

Epäjohdonmukaiset tulokset iäkkäiden pneumokokkirokottamisen arvioinnissa

Kirje liittyen Dosis-artikkeliin Mankinen P, Soini E, Linna M, Turunen J, Martikainen J, Laine J: Näkökulma vaikuttaa terveysteknologioiden taloudellisen arvioinnin tuloksiin – esimerkkinä iäkkäiden pneumokokkirokottaminen.

Dosis 35: 118–135, 2019

dosis.fi/wp-content/uploads/2019/06/Dosis_2-2019_Mankinen.pdf

→ Heini Salo*

Erikoistutkija, FT
Terveiden ja hyvinvoinnin laitos,
Terveysturvallisuusosasto,
Infektiotautien torjunta ja rokotukset -yksikkö
heini.salo@thl.fi

→ Essi Wikman

Tilastotutkija, proviisori, LuK
Terveiden ja hyvinvoinnin laitos,
Terveysturvallisuusosasto,
Infektiotautien torjunta ja rokotukset -yksikkö
essi.wikman@thl.fi

→ Tuuli Karppinen

Tutkija, KTM
Terveiden ja hyvinvoinnin laitos,
Terveysturvallisuusosasto,
Infektiotautien torjunta ja rokotukset -yksikkö
tuuli.karppinen@thl.fi

*Kirjeenvaihto

Mankinen kumppaneineen arvioi Dosis-lehdessä (Vol 35 Nro 2/2019) <https://dosis.fi/dosis-2-2019/> julkaisemassaan artikkelissa eri kustannusnäkökulmien (terveydenhuollon, terveys- ja sosiaalipalvelujen, laajennettu sote-, yhteiskunnallinen näkökulma) vaikutuksia taloudellisen arvioinnin tuloksiin rokotus-esimerkin avulla. Koska kirjoittajien yksi johtopäätös on, että rokottaminen pneumokokkia vastaan on perusteltua näkökulmasta riippumatta, myös käytetyn esimerkin olisi syytä olla pätevä. Valitettavasti näin ei näytä olevan.

Tutkimuksessa arvioidaan 13-valenttisen pneumokokkikonjugaattirokotteen (Prevenar 13) kustannusvaikuttavuutta kaikilla 65–99-vuotiailla ja erikseen samassa ikäryhmässä lääketieteellisillä riskiryhmillä. Suomen 65–99-vuotiaiden väestö (1 178 464 henkilöä vuonna 2017) on tutkimuksessa jaettu pneumokokkitaudin riskin suhteen matalan-, keskikorkean ja korkean riskin ryhmiin. Matalan riskin ryhmään kuuluvat henkilöt, joilla ei ollut lääkekorvausoikeuksia. Keskikorkean tai korkean riskin ryhmässä ovat henkilöt, joilla oli Kelan erityiskorvausoikeus sairaudessa, joka lisää pneumokokkitaudin riskiä. Kaikista korvausoikeutetuista arvioitiin olevan keskikorkeassa riskissä 90 prosenttia ja korkeassa riskissä 10 prosenttia. Sitä, miten itse pneumokokkitautitapaukset on jaettu edellä mainittuihin kolmeen ryhmään, ei raportoida eikä myöskään eri ryhmien kokoa.

Artikkelissa esitetyn pneumokokkirokotusten taloudellisen arvioinnin tulokset ovat epäjohdonmu-

kaiset. Lisäksi esitämme huomioita tutkimuksen muuttujien arvoista ja oletuksista, jotka ovat huonosti perusteltavissa. Tieteellinen näyttö ei ole kaikkien muuttujien ja oletusten pohjana.

Esitetyt tutkimustulokset ovat ristiriitaiset

Tutkimustulosten perustella vaikuttaa siltä, että yksittäisen riskiryhmän tautitaakka on arvioitu suuremmaksi kuin koko 65–99-vuotiaiden väestön tautitaakka. Matalan-, keskikorkean ja korkean riskin ryhmien tautitaakka ei täten summaudu koko väestön tautitaakaksi, vaikka jokaisen riskiryhmän pitäisi olla osajoukko kaikista 65–99-vuotiaista. Tämä selviää, kun vertaa rokotusten vaikuttavuutta kaikilla 65–99-vuotiailla ja riskiryhmittäin. Tulosten mukaan verrattuna ”ei-rokoteta”-tilanteeseen laatu-painotettuja elinvuosia saavutettiin 10 055 rokottamalla kaikki 65–99-vuotiaat ja 11 493 rokottamalla vain keskikorkeassa ja korkeassa riskissä olevat. Matalariskisten rokottamatta jättämisen ei pitäisi lisätä säästettyjä laatu-painotettuja elinvuosia, kun rokote ei ole haitallinen.

