

Pneumokokkirokotusstrategiat

Tämä dokumentti päivittyy sitä mukaan kuin tietoa kertyy. Versioon 1 oli kerätty taustatietoa ja aineistoja. Versioon 2 on päivitetty muun muassa 2.2 (taustatietoja), 3.1 (rokotusten vaikuttavuudesta) sekä 4.1.1 ja 4.2 (taloudellisten arviointitutkimusten laskentamalleista)

1 Johdanto

Pneumokokkikonjugaattirokotteen (PCV) käytön indikaatioista ja eri oletuksien vaikutuksista pneumokokkirokottamisen kustannusvaikuttavuuteen 65 vuotta täyttäneillä on keskusteltu vilkkaasti jo noin vuoden ajan. Myös pikkulasten rokotusohjelman PCV-rokotteen valinta on herättänyt keskustelua. Elokuussa 2018 pidetyssä käytännön työtä tekevien lääkäreiden ja THL:n välisessä kokouksessa päätettiin, että THL avaa aihetta käsittelevän verkkosivuston. Sivuille toivottiin myös kommentointimahdollisuutta.

Näillä sivuilla THL toivoo voivansa avoimesti välittää tietoa siitä, miten arviointityö on suunniteltu tehtävän, miten se etenee sekä minkälaisiin parametreihin tukeutuen taloudellisia arviointeja tehdään ja miten niitä hyödynnetään kansallisen rokotusohjelman rokotehankinnoissa.

Suora palautetta voi lähettää jo nyt osoitteeseen pneumokokki@thl.fi.

1.1 Aikataulu

A. Lasten pneumokokkiohjelman rokotteiden kilpailutus

- Kansallinen rokotusasiantuntijaryhmä käsittely joulukuu 2018 ja tammikuu 2019
- Hankintatyöryhmä, STM alkuvuosi 2019

B. Rokotusten laajentaminen lääketieteellisiin riskiryhmiin

- Kansallinen rokotusasiantuntijaryhmä syyskuu 2018
- Kansallinen rokotusasiantuntijaryhmä joulukuu 2018 ja tammikuu 2019
- Tartuntatautien neuvottelukunta, STM alkuvuosi 2019

C. ≥65-vuotiaat perusterveet

- Arviossa otetaan huomioon päätösten A ja B vaikutukset
- Kansallinen rokotusasiantuntijaryhmä syyskuu 2019?
- Tartuntatautien neuvottelukunta, STM syyskuu 2019

1.2 Pneumokokkirokotevalmisteet

Pneumokokkrokotteiden serotyypit (rokotetyypit, vaccine types, VT)

PCV10

1	4	5	6B	7F	9V	14	18C	19F	23F
---	---	---	----	----	----	----	-----	-----	-----

PCV13

1	4	5	6B	7F	9V	14	18C	19F	23F	3	6A	19A
---	---	---	----	----	----	----	-----	-----	-----	---	----	-----

PPV23

1	4	5	6B	7F	9V	14	18C	19F	23F	3	19A
2	8	9N	10A	11A	12F	15B	17F	20	22F	33F	





<https://thl.fi/fi/web/rokottaminen/rokotteet/pneumokokkrokote>

1.3 Ikääntyneiden pneumokokkirokotussuositukset EU/EEA maissa

Ikääntyneiden pneumokokkirokotussuositukset EU/EEA maissa

- 8/31 maassa maksuton pneumokokkirokotus ikääntyneille rokotusohjelmassa:
 - PPS23 viidessä maassa: Kypros, Saksa, Irlanti, Espanja, Iso-Britannia
 - PCV13 + PPS23 kahdessa maassa: Kreikka, Italia
 - PCV13 yhdessä maassa: Tsekki
- 19/31 maassa omakustanteinen tai vain riskiryhmien pneumokokkirokotukset*
 - 6/19 PPS23, 6/19 PCV13, 3/19 PCV13 + PPS23, 4/19 ei yleistä kantaa käytettävästä rokotteesta
- 4/31 maassa ei suosituksia ikääntyneiden pneumokokkirokotuksista

-  Yleinen rokotussuositus
-  Riskiryhmiä koskeva rokotussuositus

* Osassa näistä maista tietyt riskiryhmät saavat rokotteen maksutta tai subventoituun hintaan

Lähde: <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>, jota tarkennettu eri maiden relevanttien viranomaisten internetsivuilta



Pneumococcal Disease: Recommended vaccinations

	Years						Funded	
	18	19	50	60	65	75		>= 85
Austria		PCV13/PPV23				PCV13		
Belgium						PCV13 + PPSV23		
Bulgaria								
Croatia					PPSV23/PCV13			
Cyprus					PPSV23		PPSV23	X
Czech Republic			Pnc				PCV13	X
Denmark			PPSV23+PCV13				PPSV23+PCV13	
Estonia								
Finland			PCV13 (+PPV23)				PCV13(+PPSV23)	
France					(PCV13 +) PPSV23			
Germany		PPV23/PCV13+PPV23				PPSV23		X
Greece				PCV13			PCV13	X
Hungary		PPSV23/PCV13				PPSV23/PCV13		
Iceland		PCV13						
Ireland			PPV23 (+PCV13)				PPSV23	X
Italy			PCV13/PPV23				PCV13+PPSV23	X
Latvia								
Liechtenstein					PCV13			
Lithuania					PPSV23			
Luxembourg			PCV13 + PPSV23				PCV13+PPSV23	
Malta							PCV13	
Netherlands			PPV23 (+PCV13)			PPSV23/PCV13		
Norway			PPV23 (+PCV13)				PPSV23	
Poland						PCV		
Portugal					PCV13 (+PPSV23)			
Romania								
Slovakia						PPSV23/PCV		X
Slovenia			PCV13/PPV23				PCV13/PPSV23	
Spain			PCV13				PPSV23	X
Sweden			PCV13 + PPSV23				PPSV23	
United Kingdom			PPV23				PPSV23	X

1.4 Rokotetehon ja rokotusten väestötason vaikutusten määritelmät

Rokotteen teho (vaccine efficacy): suhteellinen vähenemä, joka havaitaan rokotetuilla rokottamattomiin verrattuna, tyypillisesti satunnaistetussa tutkimuksessa arvioituna (1-(riski rokotetuilla/riski rokottamattomilla)).

Rokotteen absoluuttinen vaikutus: absoluuttinen vähenemä, joka havaitaan rokotetuilla rokottamattomiin verrattuna (riski rokottamattomilla- riski rokotetuilla).

Rokotetyypit: serotyyppit, joiden antigeeni on rokotteessa (kts. kuva kappaleessa 1.2).

Rokotteen sukulaistyyppit: serotyyppit, jotka kuuluvat samaan seroryhmään kuin rokotetyypit, rokote saattaa antaa ristisuojausta näitä vastaan, vaikka kyseistä antigeenia ei rokotteessa olisikaan.

Suora vaikutus: Rokotevaikutus, joka nähdään rokotetuissa yksilöissä

Epäsuora vaikutus (laumasuoja): Rokotevaikutus, joka nähdään pneumokokin nielukantajuuden ja sitä kautta tartuntojen vähenemisen seurauksena. Näkyy sekä rokotetuissa että myös rokottamattomissa yksilöissä (jälkimmäisissä ainoa vaikutus).

Korvautuminen (replacement) tarkoittaa rokotetyyppien korvautumista muilla serotyypeillä. Nähdään sekä pneumokokin nielukantajuudessa että infektioissa. Vaikutus rokotteen suorassa ja epäsuorassa vaikutuksessa.

Impakti (vaikuttavuus): rokotusohjelman aikaansaama vaikutus väestössä. Arvioidaan tyypillisesti vertailemalla tautitaakkaa ennen rokotusohjelmaa ja sen jälkeen tietyssä ikäryhmässä. Yksilöllistä rokotustietoa ei yleensä käytetä, vaan arvioidaan altistumista rokotteelle rokotuskattavuuden avulla.

1.5 Rokotusohjelman taloudellinen arviointi

Taloudellisessa arvioinnissa verrataan toimenpiteen tuottamia terveysvaikutuksia sen saavuttamisen vaatimia kustannuksia vasten. Jotta vaihtoehtoisia varojen käyttökohteita voitaisiin verrata, tarvitaan yhteismitallista vaikuttavuusmittaria. Yleisesti käytetty mittari on laatupainotettu elinvuosi QALY (quality-adjusted life year). Rokotusohjelman terveyshyöty saadaan estämällä tauteja, jotka aiheuttavat tilapäistä tai pysyvää elämänlaadun heikkenemistä eli QALY-menetyksiä. Ks. esim Räsänen ja Sintonen 2013, Sintonen 2013 ja Salo ja Kilpi 2017.

1.6 Lasten pneumokokkiohjelman rokotteiden kilpailutus

Suomessa pikkulasten pneumokokkirokotusohjelma (PCV10) alkoi syksyllä 2010. Rokotehankinnan aikaisemmat kilpailutukset on toteutettu vuosina 2010 ja 2014.

Rokotehankinnan kilpailutuksen peruseräite on se, että mikäli rokotevalmiste A on vaikuttavuudeltaan parempi, mutta tarjotultaan hinnaltaan kalliimpi kuin B, on A:lla saavutettu lisähyöty oltava lisäkustannuksen arvoinen. Hyötyä eli vaikuttavuutta mitataan muutoksella laatupainotetuissa elinvuosissa (Quality-Adjusted Life Years, QALYs). Kustannuksista otetaan huomioon vain terveydenhuollon kustannukset. Hyötyjen ja kustannusten laskemisessa keskeisessä asemassa ovat rokotteen laajamittaisesta käytöstä johtuvat invasiivisen pneumokokkitaudin ja keuhkokuumeen vähenemät koko väestössä.

Vuoden 2019 kilpailutukseen liittyvässä vaikuttavuuden arvioinnissa PCV13 rokotusohjelman aloittamisen jälkeen tapahtuvia ennustettuja vuosittaisia muutoksia pneumokokkitautitapaauksissa (IPD ja keuhkokuume) verrataan nykytilanteeseen, jossa PCV10 on ollut käytössä vuodesta 2010. Vertailussa otetaan huomioon uuden ohjelman aloittamisesta seuraavat 7 vuotta. Tautitapausten muutoksia rokotusten alkamisesta arvioidaan PCV13-rokotetta käyttävien maiden saatavilla olevista riittävän kattavista aineistoista (ainakin UK, Ruotsi, mahdollisesti myös Tanska, Norja).

Vertailumaan PCV13-ohjelman aloittamisen jälkeisistä ikäluokka- ja serotyyppikohtaisista tapausmäärien muutoksista ennustetaan eri serotyyppien tautitapausmäärien muutokset Suomessa PCV13 ohjelman aloittamisen jälkeisinä vuosina. IPD-ennusteiden mukaisia suhteellisia muutoksilla ennustetaan myös keuhkokuumetapausten suhteellisia muutoksia.

Edellisen kilpailutuksen perusteet opasnetissä:

http://fi.opasnet.org/fi/Pneumokokkirokotteen_hankinta_kansalliseen_rokotosohjelmaan

<http://fi.opasnet.org/fi/Pneumokokkirokote>

http://fi.opasnet.org/fi/Taloudellinen_arviointi

Pneumokokkirokotuksen tartuntatautimallinnuksesta ja kilpailutuksesta Terveystaloustieteen päivillä 2015: Terveystaloustiede 2015 - Terveystaloustieteen päivä 6.2.2015.

<http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-302-431-1>

1.7 Rokotusten laajentaminen lääketieteellisiin riskiryhmiin

Tällä hetkellä Suomessa lääketieteellisten riskiryhmien pneumokokkirokotukset maksaa hoitava taho tai rokotettava itse.

https://thl.fi/fi/web/rokottaminen/rokotteet/pneumokokkirokote/yli_65-vuotiaiden-pneumokokkirokotukset

Lääketieteellisissä riskiryhmissä pneumokokkitautiriski on suurempi kuin perusterveillä. Lääketieteellisten riskiryhmien pneumokokkirokotusten kustannusvaikuttavuutta arvioidaan tilanteessa, jossa lasten rokotusohjelmassa käytetään joko PCV10-rokotetta (nykytilanne) tai PCV13-rokotetta.

2 Pneumokokin aiheuttama tautitaakka Suomessa

2.1 Pneumokokkitautien ilmaantuvuus ja tapauskuolleisuus

Invasiivisen pneumokokkitaudin ja keuhkokuumeen ilmaantuvuudet arvioidaan erikseen lääketieteellisille riskiryhmille. Koska aineisto on saatu kokoon vasta marraskuussa, pneumokokkitautien **ilmaantuvuuden arviointi lääketieteellisillä riskiryhmillä on kesken**. Näin ollen **tässä versiossa (Versio 2, 29.11.2018) ilmaantuvuudet esitetään vain koko väestölle**.

Invasiivinen pneumokokkitauti

Laboratoriovarmistetun invasiivisen pneumokokkitaudin ilmaantuvuus koko väestössä arvioitiin Tartuntatautirekisteriin ilmoitettujen tapausten perusteella (TTR 2016–2017). Lasten PCV10-rokotusohjelman on näytetty vähentävän lapsilla myös kliinisesti invasiiviseksi epäiltyä pneumokokkitautia (Palmu ym. Lancet Respir Med 2014, Pediatrics 2015). Tämän perusteella ei-laboratoriovarmistetun invasiivisen pneumokokkitaudin ilmaantuvuuden arvioitiin olevan alle 5-vuotiailla lapsilla kaksinkertainen laboratoriovarmistettuun tautiin nähden, joten kokonaisilmaantuvuus on kolminkertainen havaittuun ilmaantuvuuteen verrattuna. Aikuisten ei-laboratoriovarmistetuista tapauksista ei ole tutkimusnäyttöä. Lasten ohjelman perusteella voidaan tehdä konservatiivinen arvio, että ≥ 65 -vuotiailla on ei-laboratoriovarmistettuja tapauksia saman verran kuin laboratoriovarmistettuja tapauksia, joten kokonaisilmaantuvuus on kaksinkertainen Tartuntatautirekisteriin tehtyihin ilmoituksiin nähden. Invasiivisen pneumokokkitaudin ilmaantuvuus ja serotyypijakauma vaihtelee ikäryhmittäin. Koska ei-laboratoriovarmistetusta taudista ei ole saatavilla serotyypijakaumaa, arvioinnissa oletetaan, että jakauma on sama kuin laboratoriovarmistetussa taudissa.

Taulukko 1. Invasiivisen laboratoriovarmistetun pneumokokkitaudin (IPD) ilmaantuvuus (/100 000) 2015–2016 ja 2016–2017, alle 2-vuotiaat. (Tartuntatautirekisteri)

Serotype/serotype group	2015-2016			2016-2017		
	Incidence /100 000 (cases)	Mortality/ 100 000 (deaths)	Case-fatality proportion (%)	Incidence /100 000 (cases)	Mortality /100 000 (deaths)	Case-fatality proportion (%)
Any culture confirmed IPD	11.93 (27)	0 (0)	0	14.23 (31)	0 (0)	0
PCV10-serotypes	1.33 (3)	0 (0)	0	1.38 (3)	0 (0)	0
Non-PCV10 serotypes (including related)	10.6 (24)	0 (0)	0	11.93 (26)	0 (0)	0
6A	0 (0)	0 (0)	0	0.46 (1)	0 (0)	0
6C	0.44 (1)	0 (0)	0	1.38 (3)	0 (0)	0
19A	5.74 (13)	0 (0)	0	4.13 (9)	0 (0)	0
3	0.88 (2)	0 (0)	0	1.38 (3)	0 (0)	0
22F	1.33 (3)	0 (0)	0	0.92 (2)	0 (0)	0
PCV13-PCV10 serotypes (3, 6A, 19A)	6.63 (15)	0 (0)	0	5.97 (13)	0 (0)	0
PCV13-serotypes	7.95 (18)	0 (0)	0	7.34 (16)	0 (0)	0
Non-PCV13 serotypes	3.98 (9)	0 (0)	0	5.97 (13)	0 (0)	0
PPSV23 unique serotypes (PPSV11)	2.65 (6)	0 (0)	0	2.3 (5)	0 (0)	0
Undefined	0 (0)	0 (0)	0	0.92 (2)	0 (0)	0

Taulukko 2. Invasiivisen laboratoriovarmistetun pneumokokkitaudin (IPD) ilmaantuvuus (/100 000) 2015–2016 ja 2016–2017, 2–4-vuotiaat. (Tartuntatautirekisteri)

Serotype/serotype group	2015-2016			2016-2017		
	Incidence /100 000 (cases)	Mortality/ 100 000 (deaths)	Case-fatality proportion (%)	Incidence /100 000 (cases)	Mortality /100 000 (deaths)	Case-fatality proportion (%)
Any culture confirmed IPD	8.01 (29)	0 (0)	0	8.99 (32)	0 (0)	0
PCV10-serotypes	0.83 (3)	0 (0)	0	0 (0)	0 (0)	0
Non-PCV10 serotypes (including related)	7.18 (26)	0 (0)	0	8.42 (30)	0 (0)	0
6A	0 (0)	0 (0)	0	0.28 (1)	0 (0)	0
6C	0 (0)	0 (0)	0	0 (0)	0 (0)	0
19A	4.14 (15)	0 (0)	0	4.21 (15)	0 (0)	0
3	0.83 (3)	0 (0)	0	1.97 (7)	0 (0)	0
22F	0.28 (1)	0 (0)	0	0 (0)	0 (0)	0
PCV13-PCV10 serotypes (3, 6A, 19A)	4.97 (18)	0 (0)	0	6.46 (23)	0 (0)	0
PCV13-serotypes	5.8 (21)	0 (0)	0	6.46 (23)	0 (0)	0
Non-PCV13 serotypes	2.21 (8)	0 (0)	0	1.97 (7)	0 (0)	0
PPSV23 unique serotypes (PPSV11)	0.83 (3)	0 (0)	0	0.56 (2)	0 (0)	0
Undefined	0 (0)	0 (0)	0	0.56 (2)	0 (0)	0

Taulukko 3. Invasiivisen laboratoriovarmistetun pneumokokkitaudin (IPD) ilmaantuvuus (/100 000) 2015–2016 ja 2016–2017, 5–17-vuotiaat. (Tartuntatautirekisteri)

Serotype/serotype group	2015-2016			2016-2017		
	Incidence /100 000 (cases)	Mortality/ 100 000 (deaths)	Case-fatality proportion (%)	Incidence /100 000 (cases)	Mortality /100 000 (deaths)	Case-fatality proportion (%)
Any culture confirmed IPD	1.92 (30)	0 (0)	0	2.04 (32)	0 (0)	0
PCV10-serotypes	0.26 (4)	0 (0)	0	0.13 (2)	0 (0)	0
Non-PCV10 serotypes (including related)	1.67 (26)	0 (0)	0	1.91 (30)	0 (0)	0
6A	0 (0)	0 (0)	0	0.13 (2)	0 (0)	0
6C	0 (0)	0 (0)	0	0.06 (1)	0 (0)	0
19A	0.51 (8)	0 (0)	0	0.57 (9)	0 (0)	0
3	0.51 (8)	0 (0)	0	0.57 (9)	0 (0)	0
22F	0.19 (3)	0 (0)	0	0.13 (2)	0 (0)	0
PCV13-PCV10 serotypes (3, 6A, 19A)	1.03 (16)	0 (0)	0	1.28 (20)	0 (0)	0
PCV13-serotypes	1.28 (20)	0 (0)	0	1.4 (22)	0 (0)	0
Non-PCV13 serotypes	0.64 (10)	0 (0)	0	0.64 (10)	0 (0)	0
PPSV23 unique serotypes (PPSV11)	0.51 (8)	0 (0)	0	0.38 (6)	0 (0)	0
Undefined	0 (0)	0 (0)	0	0 (0)	0 (0)	0

Taulukko 4. Invasiivisen laboratoriovarmistetun pneumokokkitaudin (IPD) ilmaantuvuus (/100 000) 2015–2016 ja 2016–2017, 18–49-vuotiaat. (Tartuntatautirekisteri)

Serotype/serotype group	2015-2016			2016-2017		
	Incidence /100 000 (cases)	Mortality/ 100 000 (deaths)	Case-fatality proportion (%)	Incidence /100 000 (cases)	Mortality /100 000 (deaths)	Case-fatality proportion (%)
Any culture confirmed IPD	6.87 (299)	0.28 (12)	4	6.63 (288)	0.18 (8)	2.8
PCV10-serotypes	1.58 (69)	0.05 (2)	2.9	1.31 (57)	0.05 (2)	3.5
Non-PCV10 serotypes (including related)	5.24 (228)	0.23 (10)	4.4	5.32 (231)	0.14 (6)	2.6
6A	0.07 (3)	0 (0)	0	0.07 (3)	0 (0)	0
6C	0.23 (10)	0 (0)	0	0.14 (6)	0 (0)	0
19A	1.15 (50)	0 (0)	0	1.36 (59)	0 (0)	0
3	1.56 (68)	0.02 (1)	1.5	1.75 (76)	0 (0)	0
22F	0.76 (33)	0.02 (1)	3	0.76 (33)	0.02 (1)	3
PCV13-PCV10 serotypes (3, 6A, 19A)	2.78 (121)	0.02 (1)	0.8	3.18 (138)	0 (0)	0
PCV13-serotypes	4.36 (190)	0.07 (3)	1.6	4.49 (195)	0.05 (2)	1
Non-PCV13 serotypes	2.46 (107)	0.21 (9)	8.4	2.14 (93)	0.14 (6)	6.5
PPSV23 unique serotypes (PPSV11)	1.7 (74)	0.11 (5)	6.8	1.54 (67)	0.07 (3)	4.5
Undefined	0.05 (2)	0 (0)	0	0 (0)	0 (0)	0

Taulukko 5. Invasiivisen laboratoriovarmistetun pneumokokkitaudin (IPD) ilmaantuvuus (/100 000) 2015–2016 ja 2016–2017, 50–64-vuotiaat. (Tartuntatautirekisteri)

