

**Meistararitgerð**

**Heilsuhagfræði**

**Kostnaðarvirknigreining á bólusetningu gegn  
pneumókokkum á Íslandi**

**Margrét Björnsdóttir**



**HÁSKÓLI ÍSLANDS**

**Hagfræðideild Háskóla Íslands**

**Leiðbeinandi: Tinna Laufey Ásgeirsdóttir**

**Febrúar 2010**

## Útdráttur

Tilgangur: Pneumókokkasýkingar eru algengar meðal barna og rosinna einstaklinga. Með tilkomu ónæmra stofna er árangur sýklalyfjameðferðar orðinn takmarkaður. Af þeim sökum er víða erlendis farið að bólusetja börn gegn algengustu hjúpgerðum pneumókokka. Ákvarðanir um slíkt byggjast meðal annars á niðurstöðum hagfræðilegra greininga um að íhlutunin sé hagkvæm. Tilgangur verkefnisins er að meta hvort hagkvæmt sé að taka upp bólusetningu gegn pneumókokkum á Íslandi.

Efniviður og aðferðir: Kostnaðarvirknigreining er gerð út frá samfélagslegu sjónarhorni þar sem kostnaðarvirknihlutfallið ICER er metið út frá kostnaði á hvert viðbótarlíf og viðbótarlífár. Áhersla er lögð á að styðjast við íslensk gögn en í þeim tilvikum þar sem þau eru ekki fyrir hendi er stuðst við heimildir frá Bandaríkjunum og Norðurlöndunum. Greiningin er miðuð við árið 2008 og allar kostnaðartölur reiknaðar út samkvæmt því. Við núvirðingu er miðað við 3% afvöxtunarstuðul.

Niðurstöður: Árlegur kostnaður samfélagsins vegna pneumókokkasýkinga á Íslandi er metinn 718.146.252 kr. á núvirði ef börn eru bólusett en 565.026.552 kr. ef ekki er bólusett. Umframkostnaður vegna bólusetningarinnar er því 153.119.700 kr. á núvirði. Með bólusetningunni væri árlega hægt að bjarga 0,669 lífum meðal barna á aldrinum 0-4 ára og 21,11 lífárum. Kostnaðar vegna hvers viðbótarlífs sem hægt er að bjarga með bólusetningunni er 228.878.476 kr. og 7.253.420 kr. vegna hvers viðbótarlífárs.

Ályktanir: Að teknu tilliti til þeirra forsenda sem gefnar eru í upphafi benda niðurstöður til þess að bólusetning gegn pneumókokkum á Íslandi sé hagkvæm.

## Abstract

Objective: Pneumococcus is a common cause of disease among children and the elderly. With the emergence of resistant serotypes, antibiotic treatment is getting limited. Many countries have therefore introduced a vaccination program among children against the most common serotypes. Decisions concerning the appropriateness of such programs rest on economical evaluations of the intervention. The aim of this study is to analyse cost-effectiveness of adding a vaccination program against pneumococcus in Iceland.

Material and methods: A cost-effectiveness analysis is carried out from a societal perspective where the cost-effectiveness ratio ICER is estimated from the cost of each additional life and life year saved. Emphasis is placed on using Icelandic data but in the instances where they are not available references from the USA and the Nordic countries are used. The analyse is based on the year 2008 and all cost are calculated accordingly. The rate of 3% is used for net present-value calculation.

Results: Annual societal cost due to pneumococcal disease in Iceland is estimated to be 718.146.252 ISK if children would be vaccinated but 565.026.552 ISK if they would not be vaccinated. The additional cost due to the vaccination program is therefore 153.119.700 ISK at net present value. The vaccination program could save 0,669 lives among children aged 0-4 years old and 21.11 life years. The cost is 228.878.476 ISK for each additional life saved and 7.253.420 ISK for each additional life year saved.

Conclusion: Given initial assumptions the results indicate that a vaccination programme against pneumococcal disease in Iceland would be cost effective.

