



Pneumokokkikonjugaattirokotusohjelman kustannusvaikuttavuus

Heini Salo, Rokoteosasto, KTL
Jukka Ollgren, Rokoteosasto, KTL
Hanna Nohynek, Rokoteosasto, KTL
Miika Linna, Terveystaloustieteen keskus –CHES, Stakes
Harri Sintonen Kansanterveystieteenlaitos, Helsingin yliopisto
Petri Tiihonen, Rokoteosasto, KTL
Terhi Kilpi, Rokoteosasto, KTL
(Salo ym. Pneumokokkikonjugaattirokotusohjelman kustannusvaikuttavuus. 25.9.2008. 29.9.2008, <<http://www.ktl.fi/portal/15041>>)

Tausta

Kansanterveyslaitoksella (KTL) on tutkittu alle 5-vuotiailla pneumokokkikonjugaattirokotusohjelman kustannusvaikuttavuutta [1]. Tutkimuksessa todettiin rokotteen hinnan olevan liian kallis suhteessa rokotteella saavutettavaan terveydelliseen hyötyyn. Tämän takia rokotetta ei toistaiseksi ole otettu yleiseen rokotusohjelmaan Suomessa.

Yhdysvalloissa todetut rokotusohjelman väestötason vaikutukset vaikuttavat todennäköisesti merkittävästi sen kustannusvaikuttavuuteen. Näiden vaikutusten arvioimiseksi pneumokokkikonjugaattirokotusohjelman kustannus-vaikuttavuustutkimus tehtiin uudestaan. Väestötason vaikutusten selvittämiseksi mallinnettiin pneumokokkitautien kulku läpi hypoteettisen syntymäkohortin syntymästä kuolemaan ja arvioitiin pneumokokin aiheuttama kokonaistautitaakka Suomessa.

Tutkimuksessa arvioitiin lasten pneumokokkikonjugaattirokotusohjelman kustannusvaikuttavuutta ottaen huomioon myös rokotusohjelman väestötason vaikutukset. Tutkimuksessa verrattiin rokotteen rokotusohjelmaan ottamista nykyiseen tilanteeseen, jossa rokotetta ei käytetä. Arvioitavia terveysvaikutuksia olivat vältetyt ennenaikaiset kuolemat sekä vältetyt aivokalvotulehdus-, bakteremia-, keuhkokuume- ja välikorvatulehdustapaukset. Kustannusanalyyssissa arvioitiin pneumokokkitautien aiheuttamat todelliset yhteiskunnalliset kustannukset koko väestössä.

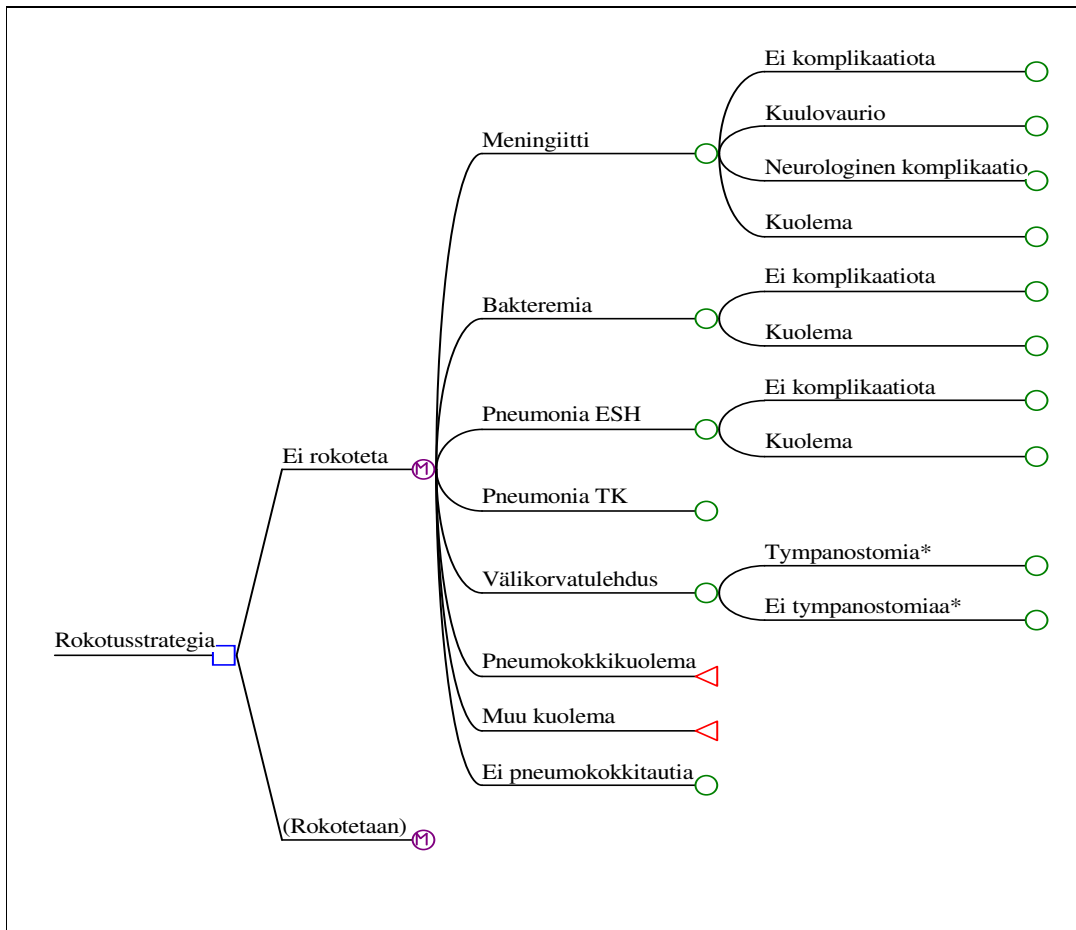
Menetelmät ja aineisto

Pneumokokkitautien esiintyminen hypoteettisessa syntymäkohortissa (rokottamattomassa ja rokotetussa) mallinnettiin diskreetin Markov-mallin avulla. Mallinnuksessa käytettiin WinBUGS tietokoneohjelmaa. Rokottamatonta ja rokotettua syntymäkohorttia seurattiin syntymästä 100-vuotiaaksi. Mallin Markov-tiloja ovat pneumokokin aiheuttamat taudit (aivokalvotulehdus, bakteremia, keuhkokuume, välikorvatulehdus) ja kuolema pneumokokkitautiin (invasiivinen tauti tai keuhkokuume). Keuhkokuume jaettiin kahteen tilaan: erikoissairaanhoidossa (ESH) tai terveyskeskuksessa (TK) hoidettuun keuhkokuumeeseen. Lisäksi mallin tiloja olivat ei-pneumokokkitautia sekä kuolema muuhun kuin pneumokokkitautiin. (Ks. kuva 1).

Markov mallissa syntymäkohortin yksilöt liikkuvat estimoitujen siirtymätodennäköisyyksien mukaan mallin tilojen välillä etukäteen määritetyin aikaväleihin -sykleihin. Mallissa syklit olivat yhden kuukauden pituisia 0-6-vuotiailla ja yhden vuoden pituisia 7-100-vuotiailla. Alle 7-vuotiailla syklin pituudeksi valittiin kuukausi kolmesta syystä. Ensinnäkin, jotta vaihtoehdossa ”rokotetaan” voidaan ottaa huomioon rokotteen tehon alkaminen ensimmäisestä annoksesta ja sen muuttuminen toisen ja kolmannen annoksen jälkeen. Toiseksi, voidaan olettaa, että yhden syklin yli yksilöllä on vain yksi

siirtymä. Kolmanneksi, tarpeeksi lyhyt sykliväli helpottaa siirtymätodennäköisyyden ja hasardin välisen yhteyden laskemista. Siirtymätodennäköisyydet estimoitiin pneumokokkitautien ilmaantuvuuksien perusteella.

