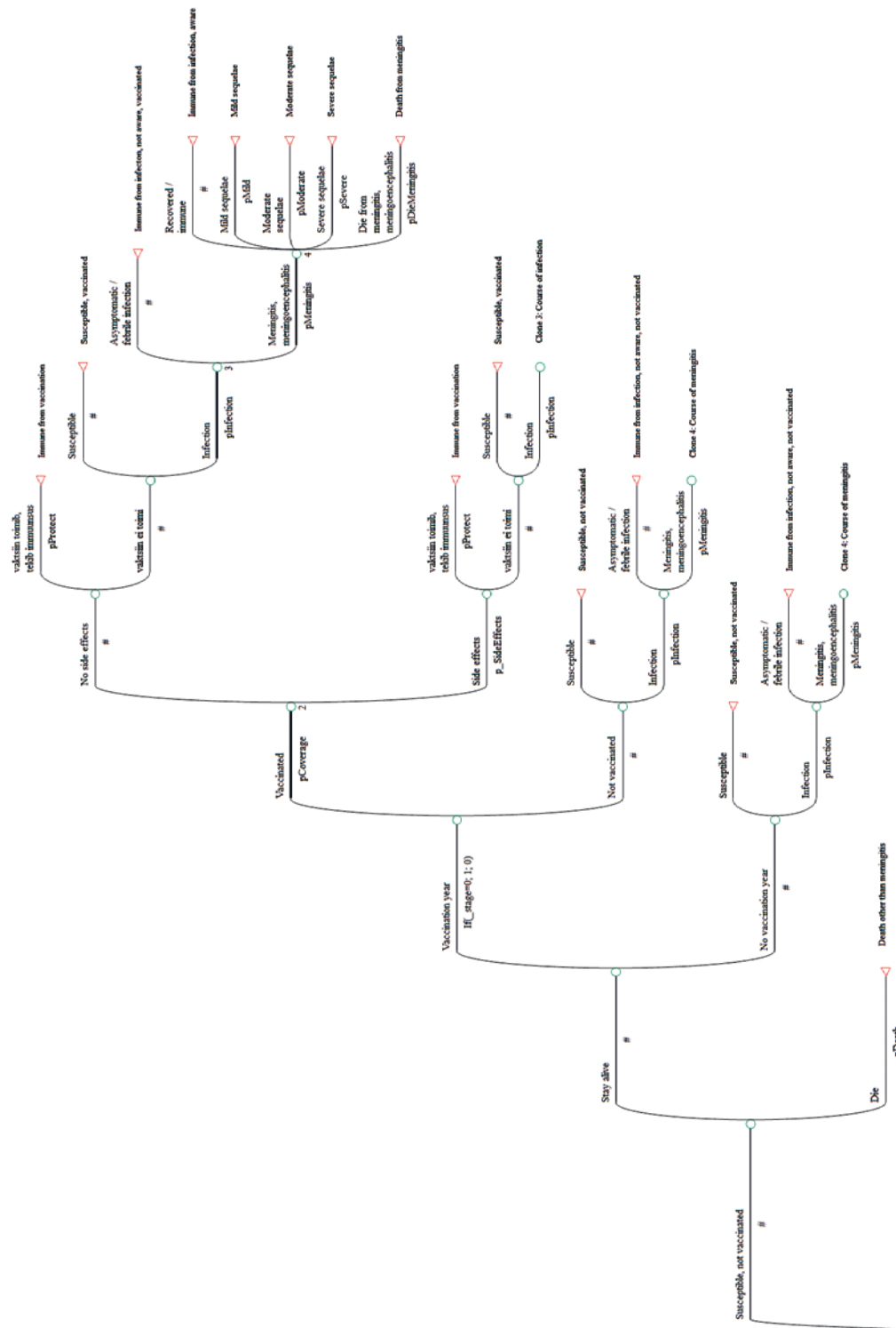
Grupp D, mille moodustavad isikud, kes on immuunsuse saavutanud kas esmas- või kordusvaktsineerimise teel, kutsutakse revaktsineerimisele iga 5 aasta järel (esmasel revaktsineerimisel ja ≥ 60 -aastastel on intervall 3 aastat). Enamik kohordist revaktsineeritakse regulaarselt ning nende immuunsus püsib (grupp D). Isikud, kes revaktsineerimisest keelduvad, ja isikud, kellel vaktsiin ei toimi, võivad muuttuda vastuvõtlikuks (grupp B) või haigestuda (grupid E, F, G, H, I, J).