## Formáli

Þessi rannsókn er lokaverkefni til meistaraþrófs í heilsuhagfræði við hagfræðideild Háskóla Íslands. Hún er metin til 30 ECTS og felur í sér kostnaðarvirknigreiningu á bólusetningu gegn pneumókokkum á Íslandi. Leiðbeinandi verkefnisins er Tinna Laufey Ásgeirsdóttir doktor í hagfræði og lektor við Hagfræðideild Háskóla Íslands. Ég vil þakka henni fyrir góða leiðsögn og ábendingar. Þórólfur Guðnason læknir fær kærar þakkir fyrir ábendingar um heimildir auk gagnlegra upplýsingar um pneumókokkasýkingar á Íslandi. Eiginmanni mínum Sveini Rúnari Benediktsyni vil ég þakka sérstaklega fyrir alla þá hvatningu og aðstoð sem hann veitti mér á meðan vinnslu verkefnisins stóð.

## Efnisyfirlit

|  |    |
|--|----|
| Útdráttur.....   | 2  |
| Abstract.....  | 3  |
| Formáli.....   | 4  |
| Efnisyfirlit.....  | 5  |
| Töfluyfirlit .....   | 7  |
| Myndayfirlit.....  | 7  |
| Jöfnuyfirlit .....   | 7  |
| 1. Inngangur.....  | 8  |
| 2. Bakgrunnur og staða þekkingar .....                                 | 10 |
| 2.1. Pneumókokkar .....  | 10 |
| 2.1.1. Algengustu sýkingar .....                                       | 10 |
| 2.1.2. Sjúkdómsbyrði.....  | 13 |
| 2.1.3. Pneumókokkasýkingar á Íslandi .....                             | 13 |
| 2.1.4. Meðferð við pneumókokka sýkingum og ónæmir stofnar.....         | 15 |
| 2.2. Bólusetningar .....   | 17 |
| 2.2.1. Bóluefni gegn pneumókokkum.....                                 | 18 |
| 2.2.2. Rannsóknir á virkni pneumókokkabóluefna.....                    | 20 |
| 2.3. Heilsuhagfræði .....  | 23 |
| 2.3.1. Kostnaðarvirknigreining .....                                   | 24 |
| 2.3.2. Kostnaðarvirknigreiningar á bólusetningu gegn pneumókokkum..... | 25 |
| 2.4. Samantekt.....  | 28 |
| 3. Efniviður og aðferðir .....   | 29 |
| 3.1. Forsendur .....   | 30 |
| 3.1.1. Bólusetningin.....  | 31 |
| 3.1.2. Sjúkdómslíkan .....   | 33 |
| 3.2. Núvirðing .....   | 39 |
| 3.3. Kostnaðarvirknihlutfallið ICER.....                               | 40 |
| 3.4. Kostnaðarþáttgreining .....                                       | 40 |
| 3.4.1. Kostnaður ef bólusettt.....                                     | 41 |
| 3.4.2. Kostnaður ef ekki er bólusettt.....                             | 48 |
| 4. Niðurstöður.....  | 49 |
| 4.1. Kostnaðargreining.....  | 49 |
| 4.2. Virknigreining.....   | 50 |
| 4.3. Kostnaðarvirknigreining .....                                     | 51 |
| 4.4. Næmisgreining .....   | 52 |

|    |                   |    |
|----|-------------------|----|
| 5. | Umræður.....      | 55 |
| 6. | Lokaorð.....      | 59 |
| 7. | Heimildaskrá..... | 60 |