Tutkimuksessa mallinnettiin kohorttimallin avulla pneumokokkitautien tautitaakka ja kustannukset ilman rokotusohjelmaa ja rokotusohjelman kanssa. Hoito- ja rokotekustannuksia kutsutaan tässä *terveydenhuollon kustannuksiksi*. Lisäksi arvioitiin lääkärikäynneistä aiheutuvat *matkakustannukset* sekä pneumokokkitautien *tuottavuuskustannukset* (pneumokokkitautiin sairastuneiden lasten vanhempien sekä työikäisten työstä poissaolosta aiheutuvat kustannukset). Rokotusohjelman vaikuttavuutta arvioitiin laatupainotettujen elinvuosien (QALY, Quality-Adjusted Life Years) muutoksella ja rokotteen kustannusvaikuttavuutta lisäkustannuksina rokotteella saavutettavaa laatupainotettua lisäelinvuotta (lisä-QALY) kohti (kustannusten muutos / QALYjen muutos). Lisäksi arvioitiin rokotusohjelmalla säästetyt elinvuodet (life year saved, LYS) ja lisäkustannukset saavutettua lisäelinvuotta kohti. Tutkimuksen tulokset raportoidaan sekä terveydenhuollon (hoito- ja rokotekustannukset) että yhteiskunnan (terveydenhuollon-, matka- ja tuottavuuskustannukset) näkökulmasta.



Kuva 1. Pneumokokkikonjugaattirokotusohjelman KVA:n Markov-malli.

* Tärykalvon ilmastointiputkitus

Herkkyysanalyysissä tutkittiin systemaattisesti eri muuttujia koskevien oletusten vaikutusta analyysin lopputulokseen. Tulosten vaihteluvälin selvittämiseksi keskeisten epävarmojen kliinisten

ja taloudellisten parametrien arvoja vaihdeltiin yksisuuntaisessa herkkyyksianalyysissä. Eri parametrien aiheuttaman yhtäaikaisen epävarmuuden selvittämiseksi tehtiin myös probabilistinen herkkyyksianalyysi terveydenhuollon kustannusten näkökulmasta.

Epidemiologinen aineisto

Taulukossa 1 on esitetty pneumokokkitautien ja välikorvatulehdustapausten ilmaantuvuus, joista estimoitiin mallin siirtymätodennäköisyydet. Invasiivisten pneumokokkitautitapausten (pneumokokkimeniitti ja –bakteremia) ilmaantuvuus arvioitiin Kansanterveyslaitoksen ylläpitämän Tartuntatautirekisterin (TTR) vuosien 2000-2006 *Streptococcus pneumoniae* veri- ja likvor-löydöksistä.

Erikoissairaanhoidossa (erikoissairaanhoidoepisodit) ja terveyskeskuksessa (terveyskeskuskäyntiepisodit) hoidettujen, mahdollisesti pneumokokin aiheuttamien, keuhkokuumeetapausten ilmaantuvuus estimoitiin erikseen. Perusanalyysissä käytettiin ns. laajaa pneumokokkikeuhkokuumeen määritelmää (ICD10-koodit: J13, J15.9, J18.1, J18.8 tai J18.9). Erikoissairaanhoidoepisodien ilmaantuvuus arvioitiin Stakesin Hoitoilmoitusrekisteriaineiston (HILMO) avulla. Terveyskeskusepisodien ilmaantuvuus estimoitiin arvioimalla ensin pneumokokin mahdollisesti aiheuttamien keuhkokuumeetapausten kokonaisilmaantuvuus lisäämällä HILMO:n vuodeosastoepisodien ilmaantuvuuteen avohoitoiset keuhkokuume-episodit. Nämä arvioitiin olettamalla, että avo- ja vuodeosastohoitoisen pneumokokkikeuhkokuumeen suhdeluku ikäryhmittäin on sama kuin Jokisen tutkimuksessa [2]. Näin arvioidusta avohoitoisesta keuhkokuumeetapauksista vähennettiin HILMOsta arvioidut keuhkokuumeen poliklinikkaepisodit (avohoitoiset), jolloin saatiin arvio terveyskeskusepisodien ilmaantuvuudesta. Terveyskeskusepisodien ilmaantuvuus jaettiin tarkempiin ikäryhmiin Tuusulan ja Kangasalan terveyskeskusaineistojen avulla.

Äkillisen välikorvatulehduksen ilmaantuvuus 0-2 –vuotiailla saatiin FinOM-tehotutkimuksesta. Yli 2-vuotiaiden ilmaantuvuus arvioitiin olettamalla, että FinOM:n 1-2-vuotiaiden ilmaantuvuus pienenee ikävuodesta seuraavaan siirryttäessä samassa suhteessa kuin välikorvatulehduksen ilmaantuvuus Pukanderin ym. tutkimuksessa [3]. Välikorvatulehdusten aiheuttamista kirurgisista toimenpiteistä vain tärykalvon putkitukset (tympanostomiat) mallinnettiin. Julkisessa terveydenhuollossa tehtyjen tympanostomiatapausten ilmaantuvuus arvioitiin HILMOsta. Yksityisessä terveydenhuollossa tehdyt tympanostomiat arvioitiin KELAn rekisterin perusteella (rekisteri sairausvakuutuksen korvaamista yksityislääkäreiden tekemistä toimenpiteistä). Molemmat aineistot ovat vuosilta 2000-2005. Tutkimuksessa arvioitiin vain alle 5-vuotiaiden välikorvatulehduksen aiheuttama tautitaakka, koska rokotusohjelmalla ei oletettu olevan väestötason epäsuoria vaikutuksia välikorvatulehduksen tautitaakkaan.

Kuolleisuus invasiiviseen pneumokokkitautiin arvioitiin Kansanterveyslaitoksella tehdystä tutkimuksesta [4]. Suomessa on vähän alle 5-vuotiaiden bakteremia- ja etenkin aivokalvotulehduskuolemantapauksia. Tämän takia kustannus-vaikuttavuusmallissa käytettiin samaa estimaattia (totaalikuolleisuus invasiiviseen tautiin) todennäköisyydelle kuolla sekä aivokalvotulehdukseen että bakteremiaan: Kuolleisuus invasiiviseen tautiin oli alle 5-vuotiailla keskimäärin 1,4 % ja kaikilla ikäryhmillä keskimäärin 12,3%. Kuolleisuus pneumokokkikeuhkokuumeeseen arvioitiin kuolinsyyaineistosta (ICD10 diagnoosit J13 ja J18.1). Kuolleisuus pneumokokkikeuhkokuumeeseen oli 20-vuotta täyttäneillä keskimäärin 11,7%. Perusanalyysissä ei oletettu alle 20-vuotiaiden kuolevan keuhkokuumeeseen.