Vastaava epäloogisuus on nähtävissä kustannuksissa (Taulukko 4 ja ”Tulokset”-osion ensimmäinen kappale). Yksinkertaisuuden vuoksi käytämme esimerkkinä terveydenhuollon näkökulmaa, vaikka sama virhe toistuu kaikissa kustannusnäkökulmissa. Kun kaikki 65–99-vuotiaat rokotetaan, terveydenhuollon näkökulmasta rokotusohjelman lisäkustannus on 5,0 miljoonaa euroa. Tämä saadaan, kun rokotusohjelman kustannuksista (72,5 miljoonaa euroa) vähennetään estetyistä tautitapauksista saavutetut hoitokustannusten säästöt (67,5 miljoonaa euroa). Kun rokotetaan vain korkeassa riskissä olevat, rokotusohjelmasta aiheutuneet terveydenhuollon lisäkustannukset ovat melkein 24,1 miljoonaa euroa. Tämä on hämmästyttävän paljon, kun tämän riskiryhmän (korkeintaan 10 prosenttia kaikista 65–99-vuotiaista) rokotuskustannukset voivat olla enintään 7,2 miljoonaa euroa. Toisin sanoen korkeariskisten rokotukset eivät vähentäisi terveydenhuollon hoitokustannuksia vaan yllättäen lisääisivät niitä yli 16 miljoonalla eurola verrattuna ”ei-rokoteta”-tilanteeseen. Rokottaminen ei voi lisätä hoitokustannuksia verrattuna ”ei-rokoteta”-tilanteeseen, kun rokotus ei ole haitallinen.

Tutkimustulos, että kustannusvaikuttavin rokottamisen kohderyhmä olisi vähäriskisin väestön osa, (matalariski) on myös poikkeuksellinen ja käsittämätön. Mikä voisi johtaa näin kummalliseen tulokseen, kun kuitenkin riskiryhmien tautiriski on korkeampi eikä rokotteen tehon oleteta olevan oleellisesti hu-

onompi? Lisäksi kustannukset tapausta kohti ja laatu-painotettujen elinvuosien (QALY) menetys tapausta kohti sekä elinajanodote on oletettu kaikissa ryhmissä samaksi.

Tieteellinen näyttö ei ole kaikkien tutkimuksessa käytettyjen muuttujien ja oletusten pohjana

Rokotusten vaikuttavuus on tutkimuksessa arvioitu aivan liian optimistisesti. Tutkimuksessa rokotetun iästä riippumatta kaikilla 65–99-vuotiailla on sama rokotteen teho ensimmäiset viisi vuotta rokotteen saamisesta. Iän vaikutus rokotusten tehoon on otettu huomioon vain rokotusten suojan kestossa kuudennessa vuodesta lähtien rokotteen saamisen jälkeen. On oppikirjatietaa (esimerkiksi Plotkin ym. 2018), että rokotusten immunologinen vaste huononee iän myötä. Rokottamalla aikaansaadut vasta-ainepitoisuudet jäävät ikääntyneillä matalammaksi, minkä seurauksena vasta-aineiden määrä laskee nopeammin alle suojaavan pitoisuuden. Rokotteen teho alenee rokotetun iän myötä myös CAPiTA-tutkimuksen mukaan, jota käytetään myös Mankisen ym. tutkimuksessa lähteenä (Bonten ym. 2015, van Werkhoven ym. 2015). Myös kansainvälisissä ikääntyneiden pneumokokkirokotusten taloudellisissa arviointitutkimuksissa, joissa rokotevalmistaja ei ole ollut rahoittajana, rokotetehon on oletettu huononevan rokotetun iän myötä eikä ≥85-vuotiaiden rokotuksilla ole arvioitu olevan mitään tehoa keuhkokuumeesta vastaan (Dirmesropian ym., 2017, Willem ym. 2018).

Kun rokotusten vaikuttavuutta arvioidaan, sillä on suuri merkitys, kuinka suuri osuus kaikista keuhkokuumeetapauksista oletetaan pneumokokin aiheuttamiksi. Mankinen ym. (2019) on oletanut pneumokokin aiheuttaneen 41 prosenttia kaikista keuhkokuumeista Jokinen ym. (2001) tutkimuksen mukaan. Kyseisessä lähteessä käytetyt diagnostiikkamenetelmät on myöhemmin osoitettu vääriksi, ja lisäksi se perustuu lähes 40 vuotta vanhaan aineistoon neljästä pienestä itäsuomalaisesta kunnasta. Uudempien tutkimusten mukaan osuus on pienempi. Esimerkiksi kotimaisessa tutkimuksessa vain 24 prosenttia kaikista ikääntyneiden keuhkokuumeetapauksista on pneumokokin aiheuttamia (Palmu ym. 2014). Kansainvälisen 35 tutkimuksen meta-analyysin mukaan 27 prosenttia aikuisten keuhkokuumeetapauksista on pneumokokin aiheuttamia (Said ym. 2013).