Serotype/serotype group	2015-2016			2016-2017		
	Incidence /100 000 (cases)	Mortality/ 100 000 (deaths)	Case-fatality proportion (%)	Incidence /100 000 (cases)	Mortality /100 000 (deaths)	Case-fatality proportion (%)
Any culture confirmed IPD	18.16 (405)	1.39 (31)	7.7	18.13 (402)	1.31 (29)	7.2
PCV10-serotypes	3.18 (71)	0.4 (9)	12.7	2.66 (59)	0.23 (5)	8.5
Non-PCV10 serotypes (including related)	14.84 (331)	0.99 (22)	6.6	15.33 (340)	1.08 (24)	7.1
6A	0.22 (5)	0 (0)	0	0.27 (6)	0 (0)	0
6C	0.58 (13)	0.09 (2)	15.4	0.72 (16)	0.09 (2)	12.5
19A	3.32 (74)	0.31 (7)	9.5	3.43 (76)	0.18 (4)	5.3
3	3.63 (81)	0.13 (3)	3.7	3.74 (83)	0.32 (7)	8.4
22F	2.11 (47)	0.18 (4)	8.5	2.34 (52)	0.18 (4)	7.7
PCV13-PCV10 serotypes (3, 6A, 19A)	7.17 (160)	0.45 (10)	6.2	7.44 (165)	0.5 (11)	6.7
PCV13-serotypes	10.36 (231)	0.85 (19)	8.2	10.1 (224)	0.72 (16)	7.1
Non-PCV13 serotypes	7.67 (171)	0.54 (12)	7	7.89 (175)	0.59 (13)	7.4
PPSV23 unique serotypes (PPSV11)	4.62 (103)	0.4 (9)	8.7	4.51 (100)	0.27 (6)	6
Undefined	0.13 (3)	0 (0)	0	0.14 (3)	0 (0)	0

Taulukko 6. Invasiivisen laboratoriovarmistetun pneumokokkitaudin (IPD) ilmaantuvuus (/100 000) 2015–2016 ja 2016–2017, 65–74-vuotiaat. (Tartuntatautirekisteri)

Serotype/serotype group	2015-2016			2016-2017		
	Incidence /100 000 (cases)	Mortality/ 100 000 (deaths)	Case-fatality proportion (%)	Incidence /100 000 (cases)	Mortality /100 000 (deaths)	Case-fatality proportion (%)
Any culture confirmed IPD	30.82 (393)	2.59 (33)	8.4	30.38 (398)	1.83 (24)	6
PCV10-serotypes	4.55 (58)	0.08 (1)	1.7	3.89 (51)	0.15 (2)	3.9
Non-PCV10 serotypes (including related)	26.11 (333)	2.51 (32)	9.6	26.26 (344)	1.68 (22)	6.4
6A	0.94 (12)	0.08 (1)	8.3	0.69 (9)	0.23 (3)	33.3
6C	2.04 (26)	0.31 (4)	15.4	2.29 (30)	0.23 (3)	10
19A	5.65 (72)	0.39 (5)	6.9	6.79 (89)	0.38 (5)	5.6
3	5.49 (70)	0.63 (8)	11.4	5.42 (71)	0.23 (3)	4.2
22F	3.37 (43)	0.39 (5)	11.6	2.9 (38)	0.15 (2)	5.3
PCV13-PCV10 serotypes (3, 6A, 19A)	12.08 (154)	1.1 (14)	9.1	12.9 (169)	0.84 (11)	6.5
PCV13-serotypes	16.62 (212)	1.18 (15)	7.1	16.79 (220)	0.99 (13)	5.9
Non-PCV13 serotypes	14.04 (179)	1.41 (18)	10.1	13.36 (175)	0.84 (11)	6.3
PPSV23 unique serotypes (PPSV11)	7.29 (93)	0.71 (9)	9.7	6.56 (86)	0.31 (4)	4.7
Undefined	0.16 (2)	0 (0)	0	0.23 (3)	0 (0)	0

Taulukko 7. Invasiivisen laboratoriovarmistetun pneumokokkitaudin (IPD) ilmaantuvuus (/100 000) 2015–2016 ja 2016–2017, 75–84-vuotiaat. (Tartuntatautirekisteri)

Serotype/serotype group	2015-2016			2016-2017		
	Incidence /100 000 (cases)	Mortality/ 100 000 (deaths)	Case-fatality proportion (%)	Incidence /100 000 (cases)	Mortality /100 000 (deaths)	Case-fatality proportion (%)
Any culture confirmed IPD	40.68 (281)	4.78 (33)	11.7	38.13 (269)	5.67 (40)	14.9
PCV10-serotypes	6.22 (43)	0.72 (5)	11.6	4.11 (29)	0.71 (5)	17.2
Non-PCV10 serotypes (including related)	34.31 (237)	3.91 (27)	11.4	33.59 (237)	4.82 (34)	14.3
6A	0.87 (6)	0 (0)	0	0.99 (7)	0.14 (1)	14.3
6C	2.9 (20)	0 (0)	0	3.54 (25)	0.28 (2)	8
19A	6.95 (48)	0.72 (5)	10.4	7.51 (53)	1.13 (8)	15.1
3	8.54 (59)	1.45 (10)	16.9	7.37 (52)	1.28 (9)	17.3
22F	5.07 (35)	0.58 (4)	11.4	4.82 (34)	0.71 (5)	14.7
PCV13-PCV10 serotypes (3, 6A, 19A)	16.36 (113)	2.17 (15)	13.3	15.88 (112)	2.55 (18)	16.1
PCV13-serotypes	22.58 (156)	2.9 (20)	12.8	19.99 (141)	3.26 (23)	16.3
Non-PCV13 serotypes	17.95 (124)	1.74 (12)	9.7	17.72 (125)	2.27 (16)	12.8
PPSV23 unique serotypes (PPSV11)	8.54 (59)	1.01 (7)	11.9	8.36 (59)	1.28 (9)	15.3
Undefined	0.14 (1)	0.14 (1)	100	0.43 (3)	0.14 (1)	33.3

Taulukko 8. Invasiivisen laboratoriovarmistetun pneumokokkitaudin (IPD) ilmaantuvuus (/100 000) 2015–2016 ja 2016–2017, ≥85-vuotiaat. (Tartuntatautirekisteri)

Serotype/serotype group	2015-2016			2016-2017		
	Incidence /100 000 (cases)	Mortality/ 100 000 (deaths)	Case-fatality proportion (%)	Incidence /100 000 (cases)	Mortality /100 000 (deaths)	Case-fatality proportion (%)
Any culture confirmed IPD	60.5 (168)	16.56 (46)	27.4	65.48 (187)	16.46 (47)	25.1
PCV10-serotypes	10.8 (30)	4.32 (12)	40	7.35 (21)	2.1 (6)	28.6
Non-PCV10 serotypes (including related)	49.33 (137)	12.24 (34)	24.8	57.78 (165)	14.36 (41)	24.8
6A	1.44 (4)	0 (0)	0	1.4 (4)	0.35 (1)	25
6C	5.76 (16)	1.44 (4)	25	7.35 (21)	1.05 (3)	14.3
19A	7.2 (20)	2.16 (6)	30	12.61 (36)	3.15 (9)	25
3	8.64 (24)	3.6 (10)	41.7	9.45 (27)	3.85 (11)	40.7
22F	5.4 (15)	1.44 (4)	26.7	5.6 (16)	1.75 (5)	31.2
PCV13-PCV10 serotypes (3, 6A, 19A)	17.28 (48)	5.76 (16)	33.3	23.46 (67)	7.35 (21)	31.3
PCV13-serotypes	28.09 (78)	10.08 (28)	35.9	30.81 (88)	9.45 (27)	30.7
Non-PCV13 serotypes	32.05 (89)	6.48 (18)	20.2	34.32 (98)	7 (20)	20.4
PPSV23 unique serotypes (PPSV11)	13.32 (37)	3.6 (10)	27	13.66 (39)	4.2 (12)	30.8
Undefined	0.36 (1)	0 (0)	0	0.35 (1)	0 (0)	0

Taulukko 9. Invasiivisen laboratoriovarmistetun pneumokokkitaudin (IPD) ilmaantuvuus (/100 000) 2015–2016 ja 2016–2017, ≥65-vuotiaat. (Tartuntatautirekisteri)

Serotype/serotype group	2015-2016			2016-2017		
	Incidence /100 000 (cases)	Mortality/ 100 000 (deaths)	Case-fatality proportion (%)	Incidence /100 000 (cases)	Mortality /100 000 (deaths)	Case-fatality proportion (%)
Any culture confirmed IPD	37.53 (842)	4.99 (112)	13.3	37.11 (854)	4.82 (111)	13
PCV10-serotypes	5.84 (131)	0.8 (18)	13.7	4.39 (101)	0.56 (13)	12.9
Non-PCV10 serotypes (including related)	31.51 (707)	4.14 (93)	13.2	32.42 (746)	4.22 (97)	13
6A	0.98 (22)	0.04 (1)	4.5	0.87 (20)	0.22 (5)	25
6C	2.76 (62)	0.36 (8)	12.9	3.3 (76)	0.35 (8)	10.5
19A	6.24 (140)	0.71 (16)	11.4	7.74 (178)	0.96 (22)	12.4
3	6.82 (153)	1.25 (28)	18.3	6.52 (150)	1 (23)	15.3
22F	4.14 (93)	0.58 (13)	14	3.82 (88)	0.52 (12)	13.6
PCV13-PCV10 serotypes (3, 6A, 19A)	14.04 (315)	2.01 (45)	14.3	15.12 (348)	2.17 (50)	14.4
PCV13-serotypes	19.88 (446)	2.81 (63)	14.1	19.51 (449)	2.74 (63)	14
Non-PCV13 serotypes	17.47 (392)	2.14 (48)	12.2	17.3 (398)	2.04 (47)	11.8
PPSV23 unique serotypes (PPSV11)	8.42 (189)	1.16 (26)	13.8	8 (184)	1.09 (25)	13.6
Undefined	0.18 (4)	0.04 (1)	25	0.3 (7)	0.04 (1)	14.3

Lasten rokotusohjelma on muuttanut IPD-tapausten ilmaantuvuutta ja serotyypijakaumaa kaikissa ikäryhmissä Suomessa.

<https://thl.fi/fi/tutkimus-ja-kehittaminen/tutkimukset-ja-hankkeet/pneumokokkikonjugaattirokotteen-vaikuttavuuden-arviointi/vakavan-pneumokokkitaudin-ipd-ilmaantuvuus-suomessa-serotyypin-ja-ikaryhmittain>

Keuhkokuume

Pneumokokkitautien ilmaantuvuuden arviointi lääketieteellisillä riskiryhmillä on kesken. Keuhkokuumeen ilmaantuvuus koko väestössä arvioitiin THL:n hoitoilmoitusrekisteristä erikseen vuosina 2012–2017, 2015–2016 ja 2016–2017 (HILMO, kuten Okasha ym. 2017 ja Palmu ym. 2017).

Keuhkokuumeen ilmaantuvuus arvioitiin erikseen vuodeosastohoitoon päätyneille tapauksille ja sairaalan avohoidossa hoidetuille tapauksille. Vuodeosastohoidetuilla keuhkokuumetapauksilla (hospital-treated primary pneumonia, HTPP) oli episodin aikana vähintään yksi yliyön kestänyt vuodeosastohoitojakso, jonka päättyessä keuhkokuume oli hoitojakson päädiagnoosina (ICD10-koodit: J10.0, J11.0, J12-J18, J85.1 tai J86). Avohoidetuilla keuhkokuumetapauksilla oli vähintään yksi avohoitokäynti sairaalan päivystys- tai ajanvarauspoliklinikalla päädiagnoosilla keuhkokuume (ICD10-koodit: J10.0, J11.0, J12-J18, J85.1 tai J86).

Keuhkokuumeeseen liittyvät kuolemantapaukset 65 vuotta täyttäneiden osalta arvioitiin laskemalla kaikki kuolemantapaukset 30 päivän sisällä keuhkokuume-episodin alkamisesta.

Veriviljelypositiiviset keuhkokuumetapaukset on poistettu, sillä niiden kustannukset arvioidaan IPD-taudin osalta kokonaisuudessaan.

Taulukko 10. Keuhkokuumeen ilmaantuvuus (/1000) 2012–2017 (HILMO)

	Hospital-treated primary pneumonia		Hospital-diagnosed pneumonia without hospitalisation	
	Incidence/1000 py (episodes)	Deaths (%)	Incidence/1000 py (episodes)	Deaths (%)
0-1 yrs	4.04 (2790)	–	3.15 (2173)	–
2-4 yrs	2.87 (3125)	–	3.4 (3699)	–
5-17 yrs	0.78 (3640)	–	1.33 (6202)	–
18-49 yrs	1.35 (17653)	–	1.36 (17743)	–
50-64 yrs	3.65 (24593)	–	1.86 (12549)	–
65-74 yrs	8.91 (32714)	2155 (6.59)	2.75 (10111)	154 (1.52)
75-84 yrs	22.62 (46252)	4784 (10.34)	3.26 (6661)	303 (4.55)
>=85 yrs	51.12 (40970)	6676 (16.29)	4.13 (3308)	423 (12.79)
All	5.24 (171737)	13615 (7.93)	1.9 (62446)	880 (1.41)

Taulukko 11. Keuhkokuumeen ilmaantuvuus (/1000) 2016–2017 (HILMO)

	Hospital-treated primary pneumonia		Hospital-diagnosed pneumonia without hospitalisation	
	Incidence/1000 py (episodes)	Deaths (%)	Incidence/1000 py (episodes)	Deaths (%)
0-1 yrs	3.82 (832)	–	3.91 (851)	–
2-4 yrs	2.86 (1018)	–	4.06 (1446)	–
5-17 yrs	0.85 (1325)	–	1.92 (3007)	–
18-49 yrs	1.49 (6473)	–	1.99 (8640)	–
50-64 yrs	3.73 (8266)	–	2.64 (5859)	–
65-74 yrs	9.1 (11916)	591 (4.96)	4.04 (5291)	99 (1.87)
75-84 yrs	22.41 (15813)	1191 (7.53)	5.13 (3620)	200 (5.52)
>=85 yrs	50.67 (14470)	1777 (12.28)	6.72 (1920)	225 (11.72)
All	5.46 (60113)	3559 (5.92)	2.78 (30634)	524 (1.71)

Taulukko 12. Keuhkokuumeen ilmaantuvuus (/1000) 2015–2016 (HILMO)

	Hospital-treated primary pneumonia		Hospital-diagnosed pneumonia without hospitalisation	
	Incidence/1000 py (episodes)	Deaths (%)	Incidence/1000 py (episodes)	Deaths (%)
0-1 yrs	3.53 (799)	–	3.07 (694)	–
2-4 yrs	2.68 (971)	–	3.44 (1244)	–
5-17 yrs	0.83 (1291)	–	1.63 (2537)	–
18-49 yrs	1.44 (6264)	–	1.68 (7301)	–
50-64 yrs	3.66 (8155)	–	2.27 (5053)	–
65-74 yrs	8.91 (11364)	849 (7.47)	3.47 (4427)	140 (3.16)
75-84 yrs	22.46 (15518)	1731 (11.15)	4.33 (2988)	224 (7.5)
>=85 yrs	51.57 (14322)	2482 (17.33)	5.8 (1611)	318 (19.74)
All	5.35 (58684)	5062 (8.63)	2.36 (25855)	682 (2.64)

2.2 Serotyyppikohtainen arviointi (invasiivinen pneumokokkitauti)

Rokotusten ristisuoja

Onko PCV10:llä ristisuoja serotyyppiä 6A vastaan?

- Erittäin hyvä suora teho rokotetuilla (Jokinen ym. PlosOne 2015, Rinta-Kokko ym. Vaccine 2018)
- Ei vaikutusta epäsuorassa kantajuustutkimuksessa (Palmu Pediatric Infect Dis 2017), mutta pikkulasten rokotusohjelmista myös näyttöä 6A:n epäsuorista vaikutuksista. Lasten ohjelma on vähentänyt tilastollisesti merkitsevästi rokottamattomien tautia Ruotsissa PCV10-maakunnissa (Naucler ym. Clin Infect Dis 2017). Suomessa 6A-ilmaantuvuus on pysynyt vakaana matalana aikuisilla.

Onko PCV10:llä ristisuoja serotyyppiä 19A vastaan?

- Suomen seurantatieto: alkuvaiheessa suora ristisuoja rokotetuilla 62% (Jokinen ym. 2015), mutta seurannan edetessä ilmaantuvuus on noussut. Tapausmäärät ovat rokotusohjelmaan oikeutetuilla lapsilla hyvin pieniä eikä luotettavia johtopäätöksiä voida tehdä (Rinta-Kokko ym. Vaccine 2018).
- Ei näyttöä epäsuorasta suojasta rokottamattomissa ikäryhmissä (www.thl.fi)
- Ei näyttöä kantajuusvaikutuksesta (Palmu Pediatric Infect Dis 2017)

Onko PCV13:lla ristisuoja serotyyppiä 6C vastaan?

- Ristisuoja on raportoitu UK:sta (Ladhani ym. Lancet Infect Dis 2018) yli 5-vuotiaiden ikäryhmässä
- Tarkka tieto serotyyppin 6C-kantajuudesta ja taudinaiheuttamiskyvystä puuttuu, joskin vähenemä lasten kantajuudessa on havaittu Israelissa (Dagan CID 2013)

Kuinka hyvin PCV13 suojaa serotyyppiä 3 vastaan?

- Näyttöä on epätäydellisestä suorasta suojasta (Kaplan ym. PIDJ 2013). Pitkän ajan seurannassa UK:ssa serotyyppin 3 ilmaantuvuus nousi hieman myös alle 2-vuotiailla lapsilla. 2–4-vuotiailla ilmaantuvuus pysyi hyvin alhaisena (Ladhani Lancet Infect Dis 2018).
- Näyttöä epäsuorista vaikutuksista ei ole. Useissa kansallisissa raporteissa ei ole pystytty osoittamaan vaikutusta IPD:tä eikä kantajuutta vastaan (Steens ym. Vaccine 2013, Moore Lancet Infect Dis 2015, Ladhani Lancet Infect Dis 2018, Dagan ym. Clin Infect Dis 2013). EU-laajuinen yhdistetty analyysi osoittaa, että serotyyppin 3 ilmaantuvuus on noussut sekä PCV13- että PCV10-maissa rokotusohjelman aloittamisen jälkeen. Nousu on mahdollisesti ollut voimakkaampaa PCV10-maissa, vaikka vaihtelu maiden välillä on suurta (Hanquet ym. ESCAIDE 2018, oral presentation).

Kuolleisuusosuus

Lasten PCV10-rokotusohjelmalla ei näytä olevan vaikutusta serotyyppien 6A, 6C ja 19A aiheuttamien IPD-tapausten kuolleisuusosuuteen (case-fatality proportion). Sekä 6C että 19A serotyyppien aiheuttaman IPD:n ilmaantuvuus on noussut rokotusohjelman aloittamisen jälkeen (Ks. luku 3.1), mutta tapausten kuolleisuusosuus (case-fatality proportion) on pysynyt melkein samana, eikä poikkea muiden serotyyppien aiheuttamasta kuolleisuusosuudesta (Taulukko 13, lähde Tartuntatautirekisteri).

Muihin ei-PCV10 serotyypeihin verrattuna serotyyppien 6A, 6C ja 19A aiheuttama tauti ei vaikuta vakavammalta. Täten voidaan olettaa, että näiden serotyyppien mahdollinen korvautuminen muilla ei-PCV10 rokotetyypeillä, ei vaikuta tapauskuolleisuuteen tai kokonaiskuolleisuuteen.

Taulukko 13. IPD-tapausten kuolleisuusosuus (case-fatality proportion) ennen PCV10-ohjelman alkamista (2004–2009) ja sen alkamisen jälkeen (2012–2017). Lähde: Tartuntatautirekisteri)

	≥18	≥18	≥65	≥65
	2004–2010	2012–17	2004–2010	2012–17
IPD kaikki	11.9 %	10.0 %	16.7 %	13.7 %
Ei-PCV10 serotyypit	14.7 %	10.4 %	19.1 %	14.1 %
6A	18.3 %	11.8 %	17.2 %	18.2 %
6C	14.3 %	13.6 %	15.0 %	15.0 %
19A	10.2 %	8.8 %	12.9 %	12.2 %
6A, 6C, 19A yht	14.0 %	10.1 %	15.1 %	13.7 %
Ei-PCV10 serotyypit - (6A+6C+19A)	14.8 %	10.5 %	20.3 %	14.3 %

Pneumokokkikantojen mikrobilääkeherkkyys

Pneumokokkien mikrobilääkeherkkyttä arvioidaan Finres-tietokannan avulla, joka perustuu kliinisen mikrobiologian laboratorioden rutiinimenetelmillä tuottamiin herkkyysmäärittäisiin. Lisäksi on arvioitu invasiivisten pneumokokkikantojen mikrobilääkeresistenssiä ja siinä tapahtuneita vuotuisia muutoksia THL:ssa vuoteen 2015 jatkuneiden herkkyysmäärittäysten pohjalta. Lasten PCV10-rokotusohjelma on vaikuttanut Suomessa suotuisasti pneumokokkien resistenssitilanteen kehittymiseen sekä lapsilla että aikuisilla (www.finres.fi, Tartuntataudit Suomessa -vuosiraportit, Siira et al ISPPD-10 2016, Sihvonen R. et al 2017). Suomessa PCV10-ohjelman jälkeen yleistyneitä korvaavia serotyyppijä ovat olleet etenkin 19A, 3 ja 22F, jotka ovat olleet pääosin tutkituille mikrobilääkkeille herkkiä.

www.finres.fi

<https://thl.fi/fi/web/infektiotaudit/seuranta-ja-epidemiati/tartuntatautirekisteri/tartuntataudit-suomessa-vuosiraportit>

2.3 Pneumokokkitaudeista aiheutuva terveyspalveluiden käyttö ja kustannukset

Pneumokokkitautitapausten terveyspalveluiden käyttö arvioitiin Hoitoilmoitusrekisteristä (HILMO). Tautiryhmittäin muodostetusta aineistosta arvioitiin terveyspalveluiden käyttö per seurantahenkilö ikäryhmittäin. Keskimääräisen tautiepisodin kustannukset saatiin kertomalla keskimääräinen palvelujen käyttö yksikkökustannuksilla.

Erikoissairaanhoidon (vuodeosastohoidot ja poliklinikkakäynnit) keskimääräiset yksikkökustannukset arvioitiin HUS-kustannustiedoista (HILMO) tautiryhmittäin muodostetuista aineistoista. Lisäksi yksikkökustannustietoja saatiin THL:n Terveyden- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011 -julkaisusta (Kapiainen ym. 2014).

2.3.1 Invasiivinen pneumokokkitauti, hoitokustannukset

Invasiivisen pneumokokkitautitapausten keskimääräiset kustannukset saatiin vuonna 2008 tehdystä lasten pneumokokkikonjugaattirokotusten kustannus-vaikuttavuustutkimuksesta (Kansanterveyslaitos 2008, Salo 2017).