Taulukko 1. Pneumokokkitautien, tympanostomioiden ja välikorvatulehdustapausten ilmaantuvuus Suomessa

	AOM /henkilö/vuosi	Tympanostomia /1000/vuosi	Keuhkokuume TK /1000/vuosi	Keuhkokuume ESH /1000/vuosi	Bakteremia /100 000/vuosi	Aivokalvo- tulehdus /100 000/vuosi
< 1v	1.004	24.7	1.4	4.8	38.4	4.0
1v	1.221	67.4	7.4	9.3	72.0	1.8
2-4v	0.715	27.4	4.4	5.1	19.0	0.2
5-9v			3.3	2.1	3.5	0.2
10-19v			2.4	1.3	2.1	0.1
20-34v			1.3	1.3	5.1	0.2
35-49v			1.9	1.9	10.4	0.6
50-64v			1.9	3.4	16.1	0.8
65-74v			3.4	8.0	21.4	0.5
75-84v			4.8	16.4	31.7	0.3
85+			10.4	27.8	47.9	1.0

Kustannusmuuttujat

Pneumokokkikonjugaattirokotteen yhden annoksen rokotteen hankintahinnan (tukkuhinta) arvioidaan olevan 48 € (vähittäismyyntihinta on 84,64 € / annos). Arvioitu hankintahinta perustuu epäviralliseen tietoon toisen Pohjoismaan hankintahinnasta (47 € / annos) ja rokotevalmistajan antamaan hintahaarukkaan (45 - 50 € / annos). Lisäksi rokotekustannukseen lisättiin arvio rokotteen jakelussa syntyvästä hukasta (1,7 e / annos). Pneumokokkikonjugaattirokotteen rokotusohjelmaan lisäämisen ei oleteta lisäävän neuvolakäyntejä. Rokottamiseen oletettiin kuluvan 5 minuuttia terveydenhoitajan aikaa (rokottamisen valmistelu ja rokottaminen). Lisäksi yhden annoksen antamiseen tarvitaan 1 injektioruisku ja 2 injektioneulaa. Rokotteen antamisesta aiheutuvien lisäkustannusten arvioitiin olevan 3,0 € / annos. Eskolan ym. FinOM-tutkimuksen perusteella rokotteen haittavaikutuksista ei oleteta aiheutuvan kustannuksia [5].

Meningiitti- ja bakteremiaepisodien keskimääräiset kustannukset ja niiden jakaumat sekä meningiitin komplikaatioiden yleisyys saatiin HILMO:sta poimitusta rekisteriaineistosta (vuodet 2000-2006). Meningiittiaineiston (N=255) menigiittiepisodeista 12 %:lla (N= 30) oli kuulovaurioon viittaava ICD10-diagnosi meningiittiepisodein jälkeen. Kuulovaurion saaneista 20 %:lla (N=6) oli meningiittiepisodein jälkeen sisäkorvaistutetoimenpide (DFE00, istutteen asettaminen korvasimpukkaan). Meningiittiaineiston episodeista 16 %:lla oli neurologiseen komplikaatioon viittaava diagnosi.

Keuhkokuumeen erikoissairaanhoidoepisodi keskimääräiset kustannukset arvioitiin samoin HILMO-aineiston (vuodet 2000-2006) perusteella. TK-episodin keskimääräiset kustannukset arvioitiin Kangasalan ja Tuusulan terveyskeskusaineistoista.

Lääkärikäynnit yhtä keskimääräistä välikorvatulehdusepisodia kohti arvioitiin Porvoon terveyskeskusaineistosta [6]. Julkisessa terveydenhuollossa tehdyn tympanostomian keskimääräiset kustannukset arvioitiin HILMO-aineiston perusteella. Yksityislääkärin tekemän tympanostomian keskimääräiset kustannukset saatiin Kuluttajaviraston hintavertailusta (Lääkärikeskusten ja -asemien palkkiot vuonna 2003, Tympanostomian keskihinta; <http://www.kuluttajavirasto.fi/user/loadFile.asp?id=5320>).

Yksikkökustannustiedot saatiin pääosin STAKES:n Terveystieteiden yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2006 –julkaisusta [7]. Kaikki kustannukset ovat vuoden 2007 hintatasossa. Perusanalyyseissä yli vuoden kuluttua toteutuvat terveysvaikutukset ja kustannukset diskontattiin 5 %:n diskonttokorolla.

Matkakustannukset

Arvio lääkärikäyntien ja vuodeosastohoitajaksojen lukumäärästä pneumokokkitautitapausta kohti saatiin tautitapausten hoitokustannusaineistoista. Yhteen lääkärikäyntiin liittyvät keskimääräiset matkakustannukset saatiin Asikaisen ja Makkosen tutkimuksesta [8]. Kustannukset muunnettiin vuoden 2007 hintatasoon Tilastokeskuksen kuluttajahintaindeksin liikenneryhmän avulla.

Tuottavuuskustannukset

Pneumokokkitaudeista aiheutuvista tuottavuuskustannuksista arvioitiin vain taudin akuutista sairastamisesta johtuvat sairauspoissaolot. Pneumokokkitautien pysyvästä jälkiseurauksesta (esim. aivokalvotulehduksesta johtuva neurologinen vammautuminen tai kuulovaurio) aiheutuvaa tuotannonmenetystä ei arvioitu. Lapsen pneumokokkitautiin sairastumisesta aiheutuvat vanhempien tuotannonmenetykset ja työikäisten tuotannonmenetykset arvioitiin erikseen. Lapsen sairauden takia vanhempien työstä poissaolosta oletettiin aiheutuvan kustannuksia ainoastaan, jos alle kouluikäinen lapsi oli hoidossa kodin ulkopuolella. Esimerkiksi alle 5-vuotiaiden lasten vanhemmista vain 41 %:lle arvioitiin tulevan tuottavuuskustannuksia työstä poissaolosta, koska ikäryhmästä 59 % oli kotihoidossa [9]. Tuotannonmenetyksen arvona käytettiin erikseen arvioitua palkansaajan tuottavuuskustannusta, jossa on keskimääräisen bruttopalkan lisäksi otettu huomioon työllisyysaste [7].

Koska alle 10-vuotiaan lapsen vanhemmilla on lapsen sairastuessa oikeus saada (enintään 4 päivää) tilapäistä hoitovapaata työstä lapsen hoidon järjestämiseksi tai hoitamiseksi, alle 10-vuotiaana sairastuneiden lasten työssäkäyvistä vanhemmista toisen oletettiin jäävän pois työstä hoitamaan lasta. Vanhempien ei oletettu jäävän pois työstä, jos 10-vuotta täyttänyt lapsi sairasti kotihoidossa. Sairaalahoidon joutuneiden lasten (myös 10-15-vuotiaiden) työssäkäyvistä vanhemmista toisen oletettiin jäävän pois työstä lapsen sairaalahoidon ajaksi. Täten kaikkien 0-9 –vuotiaana pneumokokkitautiin sairastuneiden ja lisäksi 10-15-vuotiaana pneumokokkitaudin takia sairaalahoidon joutuneiden lasten vanhempien työstä poissaolosta oletettiin aiheutuvan tuottavuuskustannuksia.

Työstä poissaolon pituus tapausta kohti eri-ikäryhmissä arvioitiin seuraavasti. Yhtä välikorvatulehdusta kohti arvioitiin Niemelä ym. tutkimuksen mukaisesti olevan 1,3 vanhempien työstä poissaolopäivää [10]. Korvatoimenpiteeseen joutuvien lasten työssäkäyvien vanhempien oletettiin olevan poissa työstä yhden työpäivän. Sairaalan vuodeosastohoidossa olleiden (aivokalvotulehdus, bakteremia ja osa pneumokokkipneumoniatapauksista) lasten vanhempien työstä poissaolopäivät arvioitiin lisäämällä 2 työstä poissaolopäivää kunkin taudin vuodeosastohoitajaksojen keskimääräisiin sairaalahoitopäiviin. Kotihoidossa hoidettujen pneumokokkipneumoniaan sairastuneiden lasten vanhempien oletettiin olevan poissa työstä 3 päivää.