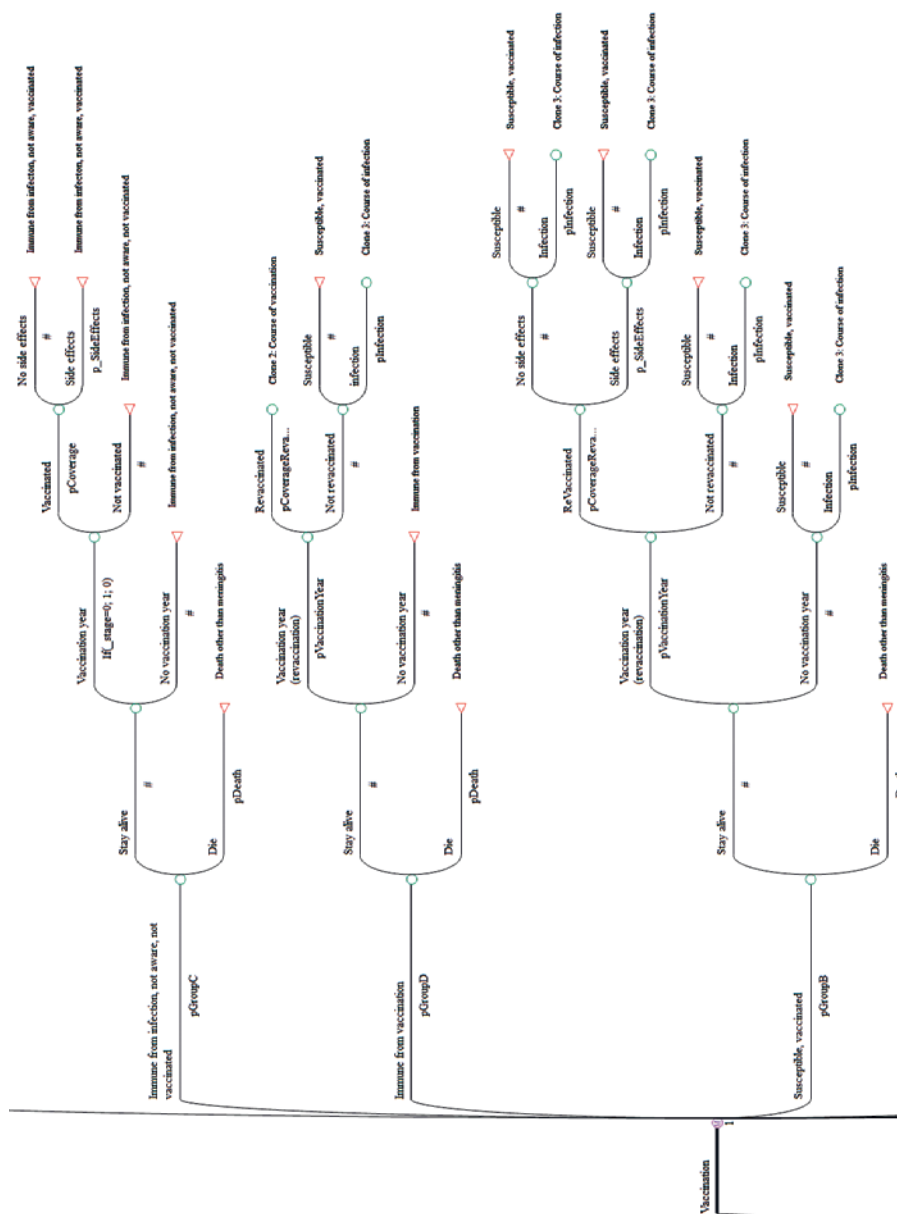
Grupp B, mille moodustavad esmas- või revaktsineeritud isikud, kelle immuunsus on nõrgenenud vaktsineerimisintervalli pikenemise tõttu või kellel vaktsiin ei toimi, kutsutakse revaktsineerimisele analoogselt grupiga D. Enamik kohordist revaktsineeritakse regulaarselt ja nende immuunsus taastub (grupp D). Isikud, kes revaktsineerimisest keelduvad või kellel vaktsiin ei toimi, jäävad kas vastuvõtlikuks (grupp B) või haigestuvad (grupid E, F, G, H, I, J).