Taulukko 14. Invasiivisen pneumokokkitautitapausten keskimääräiset kustannukset (€) per episodi. (HILMO 2000–2006, Salo 2017), 2016 hintataso

	Aivokalvontulehdus, ei komplikaatiota		Neurologisen komplikaation lisäkustannus			Bakteremia
	3% diskonttokorko	0% diskonttokorko	1. hoitovuosi	2. hoitovuosi	3. hoitovuosi	
0v	14 048	14 063	4 870	607	1 649	2 092
1-4v	14 048	14 063	4 870	607	1 649	2 047
5-9v	10 027	10 033	3 030	206	132	1 974
10-19v	10 027	10 033	3 030	206	132	2 123
20-64 v	25 189	25 212	4 202	223	143	9 831
65v +	20 622	20 630	4 286	285	183	7 064

Taulukko 15. Kuulovaurion loppuelämän keskimääräiset kustannukset (€) per kuulovauriotapaus ikäryhmittäin, 2016 hintataso (Kansanterveyslaitos 2008, Salo 2017). Kustannuksissa on käytetty vuoden 2016 elinajanodotetta (Tilastokeskus).

Ikäryhmä	Keskimääräinen kustannus (€)/ kuulovauriotapaus, diskonttokorko 0 %	Keskimääräinen kustannus (€)/ kuulovauriotapaus, diskonttokorko 3 %
0-1v	204 919	123 212
2-4v	201 548	122 937
5-17v	160 447	97 818
18-49v	96 433	62 875
50-64v	64 804	52 266
65-69v	52 702	46 198
70-74v	47 120	42 820
75-79v	41 884	39 286
80-84v	37 025	35 632
≥85v	28 148	27 846

2.3.2 Keuhkokuume, terveystalveluiden käyttö ja kustannukset

Keuhkokuumeetapauksen keskimääräinen terveystalveluiden käyttö ja keskimääräiset kustannukset arvioitiin erikseen vuodeosastolla hoidetuille ja erikoissairaanhoidon avohoidossa hoidetuille tapauksille HILMO-aineistosta (2012–2017). Keuhkokuume-episiin hyväksyttiin 90 päivän ajalta kaikki vuodeosastohoidot ja poliklinikkakäynnit keuhkokuumeen päädiagnooseilla (ICD10) J10.1, J11.1, J12–J18, J85.1 ja J86.

2.3.2.1 Keuhkokuume, terveystalveluiden käyttö

Keuhkokuume, vuodeosastohoidetut

Vuodeosastolla hoidetuilla oli episodin aikana vähintään yksi yliyön kestänyt vuodeosastohoitojakso, jossa päädiagnoosina oli keuhkokuume. Vuodeosastohoitojaksojen lisäksi episodiin hyväksyttiin keuhkokuumeetapauksen poliklinikkakäynnit, joissa päädiagnoosina oli keuhkokuume. Vuodeosastolla hoidetut jaettiin ikäryhmittäin erikoissairaanhoidon (ESH) ja terveystalveluksen (TK) vuodeosastolla hoidettuihin. ESH:n vuodeosastolla hoidetuilla oli vähintään yksi erikoissairaanhoidon vuodeosastohoitojakso. Lisäksi osalla ESH-tapauksista oli myös TK:n vuodeosastohoitojakso. TK:n vuodeosastolla hoidetuilla oli vuodeosastohoitojaksoja vain TK:ssa.

Taulukko 16. Erikoissairaanhoidon päätyneiden osuus kaikista vuodeosastolla hoidetuista keuhkokuumetapauksista 2012–2017 (HILMO).

Age	ESH-osuus (%) kaikista vuodeosastohoitotapauksista
0-1 yrs	100.0
2-4 yrs	100.0
5-17 yrs	100.0
18-49 yrs	84.0
50-64 yrs	73.8
65-74 yrs	65.9
75-84 yrs	52.2
>=85 yrs	41.0
All	61.2

Taulukko 17. Erikoissairaanhoidon (ESH) vuodeosastolla hoidettujen keuhkokuumetapausten terveystalouden käyttö per episodi. Episodit (2012–2017), joissa vähintään yksi erikoissairaanhoidon vuodeosastohoito. ESH = erikoissairaanhoidon, TK = terveyskeskus

	Vuodeosastohoito, ESH Hoitojaksot /episodi	Vuodeosastohoito, TK Hoitojaksot /episodi	Avohoitokäynti, päivystyskäynti Käynnit /episodi	Avohoitokäynti, ajanvarauskäynti Käynnit /episodi	Vuodeosastohoidoista tehohoitoa (%)	Vuodeosastohoidoista tehovalvontaa (%)
0-1 yrs	1.07	NA	0.65	0.25	2.27	0.15
2-4 yrs	1.09	NA	0.79	0.29	2.65	0.1
5-17 yrs	1.12	NA	0.87	0.4	2.07	0.37
18-49 yrs	1.2	0.08	0.89	0.36	3.2	1.16
50-64 yrs	1.23	0.17	0.8	0.32	3.63	1.32
65-74 yrs	1.24	0.23	0.77	0.24	3.15	1.49
75-84 yrs	1.21	0.38	0.73	0.13	2.6	1.23
>=85 yrs	1.17	0.46	0.68	0.06	2.41	1.36
All	1.2	0.25	0.77	0.22	2.92	1.22

Taulukko 18. **Terveyskeskuksen (TK) vuodeosastolla hoidettujen keuhkokuumeetapausten** terveyspalveluiden käyttö per episodi. Episodit (2012–2017), joissa vähintään yksi vuodeosastohoito terveyskeskuksen vuodeosastolla, mutta ei yhtään erikoissairaanhoidon vuodeosastohoitoa.

	Vuodeosasto- hoito, TK	Avohoitokäynti, päivystyskäynti	Avohoitokäynti, ajanvarauskäynti
	Hoitojaksot /episodi	Käynnit /episodi	Käynnit /episodi
0-1 yrs	NA	NA	NA
2-4 yrs	NA	NA	NA
5-17 yrs	NA	NA	NA
18-49 yrs	1.11	0.41	0.04
50-64 yrs	1.14	0.32	0.03
65-74 yrs	1.15	0.28	0.03
75-84 yrs	1.15	0.27	0.02
>=85 yrs	1.16	0.25	0.01
All	1.15	0.27	0.02

Taulukko 19. Keskimääräisen vuodeosastohoitojakson kesto (hoitopäiviä/hoitojakso) sen mukaan oliko tapaus ESH:n vai TK:n vuodeosastolla hoidettu keuhkokuumeetapaus

	ESH:n vuodeosastolla hoidettu keuhkokuumeetapaus*				TK:n vuodeosastolla hoidettu keuhkokuumeetapaus	
	ESH vuodeosastojaksot hoitopäiviä/hoitojakso		TK vuodeosastojaksot hoitopäiviä/hoitojakso		TK-vuodeosastojaksot hoitopäiviä/hoitojakso	
	keskiarvo	mediaani	keskiarvo	mediaani	keskiarvo	mediaani
0-1 yrs	4.1	3	NA	NA	NA	NA
2-4 yrs	3.7	3	NA	NA	NA	NA
5-17 yrs	4.1	3	NA	NA	NA	NA
18-49 yrs	5.3	4	5.6	4	5.4	4
50-64 yrs	6.3	5	9.1	5	7.7	5
65-74 yrs	6.7	5	10.2	6	9.4	6
75-84 yrs	7.0	6	11.7	7	11.9	7
>=85 yrs	7.1	6	13.3	8	13.9	8
All	6.3	5	11.3	7	11.5	7

*Keuhkokuumeetapaus, jolla oli erikoissairaanhoidon vuodeosastohoitojakso, saattoi olla vuodeosastohoitojakso myös terveyskeskuksen vuodeosastolla

Keuhkokuume, avohoidetut

Avohoidetuilla oli episodin aikana vain erikoissairaanhoidon avohoitokäyntejä, joissa oli keuhkokuume päädiagnoosina.

Taulukko 20. ESH:n avohoidossa hoidettujen keuhkokuumetapausten terveyspalveluiden käyttö per episodi. Episodit (2012–2017), joissa vain päivystys- tai ajanvarauspoliklinikan avohoitokäyntejä.

	Avohoitokäynti, päivystyskäynti		Avohoitokäynti, ajanvarauskäynti	Konsultaatiokäynnit
	Käynnit /episodi	Yleislääketieteen erikoisalan osuus käynneistä	Käynnit /episodi	Käynnit /episodi
0-1 yrs	0.84	15 %	0.47	0.01
2-4 yrs	0.89	18 %	0.42	0.01
5-17 yrs	0.91	27 %	0.42	0.02
18-49 yrs	0.83	31 %	0.51	0.03
50-64 yrs	0.65	29 %	0.76	0.02
65-74 yrs	0.6	30 %	0.76	0.03
75-84 yrs	0.64	31 %	0.66	0.03
>=85 yrs	0.78	32 %	0.43	0.04
All	0.74	28 %	0.6	0.03

2.3.2.2 Keuhkokuume, yksikkökustannukset

Keskimmäiset yksikkökustannukset arvioitiin erikseen HUS-kustannusaineistosta (HILMO 2012–2017) vuodeosastohoitojaksolle, päivystyspoliklinikkakäynnille ja ajanvarauspoliklinikkakäynnille. Lisäksi yksikkökustannukset jaoteltiin sen mukaan oliko tapaus hoidettu avohoidossa tai vuodeosastolla (ESH/TK). Kaikki kustannukset on esitetty vuoden 2016 hintatasossa.

Taulukko 21. Päivystyspoliklinikkakäyntien yksikkökustannukset (€) sen mukaan oliko tapaus vuodeosastolla (ESH/TK) vai ESH:n avohoidossa hoidettu keuhkokuumetapaus. Keskiarvo (2.5% jakauman molemmista päistä poistettu) ja mediaani, 2016 hintataso.

	ESH:n vuodeosastolla hoidettu keuhkokuumetapaus		TK:n vuodeosastolla hoidettu keuhkokuumetapaus		ESH:n avohoidossa hoidettu keuhkokuumetapaus			
	Päivystyskäynti, kaikki erikoisalat kustannus/käynti		Päivystyskäynti, kaikki erikoisalat kustannus/käynti		Päivystyskäynti, erikoissairaanhoidon kustannus/käynti		Päivystyskäynti, yleislääketieteen erikoisala kustannus/käynti	
	€ keskiarvo	€ mediaani	€ keskiarvo	€ mediaani	€ keskiarvo	€ mediaani	€ keskiarvo	€ mediaani
0-1 yrs	398	384	NA	NA	354	358	193	187
2-4 yrs	381	377	NA	NA	354	357	187	181
5-17 yrs	395	382	NA	NA	358	357	201	191
18-49 yrs	522	462	404	333	441	418	212	200
50-64 yrs	552	476	429	140	475	434	219	205
65-74 yrs	537	472	421	157	468	436	233	214
75-84 yrs	530	474	439	218	502	457	259	236
>=85 yrs	524	469	460	157	502	451	293	254
All	516	456	439	171	427	397	220	203

Taulukko 22. Ajanvarauspoliklinikkakäyntien yksikkökustannukset (€) sen mukaan oliko tapaus vuodeosastolla (ESH/TK) vai ESH:n avohoidossa hoidettu keuhkokuumeetapaus. Keskiarvo (2.5% jakauman molemmista päistä poistettu) ja mediaani, 2016 hintataso.

	ESH:n vuodeosastolla hoidettu keuhkokuumeetapaus		TK:n vuodeosastolla hoidettu keuhkokuumeetapaus		ESH:n avohoidossa hoidettu keuhkokuumeetapaus	
	Avohoitokäynti, ajanvarauskäynti kustannus/käynti		Avohoitokäynti, ajanvarauskäynti kustannus/käynti		Avohoitokäynti, ajanvarauskäynti kustannus/käynti	
	€ keskiarvo	€ mediaani	€ keskiarvo	€ mediaani	€ keskiarvo	€ mediaani
0-1 yrs	231	193	NaN	NA	248	228
2-4 yrs	244	205	NaN	NA	260	245
5-17 yrs	275	230	NaN	NA	261	235
18-49 yrs	166	141	313	333	211	169
50-64 yrs	181	150	222	140	224	172
65-74 yrs	176	148	189	157	210	167
75-84 yrs	172	138	260	218	197	158
>=85 yrs	148	126	187	157	165	152
All	184	152	241	171	219	181

TK:n vuodeosastohoitojakson yksikkökustannus (€) arvioitiin kertomalla TK:n vuodeosastohoitojakson keskimääräinen vuodeosastohoitojakson kesto (Ks. Taulukko 19) keskimääräisellä hoitopäivähinnalla. Keskimääräinen hoitopäivähinta (309 euroa) arvioitiin THL:n Terveyden- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011 -julkaisusta (Kapiainen ym. 2014). Koska TK:n vuodeosastohoitoa on sekä perusterveydenhuollon vuodeosastolla (Lyhytaikainen, akuuttihoito (alle 90 hoitopäivää) 251 euroa /hvp) että erikoislääkärijohtoisten terveyskeskusten vuodeosastolla (366 euroa/hvp), hoitopäivähintana käytettiin näiden kustannusten keskiarvoa 309 euroa (2016 hintataso).

Taulukko 23. Vuodeosastohoitojakson yksikkökustannus (€) sen mukaan oliko tapaus ESH:n vai TK:n vuodeosastolla hoidettu keuhkokuumetapaus. Keskiarvo (2.5% jakauman molemmista päistä poistettu) ja mediaani, 2016 hintataso.

	ESH:n vuodeosastolla hoidettu keuhkokuumetapaus				TK:n vuodeosastolla hoidettu keuhkokuumetapaus	
	kustannus/hoitajakso		kustannus/hoitajakso		kustannus/hoitajakso	
	ESH:n vuodeosastojaksot		TK:n vuodeosastojaksot		TK:n vuodeosastohoitojaksot	
	€ keskiarvo	€ mediaani	€ keskiarvo	€ mediaani	€ keskiarvo	€ mediaani
0-1 yrs	2727	2083	NA	NA	NA	NA
2-4 yrs	2481	1789	NA	NA	NA	NA
5-17 yrs	2778	1966	NA	NA	NA	NA
18-49 yrs	2842	1971	1728	1234	1666	1234
50-64 yrs	3518	2338	2807	1543	2375	1543
65-74 yrs	3599	2513	3147	1851	2900	1851
75-84 yrs	3535	2686	3609	2160	3671	2160
>=85 yrs	3197	2691	4103	2468	4288	2468
All	3267	2334	3486	2160	3548	2160

ESH:n keuhkokuumeen vuodeosastojaksojen yksikkökustannukset (Taulukko 23) ovat samaa luokkaa kuin vastaavat DRG-ryhmittäin (089, 090, 091A, 091B) arvioidut vuodeosastohoitojakson yksikkökustannukset (Kapiainen ym. 2014), jotka on esitetty Taulukossa 24 vertailutietona.

Taulukko 24. Erikoissairaanhoidon keuhkokuumeen (DRG-ryhmät 089, 090, 091A, 091B) hoitojaksojen yksikkökustannukset (Lähde: Kapiainen ym. 2014), 2011 ja 2016 hintataso.

	2011		2016
	€/hoitajakso	Hoitopäiviä / hoitajakso	€/hoitajakso
089 Pneumonia tai pleuriitti, aikuinen, komplisoitunut	3 527	7.3	3 782
090 Pneumonia tai pleuriitti, aikuinen, ei komplisoitunut	2 207	5.1	2 367
091A Pneumonia tai pleuriitti, lapsi, komplisoitunut	4 365	6.2	4 681
091B Pneumonia tai pleuriitti, lapsi, ei komplisoitunut	1 834	3.3	1 967

2.3.2.3 Keuhkokuumetapauksen keskimääräiset kustannukset (kustannus per keuhkokuume-episodi)

Keskimääräisen tautiepisodin kustannukset saatiin kertomalla keskimääräinen palvelujen käyttö (Taulukot 17, 18 ja 20) yksikkökustannuksilla (Taulukot 21–23).

Taulukko 25. Keuhkokuumeetapauksen keskimääräiset kustannukset (€) sen mukaan oliko tapaus ESH:n vai TK:n vuodeosastolla hoidettu keuhkokuumeetapaus. Keskiarvo (2.5% jakauman molemmista päistä poistettu) ja mediaani, 2016 hintataso.

	ESH:n vuodeosastolla hoidettu keuhkokuumeetapaus, €/episodi		TK:n vuodeosastolla hoidettu keuhkokuumeetapaus, €/episodi		ESH:n avohoidossa hoidettu keuhkokuumeetapaus, €/episodi	
	keskiarvo	mediaani	keskiarvo	mediaani	keskiarvo	mediaani
0-1 yrs	3 235	2 527	0	0	397	388
2-4 yrs	3 076	2 308	0	0	404	400
5-17 yrs	3 565	2 626	0	0	401	386
18-49 yrs	4 072	2 926	2 027	1 548	424	386
50-64 yrs	5 303	3 567	2 852	1 893	441	379
65-74 yrs	5 642	3 941	3 458	2 246	405	363
75-84 yrs	6 059	4 434	4 346	2 601	409	359
>=85 yrs	5 994	4 610	5 091	2 972	419	377
All	5 229	3 725	4 203	2 600	414	371

2.4 Pneumokokkitautien vaikutus elämänlaatuun

Lapset

Taulukko 26. Pneumokokkitautien vaikutus elämänlaatuun lapsilla

	QALY menetys	Lähde
Aivokalvontulehdus	0.023	Bennett 2000
Bakteremia	0.008	Bennett 2000
Keuhkokuume, vuodeosastohoito	0.008	Oletetaan samaksi kuin bakteremiassa
Keuhkokuume, avohoito	0.004/0.006	Vold 2000/Bennett 2001

Aikuiset

Elämänlaadun muutoksista (QALY-menetys) keuhkokuumeen yhteydessä on julkaistu kaksi tuoretta tutkimusta. Kummassakin tutkimuksessa seurattiin 12 kuukautta sairaalahoidettuja keuhkokuumeetapauksia. On huomionarvoista, että tutkimuksissa ei ole tutkittu rokotteen vaikutusta elämänlaatuun.

Mangen ym. (2017) vertasivat CAPITA-tutkimuksen populaatiossa 'keuhkokuume'-tapauksia kaltaistettuihin (ikä, sukupuoli, EQ-5D-3L-indeksi rokotushetkellä) ei-keuhkokuumeita -tapauksiin. 'Keuhkokuume'-tapauksilla elämänlaatu (terveydentilan arvo) laski huomattavasti enemmän jo

ennen keuhkokuume-episodia (0.06) kuin 'ei-keuhkokuumetta' -tapauksilla (0.03). Siten on epäselvää, kuinka paljon elämänlaadun alentuminen vuoden seuranta-aikana johtuu keuhkokuumeesta ja kuinka paljon muista, keuhkokuumeelle altistavista sairauksista. 'Keuhkokuume'-tapauksilla oli myös enemmän samanaikaissairauksia ja alempi koulutustaso kuin ei-keuhkokuumetta -tapauksilla. Tutkimuksen tuloksena saatiin keuhkokuumeen QALY-menetyksen estimaatiksi 0.11 /tapaus (vuoden ajan hengissä säilyneet). Jos tulosta korjaa 'keuhkokuume'-tapausten ennen keuhkokuume-episodia mitatulla elämänlaadun alenemalla, saadaan korjatuksi QALY-menetyksen estimaatiksi 0.08 $[(0.11 - (0.06-0.03))]$. Tällöin jää vielä epävarmaksi se, kuinka paljon nopeampaa elämänlaadun laskeminen tässä ryhmässä olisi ollut ilman keuhkokuumeeseen sairastumista.

Ranskalaisessa monikeskustutkimuksessa (PNEUMOCOST study) tutkittiin keuhkokuumeen vaikutusta elämänlaatuun sairaalahoidetuilla tapauksilla (Andrade et al. 2018). Terveydentilan arvo oli 12 kuukauden seuranta-aikana sairaalahoidetuilla pneumokokkikeuhkokuumetapauksilla kotiutuksen jälkeen keskimäärin 0.61 (naiset) ja 0.65 (miehet). Keuhkokuumeen aiheuttama QALY-menetyks saadaan, kun keuhkokuumetapauksen terveydentilan arvoa verrataan väestön keskimääräiseen arvoon (populaationormi). Sairalahoidetun keuhkokuumetapauksen QALY-menetyks (≥ 65 -v) oli ei-invasiivisella keuhkeuhkokuumetapauksella 0.0679 ja invasiivisella keuhkokuumetapauksella 0.1741 (Willem 2018, supplement Table E.17).

Taulukko 27. Pysyvän kuulovaurion QALY menetys (Lähde: Terveys 2000)

	QALY-menetyks / vuosi
Vaikea kuulovaurio /kuuroutuminen	
1. vuosi	0.216
2.+ vuodet	0.054
Keskivaikea ja lievä kuulovaurio	0.054

3 Pneumokokkirokotusten vaikuttavuuden arviointi

3.1 Lasten pneumokokkirokotusohjelman vaikuttavuus

Lasten pneumokokkirokotusohjelma vähentää merkittävästi ja verrattain nopeasti rokoteserotyyppien aiheuttamia tauteja pikkulasten ikäluokissa. Tämä johtuu pääosin rokotettujen ikäluokkien saamasta suorasta suojasta pneumokokkitauteja vastaan, mutta myös

rokottamattomiin lapsiin ja vanhempien lasten ikäluokkiin (joiden suora suoja heikkenee rokottamisen jälkeisinä vuosina) ulottuvasta epäsuorasta suojasta (laumasuoja). Erityisen merkittävää rokotusohjelman vaikuttavuuden arvioinnin kannalta on, että ohjelman epäsuora vaikutus ilmenee ajan myötä myös aikuisten ikäluokkien rokotetyyppien aiheuttamien tautitapausten huomattavana vähenemisenä ja usein niiden vähittäisenä häviämisenä lähes kokonaan. Vähenemän taustalla on rokoteserotyyppien nenänielukantajuuden väheneminen (rokotuksen kantajuusvaikutuksen ansiosta) lapsilla ja tämän seurauksena rokoteserotyyppien kantajuuden ja sitä kautta infektioiden leviämisen estyminen koko väestössä.