Taulukko 2. Perusanalyysissä käytetyt kustannukset vuoden 2007 hintatasossa

Muuttuja	Perusanalyysi	Lähde
< 5-vuotiaiden keskimääräiset kustannukset (€) episodiat kohti		
Aivokalvotulehdus, ei komplikaatiota (diskontattu 5 %)	11 573	a
Aivokalvotulehdus, neurologinen komplikaatio (diskontattu 5 %)	16 340	a
Aivokalvotulehdus, kuulovaurio (diskontattu 5 %)	58 120	a
Bakteremia	1 706	a
Keuhkokuume, erikoissairaanhoitotapaus	1 201	a
Keuhkokuume, tk-avohoitotapaus	166	b
Äkillinen välikorvatulehdus	99	[6]
Tympanostomiatapaus (julkinen terveydenhuolto)	821	a
Tympanostomiatapaus (yksityinen terveydenhuolto)	896	
≥ 5-vuotiaiden keskimääräiset kustannukset (€) episodiat kohti		
Aivokalvotulehdus, ei komplikaatiota (diskontattu 5 %)	15 337	a
Aivokalvotulehdus, neurologinen komplikaatio (diskontattu 5 %)	18 577	a
Aivokalvotulehdus, kuulovaurio (diskontattu 5 %)	33 217	a
Bakteremia	5 206	a
Keuhkokuume, erikoissairaanhoitotapaus	3 467	a
Keuhkokuume, tk-avohoitotapaus	180	b
Palkansaajan keskimääräinen tuottavuuskustannus (€) / päivä	119.8	[7]
Keskimääräiset matkakustannukset perusterveydenhuollossa	6.4	[8]

a HILMO-aineiston (STAKES) perusteella tehty arvio

b Tuusulan ja Kangasalan terveyskeskusaineistojen perusteella tehty arvio

Rokotusohjelma ja rokotuskattavuus

Kustannus-vaikuttavuustutkimuksessa arvioitiin pneumokokkikonjugaattirokotteen kolmen annoksen rokotusohjelman (2 kk, 4 kk ja 11 kk) kustannusvaikuttavuutta. Tutkimuksessa oletettiin 97 %:n rokotuskattavuus. Arvio perustuu rokotuskattavuustietoihin vuodelta 2003, jolloin HIB-rokotesarjan rokotuskattavuus oli 96.6 % ja DTP-rokotesarjan rokotuskattavuus oli 97.4 %.

Rokotteen teho ja odotettavissa olevat väestötason vaikutukset

Rokotteen suora suoja eri pneumokokkitauteja vastaan saatiin pneumokokkirokotteen kliinisistä tehotutkimuksista. Rokotteen suojan rokotetuille oletettiin kestävän viisi vuotta. Mallissa oletettiin rokotteelle täysi teho 2. rokoteannoksen jälkeen. Rokotteen teho pneumokokkitauteja vastaan 1. annoksen jälkeen arvioitiin tutkimuksesta, jossa tutkittiin vaillinaisen rokotesarjan tehoa invasiivisia pneumokokkitauteja vastaan [11]. Rokotteen teho rokoteserotyyppien aiheuttamia invasiivisia tauteja vastaan oli ensimmäisen annoksen jälkeen 73 %, toisen annoksen jälkeen 96 % ja kolmannen annoksen jälkeen 95 %. Tämän perusteella arvioitiin rokotteen tehon olevan ensimmäisen annoksen jälkeen 76.8 % (= 73/95) rokotteen täydestä tehosta. Tätä arviota käytettiin myös ei-invasiivisiin pneumokokkitauteihin.

Arvio rokotteen tehosta invasiivisia tauteja vastaan (89.1 %) saatiin USA:ssa tehdystä rokotteen tehotutkimuksesta (Black ym. 2000). Rokotteen teho keuhkokuumeen erikoissairaanhoitotapauksiin (8.9%; kliininen keuhkokuume ja röntgen kuva otettu) saatiin Black ym (2002) rokotteen tehotutkimuksesta. Samasta tutkimuksesta saatiin rokotteen teho keuhkokuumeen terveyskeskusepisodeihin (4.3 %).

Rokotteen teho korvatulehduksen takia määrättyihin lääkärikäynteihin ja antibioottikuureihin oletettiin olevan 4 %. Rokotteen teho kaikkia korvatulehduksia vastaan oli rokotteen tehotutkimuksessa 6 % [5]. Kustannus-vaikuttavuustutkimuksessa kuitenkin oletettiin, että korvatulehduksen aiheuttamat lääkärikäynnit eivät vähenisi yhtä paljon kuin korvatulehdukset. Voidaan olettaa, että osa lapsista tulee kuitenkin lääkäriin ylähengitystieinfektion takia vaikka korvatulehdus estettäisiinkin. Rokotteen teho ylähengitystieinfektion vuoksi tehtyihin lääkäriiskäynteihin oli 4 % FinOM-tehotutkimuksessa (julkaisematon havainto).

Rokotusohjelman epäsuoria vaikutuksia rokotusohjelman kustannus-vaikuttavuuteen tutkittiin kahden skenaarion avulla. Skenaariossa A rokotusohjelmalla oletettiin olevan epäsuora vaikutus vain invasiiviseen pneumokokkitautiin. Skenaariossa B oletettiin rokotusohjelmalla olevan epäsuora vaikutus myös keuhkokuumeen erikoissairaanhoidoepisodeihin. Skenaariossa A oletettiin pikkulasten rokottamisen vähentävän ≥ 5 -vuotiaiden invasiivisia tautitapauksia 20 %. Skenaariossa B oletettiin lisäksi ≥ 5 -vuotiaiden erikoissairaanhoidossa hoidettavien keuhkokuumeetapausten vähenevän 4 %.

Herkkyyksianalyysit

Eri parametrien aiheuttaman yhtäaikaisen epävarmuuden selvittämiseksi tehtiin probabilistinen herkkyyksianalyysi terveydenhuollon kustannusten näkökulmasta. Inkrementaalisen kustannus-vaikuttavuussuhteen (kustannukset / lisä-QALY) uskottavuusvälit määriteltiin 95 %:n uskottavuustasolla ja esitettiin hyväksyttävyyssäyrän avulla. Lisäksi kaksiulotteinen yhteisjakauma esitettiin inkrementaalisille kustannuksille sekä inkrementaaliselle vaikuttavuudelle (ei rokoteta vs. rokotetaan) kustannus-vaikuttavuustasossa.

Probabilistisessa herkkyyksianalyysissä käytetyt mallin muuttujien priorijakaumat on esitetty taulukossa 3. Pääosin muuttujien jakaumat määriteltiin olemassa olevien aineistojen avulla. Tasajakaumaa käytettiin muuttujille, joista ei ollut aineistoa. Muuttujille, joille käytettiin tasajakaumaa, jakauman arvojen vaihteluväliksi valittiin pääosin ± 20 %. Poikkeuksena tästä vain invasiivisten pneumokokkitautien ilmaantuvuudet, joiden oletettiin vaihtelevan satunnaisesti 1-2 -kertaisesti. Tämä siksi, että Tartuntatautirekisteristä arvioitun invasiivisen taudin ilmaantuvuuden oletettiin kuvaavan taudin ilmaantuvuuden alarajaa. Tästä oletuksesta johtuen perusanalyysin tulos (kustannukset / lisä-QALY) on suurempi kuin herkkyyksianalyysin uskottavuusvälin yläraja.