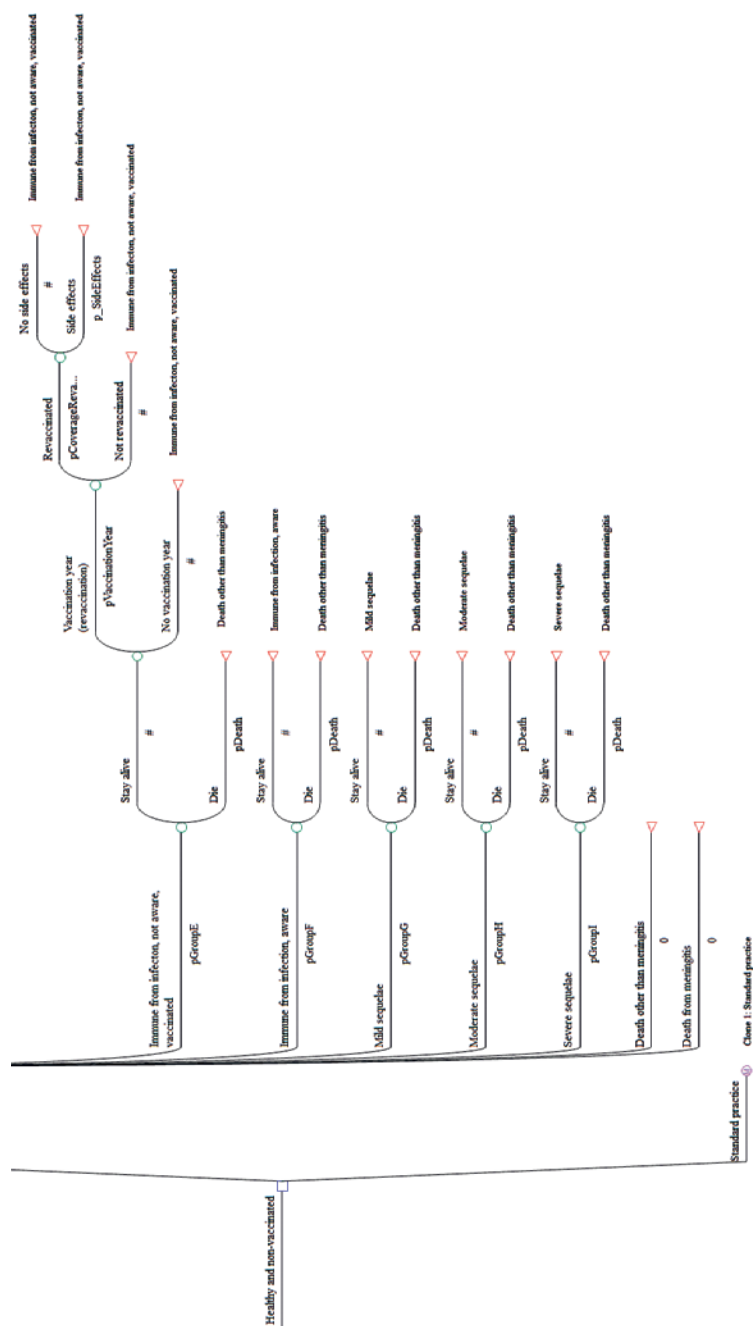
Grupp E, mille moodustavad haiguse asümptomaatiliselt läbipõdenud, kuid oma immuunsusest mitteteadlikud isikud, kes on kas esmas- või revaktsineeritud, kutsutakse revaktsineerimisele sünniaasta alusel analoogselt grupiga B ja D. Gruppi revaktsineeritakse regulaarselt, kusjuures nii vaktsineeritute, vaktsineerimisest keeldunute kui ka isikute, keda ei ole veel vaktsineerimisele kutsutud, staatus ei muutu ja kõigi immuunsus püsib (grupp E).

Gruppide F, G, H, I staatus elu jooksul ei muutu.

Joonis 15. PE-vastase vaktsineerimise kulutõhususe hindamise mudel







Lisa 5. Markovi mudelis kasutatud sisendid

Nimetus	Sisend	Väärtus	Allikas
StartAge	Kohordi vanus esimese tsükli alguses		
	Kogu elanikkonna vaktsineerimine	1	Eeldus
	Vanemaealiste vaktsineerimine	50	Eeldus
cAsymptomatic	Asümptomaatilise/febriilse haigestumuse maksumus	2	Eeldus
cMeningitis	Meningiidi/meningoentsefaliidi maksumus	vanuse-spetsiifiline	Arvutuslik
	1–5-aastased	1142	
	6–19-aastased	1090	
	20–49-aastased	1262	
	≥ 50-aastased	1721	
cMildFirstYear	Kergete jääknähtude ravikulu 1. aastal	50	Eeldus
cMildSequelae	Kergete jääknähtude ravikulu alates 2. aastast	50	Eeldus
cModerateFirstYear	Keskmise raskusega jääknähtude ravikulu 1. aastal	100	Eeldus
cModerateSequelae	Keskmise raskusega jääknähtude ravikulu alates 2. aastast	100	Eeldus
cSevereFirstYear	Raskete jääknähtude ravikulu 1. aastal	vanuse-spetsiifiline	Arvutuslik
	1–5-aastased	0	
	6–19-aastased	255	
	20–49-aastased	2276	
	≥ 50-aastased	2822	
cSevereSequelae	Raskete jääknähtude ravikulu alates 2. aastast	vanuse-spetsiifiline	Arvutuslik
	1–5-aastased	0	
	6–19-aastased	127	
	20–49-aastased	1869	
	≥ 50-aastased	2095	
cSideEffects	Kõrvaltoimete maksumus	2	Eeldus
cVaccination	Vaktsineerimise hind	4	Eeldus
cVaccineProgramme	Vaktsiini hind programmi korral	20	Eeldus
cVaccineStandard	Vaktsiini jaehind	26	[78,79]
discRate	Diskonteerimismäär	0,05	
disuMeningitis	Meningiidist või meningoentsefaliidist tulenev elukvaliteedi halvenemine	$-0,81 \times 10 \div 365$	[13,76]