Rokotusohjelmasta huolimatta pneumokokin ikäluokkakohtainen kokonaiskantajuus ei kuitenkaan vähene, sillä hävinneiden rokoteserotyyppien kantajuus korvautuu koko väestössä muilla pneumokokkiserotyypeillä (Weinberger et al, 2011). Lasten rokotusohjelman vaikuttavuuden kannalta tämän korvautumisilmiön huomioiminen on keskeistä. Rokotusohjelman seurauksena siis rokoteserotyyppien aiheuttamat taudit vähenevät, mutta vastaavasti muiden serotyyppien aiheuttamat taudit lisääntyvät. Ohjelman vaikuttavuus riippuu siitä, missä suhteessa muiden serotyyppien aiheuttamat taudit korvaavat rokottamalla poistettujen rokoteserotyyppien aiheuttamia tauteja. Tämä riippuu eroista serotyyppien taudinaiheuttamiskyvyssä. Pitkällä aikavälillä ohjelman vaikutus on kokonaistapausmäärää vähentävä silloin kun rokoteserotyyppien keskimääräinen taudinaiheuttamiskyky on suurempi kuin vastaava keskimääräinen arvo laskettuna korvaaville serotyypeille (Nurhonen ja Auranen, 2014). Vuoden 2014 lasten rokotehankinnan kilpailutus perustui tähän pitkän aikavälin kriteeriin.

Vuoden 2019 lasten pneumokokkirokotusohjelman kilpailutus perustuu rokotusohjelman aloittamista seuraavien 7 vuoden ennustettujen tautitapausten perusteella tehtävään kustannusvaikuttavuusanalyysiin. Lähtötasona on vuoden 2017 invasiivisten tautien (IPD) tapausmäärät Suomessa. PCV10-ohjelman jatkamisen ei oleteta muuttavan nykytilannetta kokonaistapausmäärän osalta. PCV13-ohjelman ennustetut tapausmäärät perustuvat Englannin ja Walesin (ja vaihtoehtoisesti Ruotsin) julkaistuihin aineistoihin. Englannin ja Walesin aineiston (Ladhani et al, 2018) hyödyntäminen on perusteltua erityisesti koska serotyyppi 19A:n muutosten ja korvautumisen ennustaminen on Suomen tilanteessa oleellista ja tässä aineistossa 19A-tapausmäärät ovat keskimäärin riittävän suuria luotettavien ennusteiden tekemiseen.

IPD tapausmäärien PCV13-ennusteet lasketaan erikseen kullekin vuodelle (1-7), ikäluokalle ja serotyypille perustuen vertailumaan tapausmäärien muutoksiin ohjelman aloittamisen jälkeen. Laskenta tapahtuu kahdessa osassa. Ensin ennustetaan eri rokoteserotyyppien tapausten väheneminen (vuoteen 2017 verrattuna) Suomessa PCV13 ohjelman aloittamisen jälkeisinä vuosina olettaen sama suhteellinen vähenemä kuin vertailumaassa. Toisessa vaiheessa lasketaan vertailumaan aineiston perusteella kullekin vuodelle Suomen rokotetyyppien ennustettua vähenemää vastaava muiden (korvaavien) serotyyppien aiheuttamien tautitapausmäärien nousu. Tässä huomioidaan erot Suomen ja vertailumaan rokoteserotyyppien keskimääräisessä

taudinaiheuttamiskyvyssä (eri serotyyppeiden osuudet rokoteserotyyppeiden ryhmän sisällä ovat erilaiset eri maissa). Korvaavien serotyyppeiden ryhmän keskimääräinen taudinaiheuttamiskyky oletetaan molemmissa maissa samaksi.

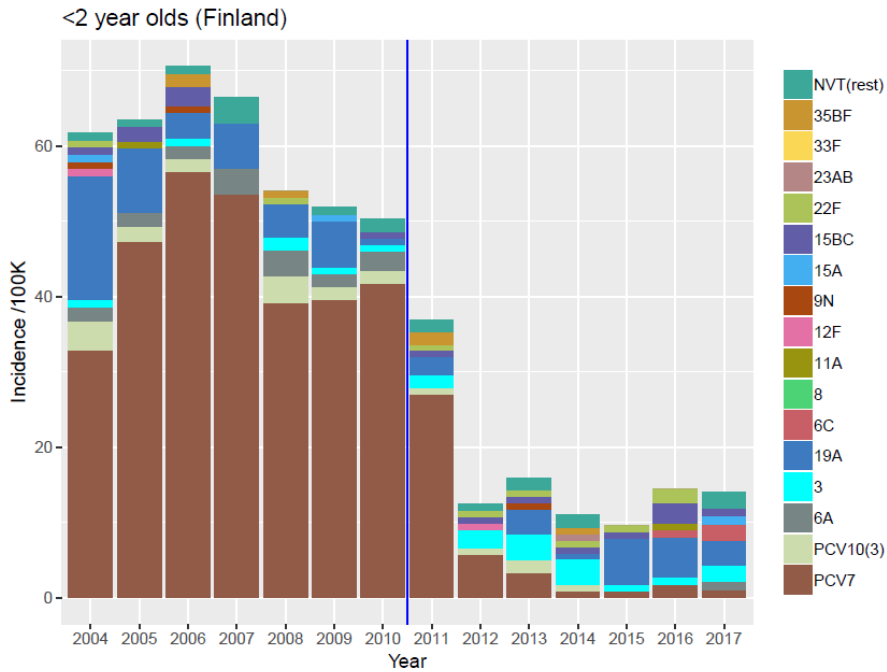
Arvioinnissa käytettävä ennustemalli siis sovittaa erikseen vertailumaan rokoteserotyyppeiden tapausten laskun ja muiden tyyppien nousun Suomen lähtötasoon. Ennustemallissa ei erotella rokottamisen suoraa ja epäsuoraa suojaa, koska molemmat vaikutukset tulevat huomioiduksi ennusteiden perustuessa vertailumaan tapausmäärien muutoksiin erikseen rokoteserotyypeissä ja muissa serotyypeissä (jokaisessa ikäluokassa erikseen). Siten ennustemalli ei esimerkiksi ennusta ohjelman alkuvuosina merkittävää tautitapausten korvautumista lasten ikäluokissa, joissa suoran suojan osuus on ratkaiseva.

Taulukko 28. Lasten pneumokokkikonjugaattirokotusohjelman vaikutus Pohjoismaissa ja Englannissa ja Walesissa.

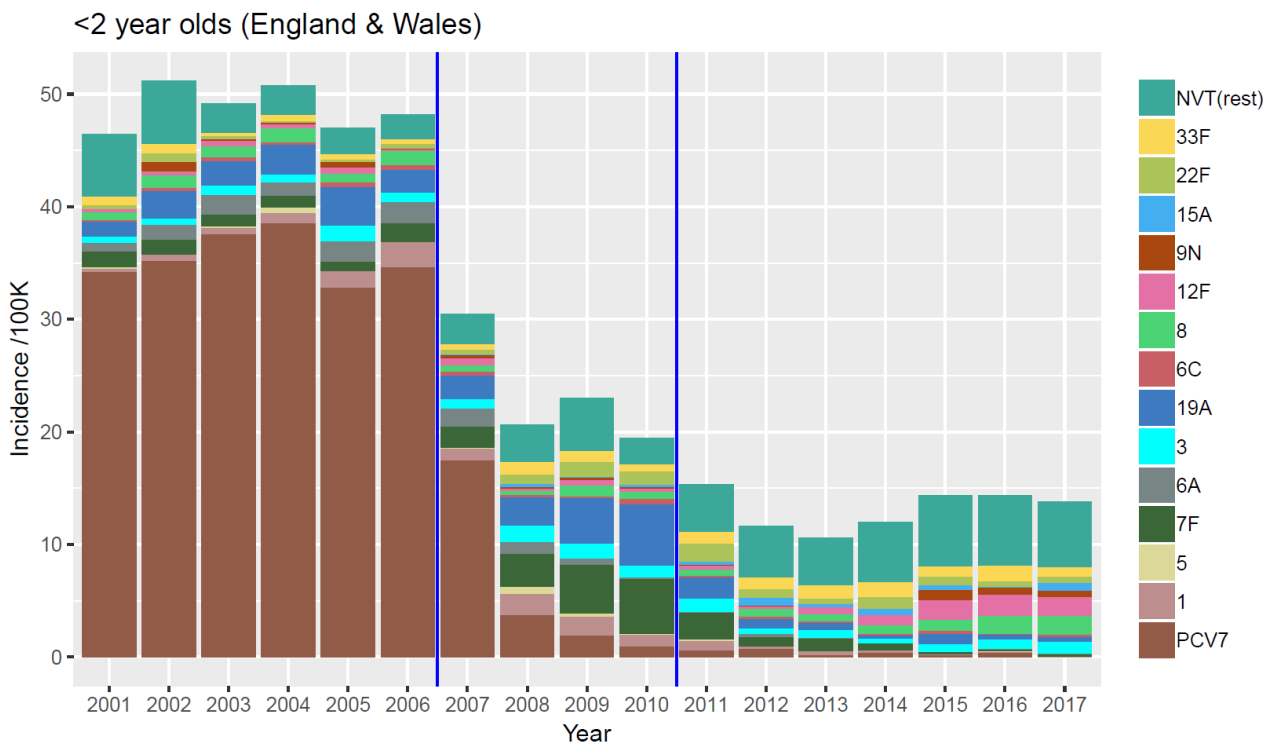
Table. Impact of the PCVs in the Nordic countries and in selected references. Updated 2018

	Finland	Iceland	Denmark	Norway	Sweden, Stockholm	Sweden, PCV13 counties	Sweden, PCV10 counties	England & Wales
Reference	Jokinen, PlosOne 2015 Rinta-Kokko Vaccine 2018, Nuorti ISPPD	Erlendsdóttir ISPPD2014	Harboe, CID2014	Steens, Vaccine2013 Vestheim 2010	Galanis, EurRespJ 2016	Naucler CID 2017	Naucler CID 2017	Miller, Waight LancetID 2011, 2015
Vaccine	PCV10	PCV10	PCV7/ PCV13	PCV7/ PCV13	PCV7/ PCV13	PCV7/ PCV13	PCV7/ PCV10	PCV7/ PCV13
Introduction	2010	2011	2007/2010	2006/2011	2007/2010	2007-9/2010	2007-9/2010	2006/2010
Catch-up	No	No	PCV7 <1,5 y	PCV7 <6 mo	No?	No?	No?	PCV7 <2 y
Vaccination coverage	93-95%	95%	82-92%	86 to 92%	97%	97%	97%	>90%
Follow-up after intro, years	3/6	4	6	6	7	7	7	3/8
VT proportion, pre-PCV, <2 y	78% PCV10	71% PCV10	66% PCV7 90% PCV13	60% PCV7 75% PCV13	80% PCV7 96% PCV13	65% PCV7 91% PCV13	71% PCV7 77% PCV10	75% PCV7 92% PCV13
All IPD rate < 2 y, before NVP	63	73	55	77	28	14.7 (<5 years)	15.7 (<5 years)	54 (adj.)
Relative reduction after NVP, < 2 y	81% 79%	94%	53%/71%	74%/89%	60%/64%	76% (<5 years)	68% (<5 years)	56/78%
All IPD rate >=65 y, before NVP	34	36	65	~75	38	42,2	47,5	35 (adj.)
Relative reduction after NVP, >=65 y	5% 16% (ns) ITSA	6%	9%/25%	15%/21%	1% / 10%	-7 (ns)	14% (ns)	19%/41%

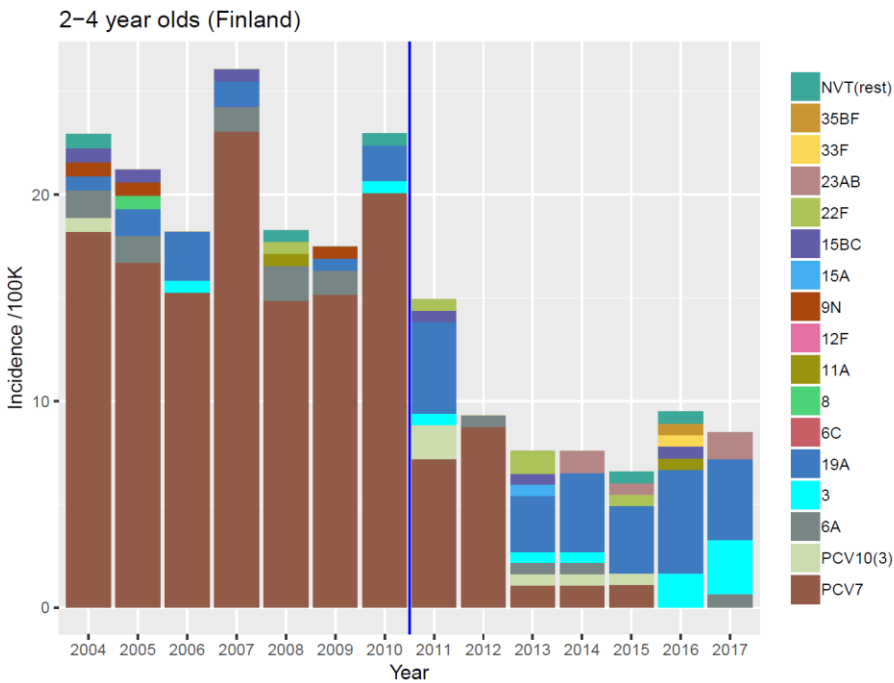
Kuva 1a. Invasiivisten pneumokokkitautitapausten ilmaantuvuus ja serotyyppijakauma **Suomessa** 2004–2017, <2-vuotiaat (Tartuntatautirekisteri). Sininen pystyviiva kuvaa lasten PCV10 ohjelman alkamista syksyllä 2010.



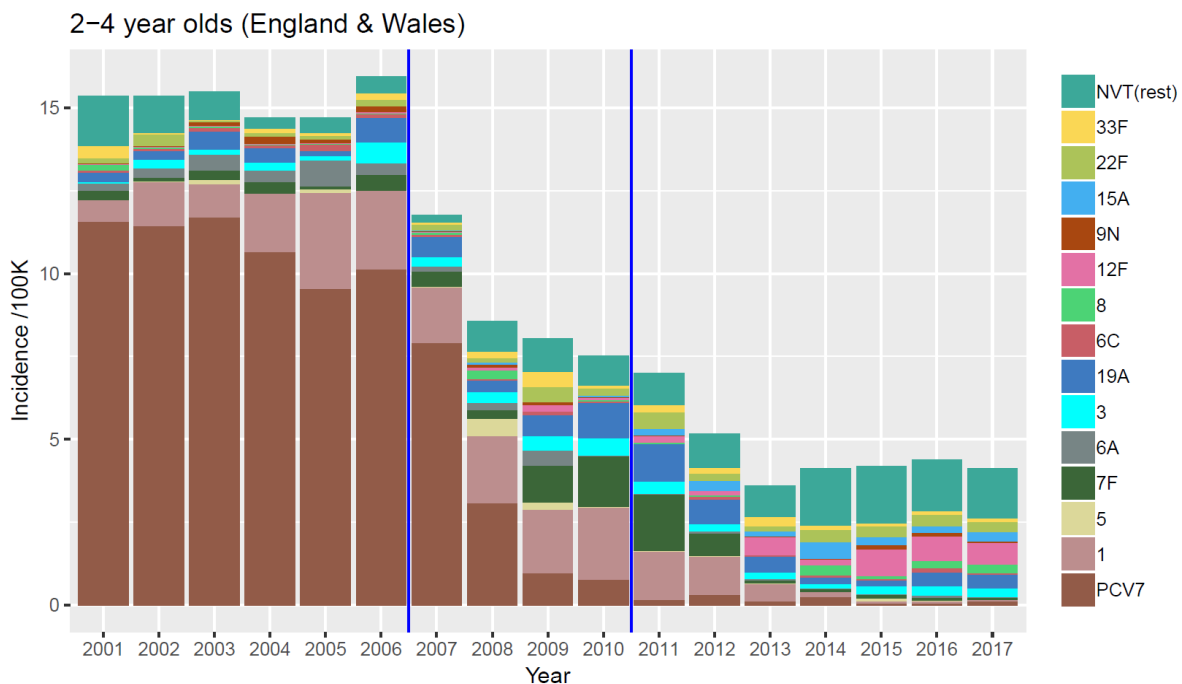
Kuva 1b. Invasiivisten pneumokokkitautitapausten ilmaantuvuus ja serotyyppijakauma **Englannissa ja Walesissa** 2000/01–2016/17, <2-vuotiaat (Ladhani et al. 2018). Siniset pystyviivat kuvaavat lasten PCV-ohjelman alkamista (PCV7: 2006) ja rokotteen vaihtoa (PCV13: 2010).



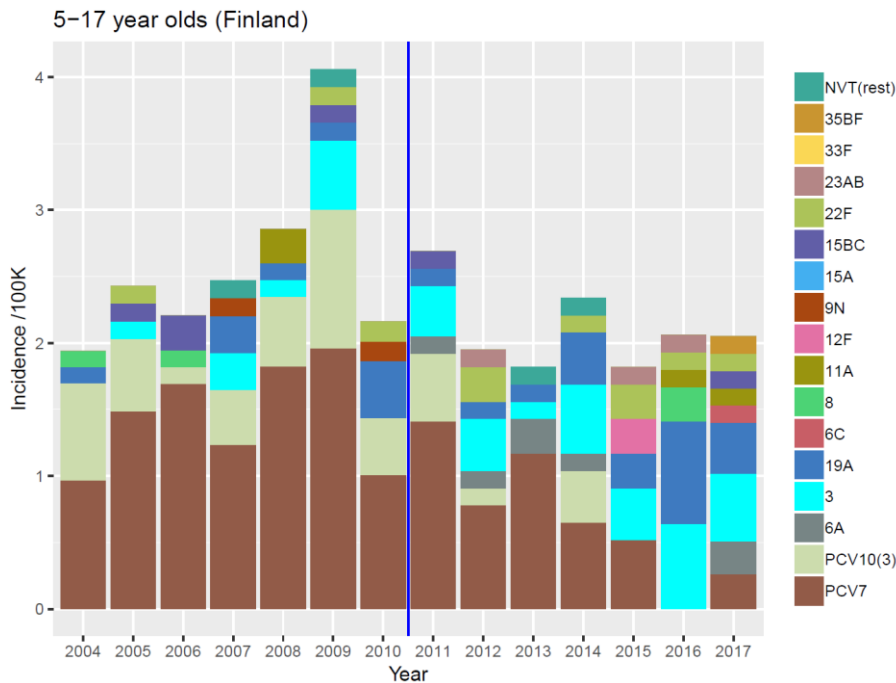
Kuva 2a. Invasiivisten pneumokokkitautitapausten ilmaantuvuus ja serotyyppijakauma **Suomessa** 2004–2017, 2–4-vuotiaat (Tartuntatautirekisteri). Sininen pystyviiva kuvaa lasten PCV10 ohjelman alkamista syksyllä 2010.



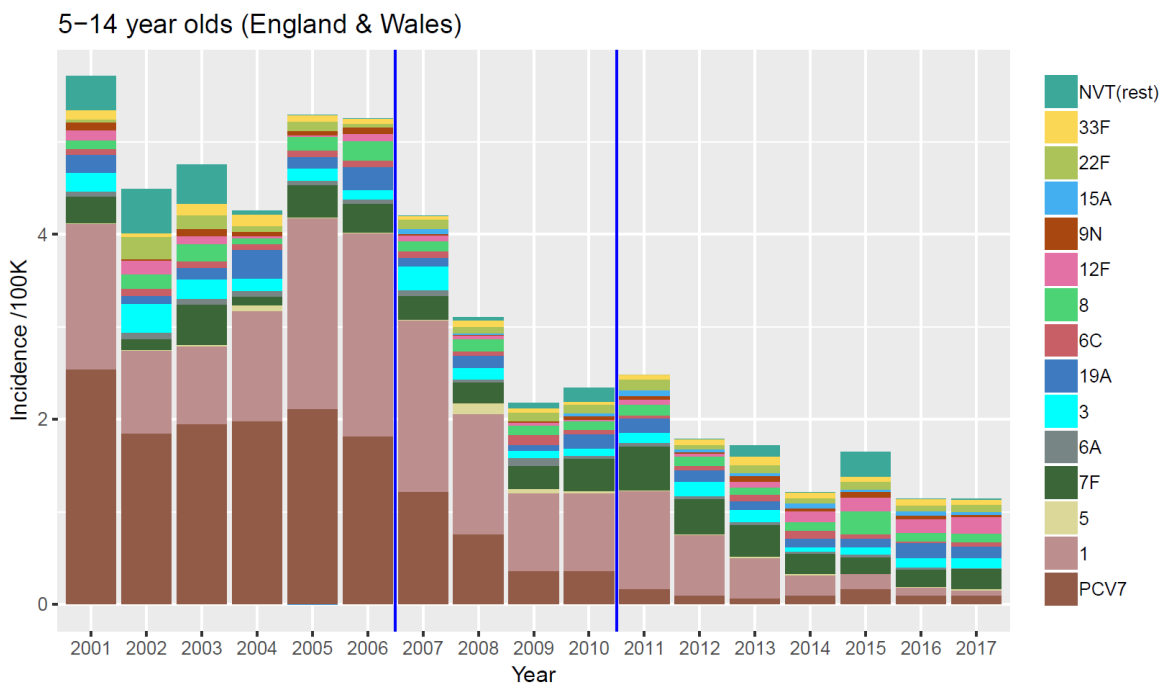
Kuva 2b. Invasiivisten pneumokokkitautitapausten ilmaantuvuus ja serotyyppijakauma **Englannissa ja Walesissa** 2000/01–2016/17, 2–4-vuotiaat (Ladhani et al. 2018). Siniset pystyviivat kuvaavat lasten PCV-ohjelman alkamista (PCV7: 2006) ja rokotteen vaihtoa (PCV13: 2010).