Taulukko 3. Mallin muuttujien jakaumat ja tasajakaumien vaihteluvälit

	Jakauma	Vaihteluväli
Ilmaantuvuus		
Aivokalvotulehdus	Tasajakauma	1-2 kertainen*
Bakteremia	Tasajakauma	1-2 kertainen*
Keuhkokuume esh	Log-normaali	
Keuhkokuume tk	Log-normaali	
Välikorvatulehdus	Log-normaali	
Tärykalvon putkitus	Tasajakauma	± 20 %
Pneumokokkitautien seuraukset		
Kuolleisuus invasiiviseen tautiin	Log-normaali	
Kuolleisuus keuhkokuumeeseen	Log-normaali	
Kuulovaurio (aivokalvotulehdus)	Tasajakauma	± 20 %
Neurologinen komplikaatio (aivokalvotulehdus)	Tasajakauma	± 20 %
Kustannusmuuttujat		
Aivokalvotulehdus, ei komplikaatiota	Log-normaali	
Aivokalvotulehdus, neurologinen komplikaatio	Log-normaali	
Aivokalvotulehdus, kuulovaurio	Tasajakauma	± 20 %
Bakteremia	Log-normaali	
Keuhkokuume esh	Log normaali	
Keuhkokuume tk	Tasajakauma	± 20 %
Välikorvatulehdus	Tasajakauma	± 20 %
Tärykalvon putkitus	Tasajakauma	± 20 %
QALY menetys / tapaus	Tasajakauma	± 20 %

Tulokset

Pneumokokin aiheuttama tautitaakka ja kustannukset ilman rokotusohjelmaa

Pneumokokin arvioitiin aiheuttavan Suomessa vuosittain melkein 700 invasiivista tautitapausta, joista vain pieni osa (noin 3%) on pneumokokkimeningiittejä. Vuosittain noin 90 invasiivista tautitapausta päättyy kuolemaan. Mahdollisia pneumokokin aiheuttamia keuhkokuumetapauksia (ICD10-koodit: J13, J159, J181, J188 tai J189) arvioitiin olevan yli 23 000. Näistä arvioitiin kuolevan 125 tapausta. (Ks. taulukko 4.)

Alle 5-vuotiailla lapsilla arvioitiin olevan noin 100 invasiivista tautitapausta, joista keskimäärin 1,4 tapausta päättyi kuolemaan. mahdollisia pneumokokin aiheuttamia keuhkokuumetapauksia (ICD10-koodit: J13, J159, J181, J188 tai J189) arvioitiin olevan noin 3000. Alle 5-vuotiailla arvioitiin olevan vuosittain 250 000 välikorvatulehdusepisodia. Näistä osa on pneumokokin aiheuttamia. (Ks. taulukko 4.)

Taulukko 4. Odotetut vuosittaiset pneumokokkitauti- ja välikorvatulehdustapaukset (AOM-sarake sisältää kaikkien taudinaiheuttajien välikorvatulehdustapaukset) ilman rokotusohjelmaa

	Keuhkokuume		Keuhkokuume				Keuhkokuume	
	AOM*	TK	ESH	Bakteremia	Meningiitti	IPD kuolema	kuolema	
0 v	58 090	82	276	22	2.3	0.4	0	
1-4 v	193 438	1 186	1 422	75	1.5	1.0	0	
5-9 v		960	600	10	0.7	0.1	0	
10-19 v		1 358	726	12	0.6	0.3	0	
20-64 v		4 210	5 481	262	12.6	31.4	31	
65 v +		4 860	13 735	283	5.5	60.7	94	
YHT	251 528	1 268	22 241	665	23.3	93.8	125	
< 5 v	251 528	1 268	1 698	97	3.8	1.4	0	

*Mallissa arvioitiin vain alle 5-vuotiaiden välikorvatulehdustapaukset (kaikki taudinaiheuttajat)

Pneumokokkitautien ja välikorvatulehduksen (kaikki taudinaiheuttajat) odotetut vuosittaiset hoitokustannukset ilman rokotusohjelmaa on esitetty taulukossa 5. Kaikkien ikäryhmien kustannuksista yli 70 % oli keuhkokuumeen hoitokustannuksia. Alle 5-vuotiaiden kustannuksista yli 90 % oli välikorvatulehduksen (kaikki taudinaiheuttajat) kustannuksia.

Taulukko 5. Odotetut pneumokokkitautien ja välikorvatulehduksen (kaikki taudinaiheuttajat) aiheuttamat vuosittaiset diskontatut (5 %) hoitokustannukset (€) ilman rokotusohjelmaa

	AOM*		Keuhkokuume		Keuhkokuume		Yhteensä
	(kaikki taudin aiheuttajat)	TK*	ESH	Bakteremia	Aivokalvotulehdus		
0v	6 935 217	13 638	339 659	38 418	41 573	7 368 504	
1-4v	24 107 113	177 649	1 505 050	116 540	24 092	25 930 444	
5-9v	0	0	975 775	16 351	9 673	1 001 799	
10-19v	0	0	1 274 803	21 184	7 749	1 303 736	
20-64 v	0	0	24 216 258	2 162 396	291 975	26 670 629	
65v +	0	0	59 840 384	1 675 858	114 853	61 631 095	
Yhteensä	31 042 329	191 287	88 151 929	4 030 747	489 916	123 906 208	
< 5 v	31 042 329	191 287	1 844 709	154 958	65 665	33 298 948	

* Tutkimuksessa ei oletettu väestötason vaikutuksia välikorvatulehdukselle ja terveyskeskuksessa hoidetulle keuhkokuumeelle, jonka takia niiden kustannuksia ei arvioitu.

Perusanalyysin tulokset

Pneumokokkikonjugaattirokotusohjelmalla arvioitiin voitavan välttää alle 5-vuotiaiden tautitapausten (rokotteen suorat vaikutukset) 3 aivokalvotulehdustapausta, 80 bakteremiatapausta, 190 keuhkokuumeetapausta, 9600 välikorvatulehdustapausta ja 2000 kirurgista korvatoimenpidettä sekä 1,2 kuolemantapausta (89 säästettyä diskonttaamatonta elinvuotta). (Ks. taulukko 6.) Lasten pneumokokkikonjugaattirokotusohjelman odotetut epäsuorat vaikutukset on merkitty taulukkoon 6 harmaalla tasutavärillä. Skenaariossa A, jossa rokotusohjelma vähensi aikuisten ja \geq 5-vuotiaiden lasten invasiivisia pneumokokkitapausta 20 %, estettiin suorien vaikutusten lisäksi yli 100 invasiivista pneumokokki-infektiota sekä 19 kuolemantapausta (\geq 5-vuotiailla). Skenaariossa B, jossa rokotusohjelman oletettiin lisäksi vähentävän aikuisten ja \geq 5-vuotiaiden lasten erikoissairaanhoidossa hoidettavia keuhkokuumeetapausta 4 %:lla, estettiin vielä yli 800 keuhkokuumeetapausta ja 5 keuhkokuumeekuolemaa (\geq 5-vuotiailla).