Nimetus	Sisend	Väärtus	Allikas
disuSideEffects	Vaktsineerimise kõrvaltoimetest tulenev elukvaliteedi halvenemine	0	Eeldus
p_SideEffects	Vaktsineerimise kõrvaltoimete esinemise tõenäosus	0,18	[57]
pCoverageStandardpractice	Esmasvaktsineerimise tõenäosus ilma programmi- ta	0,135	Arvutuslik
pCoverageVaccination	Esmasvaktsineerimise tõenäosus programmiga	0,5	Eeldus
pCoverageRevaccinationStandardpractice	Revaktsineerimise tõenäosus ilma programmita	1	Eeldus
pCoverageRevaccinationVaccination	Revaktsineerimise tõenäosus programmiga	1	Eeldus
pDeath	Meningiidi/meningoentsefaliidi suremusega korregeeritud üldsuremus	vanuse- spetsiifiline	[37]
pDieMeningitis	Tõenäosus surra meningiiti/ meningoentsefaliiti	vanuse- spetsiifiline	[1,2,5,18]
	1–18-aastased	0,01	
	19–59-aastased	0,005	
	≥ 60-aastased	0,023	
pInfection	Tõenäosus haigestuda puukentsefaliiti	vanuse- spetsiifiline	[36]
	1–4-aastased	0,0000288	
	5–9-aastased	0,0000464	
	10–14-aastased	0,00006	
	15–19-aastased	0,000048	
	20–29-aastased	0,0000356	
	30–39-aastased	0,0000452	
	40–49-aastased	0,000054	
	50–59-aastased	0,0000596	
	60–69-aastased	0,0000724	
	70–79-aastased	0,0000568	
	80-aastased ja vanemad	0,0000312	
pMeningitis	PE haigusjuhu tõenäosus	0,25	[36]
pMild	Kerge jääknähtude esinemise tõenäosus	vanuse- spetsiifiline	[1,6,13,21]
	1–5-aastased	0,004555556	
	6–19-aastased	0,022777778	
	20–49-aastased	0,063777778	
	≥ 50-aastased	0,113888889	
pModerate	Keskaste jääknähtude esinemise tõenäosus	vanuse- spetsiifiline	[1,6,13,21]
	1–5-aastased	0,008541667	
	6–19-aastased	0,042708333	
	20–49-aastased	0,119583333	

Nimetus	Sisend	Väärtus	Allikas
pSevere	≥ 50-aastased	0,213541667	[1,6,13,21]
	Raskete jääknähtude esinemise tõenäosus	vanuse-spetsiifiline	
	1–5-aastased	0,007402778	
	6–19-aastased	0,037013889	
	20–49-aastased	0,103638889	
pVaccinationYear	≥ 50-aastased	0,185069444	Eeldus
	Vaktsineerimise tõenäosus	Vaktsineerimise aastal 1, muul ajal 0	
totalCycles	Analüüsitud tsüklite koguarv		Eeldus
	Kogu elanikkonna vaktsineerimine	99	
	Vanemaealiste vaktsineerimine	50	
uMildSequelae	Kergete jääknähtudega seisundi aastane elukvaliteet	0,977	[13,75]
uModerateSequelae	Keskaste jääknähtudega seisundi aastane elukvaliteet	0,84	[13,76]
uSevereSequelae	Raskete jääknähtudega seisundi aastane elukvaliteet	0,371	[13,75]
vaccine_protection_rate	Vaktsiini efektiivsus	0,975	[28]

Lisa 6. Soovitatav riikliku immuniseerimiskava modifikatsioon PE-vastase vaktsineerimise lisandumisel