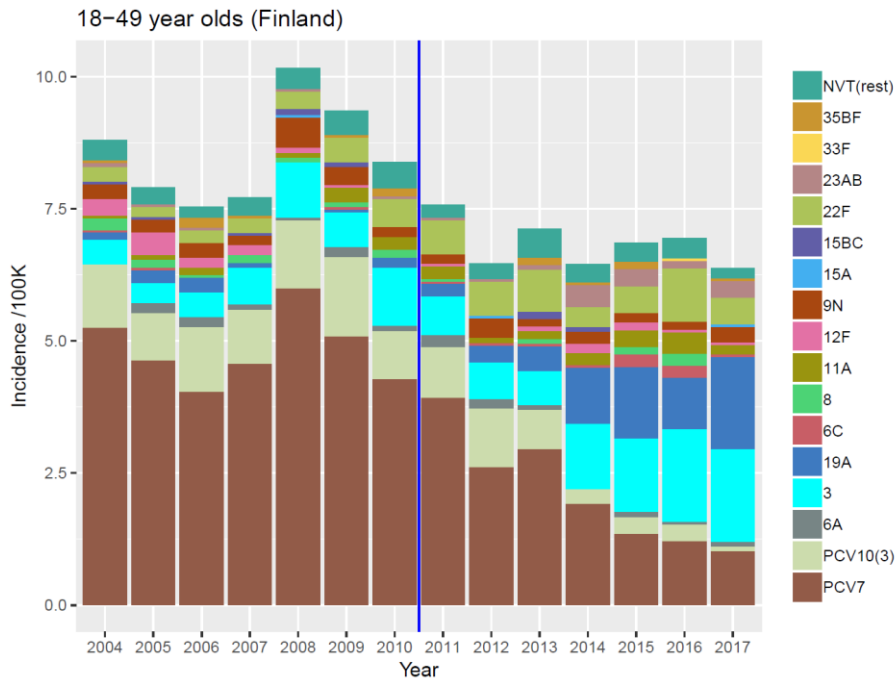
Kuva 3a. Invasiivisten pneumokokkitautitapausten ilmaantuvuus ja serotyyppijakauma **Suomessa** 2004–2017, 5–17-vuotiaat (Tartuntatautirekisteri). Sininen pystyviiva kuvaa lasten PCV10 ohjelman alkamista syksyllä 2010.



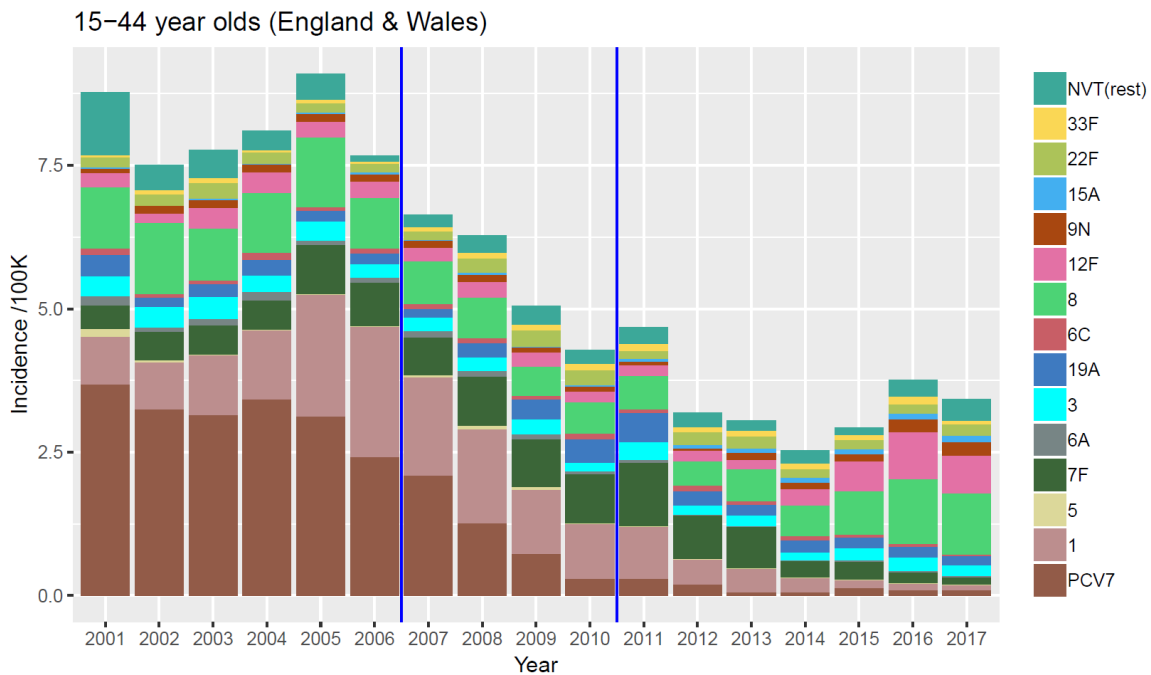
Kuva 3b. Invasiivisten pneumokokkitautitapausten ilmaantuvuus ja serotyyppijakauma **Englannissa ja Walesissa** 2000/01–2016/17, 5–14-vuotiaat (Ladhani et al. 2018). Siniset pystyviivat kuvaavat lasten PCV-ohjelman alkamista (PCV:7 2006) ja rokotteen vaihtoa (PCV13: 2010).



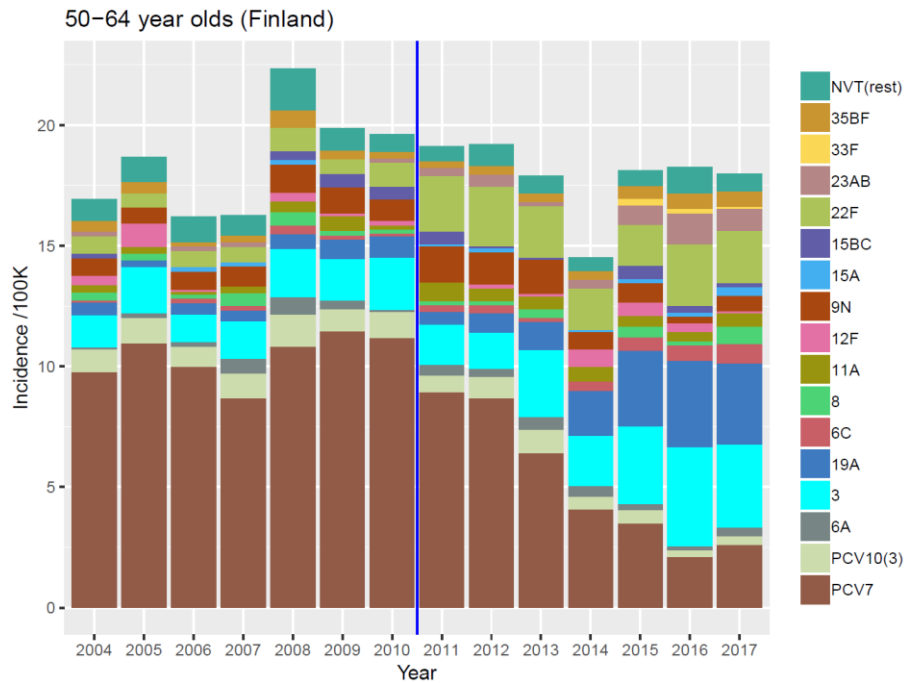
Kuva 4a. Invasiivisten pneumokokkitautitapausten ilmaantuvuus ja serotyyppijakauma **Suomessa** 2004–2017, 18–49-vuotiaat (Tartuntatautirekisteri). Sininen pystyviiva kuvaa lasten PCV10 ohjelman alkamista syksyllä 2010.



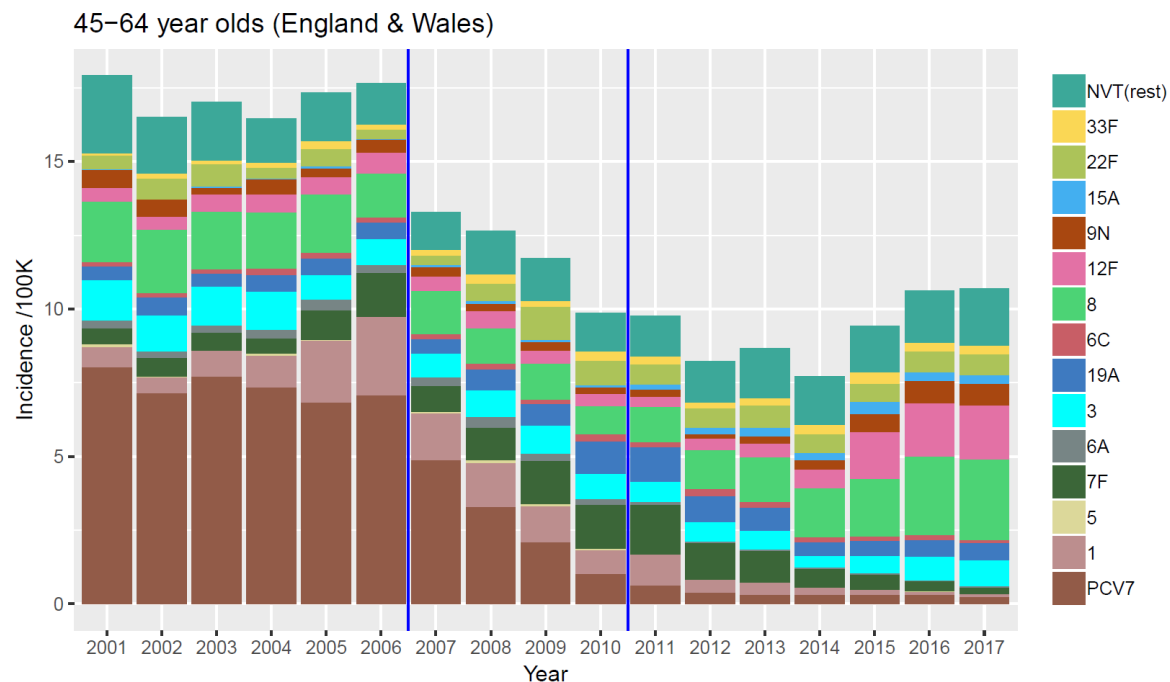
Kuva 4b. Invasiivisten pneumokokkitautitapausten ilmaantuvuus ja serotyyppijakauma **Englannissa ja Walesissa** 2000/01–2016/17, 15–44-vuotiaat (Ladhani et al. 2018). Siniset pystyviivat kuvaavat lasten PCV-ohjelman alkamista (PCV7: 2006) ja rokotteen vaihtoa (PCV13: 2010).



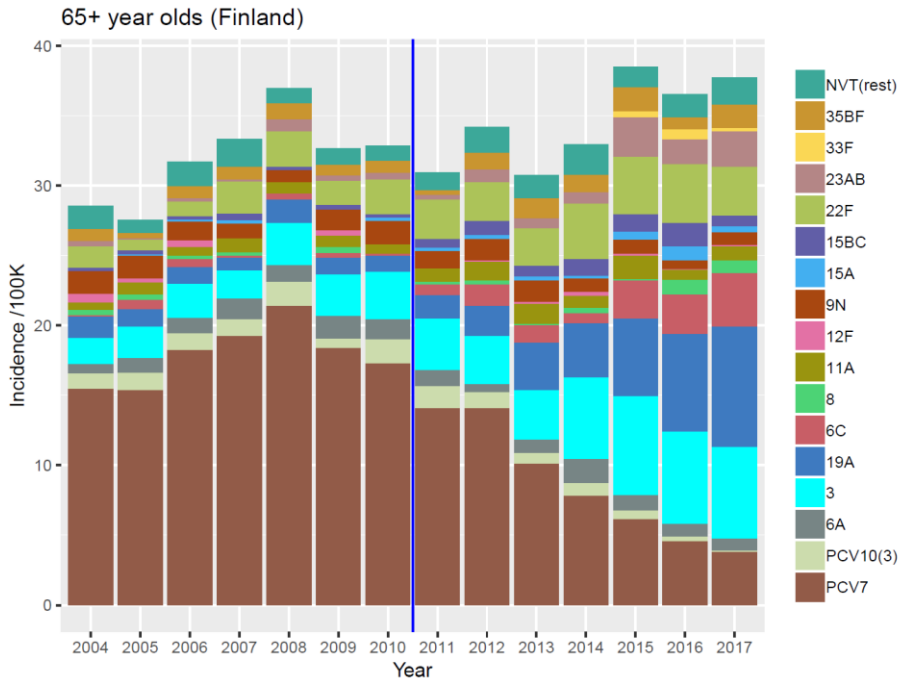
Kuva 5a. Invasiivisten pneumokokkitautitapausten ilmaantuvuus ja serotyyppijakauma **Suomessa** 2004–2017, 50–64-vuotiaat (Tartuntatautirekisteri). Sininen pystyviiva kuvaa lasten PCV10 ohjelman alkamista syksyllä 2010.



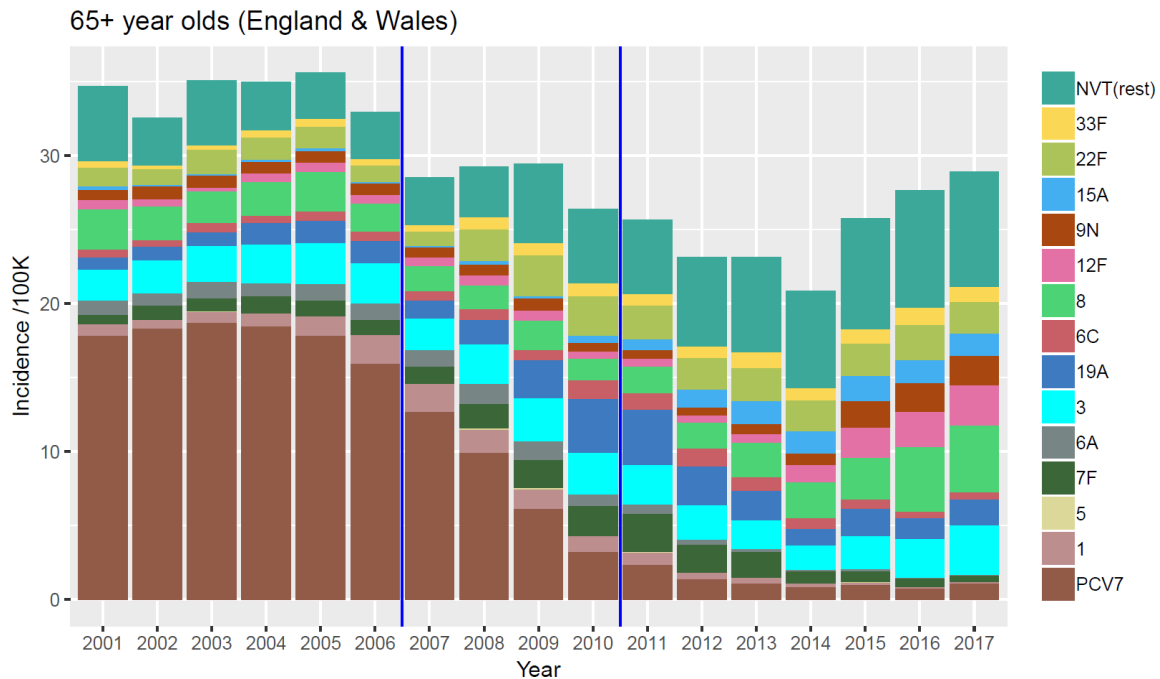
Kuva 5b. Invasiivisten pneumokokkitautitapausten ilmaantuvuus ja serotyyppijakauma **Englannissa ja Walesissa** 2000/01–2016/17, 45–64-vuotiaat (Ladhani et al. 2018). Siniset pystyviivat kuvaavat lasten PCV-ohjelman alkamista (PCV7: 2006) ja rokotteen vaihtoa (PCV13: 2010).



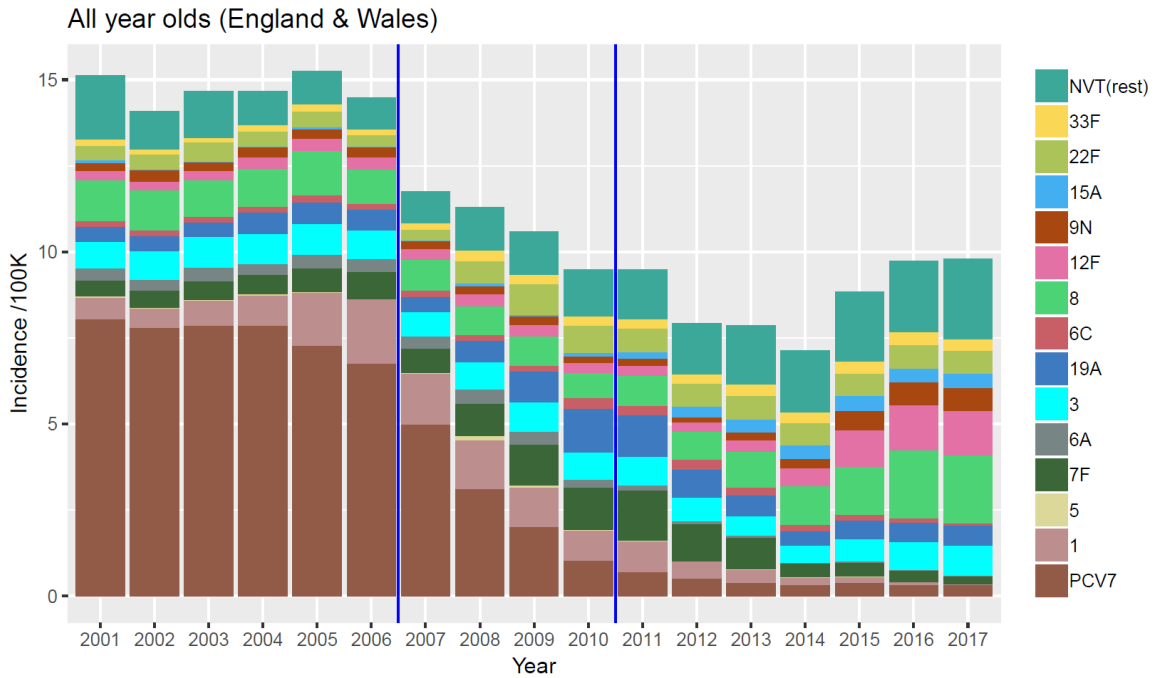
Kuva 6a. Invasiivisten pneumokokkitautitapausten ilmaantuvuus ja serotyyppijakauma **Suomessa** 2004–2017, ≥65-vuotiaat (Tartuntatautirekisteri). Sininen pystyviiva kuvaa lasten PCV10 ohjelman alkamista syksyllä 2010.



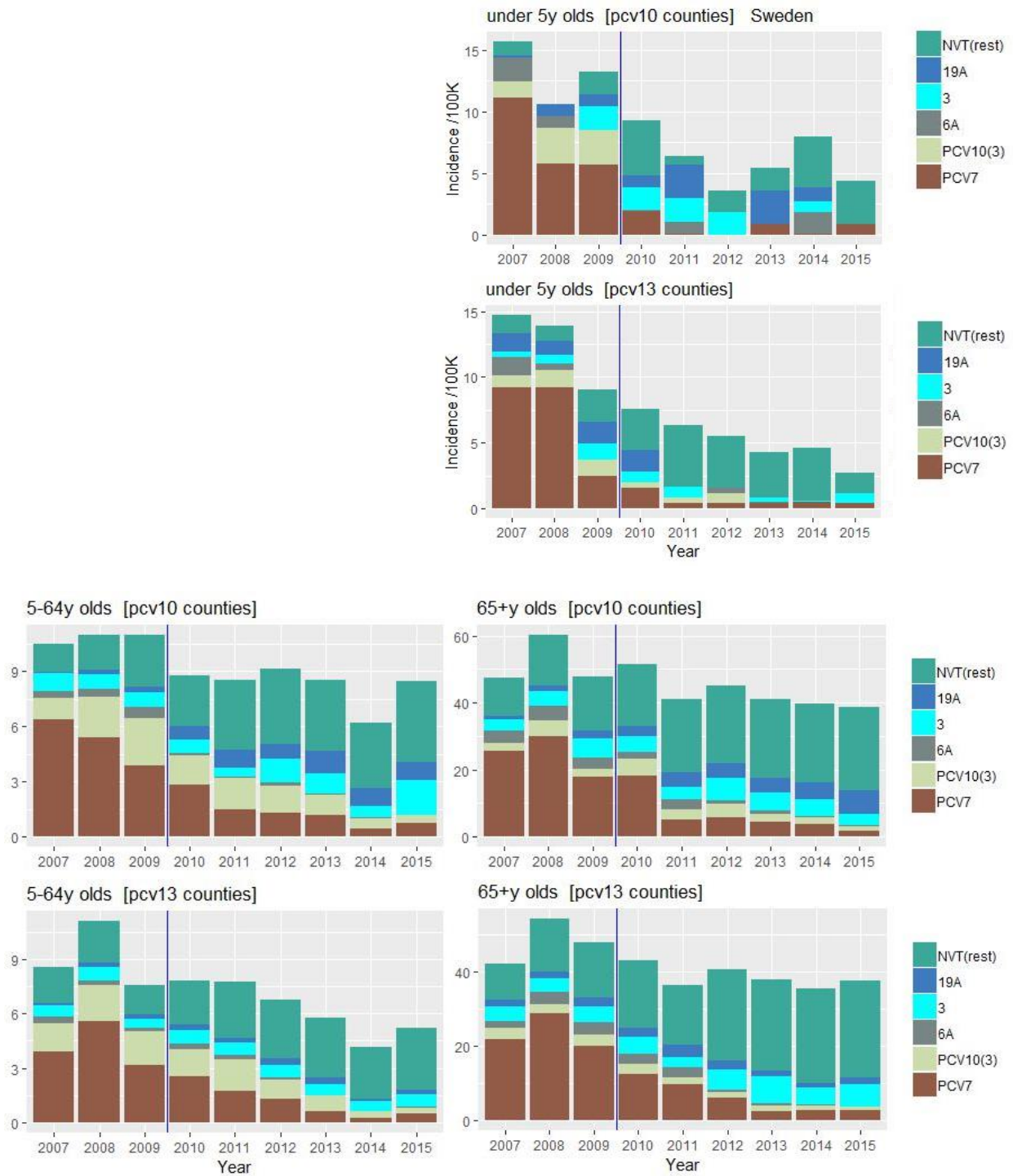
Kuva 6b. Invasiivisten pneumokokkitautitapausten ilmaantuvuus ja serotyyppijakauma **Englannissa ja Walesissa** 2000/01–2016/17, ≥65-vuotiaat (Ladhani et al. 2018). Siniset pystyviivat kuvaavat lasten PCV-ohjelman alkamista (PCV7: 2006) ja rokotteen vaihtoa (PCV13: 2010).



Kuva 7. Invasiivisten pneumokokkitautitapausten ilmaantuvuus ja serotyypijakauma **Englannissa ja Walesissa** 2000/01–2016/17, kaikki ikäryhmät (Ladhani et al. 2018). Siniset pystyviivat kuvaavat lasten PCV-ohjelman alkamista (PCV7: 2006) ja rokotteen vaihtoa (PCV13: 2010).