Taulukko 6. Arvio vuosittaisista rokotusohjelmalla estetyistä tautitapauksista (rokotteen suorat vaikutukset lihavoitu, epäsuorat vaikutukset harmaalla taustalla)

	Keuhko-		Keuhko-		Bakteremia	Meningiitti	IPD		Keuhko-	
	AOM	kuume TK	kuume ESH	kuolema			kuolema			
0v	2 126	3	19	16	1.8	0.3			0	
1-4v	7 505	49	123	65	1.3	0.9			0	
5-9v	0	0	24	2	0.1	0.01			0	
10-19v	0	0	29	2	0.1	0.1			0	
20-64 v	0	0	219	52	2.5	6.3			1.2	
65v +	0	0	546	57	1.1	12.1			3.7	
Yhteensä (Skenaario B*)	9 631	52	960	194	7.0	19.6			5.0	
< 5 v (suorat vaikutukset)	9 631	52	142	81	3.1	1.2			0	
Skenaario A yhteensä**	9 631	52	142	194	7.0	19.6			0	

*Skenaariossa B rokotusohjelman suorien vaikutusten lisäksi arvioitu rokotusohjelman epäsuorat vaikutukset sekä invasiivisiin tautitapauksiin että keuhkokuumeeseen.

**Skenaariossa A rokotusohjelman suorien vaikutusten lisäksi arvioitu rokotusohjelman epäsuorat vaikutukset invasiivisiin tautitapauksiin.

Rokotusohjelmalla saavutettavat säästöt hoitokustannuksissa on esitetty taulukossa 7. Alle 5-vuotiaiden pneumokokkitautien hoitokustannuksista (rokotusohjelman suorat vaikutukset) arvioitiin voitavan säästää 2,8 milj. euroa. Rokotusohjelmalla saavutettavat odotetut säästöt hoitokustannuksissa olivat skenaariossa A 3,7 milj. euroa ja skenaariossa B 7,1 milj. euroa. Taulukossa 8 on esitetty rokotusohjelmassa saavutettavat säästöt hoito-, matka- ja tuottavuuskustannuksissa.

Taulukko 7. Rokotusohjelmalla säästetyt diskontatut (5 %) odotetut hoitokustannukset (rokotteen suorat vaikutukset lihavoitu, epäsuorat vaikutukset harmaalla taustalla)

	Keuhkokuume		Keuhkokuume		Bakteremia	Meningiitti	Yhteensä
	AOM	TK	ESH				
0 v	449 044	470	23 429	27 266	32 758	532 966	
1-4 v	2 008 208	7 410	129 929	100 722	20 822	2 267 091	
5-9 v	0	0	39 029	3 270	1 935	44 234	
10-19 v	0	0	50 989	4 237	1 550	56 776	
20-64 v	0	0	967 766	432 413	58 387	1 458 566	
65v +	0	0	2 379 570	334 875	22 952	2 737 396	
Yhteensä (Skenaario B*)	2 457 252	7 879	3 590 712	902 783	138 404	7 097 029	
< 5 v (suorat vaikutukset)	2 457 252	7 879	153 358	127 988	53 580	2 800 057	
Skenaario A yhteensä**	2 457 252	7 879	153 358	902 783	138 404	3 659 676	

*Skenaariossa B rokotusohjelman suorien vaikutusten lisäksi arvioitu rokotusohjelman epäsuorat vaikutukset sekä invasiivisiin tautitapauksiin että keuhkokuumeeseen.

**Skenaariossa A rokotusohjelman suorien vaikutusten lisäksi arvioitu rokotusohjelman epäsuorat vaikutukset invasiivisiin tautitapauksiin.

Taulukko 8. Rokotusohjelmalla säästetyt diskontatut (5 %) odotetut kustannukset

	< 5 v		
	(suorat vaikutukset)	Skenaario A*	Skenaario B**
Rokotusohjelmalla säästetyt kustannukset			
Hoitokustannukset		2 800 057	3 659 676
Matkakustannukset		178 719	189 401
Tuottavuuskustannukset		637 764	726 224
Yhteensä		3 616 539	4 575 300
			8 308 935

*Skenaariossa A rokotusohjelman suorien vaikutusten lisäksi arvioitu rokotusohjelman epäsuorat vaikutukset invasiivisiin tautitapauksiin.

**Skenaariossa B rokotusohjelman suorien vaikutusten lisäksi arvioitu rokotusohjelman epäsuorat vaikutukset sekä invasiivisiin tautitapauksiin että keuhkokuumeeseen.

Yhden syntymäkohortin rokottamisen kustannuksiksi arvioitiin 8,9 milj euroa (48 € / annos). Täten rokotusohjelman kustannukset ylittävät terveydenhuollon kustannuksista rokottamisella saavutettavat säästöt. Kun otettiin huomioon vain rokotusohjelman suorat vaikutukset, rokotusohjelmasta aiheutuvien diskontattujen terveydenhuoltokustannusten (rokotusohjelman kustannukset – rokotusohjelmalla saavutettavat säästöt) arvioitiin olevan alle 5-vuotiailla 6,1 milj. euroa ja lisäkustannukset yhtä lisä-QALYä kohden 76 717 euroa. Kun otettiin huomioon rokotusohjelman suorien vaikutusten lisäksi odotetut epäsuorat vaikutukset invasiivisiin pneumokokkitauteihin (skenaario A), rokotusohjelmasta aiheutuvien diskontattujen terveydenhuoltokustannusten arvioitiin vähenevän 5,2 milj. euroon ja lisäkustannukset yhtä lisä-QALYä kohden 18 820 euroon. Skenaariossa B rokotusohjelmasta aiheutuvien diskontattujen terveydenhuoltokustannusten arvioitiin vähenevän 1,8 milj. euroon ja lisäkustannukset yhtä lisä-QALYä kohden 5 442 euroon.

Rokotusohjelman odotetut kustannukset yhteiskunnalle olivat skenaariossa A 4,3 milj. euroa, jolloin lisäkustannukset yhtä lisä-QALYä kohden olivat 15 506 euroa. Skenaariossa B rokotusohjelman odotetut kustannukset yhteiskunnalle olivat enää 0,55 milj. euroa, jolloin lisäkustannukset yhtä lisä-QALYä kohden olivat 1 699 euroa.

Taulukko 9. Taloudellisen arviointitutkimuksen tulokset

	< 5-vuotiaat (suorat vaikutukset)	Skenaario A*	Skenaario B**
Terveydenhuollon näkökulma			
Rokotusohjelman kustannukset terveydenhuollolle	6 058 877	5 199 259	1 761 905
Kustannukset (€) / lisä-QALY	76 717	18 820	5 442
Kustannukset (€) / lisäelinvuosi (LYG)	255 995	23 656	6 695
Yhteiskunnan näkökulma			
Rokotusohjelman kustannukset yhteiskunnalle***	5 242 395	4 283 634	549 999
Kustannukset (€) / lisä-QALY	66 378	15 506	1 699
Kustannukset (€) / lisäelinvuosi (LYG)	221 497	19 490	2 090
Estetyt kuolemantapaukset			
Invasiiviset taudit	1.2	19.6	19.6
Keuhkokuume	0	0	5.0
Säästetyt elinvuodet (diskonttaamattomat)			
Invasiiviset taudit	89.6	396.4	396.4
Keuhkokuume	0	0	62.2

*Skenaariossa A rokotusohjelman suorien vaikutusten lisäksi arvioitu rokotusohjelman epäsuorat vaikutukset invasiivisiin tautitapauksiin.