Vanus	Vaktsiini nimetus ja manustamise kordsus
12 tundi	HepB 1
1–5 päeva	BCG
1 kuu	HepB 2
2 kuud	RV 1
3 kuud	DTaP-IPV-Hib 1 + RV 2
4,5 kuud	IPV-DTaP-Hib 2 + RV 3*
6 kuud	IPV- DTaP-Hib 3, HepB 3
1 aasta	MMR 1, PE1
1 aasta 3 kuud	PE2
2 aastat	DTaP-IPV-Hib 4, PE3
5 aastat	PE4
6–7 aastat	DTaP-IPV 5
10 aastat	PE5
12 aastat	HepB 1,2,3**
13 aastat	MMR 2
15–16 aastat	DTaP 6, PE6
20, 25, 30 jne aastat (iga 5 aasta järel)	PE7 (iga 10 aasta järel soovitatav kombineerida dT-ga)

Tähiste seletused:

PE – puukentsefaliidi vaktsiin

HepB – B-viirushepatiidi vaktsiin

BCG – tuberkuloosi vaktsiin

RV – rotaviirusnakkuse vaktsiin

DTaP-IPV-Hib – difteeria, teetanuse, atsellulaarse läkaköha, inaktiveeritud poliomüeliidi ja *Haemophilus influenzae* tüüp b vaktsiin

MMR – leetrite, mumps ja punetiste vaktsiin

DTaP-IPV – difteeria, teetanuse, atsellulaarse läkaköha ja inaktiveeritud poliomüeliidi vaktsiin

dTpa – difteeria, teetanuse ja atsellulaarse läkaköha vaktsiin

dT – difteeria ja teetanuse vaktsiin

* Üksnes rotaviirusnakkuse viievalentse vaktsiini korral

** 1995.–2003. aastal sündinud ja eelnevalt B-viirushepatiidi vastu vaktsineerimata lapsed immuniseeritakse intervalliga 1 kuu esimese ja teise doosi ning intervalliga 5 kuud teise ja kolmanda vaktsiinidoosi vahel.

The cost-effectiveness of tick-borne encephalitis vaccination in Estonia

Summary

Objective: To evaluate the effectiveness, safety and cost-effectiveness of tick-borne encephalitis vaccination in Estonia.

Methods: Literature reviews for evidence on effectiveness, safety and cost-effectiveness for TBE vaccines were performed in the PubMed database and the Cochrane Database of Systematic Reviews. The TBE incidence and vaccination coverage were estimated based on the Estonian Health Board data, and the effectiveness and safety of the TBE vaccines were assessed based on literature. The cost-effectiveness analysis was performed from the health and social care payer's perspective. The data including health care utilisation bills, prescription drug use and sick leave for all TBE patients from the periods of 2007–2009 and 2011–2013 were obtained from the Estonian Health Insurance Fund, the data on social benefits from the Social Insurance Board. Quality of life outcomes data were based on a published literature. A Markov cohort model was used to simulate the cost-effectiveness of the population-based TBE vaccination programme, compared to the standard practice. Cost-effectiveness was evaluated separately in a total population (in a cohort of 1-year-old children) and among persons ≥ 50 years. The model evaluated differences in costs and quality-adjusted life-years (QALYs), using incremental cost-effectiveness ratios (ICER). Costs and effects were discounted at the annual discount rate of 5%.

Results: The crude incidence of TBE (12.5 / 100,000) in Estonia was among the highest in Europe, and the current vaccination coverage was insufficient to control the endemic situation. The TBE vaccines are highly effective and can be recommended for the vaccination programme in Estonia. In the base-case scenario with 50% vaccination coverage, the incidence of TBE was reduced by 42%. Compared to the standard practice, QALY gains were 0.0009 per person and the cost per QALY was €60,572. Vaccination of the population ≥ 50 years appeared more cost-effective, with QALY gains of 0.0015 and ICER of €24,576, respectively. However, the vaccination of the older population does not have a significant impact on incidence reduction in the total population. In the sensitivity analysis, ICER ranged from €11,562 to €84,289 for the total population, and from €13,095 to €30,419 for the people ≥ 50 years, mostly influenced by the discount rate, vaccine price and extension of the vaccination interval.

Conclusions: The TBE vaccines are effective and safe and can be recommended for the population-based vaccination programme in Estonia. The vaccination of people ≥ 50 years of age is cost-effective from the health care payer's perspective. However, the vaccination of the older population has a limited impact on incidence reduction in the total population.

Citation: Jürisson M, Taba P, Võrno T, Abram M, Eiche I-E, Uusküla A. *Puukentsefaliidi vastase vaktsineerimise kulutõhusus Eestis*. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2015.