Kuva 8. Invasiivisten pneumokokkitautitapausten ilmaantuvuus ja serotyypijakauma **Ruotsissa** 2007–2015, (Naucner et al. 2018). Siniset pystyviivat kuvaavat lasten PCV-ohjelman vaihtumista PCV7-ohjelmasta maakunnasta riippuen joko PCV10-ohjelmaan (ylemmät kuvat) tai PCV13 ohjelmaan (alemmat kuvat)



3.2 Pneumokokkrokotusten vaikuttavuus ikääntyneillä ja lääketieteellisillä riskiryhmillä

Satunnaistettu ja kontrolloitu CAPITA-tutkimus Hollannissa 2008–2013 tutki PCV13-rokotusten tehoa ≥ 65 -vuotiailla. Tutkimuksessa oli yli 84 000 osallistujaa, joiden keski-ikä oli 72.8 vuotta. Osallistujia seurattiin keskimäärin 4 vuotta (sairaalaseuranta).

Tutkimukseen osallistuneiden influenssarokotuskattavuus oli noin 80 %. Tutkimuksen aikaan Hollannissa oli vuonna 2006 aloitettu pikkulasten pneumokokkikonjugaattirokotusohjelma, jossa 7-valenttinen valmiste (PCV7) vaihtui 10-valenttiseksi (PCV10) vuonna 2011.

Tutkimuksen osallistujista vain 3,5 % oli ≥ 85 -vuotiaita. Lisäksi muun muassa immuunipuutteiset ja pitkäaikaisessa laitoshoidossa olleet suljettiin pois tutkimuksesta jo lähtövaiheessa, eikä tutkimusseurannassa immuunipuutteeseen sairastuneita otettu mukaan pääanalyysiin. Täten CAPITA-tutkimuksen populaatio on terveempää ja nuorempaa kuin väestö (≥ 65 -vuotiaat) keskimäärin. Todennäköisesti rokotteen teho on immuunipuutteisilla alempi, rokotetehon estimaatti oli negatiivinen (-27 %, Bonten 2015, Suppl. Table S4). Jos ilmaantuvuus arvioidaan rekisteriaineistosta (HILMO), jossa immuunipuutteisia ei ole suljettu pois, CAPITA tutkimuksen mukainen vähenemä todennäköisesti yliarvioi rokotusten hyödyt.

3.3 Pneumokokkrokotusten vaikutus kuolleisuuteen ikääntyneillä

Rokotusten kansanterveydelliseen merkitykseen vaikuttaa huomattavasti niiden vaikutus kuolleisuuteen. Gessnerin ym (2018) mukaan rokotuksilla ei ole pystytty osoittamaan vaikutusta kokonaiskuolleisuuteen ikääntyneillä. Rokotuksilla voi olla vaikutusta lääketieteellisessä riskiryhmässä infektiokuolleisuuteen.

Taulukko 29. Rokotusten vaikutus kokonaiskuolleisuuteen CAPITAn mukaan (Lähde: Gessner ym. Vaccine 2018, Supplemental Table 4)

Supplemental Table 4. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) on mortality outcomes by outcome category. Number of persons = 42,240 for the PCV13 and 42,256 for the control groups; person-years of observation (PYO) were 167,874 for the PCV13 and 167,748 for the control groups. VPDI=vaccine preventable disease incidence, NNV=number needed to vaccinate to prevent one episode (assuming 5 years duration of PCV13 immunity). Some of the data on all-cause mortality have been presented previously, although with slight variations in point estimates (as noted below) since the original publication did not calculate PYOs assuming equal PYOs between the vaccine group and control group^{1,11}

OUTCOME	EPISODES		VACCINE EFFICACY			INCIDENCE PER 100,000 PYO			NNV
	PCV13	PLACEBO	RANDOM POISSON (95% CI) (1-SIDED P-VALUE)	EXACT METHOD (95% CI) (1-SIDED P-VALUE)	COX MODEL [†] (95% CI) (1-SIDED P-VALUE)	PCV13	PLACEBO	VPDI (95% CI)	
All-cause death									
All	3006	3005	0.0% (-4.9%, 4.8%) (0.49)	0.0% [§] (-5.2%, 5.0%) (0.50)	0.0% (-5.1%, 5.0%) (0.50)	1790.6	1791.4	0.8 (-86.5, 88.0)	26594
At-risk	2044	2058	0.7% (-5.3%, 6.3%) (0.41)	0.7% (-5.6%, 6.6%) (0.42)	0.7% (-5.5%, 6.6%) (0.41)	2502.6	2520.0	17.4 (-128.5, 163.3)	1150
Not at-risk	919	902	-1.8% (-11.3%, 7.0%) NA	-1.8% (-11.7%, 7.3%) NA	-1.8% (-11.5%, 7.2%) NA	1076.0	1057.2	-18.8 (-114.7, 77.1)	NA
Infection associated death									
All	157	184	14.7% (-5.5%, 31.1%) (0.071)	14.7% (-6.1%, 31.5%) (0.080)	14.7% (-5.4%, 31.2%) (0.071)	93.5	109.7	16.2 (-5.4, 37.7)	1237
At-risk	114	145	21.4% (-0.4%, 38.4%) (0.027)	21.4% (-1.2%, 39.0%) (0.031)	21.4% (-0.3%, 38.6%) (0.027)	139.6	177.6	38.0 (-0.5, 76.5)	527
Not at-risk	39	35	-11.3% (-75.6%, 29.4%) NA	-11.3% (-81.0%, 31.3%) NA	-11.3% (-76.3%, 29.5%) NA	45.7	41.0	-4.6 (-24.4, 15.1)	NA
Acute respiratory infection death									
All	71	92	22.9% (-5.1%, 43.4%) (0.050)	22.9% (-6.3%, 44.2%) (0.058)	22.9% (-4.9%, 43.6%) (0.050)	42.29	54.84	12.6 (-2.3, 27.4)	1594
At-risk	56	72	22.2% (-10.2%, 45.1%) (0.079)	22.2% (-11.8%, 46.2%) (0.092)	22.2% (-10.1%, 45.4%) (0.079)	68.56	88.16	19.6 (-7.5, 46.7)	1020
Not at-risk	13	19	31.7% (-38.4%, 66.2%) (0.145)	31.7% (-45.9%, 69.0%) (0.188)	31.7% (-37.2%, 67.0%) (0.145)	15.22	22.27	7.0 (-5.9, 20.0)	2837

Miksi tapausten väheneminen ei johda kuolleisuuden vähenemiseen? Länsimaissa, joissa on hyvä terveydenhuolto, pneumokokkikuolemia on vähän. Monisairaat, jotka kuolisivat pneumoniaan, kuolevat muihin sairauksiinsa. Esimerkiksi Mangen ym (2017) näyttivät, että CAPITA-tutkimuksen populaatiossa keuhkokuume-tapauksilla terveydentilan arvo laski enemmän kuin ei-keuhkokuumetta -tapauksilla jo ennen keuhkokuume-episodia.

3.4 Pneumokokkrokotetehon aleneminen iän ja ajan myötä

PCV13-tehon aleneminen rokotusiän myötä

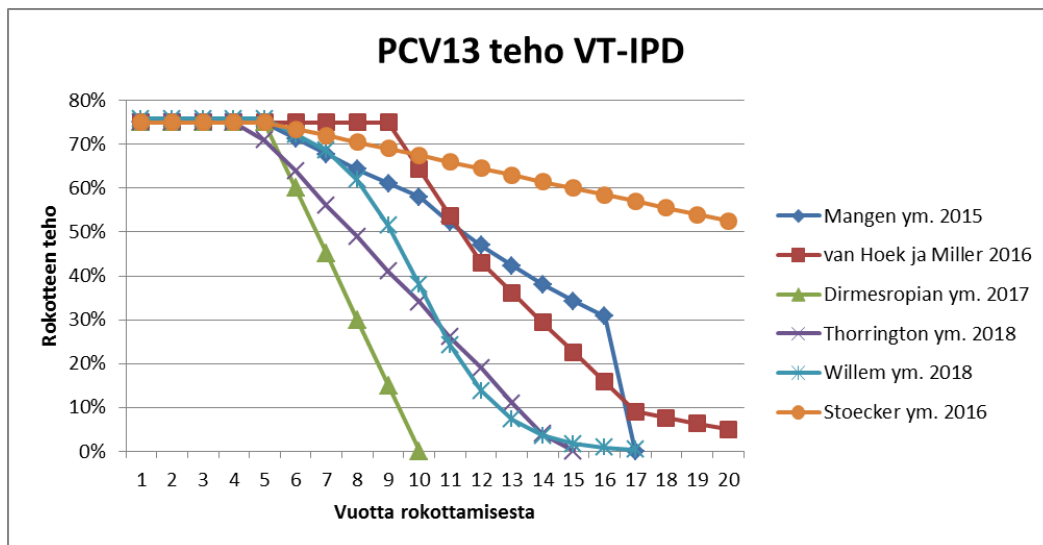
CAPITA-tutkimuksen post hoc analyysissä PCV13-rokotteen teho aleni iän myötä immunokompetenteilla ≥ 65 -vuotiailla (van Werkhoven ym. 2015). Rokotetehon malliennuste rokotetyypin aiheuttamaa keuhkokuumetta ja IPD:tä vastaan aleni 65 prosentista (65-vuotiaat) 40 prosenttiin (75-vuotiaat). CAPITA-tutkimuksen populaatiosta vain 3 % oli ≥ 85 -vuotiaita. Tutkimuksessa ei pystytty osoittamaan rokotteen tehoa ≥ 85 -vuotiaille, joilla rokotteen tehon piste-estimaatti oli negatiivinen.

PCV13-tehon aleneminen ajan myötä

CAPITA-tutkimuksessa rokoteteho pysyi hyvällä tasolla koko keskimääräisen 4 vuoden seuranta-ajan ilman merkkejä selvästä vähenemisestä ajan myötä (Bonten ym. 2015).

Eri kustannusvaikuttavuusanalyseissä oletukset rokotesuojan keston vähenemisestä ovat vaihdelleet (Kuvat 9 ja 10 ja Taulukot 30 ja 31).

Kuva 9. PCV13-rokotteen teho ja suojan kesto rokotetyyppien aiheuttamaan invasiiviseen tautiin (VT-IPD)



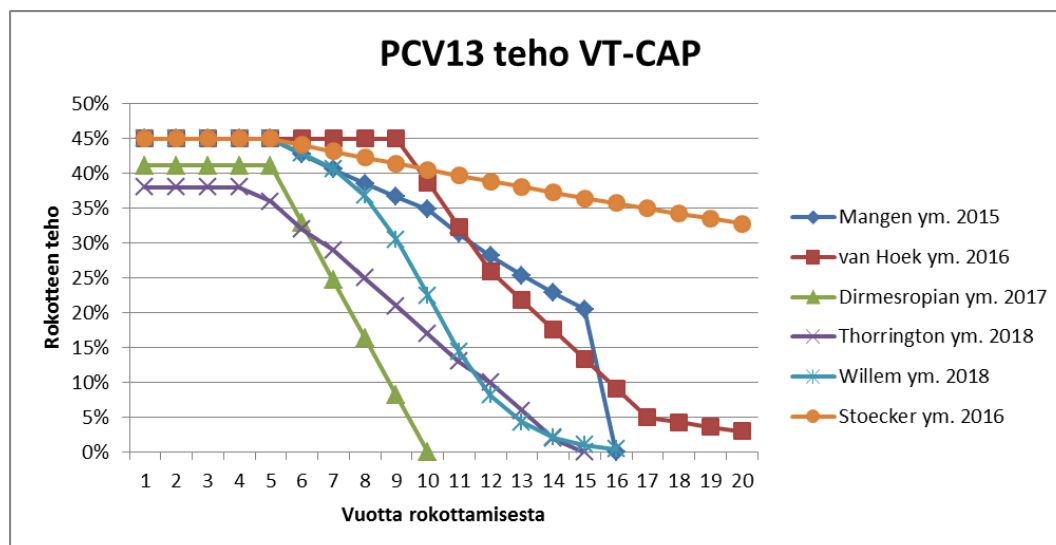
Taulukko 30. PCV13-rokotteen teho ja suojan kesto rokotetyyppien aiheuttamaan invasiiviseen tautiin (VT-IPD)

Lähde	Vuotta rokottamisesta				Huomioita
	1–5v	6–10v	11–15v	15+v	
Willem ym. 2018	75,8 % ¹	Rokoteteho heikkenee logistisesti nolnaan vuoteen 17 mennessä	Rokoteteho heikkenee logistisesti nolnaan vuoteen 17 mennessä	Vuonna 17 ei tehoa	Vuonna 10 rokoteteho 50 % alkuperäisestä tehosta
Thorrington ym. 2018	75 % ²	Rokoteteho heikkenee lineaarisesti nolnaan vuosina 4–15	Rokoteteho heikkenee lineaarisesti nolnaan vuosina 4–15	Ei tehoa	Rokoteteho pysyy samana vain 4 ensimmäistä vuotta, jonka jälkeen teho heikkenee
Dirmesropian ym. 2017	75,8 % ¹	Rokoteteho heikkenee lineaarisesti nolnaan	Ei tehoa	Ei tehoa	
Stoecker ym. 2016	75 % ²	Rokoteteho heikkenee 10 % joka 5. vuosi	Rokoteteho heikkenee 10 % joka 5. vuosi	Rokoteteho heikkenee 10 % joka 5. vuosi	Ei mainittu milloin rokoteteho heikkenee nolnaan
van Hoek ja Miller 2016	75 % ²	Rokoteteho pysyy samana vuoteen 9, jonka jälkeen rokoteteho 43 %	Vuodet 10–14 rokoteteho 43 %	Vuodet 15–19 rokoteteho 9 %	Vuonna 20 rokoteteho 5 % ja tämän jälkeen teho pysyy samana
Mangen ym. 2015	75 % ²	Rokoteteho heikkenee vuosittain 5 %	Rokoteteho heikkenee vuosittain 10 % vuoteen 15 asti	Ei tehoa	Rokoteteho riskiryhmillä 22–35 % pienempi kuin terveillä

1. Rokoteteho ensimmäistä VT-IPD episodia vastaan CAPITAn intention-to-treat analyysissä

2. Rokoteteho ensimmäistä VT-IPD episodia vastaan CAPITAn per protocol analyysissä

Kuva 10 PCV13-rokotteen teho ja suojan kesto rokotetyyppien aiheuttamaan keuhkokuumeeseen (VT-CAP)



Taulukko 31. PCV13-rokotteen teho ja suojan kesto rokotetyyppien aiheuttamaan keuhkokuumeeseen (VT-CAP)

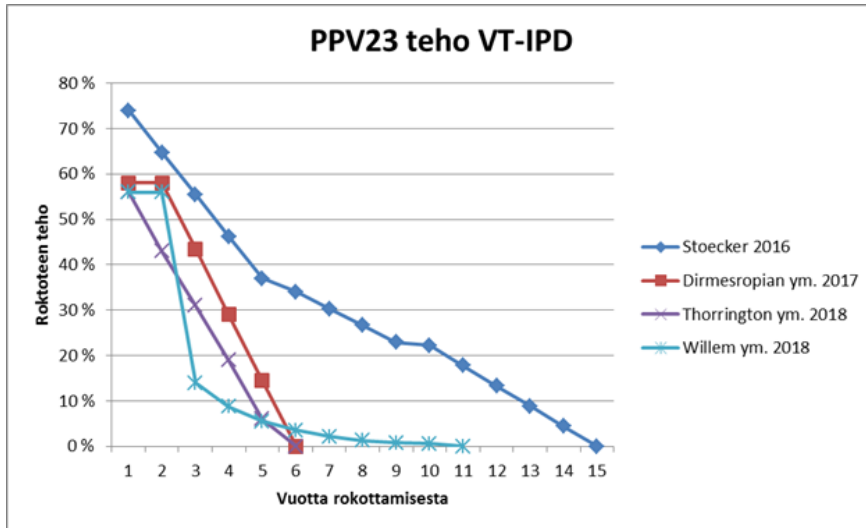
Lähde	Vuotta rokottamisesta				Huomioita
	1–5v	6–10v	11–15v	15+v	
Willem ym. 2018	41,1 % ¹	Rokoteteho heikkenee logistisesti nollaan vuoteen 16 mennessä	Rokoteteho heikkenee logistisesti nollaan vuoteen 16 mennessä	Vuonna 16 ei tehoa	Vuonna 10 rokoteteho 50 % alkuperäisestä tehosta
Thorrington ym. 2018	38 % ²	Rokoteteho heikkenee lineaarisesti nollaan vuosina 4–15	Rokoteteho heikkenee lineaarisesti nollaan vuosina 4–15	Ei tehoa	Rokoteteho pysyy samana vain 4 ensimmäistä vuotta, jonka jälkeen teho heikkenee
Dirmesropian ym. 2017	41,1 % ¹	Rokoteteho heikkenee lineaarisesti nollaan vuoteen 10 mennessä	Ei tehoa	Ei tehoa	
Stoecker ym. 2016	45 % ³	Rokoteteho heikkenee 10 % joka 5. vuosi	Rokoteteho heikkenee 10 % joka 5. vuosi	Rokoteteho heikkenee 10 % joka 5. vuosi	Ei mainittu milloin rokoteteho heikkenee nollaan
van Hoek ja Miller 2016	45,6 % ⁴	Rokoteteho pysyy samana vuoteen 9, jonka jälkeen rokoteteho 26 %	Vuodet 10–14 rokoteteho 26 %	Vuodet 15–19 rokoteteho 5 %	Vuonna 20 rokoteteho 3 % ja tämän jälkeen teho ei enää heikkene
Mangen ym. 2015	45 % ³	Rokoteteho heikkenee vuosittain 5 %	Rokoteteho heikkenee vuosittain 10 % vuoteen 15 asti	Ei tehoa	Rokotteen teho riskiryhmillä 22-35 % pienempi kuin terveillä

1. Rokoteteho ensimmäistä ei-baktereemista ja ei-invasiivista VT-CAP episodista vastaan intention-to-treat analyysissä
2. Rokoteteho ensimmäistä VT-CAP episodista vastaan CAPITAn intention-to-treat analyysissä
3. Rokoteteho ensimmäistä ei-baktereemista ja ei-invasiivista VT-CAP episodista vastaan per protocol analyysissä
4. Rokoteteho ensimmäistä VT-CAP episodista vastaan CAPITAn per protocol analyysissä

PPV23-tehon aleneminen ajan myötä

Eri kustannusvaikuttavuusanalyseissä oletukset rokotesuojan keston vähenemisestä ovat vaihdelleet (Kuvat 11 ja 12 ja Taulukot 32 ja 33).

Kuva 11. PPV23-rokotteen teho ja suojan kesto rokotetyyppien aiheuttamaan invasiiviseen tautiin (VT-IPD)



Taulukko 32. PPV23-rokotteen teho ja suojan kesto rokotetyyppien aiheuttamaan invasiiviseen tautiin (VT-IPD)

Lähde	Vuotta rokottamisesta			
	1v	2–5v	6–10v	10+v
Willem ym. 2018	56 % ¹	2 vuotta täysteho, jonka jälkeen eksponentiaalinen heikkeneminen 1,5 vuoden puoliintumisajalla	Ekspontiaalinen heikkeneminen 1,5 vuoden puoliintumisajalla	Ei tehoa
Thorrington ym. 2018	62 % ²	Rokoteteho heikkenee lineaarisesti nollaan 5 vuoden aikana	Ei tehoa	Ei tehoa
Chen ym. 2018	58 % ³	2 vuotta täysteho, jonka jälkeen heikkenee lineaarisesti nollaan vuoteen 6 mennessä	Ei tehoa	Ei tehoa
Dirmesropian ym. 2017	58 % ³	2 vuotta täysteho, jonka jälkeen heikkenee lineaarisesti nollaan vuoteen 5 mennessä	Ei tehoa	Ei tehoa
Stoecker ym. 2016	74 % ⁴	Rokoteteho heikkenee lineaarisesti niin, että vuonna 5 teho 50 % alkuperäisestä	Rokoteteho heikkenee lineaarisesti niin, että vuonna 10 teho on 30 % alkuperäisestä	Rokotteen teho heikkenee lineaarisesti nollaan

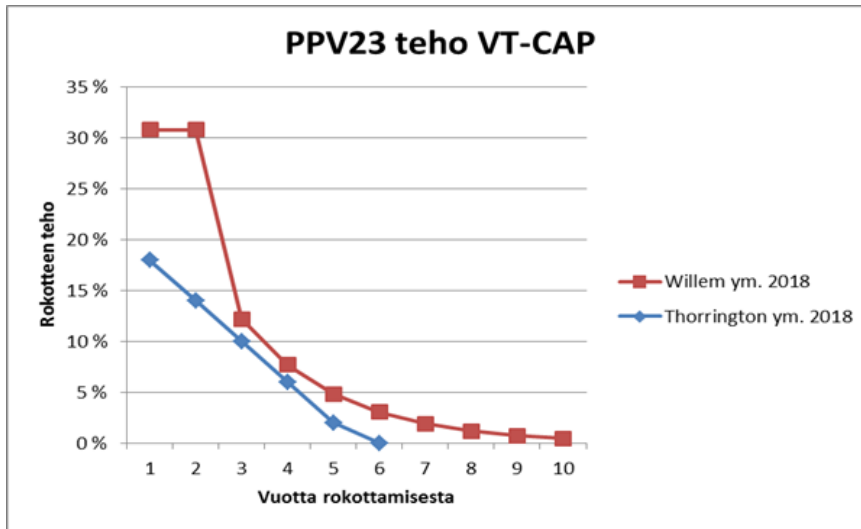
1. Andrews ym. 2012 (ekologinen tutkimus Englannista ja Walesista vuosilta 1998-2006): Rokoteteho 65–74-vuotiailla ei riskiryhmiin kuuluvilla, kun rokottamisesta kulunut mikä aika tahansa

2. Falkenhorst ym. 2017 (systemaattinen kirjallisuuskatsaus ja meta-analyysi): tutkimuksen mukaan rokoteteho kaikkien serotyyppien aiheuttamaa IPD:tä vastaan oli neljän kliinisen tutkimuksen mukaan 73 %, kolmen kohorttitutkimuksen mukaan 45 % ja kolmen case-control-tutkimuksen mukaan 59 %, kun taas VT-IPD:tä vastaan teho kahden case-control tutkimuksen mukaan oli 73 % ja case-case-tutkimusten mukaan 37 %

3. Andrews ym. 2012: rokoteteho kaikilla 65–74-vuotiailla, kun rokottamisesta kulunut alle 2 vuotta

4. Moberley ym. 2008 (Cochrane katsaus, josta saatavilla uudempi version v. 2013): rokoteteho RCT-tutkimuksista

Kuva 12. PPV23 rokotteen teho ja suojan kesto rokotetyyppien aiheuttamaan keuhkokuumeeseen (VT-CAP)



Taulukko 33. PPV23 rokotteen teho ja suojan kesto rokotetyyppien aiheuttamaan keuhkokuumeeseen (VT-CAP)

Lähde	Vuotta rokottamisesta			
	1v	2–5v	6–10v	10+v
Willem ym. 2018	30,8 % ¹	2 vuotta täysteho, jonka jälkeen eksponentiaalinen heikkeneminen	Eksponentiaalinen heikkeneminen 1,5 vuoden puoliintumisajalla	Ei tehoa
Thorrington ym. 2018	19,6 % ²	Rokoteteho heikkenee lineaarisesti nollaan 5 vuoden aikana	Ei tehoa	Ei tehoa

1. Ochoa-Gondar ym. 2014 (kohorttitutkimus ≥ 60 -vuotiailla Espanjassa vuosilta 2008-2011)

2. Laskettu CAPITAn PCV13 VT-CAP rokotetehon perusteella siten, että kaikkien serotyypin aiheuttama keuhkokuume vähenee 5 %

4 Taloudellinen arviointitutkimus

4.1 Lasten ohjelman PCV-rokotteen kilpailutus - vertailuperusteiden ja suurimman sallitun hintaeron määrittäminen

Taloudellisen arvioinnin perustana ovat vuoden 2017 tautitapauksia vastaavat QALY-menetykset ja terveydenhuollon kustannukset. Osa hoitokustannuksista ja QALY-menetyksistä tapahtuu sairastumisvuonna ja osa sairastumisvuoden jälkeen. Tällaiset eriaikaiset QALY-menetykset ja kustannukset diskontataan rokotamisvuoteen (diskonttokorko 3%).