**Skenaariossa B rokotusohjelman suorien vaikutusten lisäksi arvioitu rokotusohjelman epäsuorat vaikutukset sekä invasiivisiin tautitapauksiin että keuhkokuumeeseen.

***Sisältää matka- ja tuottavuuskustannukset

Herkkyyssanalyysin tulokset

Taulukossa 10 on esitetty taloudellisen arviointitutkimuksen tulokset eri diskonttokoroilla. Diskonttokoron valinta vaikuttaa eniten rokotusohjelmalla saavutettaviin hyötyihin (säästetyt elinvuodet ja QALYt). Tätä kautta diskonttaamisella on merkittävä vaikutus analyysin tuloksiin (kustannukset / lisä-QALY ja kustannukset / lisäelinvuosi).

Taulukko 10. Taloudellisen arviointitutkimuksen tulokset eri diskonttokoroilla (kustannukset ja hyödyt diskontattu samalla korolla)

	Perusanalyysi		
	Diskonttokorko 5 %	Diskonttokorko 3 %	Diskonttokorko 0 %
TH-kustannukset			
< 5 v (suorat vaikutukset)	6 058 877	5 967 774	5 812 435
Skenaario A*	5 199 259	5 107 185	4 949 137
Skenaario B**	1 761 905	1 669 832	1 511 783
Kustannukset (€) / lisä-QALY			
< 5 v (suorat vaikutukset)	76 717	64 201	38 287
Skenaario A*	18 820	15 603	10 339
Skenaario B**	5 442	4 373	2 749
Kustannukset (€) / lisäelinvuosi (LYG)			
< 5 v (suorat vaikutukset)	255 995	167 220	64 066
Skenaario A*	23 656	18 995	11 895
Skenaario B**	6 695	5 230	3 128

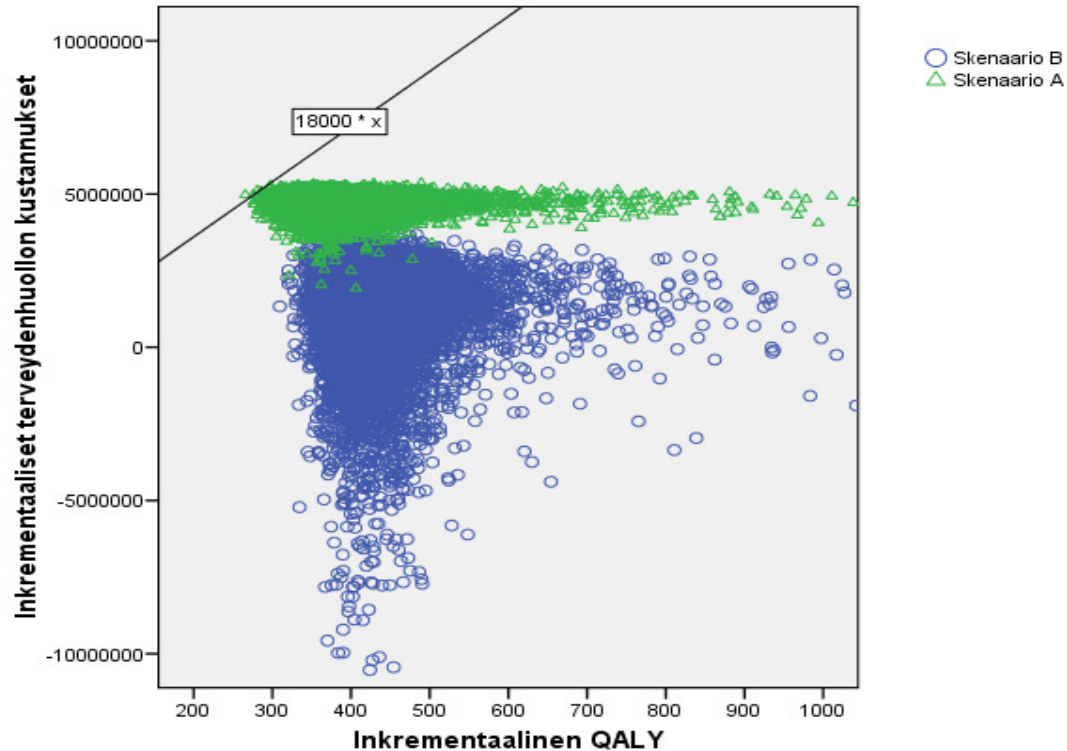
*Skenaariossa A rokotusohjelman suorien vaikutusten lisäksi arvioitu rokotusohjelman epäsuorat vaikutukset invasiivisiin tautitapauksiin.

**Skenaariossa B rokotusohjelman suorien vaikutusten lisäksi arvioitu rokotusohjelman epäsuorat vaikutukset sekä invasiivisiin tautitapauksiin että keuhkokuumeeseen.

Probabilistinen herkkyysanalyysi, jossa tutkittiin eri parametrien aiheuttamaa yhtäaikaista epävarmuutta, tehtiin terveydenhuollon kustannusten näkökulmasta. Mallin parametrien annettiin vaihdella ennalta määrättyjen jakaumien mukaisesti (ks. taulukko 3).

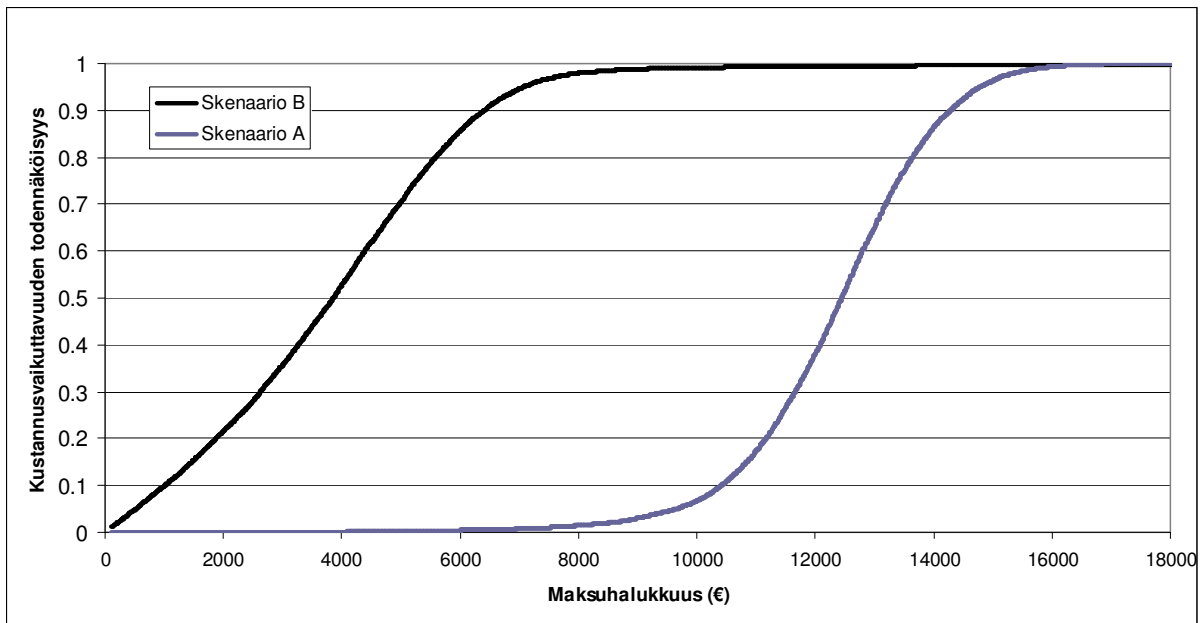
Rokottamattomien ja rokotettujen pneumokokkitautien aiheuttamat hoitokustannukset ja QALY-menetykset simuloitiin aineistosta (15 000 kertaa) käyttäen mallin parametrien priorijakaumia. Kaksiulotteinen yhteisjakauma inkrementaalisille kustannuksille ja inkrementaaliselle vaikuttavuudelle (ei rokoteta vs. rokotetaan) simuloitiin Bayes-analyysillä. Skenaarion A (ylempi pisteparvi) ja skenaarion B (alempi pisteparvi) jakaumat on esitetty kustannus-vaikuttavuustasossa (kuva 2).