Tutkimuksessa rokotusten oletetaan vähentävän kuolleisuutta samassa suhteessa kuin pneumokokkitautia. CAPiTA-tutkimuksessa ei kuitenkaan pystytty näyttämään minkäänlaista vaikutusta kokonais-

kuolleisuuteen ikääntyneillä, joilla on korkea kuolleisuus. Monisairaat, jotka kuolisivat pneumokokkitautiin, kuolevat muihin sairauksiinsa. Oletus rokotteen vaikutuksesta kuolleisuuteen on analyysin tuloksen kannalta merkittävä, koska suuri osa rokotteen säästämistä laatupainotetuista elinvuosista tulee estetyistä pneumokokin aiheuttamista kuolemantapauksista. Myöskään pneumokokkitauteihin kuolleiden perussairauksien (esim. keuhkohtaumatauti, syövät) vaikutusta elinajanodotteeseen ei ole otettu huomioon.

Tutkimuksessa arvioidut sairaalahoitoiset keuhkokuumeetapaukset ja niiden 13 000 euron kustannus terveys- ja sosiaalihuollon näkökulmasta eivät näyttäisi vastaavan toisiaan. Sairalahoitoisen keuhkokuumeen ilmaantuvuus ≥ 65 -vuotiailla on saatu kotimaisesta rekisteritutkimuksesta, jossa keuhkokuume-episodi on määritetty 90 päivän pituiseksi (Okasha ym. 2018). Terveys- ja sosiaalihuollon kustannukset on arvioitu henkilön ensimmäiselle sairaalahoitoiselle keuhkokuume-episodille ilmeisesti kaksi vuotta keuhkokuumeen ilmaantumisen jälkeen. Täten 13 000 euron kustannus voi sisältää useamman kuin yhden keuhkokuume-episodin ja keuhkokuumeen aiheuttamat sote-kustannukset tulevat näin yliarvioituksi. Lisäksi vaikuttaa siltä, että 13 000 euron kustannuksessa ei ole otettu huomioon ikääntyneiden sosiaali- ja terveydenhuollon kustannusten kasvua jo pelkästä ikääntymisestä ja perussairauksista johtuen. Eri kustannusnäkökulmien ottaminen huomioon ja niiden arvioiminen on sinänsä relevanttia.

Mankinen ym. (2019) tutkimuksessa esitetyn rokotusesimerkin perusteella ei voi tehdä johtopäätöksiä ikääntyneiden pneumokokkrokotusten kustannusvaikuttavuudesta suuntaan tai toiseen.

Sidonnaisuudet

Kirjoittajilla ei ole henkilökohtaisia sidonnaisuuksia.

KIRJALLISUUS

Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, ym.: Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. *N Engl J Med* 372: 1114–1125, 2015

Dirmesropian S, Wood JG, MacIntyre CR, ym.: Cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in older Australians. *Vaccine* 35: 4307–4314, 2017

Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, ym.: Microbial etiology of community-acquired pneumonia in the adult population of 4 municipalities in Eastern Finland. *Clin Infect Dis* 32: 1141-1154, 2001

Okasha O, Rinta-Kokko H, Palmu AA, Ruokokoski E, Jokinen J, Nuorti JP: Population-level impact of infant 10-valent pneumococcal conjugate vaccination on adult pneumonia hospitalisations in Finland. *Thorax* 73: 262–269, 2017

Palmu AA, Saukkoriipi A, Snellman M, ym.: Incidence and etiology of community-acquired pneumonia in the elderly in a prospective population-based study. *Scand J Infect Dis* 46: 250–259, 2014

Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM: *Plotkin's Vaccines*. 7. painos. Elsevier, 2018

Said MA, Johnson HL, Nonyane BAS, ym.: Estimating the Burden of Pneumococcal Pneumonia among Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Techniques. *PLoS ONE* 8(4): e60273, 2013

van Werkhoven CH, Huijts SM, Bolkenbaas M, Grobbee DE, Bonten MJM: The Impact of Age on the Efficacy of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Elderly. *Clin Infect Dis* 61: 1835–1838, 2015

Willem L, Blommaert A, Hanquet G, ym.: Economic evaluation of pneumococcal vaccines for adults aged over 50 years in Belgium. *Hum Vaccines Immunother* 14: 1218–1229, 2018