PCV10-ohjelmassa kokonaistapausmäärät ja kokonaiskustannukset oletetaan kaikille 7:lle rokotosohjelman aloittamisen jälkeiselle vuodelle samoiksi (vuoden 2017 tiedot). PCV13 ohjelman osalta sekä IPD tapausten että keuhkokuumetapausten QALY-menetykset ja terveydenhuollon

kustannukset skaalataan ennustemallin tuottamien IPD-kokonaistapausmäärien muutosten mukaisesti. Lopuksi 7:n vuoden QALY-menetykset ja kustannukset (terveydenhuollon kustannukset ja rokotusohjelman kustannukset yhteensä annetuilla rokotehinnoilla) diskontataan ohjelman aloitusvuodelle.

PCV13-ohjelma on kustannusvaikuttavampi kuin PCV10-ohjelma, jos sen aiheuttamien lisäkustannusten ja sillä saavutettujen QALY- säästöjen suhde ts. säästetyin lisä-QALYn hinta (terveystaloustieteen terminologiassa ICER) on riittävän alhainen. Tässä lisäkustannuksilla tarkoitetaan eroa nettokustannuksissa (rokotusohjelman kustannukset, joista vähennetty terveydenhuollon kustannussäästöt).

4.1.1 Ennusteet PCV13-ohjelman vaikutuksesta IPD-ilmaantuvuuteen Suomessa

Lasten PCV13-rokotusohjelman vaikutusta ennustetaan vastaavasta ohjelmasta muissa maissa kertyneiden kokemusten perusteella. Ennusteiden aikaväli on 7 vuotta ohjelman alkamisesta.

Aineistot

Ennusteet PCV13-ohjelman vaikutuksesta Suomessa perustuvat Englannin ja Walesin sekä Ruotsin IPD-aineistoihin. Englannin aineisto kattaa 7 vuotta sikäläisen PCV13 ohjelman alkamisen jälkeen (Ladhani et al, 2018). Tapausmääriltään ja tietojen erittelyn osalta (ikäluokka- ja serotyypikohtaiset tiedot) aineisto on paras saatavilla oleva lähtökohta PCV13 ennusteiden tekemiseen. Erityisesti tiedot serotyypin 19A ja 3 tapausmääristä PCV13-ohjelman aikana ovat Suomen ennusteiden kannalta oleellisia. Eri ikäryhmien ennusteet on laadittu toisistaan riippumatta. Vastaavat ennusteet on tuotettu myös Ruotsin PCV13-ohjelmaan siirtyneiden maakuntien aineiston (Naucler at al, 2018) perusteella. Ruotsin aineistossa tapausmäärät ovat pienempiä ja saatavilla olevat ikä- ja serotyypikohtaiset jaottelut ovat karkeampia.

Rokotetyypit

Englannin/Ruotsin aineistosta lasketaan kunkin rokoteserotyypin suhteellinen vähenemä verrattuna tilanteeseen ennen PCV13-ohjelman aloittamista. Sama suhteellinen vähenemä oletetaan tapahtuvan Suomessa. Suomessa lähtötasona on vuoden 2017 tilanne.

Ei-rokotetyypit

Ei-rokotetyypit ovat nousseet vertailumaissa rokotetyyppien vähennyttyä. Vastaavaa korvautumisen astetta sovelletaan jokaisena vuotena erikseen Suomen tilanteeseen. Rokotetyyppien vähenemää vastaa Suomessa ei-rokotetyyppien lisäys samassa suhteessa kuin ohjelman samana vuonna vertailumaassa.

Invasiivisuuserojen huomioiminen

Peruslaskelmassa ei huomioida maiden välisiä eroja hävinneiden serotyyppien keskimääräisessä invasiivisuudessa (taudinaiheuttamiskyvyssä). Invasiivisuuserot huomioivassa laskelmassa huomioidaan erikseen joka vuosi häviävien rokoteserotyyppien jakauman perusteella arvioitu keskimääräinen invasiivisuus. Ennusteiden erot peruslaskelmaan verrattuna johtuvat esimerkiksi siitä, että Englannissa PCV10-serotyypit 1 ja 7F olivat yleisiä ennen PCV13-ohjelmaa kun taas Suomessa serotyypin 19A osuus on rokoteserotyyppien joukossa merkittävämpi. Korvautumisen tautitapauksissa voi olettaa olevan suurempaa silloin kun vähentyneet rokotetyypit ovat keskimääräiseltä invasiivisuudeltaan pienempiä (tällöin kantajuuden vähentymä on suurempaa antaen tilaa enemmän korvautumiselle). Serotyyppikohtaisten invasiivisuuksien arviot sisältävät kuitenkin aina erittäin suurta epävarmuutta.

PCV10 ennuste

Jos PCV10-ohjelmaa jatketaan Suomessa, voidaan jäljellä olevien PCV7-serotyyppien olettaa jatkavan vähenemistään ja tautitapausten vähenemän korvautuvan ei-rokotetyyppien lisääntymisenä. Tarkemman tiedon puuttuessa voidaan olettaa, että korvautumisesta johtuva tautitapausten lisäys vastaa suunnilleen vähentyneitä rokotetyyppien tautitapauksia. Serotyyppien 3 ja 19A osalta tapausmäärien ennustaminen suuntaan tai toiseen PCV10-ohjelman jatkuessa on hankalaa. Kokonaistapausmäärän osalta vuoden 2017 tasoa voidaan siten pitää riittävänä ennusteena seuraaville vuosille.

Kuvien tulkinta

Englannin ja Walesin aineiston perusteella ennustetut kokonaistapausmäärät laskevat PCV13-ohjelman vaikutuksesta erityisesti lasten ikäluokissa (Kuva 12). Vanhemmissa ikäluokissa serotyyppikorvautuminen nostaa tarkastelujakson loppuvuosina kokonaistapausmäärät osin lähtötasoa korkeammalle. Invasiivisuuserot huomioivien ennusteiden (keltaiset käyrät) erot peruslaskelmaan verrattuna johtuvat serotyyppien 1 ja 7F oletetusta invasiivisuudesta: se on oletettu kaksinkertaiseksi verrattuna serotyyppihin 3 ja 19A. Invasiivisuuserot huomioivat tulokset havainnollistavat ennusteiden riippuvuutta serotyyppien oletetuista eroista taudinaiheuttamiskyvyssä silloin kun ennustettavan maan (Suomi) ja vertailumaan (UK) rokotetyypin IPD-tapausten serotyyppijakaumat ovat erilaiset. Huomatkaa, että serotyyppi 6C on Englannin aineistoon pohjautuvissa ennustelaskelmissa käsitelty PCV13 rokotetyypinä (13 muun lisäksi).

Ruotsin aineistoon perustuvat ennusteet viittaavat muutoksiin lähtötasoon verrattuna ainoastaan alle 5-vuotiaiden osalta (Kuva13). Tämä johtuu siitä, että Ruotsin PCV13-maakunnissa Suomessa yleiset rokoteserotyypit eivät ole aikuisten ikäluokissa merkittävästi vähentyneet. Invasiivisuuserot

huomioivia ennusteita ei esitetä Ruotsin aineiston ennusteiden yhteydessä, koska ne ovat peruslaskelman mukaiset. Huom. Ruotsin aineistossa serotyyppin 6C merkitys on vähäinen ja se on oletettu ei-rokote (NVT) -serotyyppiä.

Kuvien merkintöjen tulkintaohje

x-akseli = vuosia PCV13-ohjelman aloittamisen jälkeen

y-akseli = insidenssi per 100 000

Sininen viiva = Suomen 2017 lähtötaso, kokonaistapausmäärän osalta tämä vastaa PCV10-ohjelman ennustetta

Mustat käyrät = peruslaskelman mukaiset ennusteet

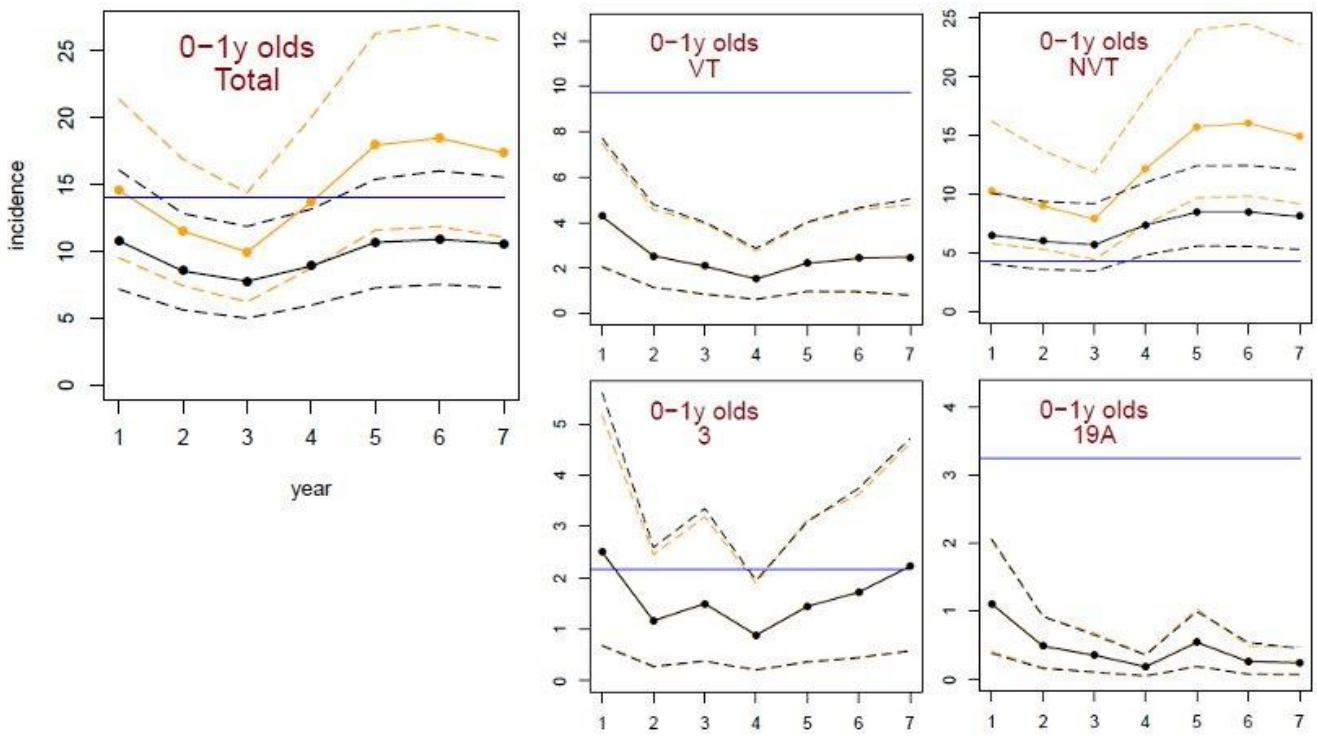
Keltaiset käyrät = tekstissä mainitun oletuksen mukaiset invasiivisuuserot huomioivan laskelman ennusteet (eroavat peruslaskelmasta vain NVT ja Total -kategorioissa)

Ennustevälit Keskimäinen (yhtenäinen) käyrä on aineiston perusteella laskettu ennuste.

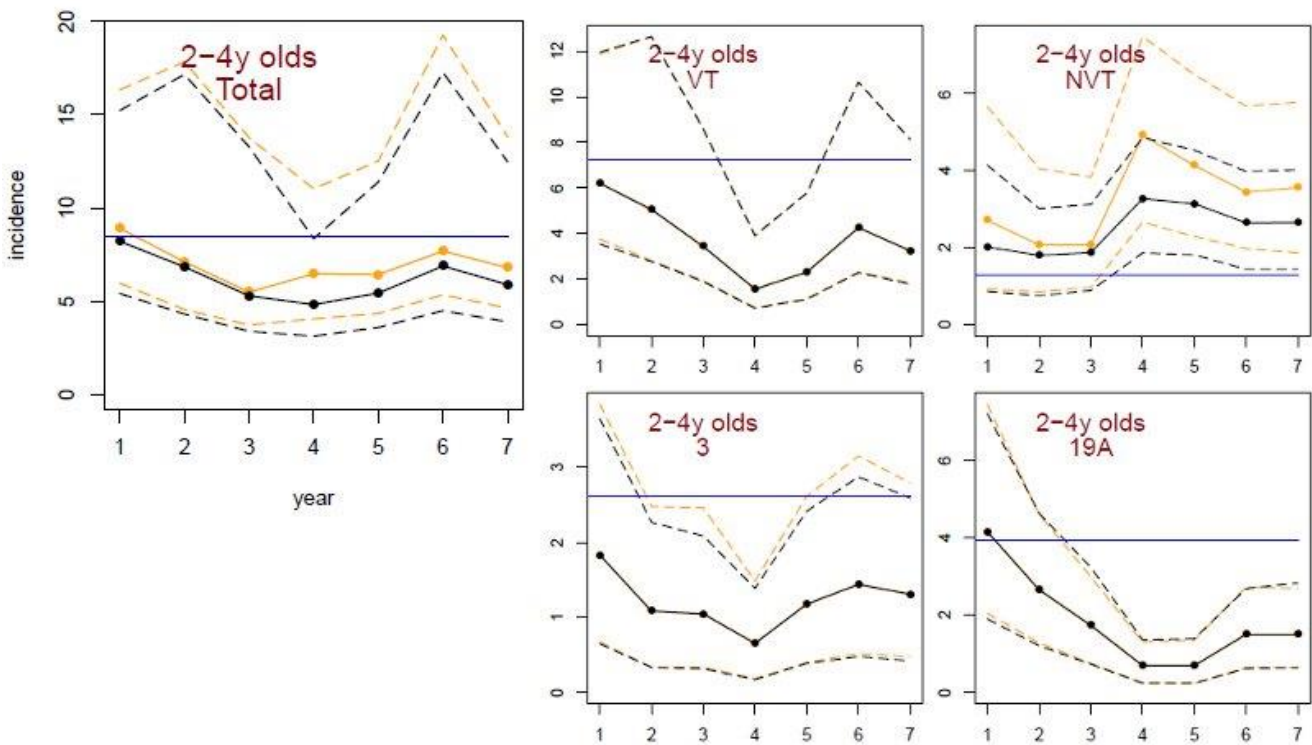
Katkoviivat vastaavat ilmaantuvuuksien odotusarvojen 80% ennustevälejä.

Kuva 13 (a)-(f). (seuraava sivu) IPD-tapausmäärien ennusteet Suomessa kuudessa eri ikäryhmässä perustuen Englannin ja Walesin aineistoon (Ladhani et al, 2018). Kustakin ikäluokasta on esitetty kokonaistapausmäärien lisäksi erittely rokote (VT) ja ei-rokote (NVT) -serotyyppihin. Rokoteserotyyppit 3 ja 19A on esitetty erikseen (kuvien merkintöjen tulkintaohje tekstin yhteydessä).

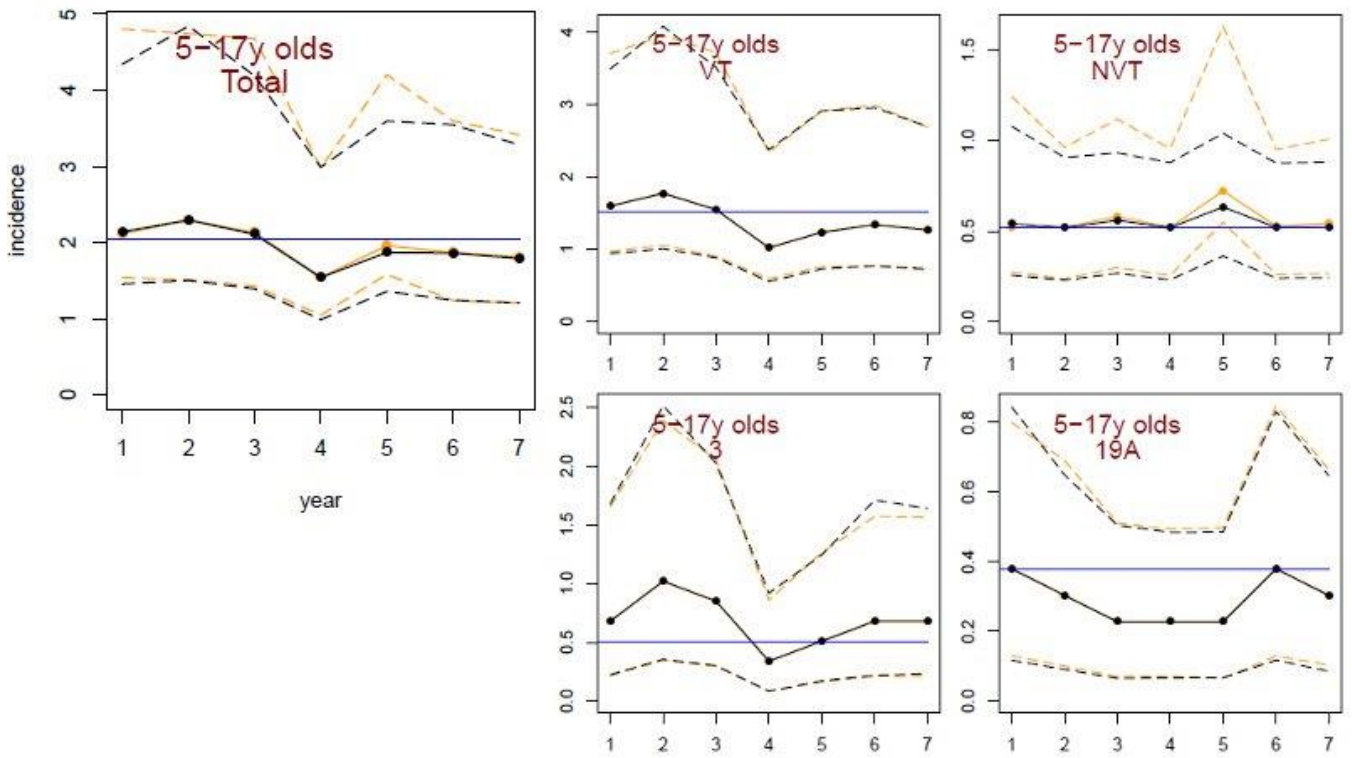
(a)



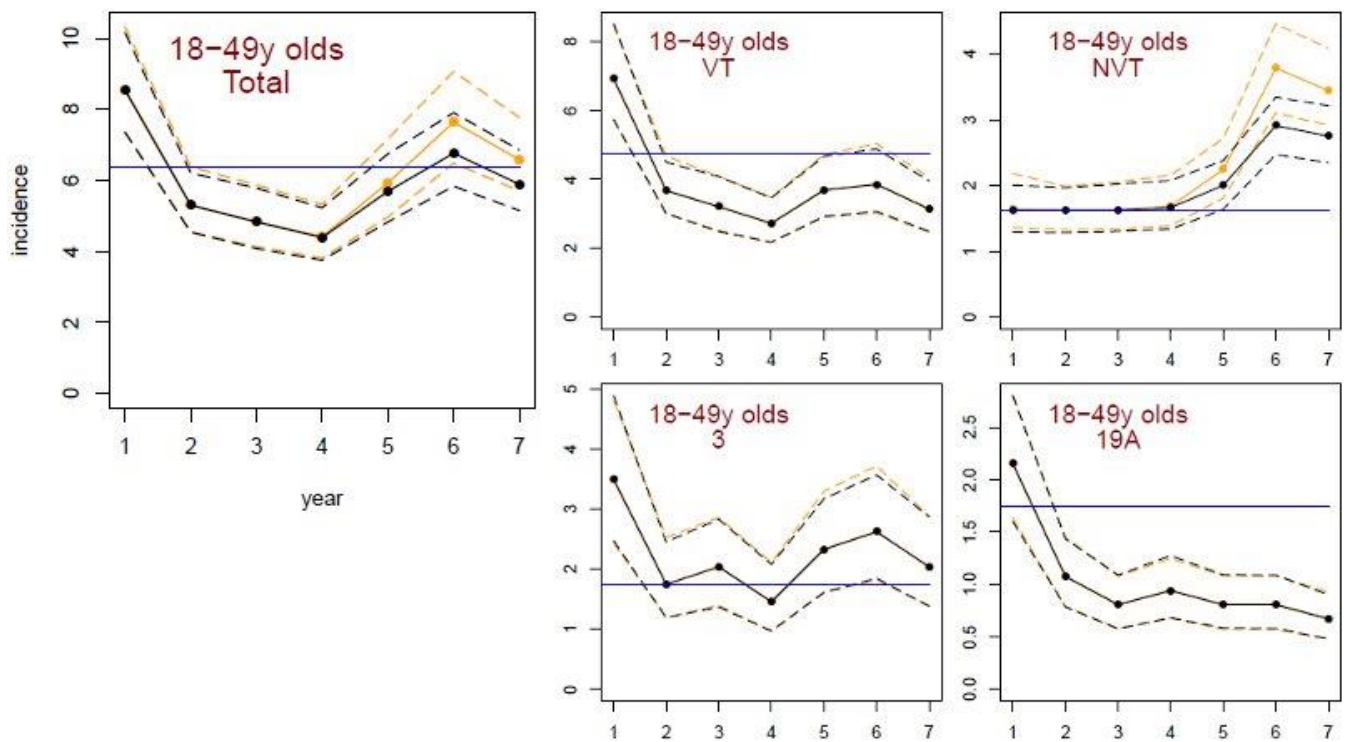
(b)