Kuva 2. Pneumokokkikonjugaattirokotusohjelman inkrementaalisten kustannusten ja inkrementaalisten QALYjen (ei rokoteta vs. rokotetaan) yhteisjakauma skenaariolla A (ylempi pisteparvi) ja skenaariolla B (alempi pisteparvi). 18 000 euroa / QALY maksuhalukkuussuora merkitty kuvaan.



Rokotusohjelman kustannusvaikuttavuuden todennäköisyyttä tutkittiin myös kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäyrän avulla (ks. kuva 3). Perusanalyysissä käytetyllä rokotteen hinnalla pneumokokkikonjugaattirokotusohjelman kustannusvaikuttavuuden 95 % uskottavuusväli oli skenaariolla A 8 804 euroa – 15 230 euroa ja skenaariolla B 249 euroa – 7 765 euroa. Perusanalyysin tulos on suurempi kuin herkkyysanalyysin uskottavuusvälin yläraja, koska herkkyysanalyysissä invasiivisten tautien ilmaantuvuuksien priorijakaumaksi valittiin tasajakauma, jonka oletettiin vaihtelevan satunnaisesti 1-2 -kertaisesti. Mainittakoon, että jos vaihteluväli oli 1-1,1 -kertainen, uskottavuusvälin yläraja oli suunnilleen sama kuin perusanalyysin tulos.

Kuva 3. Rokotusohjelman kustannusvaikuttavuuden (kustannus/lisä-QALY) hyväksyttävyysskäyrät (ei rokoteta vs. rokotetaan) skenaariolla A ja skenaariolla B terveydenhuollon näkökulmasta



Yhteenveto

Kun otettiin huomioon rokotusohjelman suorien vaikutusten lisäksi odotetut epäsuorat vaikutukset invasiivisiin pneumokokkitauteihin (skenaario A), terveydenhuollon näkökulmasta yhden lisä-QALYn kustannusten arvioitiin olevan 18 822 euroa (95 %:n uskottavuusväli 8 804 euroa – 15 230 euroa). Kun otettiin huomioon rokotusohjelman suorien vaikutusten lisäksi odotetut epäsuorat vaikutukset invasiivisiin pneumokokkitauteihin ja pneumoniaan (skenaario B), terveydenhuollon näkökulmasta yhden lisä-QALYn kustannusten arvioitiin vähenevän 5 444 euroon (95 %:n uskottavuusväli 249 euroa – 7 765 euroa). Yhteiskunnan näkökulmasta yhden lisä-QALYn kustannusten arvioitiin olevan skenaariossa A 15 508 euroa ja skenaariossa B 1 701 euroa. Sekä terveydenhuollon että yhteiskunnan näkökulmasta nämä yhden lisä-QALYn kustannukset perustuvat konservatiivisiin arvioihin mallin parametreista. Yhteiskunnan näkökulmasta tähän rokotusohjelmaan investoiminen maksaisi itsensä takaisin lähes kokonaan.

Suomessa päätöksentekijät eivät ole asettaneet etukäteen yhteiskunnan maksuhalukkuutta yhdestä rokotusohjelmalla saavutetusta lisäelinvuodesta tai lisä-QALYsta. Englannissa yhden lisä-QALYn kustannus on liian kallis, jos se on yli 35 000 -50 000 euroa. Helsingin- ja Uudenmaan sairaanhoitopiirissä tehdyn tutkimuksen (julkaisematon) mukaan yhden lisä-QALYn kustannus oli ohitusleikkauksella noin 20 000 euroa ja kotidialyysillä 45 800 euroa. Näissä tutkimuksissa käytettiin 15D elämänlaatumittaria.

Maaliskuussa 2007 rotavirusrokote päätettiin liittää lasten rokotusohjelmaan.

Kansanterveyslaitoksella tehdyn kustannus-vaikuttavuusanalyysissä rotavirusrokotusohjelman arvioitiin olevan kustannusvaikuttavuudeltaan kohtuullinen. Tutkimuksessa lisäkustannuksen yhtä lisä-QALYä kohti oli 25 218 euroa (Liite 1, http://www.ktl.fi/attachments/suomi/julkaisut/julkaisusarja_b/2007/2007b28.pdf). Täten

terveydenhuollon näkökulmasta pneumokokkikonjugaattirokotusohjelma on kustannusvaikuttavampi kuin rotavirusrokotusohjelma. Jos maksuhalukkuus lisä- QALY:sta on 18 000, lasten pneumokokkirokotusohjelma on taloudellisen mallinnuksen perusteella terveydenhuollon näkökulmasta lähes 100 %:n todennäköisyydellä (posterioritodennäköisyys) kustannusvaikuttava, kun otetaan huomioon rokotusohjelman suorat vaikutukset sekä epäsuorat vaikutukset vain invasiiviseen pneumokokkitautiin.

Lähteet

- [1] Salo H, Sintonen H, Pekka Nuorti J, Linna M, Nohynek H, Verho J, et al. Economic evaluation of pneumococcal conjugate vaccination in Finland. *Scand J Infect Dis.* 2005;37(11-12):821-32.
- [2] Jokinen C. Incidence and microbial aetiology of pneumonia in the population of four municipalities in Eastern Finland [Doctoral dissertation]. Kuopio: University of Kuopio; 1991.
- [3] Pukander J, Luotonen J, Sipila M, Timonen M, Karma P. Incidence of acute otitis media. *Acta Otolaryngol.* 1982 May-Jun;93(5-6):447-53.
- [4] Klemets P, Lyytikäinen O, Ruutu P, Ollgren J, Nuorti P. Incidence and Outcome of Invasive *Streptococcus pneumoniae* infections, Finland, 1995-2002. the 4th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD); 2004 May 9-13, 2004; Helsinki; 2004.
- [5] Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med.* 2001 Feb 8;344(6):403-9.
- [6] Savolainen H, Syrjänen R, Mäkelä M, Kilpi T. Treatment strategies of AOM in FinOM cohort study and habitual primary health care. Conference of the European Society of General Practice/Family Medicine, WONCA Region Europe; 2001 June 3-7, 2001; Tampere, Finland; 2001.
- [7] Hujanen T, Kapiainen S, Tuominen U, Pekurinen M. Terveystuokien yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2006. Helsinki: STAKES; 2008.
- [8] Asikainen R, Makkonen K. [Time and Travel Costs in Health Care] [Master's thesis]. Kuopio: University of Kuopio; 1998.
- [9] Suomalainen lapsi 2007. Helsinki: Tilastokeskus 2007.
- [10] Niemela M, Uhari M, Mottonen M, Pokka T. Costs arising from otitis media. *Acta Paediatr.* 1999 May;88(5):553-6.
- [11] Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, Schaffner W, Craig AS, Lynfield R, et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet.* 2006 Oct 28;368(9546):1495-502.