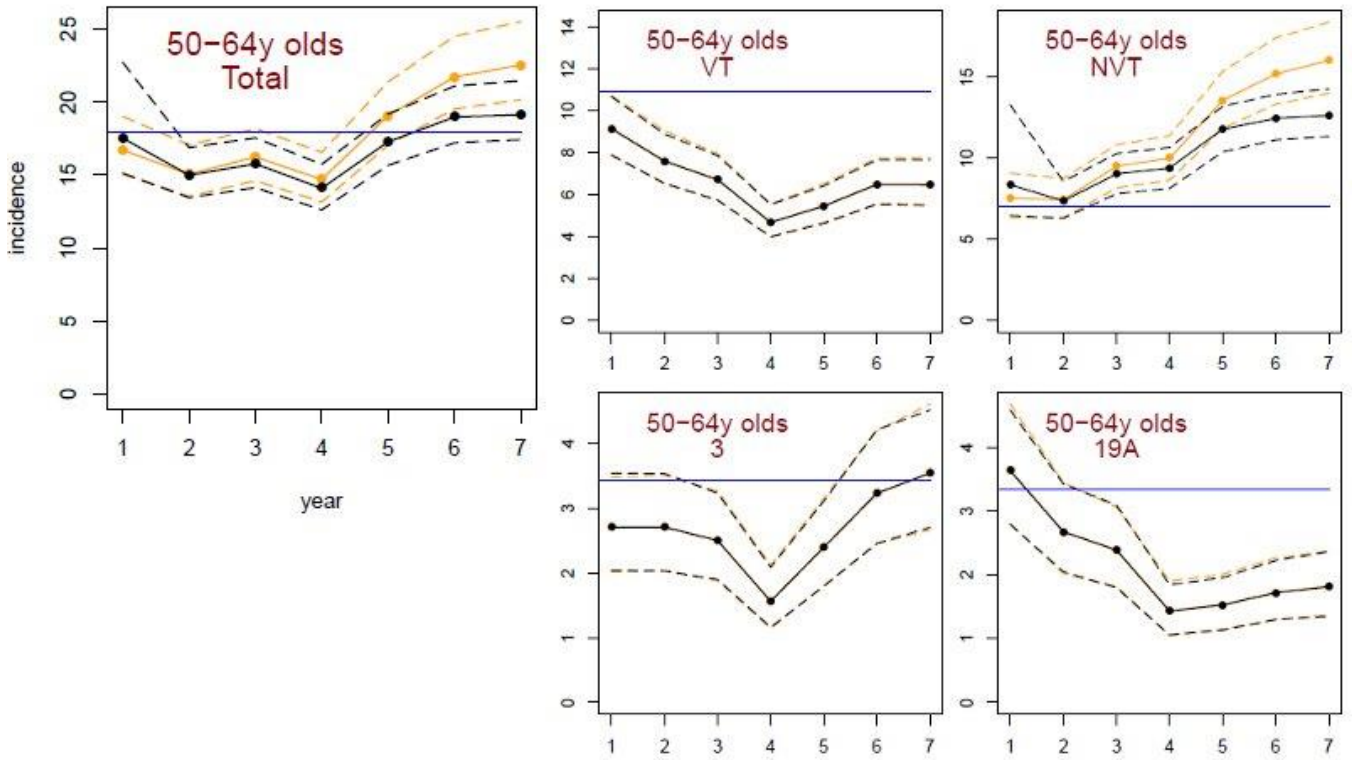
(c)



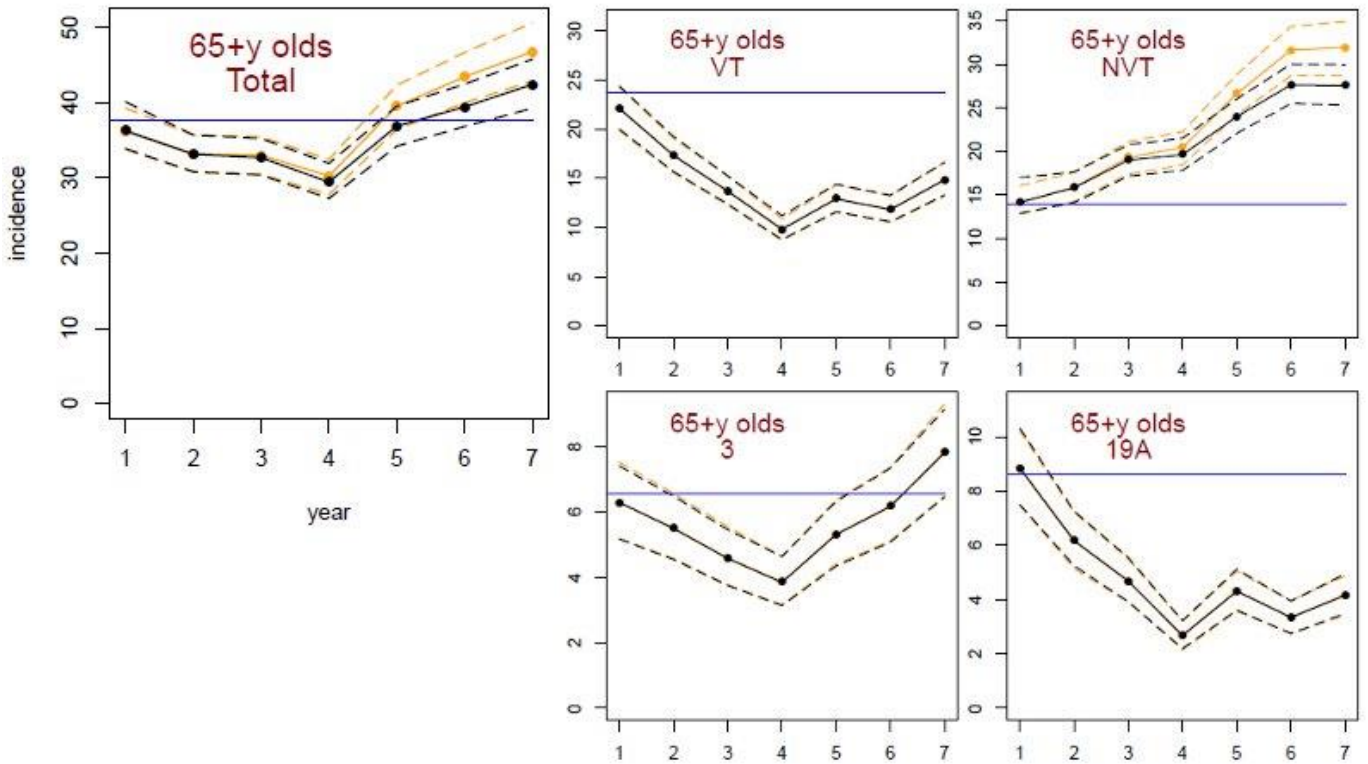
(d)



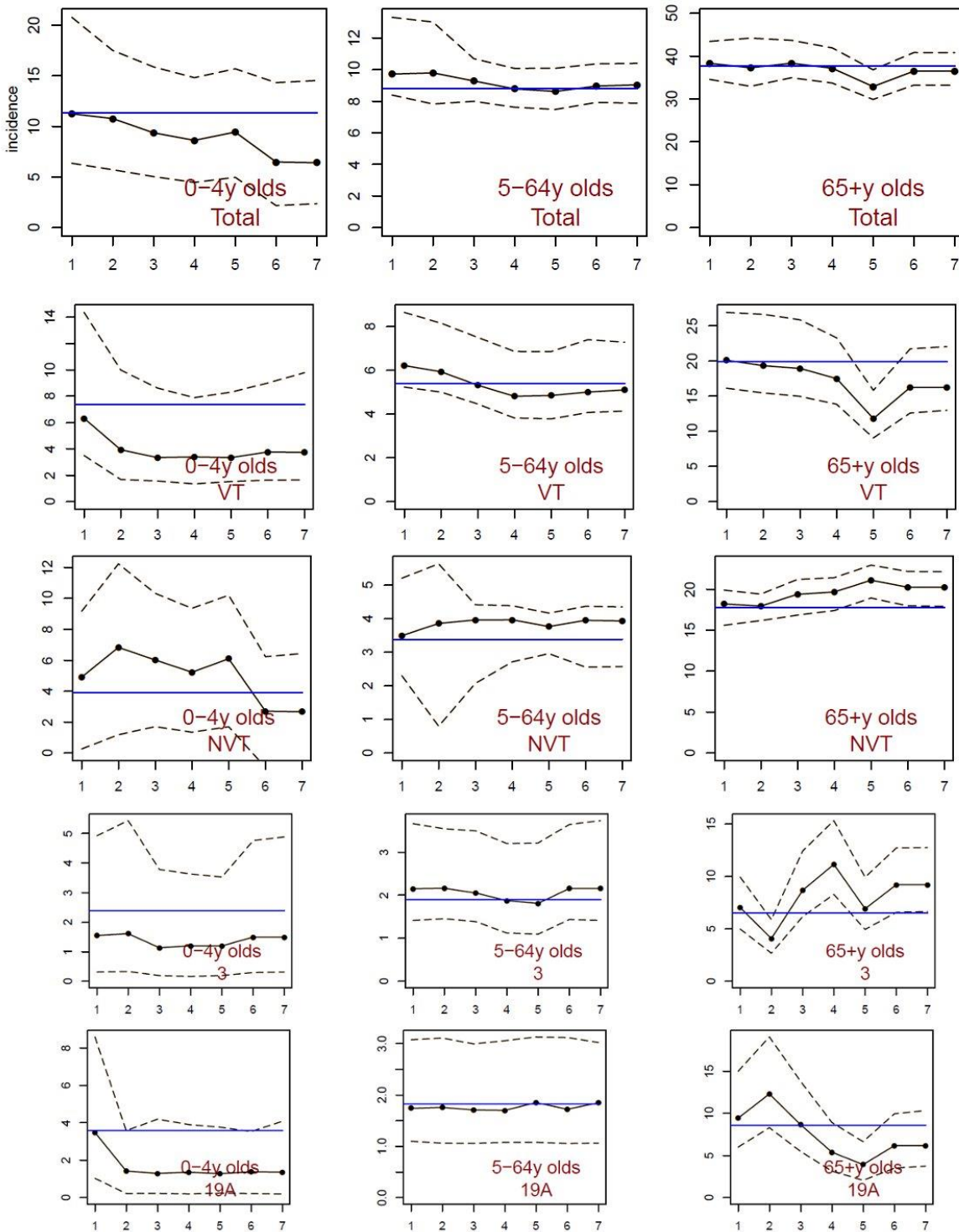
(e)



(f)



Kuva 14 (a)-(c). IPD-tapausmäärien ennusteet Suomessa kolmessa eri ikäryhmässä perustuen Ruotsin PCV13-maakuntien aineistoon (Naucler at al, 2018). Kustakin ikäluokasta on esitetty kokonaistapausmäärien lisäksi erittely rokote (VT) ja ei-rokote (NVT) -serotyyppeihin. Rokoteserotyypit 3 ja 19A on esitetty erikseen. Kuvan sarakkeet vastaavat Ruotsin aineiston mukaista kolmea ikäluokkaa (kuvien merkintöjen tulkintaohje tekstin yhteydessä).



4.2 Lääketieteellisten riskiryhmien pneumokokkirokotusten taloudellinen arviointi

Taloudellisessa arvioinnissa arvioidaan lääketieteellisten riskiryhmien pneumokokkirokotusten vaikuttavuutta ja kustannusvaikuttavuutta. Rokotuksia arvioidaan olemassa olevan näytön perusteella konservatiivisuuden periaatteella. Toisin sanoen otetaan huomioon ne hyödyt, joista on luotettavaa näyttöä.

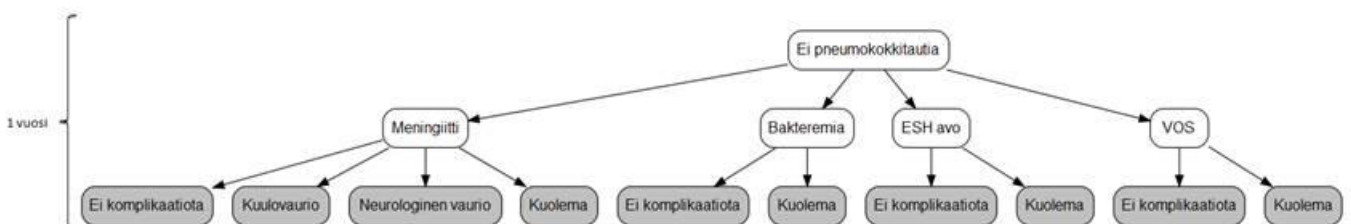
Menetelmät ja aineisto

Malli

Kustannus-vaikuttavuusanalyysiä varten luotiin staattinen kohorttimalli. Mallin populaationa käytettiin vuoden 2017 väestörakennetta. Mallissa populaatiota seurattiin rokotusiästä 100-vuotiaaksi. Taustakuolema eli kuolema muusta syystä kuin pneumokokkitaudeista saatiin Tilastokeskuksen kuolemanvaaraluvuista (2017). Mallin syklinä on yksi vuosi.

Mallin siirtymätilat on esitetty Kuvassa 15. 'Ei komplikaatiota' -tilassa taudista ei ole jäänyt pystyvää vauriota. Kaikista "Ei komplikaatiota"-tiloista siirrytään takaisin "Ei pneumokokkitautia"-tilaan.

Kuva 15. Lääketieteellisten riskiryhmien pneumokokkirokotusten taloudellinen arviointi malli. ESH avo = keuhkokuumetapaus on hoidettu erikoissairaanhoidon avohoidossa. VOS = keuhkokuumetapaus hoidettu vuodeosastohoidossa.



Kirjallisuutta

- Andrade LF, Saba G, Ricard JD, Messika J, Gaillat J, Bonnin P, Chidiac C, Illes HG, Laurichesse H, Detournay B, Petitpretz P, de Pourville G. Health related quality of life in patients with community-acquired pneumococcal pneumonia in France. *Health Qual Life Outcomes*. 2018 Feb 2;16(1):28. doi: 10.1186/s12955-018-0854-6.
- Andrews NJ et al. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine*. 2012;30(48):6802–8.
- Bennett JE, Sumner W, Downs SM, Jaffe DM. Parents' utilities for outcomes of occult bacteremia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154(January (1)):43–8.
- Blommaert A et al. The cost-effectiveness of pneumococcal vaccination in healthy adults over 50: An exploration of influential factors for Belgium. *Vaccine*. 2016 Apr 19;34(18):2106-12.
- Bonten MJM et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *NEJM* 2015;372:1114-1125.
- Dagan R, Patterson S, Juergens C, Greenberg D, Givon-Lavi N, Porat N, Gurtman A, Gruber WC, Scott DA. Comparative immunogenicity and efficacy of 13-valent and 7-valent pneumococcal conjugate vaccines in reducing nasopharyngeal colonization: a randomized double-blind trial. *Clin Infect Dis*. 2013 Oct;57(7):952-62.
- Dirmesropian S et al. Cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in older Australians. *Vaccine*. 2017 Aug 3;35(34):4307-4314. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.06.085. Epub 2017 Jul 8.
- Falkenhorst G et al. Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23) against Pneumococcal Disease in the Elderly: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2017;12(1).
- Gessner BD et al. A public health evaluation of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine impact on adult disease outcomes from a randomized clinical trial in the Netherlands. *Vaccine*. 2018 May 31.
- Jalava J ja Räisänen K (toim.). Bakteerien mikrobilääkeresistenssi Suomessa. Finres 2017. THL Työpöytäpaperi 31/2018. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-202-4>
- Jokinen J et al. Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in Finnish children – a population-based study. *PLoS One* 2015; 10:e0120290.
- Kansanterveyslaitoksen asettaman lasten pneumokokkirokotustustyöryhmän selvitys. Kansanterveyslaitoksen julkaisuja B 12/2008. <http://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/103010/2008b12.pdf?sequence=1>
- Kapiainen S ym. Terveiden- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011. THL: Raportti 3/2014, Helsinki. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-302-079-5>.

Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, Romero JR, Bradley JS, Tan TQ, Hoffman JA, Givner LB, Mason EO Jr. Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Mar;32(3):203-7.

Ladhani S, Collins S, Djennad A et al (2018) Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000-17: a prospective national observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2018 Apr;18(4):441-451.

Mangen MJ et al. The impact of community-acquired pneumonia on the health-related quality-of-life in elderly. *BMC Infect Dis.* 2017 Mar 14;17(1):208.

Mangen MJ et al. Cost-effectiveness of adult pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands. *Eur Respir J.* 2015 Nov;46(5):1407-16

Moberley S et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1).

Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Lexau C, Bennett NM, Petit S, Zansky SM, Harrison LH, Reingold A, Miller L, Scherzinger K, Thomas A, Farley MM, Zell ER, Taylor TH Jr, Pondo T, Rodgers L, McGee L, Beall B, Jorgensen JH, Whitney CG. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *Lancet Infect Dis.* 2015 Mar;15(3):301-9.

Naucler P, Galanis I, Morfeldt E, Darenberg J, Örtqvist Å, Henriques-Normark B. Comparison of the Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccine 10 or Pneumococcal Conjugate Vaccine 13 on Invasive Pneumococcal Disease in Equivalent Populations. *Clin Infect Dis.* 2017 Nov 13;65(11):1780-1789.

Nurhonen M, Auranen K. Optimal Serotype Compositions for Pneumococcal Conjugate Vaccination under Serotype Replacement. *PLoS Computational Biology* 2014; 10(2): e1003477.

<http://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1003477>

Ochoa-Gondar O et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in the general population aged ≥ 60 years: 3 years of follow-up in the CAPAMIS study. *Clin Infect Dis.* 2014;58(7):909–917.

Okasha O et al. Population-level impact of infant 10-valent pneumococcal conjugate vaccination on adult pneumonia hospitalisations in Finland. *Thorax.* 2018 Mar;73(3):262-269.

Palmu AA et al. Vaccine-preventable disease incidence of pneumococcal conjugate vaccine in the Finnish invasive pneumococcal disease vaccine trial. *Vaccine.* 2018 Mar 1.

Palmu AA et al. Impact of National Ten-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Program on Reducing Antimicrobial Use and Tympanostomy Tube Placements in Finland. *Pediatr Infect Dis J.* 2018.

Palmu AA et al. Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumonia in Finnish children in a nation-wide population-based study. *PLoS One.* 2017 Mar 1;12(3):e0172690.

Palmu AA, Toropainen M, Kaijalainen T, Siira L, Lahdenkari M, Nieminen H, Syrjänen RK, Kilpi TM, Jokinen J. Direct and Indirect Effectiveness of the 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Carriage in a Cluster Randomized Trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2017 Dec;36(12):1193-1200.

Palmu AA et al. Vaccine effectiveness of the pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against clinically suspected invasive pneumococcal disease: a cluster-randomised trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:717–27.

Palmu AA et al. Effect of pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) on outpatient antimicrobial purchases: a double-blind, cluster randomised phase 3-4 trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:205–12.

Rinta-Kokko H et al. Long-term impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease among children in Finland. *Vaccine* 2018 Mar 8.

Räsänen P ja Sintonen H. Terveystenhuollon taloudellinen arviointi. *Lääkärilehti* 17/2013.

Saba G, Andrade LF, Gaillat J, Bonnin P, Chidiac C, Illes HG, Laurichesse H, Messika J, Ricard JD, Detournay B, Petitpretz P, de Pouvourville G. Costs associated with community acquired pneumonia in France. *Eur J Health Econ.* 2018 May;19(4):533-544.

Salo H ja Kilpi T. Kansallinen rokotusohjelma - kansanterveyden ja talouden menestystarina. *Duodecim* 2017;133(10):977-83).

Salo H. Economic evaluations in adopting new vaccines in the Finnish national vaccination programme. University of Helsinki. Helsinki 2017.

Siira L et al. Changes in invasive pneumococcal serotypes and antimicrobial susceptibility before and after PCV10 introduction in Finland, 2005-2014. ISPPD-10, Glasgow, June 26-30, 2016 .

Sihvonen R et al. Streptococcus pneumoniae antimicrobial resistance decreased in the Helsinki Metropolitan Area after routine 10-valent pneumococcal conjugate vaccination of infants in Finland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017 Nov;36(11):2109-2116.

Sintonen H. terveyteen liittyvän elämänlaadun mittaaminen. *Lääkärilehti* 17/2013.

Steens A, Bergsaker MA, Aaberge IS, Rønning K, Vestrheim DF. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. *Vaccine.* 2013 Dec 16;31(52):6232-8.

Stoecker C et al. Incremental Cost-Effectiveness of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine for Adults Age 50 Years and Older in the United States. *J Gen Intern Med.* 2016 Aug;31(8):901-8.

Suaya JA et al. Post hoc analysis of the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against vaccine-type community-acquired pneumonia in at-risk older adults. *Vaccine.* 2018 Mar 7;36(11):1477-1483.

Thorrington D et al. Impact and cost-effectiveness of different vaccination strategies to reduce the burden of pneumococcal disease among elderly in the Netherlands. *PLoS One*. 2018 Feb 9;13(2):e0192640.

Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M (2011) Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet* 378: 1962–1973

van Hoek AJ , Miller E. Cost-Effectiveness of Vaccinating Immunocompetent ≥ 65 Year Olds with the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in England. *PLoS One*. 2016 Feb 25;11(2):e0149540.

van Werkhoven et al. The Impact of Age on the Efficacy of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Elderly. *CID* 2015;61(12):1835–8.

Willem L et al. Economic evaluation of pneumococcal vaccines for adults aged over 50 years in Belgium. *Hum Vaccin Immunother*. 2018 Feb 8:1-12.

Vold PP, Owens DK. Cost-effectiveness of the pneumococcal vaccine in the United States navy and marine corps. *Clin Infect Dis* 2000;30 (January (1)):157–64.