## Töfluyfirlit

|   |    |
|---|----|
| Tafla 1. Meginatriði greiningarinnar .....  | 30 |
| Tafla 2. Samanburður á kostnaði vegna pneumókokkasýkinga meðal barna 0-4 ára.<br>Bólusetning og engin bólusetning. Ónúvirt. ....                            | 46 |
| Tafla 3. Samfélagslegur kostnaðar vegna pneumókokka. Samanburður á bólusetningu<br>og ekki bólusetningur .....  | 48 |
| Tafla 4. Fjöldi árlegra sýkinga fyrir og eftir bólusetningu meðal barna 0-4 ára .....   | 50 |
| Tafla 5. Óbein áhrif bólusetningar. Fjöldi sýkinga meðal einstaklinga 15 ára og eldri<br>fyrir og eftir bólusetningu að teknu tilliti til hjarðónæmis ..... | 50 |
| Tafla 6. Samanburður á kostnaði ef bóluset er og ef ekki er bóluset .....   | 50 |
| Tafla 7. Samanburður á núvirtum kostnaði ef bóluset er og ef ekki er bóluset.....   | 50 |
| Tafla 8. Niðurstöður næmisgreiningar.....   | 52 |

## Myndayfirlit

|  |    |
|--|----|
| Mynd 1. Sjúkdómslíkan.....                                     | 34 |
| Mynd 2. Heilahimnubólga og tíðni hugsanlegra afleiðinga .....  | 35 |
| Mynd 3. Blóðsýking og tíðni hugsanlegra afleiðinga.....        | 37 |
| Mynd 4. Lungnabólga og tíðni hugsanlegra afleiðinga .....      | 37 |
| Mynd 5. Miðeyrnabólga og tíðni hugsanlegra afleiðinga.....     | 38 |
| Mynd 6. Samanburður á bólusetningu og engri bólusetningu ..... | 41 |

## Jöfnuyfirlit

|  |    |
|--|----|
| Jafna 1. Núvirtur kostnaður .....                                      | 39 |
| Jafna 2. ICER fyrir hvert viðbótarlíf.....                             | 40 |
| Jafna 3. ICER fyrir hvert viðbótarlífár .....                          | 40 |
| Jafna 4. Niðurstöður útreikninga. ICER fyrir hvert viðbótarlíf.....    | 51 |
| Jafna 5. Niðurstöður útreikninga. ICER fyrir hvert viðbótarlífár ..... | 52 |

## 1. Inngangur

Pneumókokkar eru bakteríur sem geta valdið alvarlegum sýkingum og í sumum tilfellum leitt til dauða. Börn og aldraðir eru einkum í áhættuhópi en alvarleiki sýkinga er háður því hvert í líkamann bakteríurnar berast. Framan af var sýklalyfjameðferð árangursrík við meðhöndlun á pneumókokkasýkingum en með tilkomu ónæmra stofna er árangur hennar orðinn takmarkaður. Þess vegna er mikilvægt að leita leiða til þess að fyrirbyggja sýkingar. Þar með má einnig lækka meðferðarkostnað sem getur verið mikill fyrir samfélagið. Ein leið til þess er að taka upp bólusetningar gegn pneumókokkum. Á undanförunum árum hefur aukin áhersla verið lögð á þróun bólusetningaáætlunar sem dregur úr hættu á pneumókokkasýkingum í bernsku (Black, o.fl., 2000; Williams og Masterton, 2008; World Health Organization, 2003). Um nokkurt skeið hefur verið á markaði bóluefni sem veitir vörn gegn sjö af yfir 90 hjúpgerðum bakteríunnar og verið er að þróa bóluefni sem veita vörn gegn fleirum. Ýmsar rannsóknir hafa sýnt fram á góðan árangur þess meðal barna yngri en tveggja ára og víða erlendis hafa slíkar bólusetningar þegar verið teknar upp (Black, Shinefield, Hansen, Elvin, Laufer og Malinoski, 2001; Silfverdal, Berg, Hemlin og Jokinen, 2009; Vestrheim, o.fl., 2008). Enn sem komið er hefur engin hagfræðileg úttekt verið gerð á því hvort hagkvæmt væri að taka upp slíka bólusetningu hér á landi en árlega greinast um 48 einstaklingar með alvarlegar pneumókokkasýkingar á Íslandi og þar af deyja sex (Haraldur Briem, o.fl., 2009). Þótt rannsóknir hafi verið gerðar víða erlendis á kostnaðarvirkni bólusetninga gegn pneumókokkum er ekki einfalt að yfirfæra þær niðurstöður á Ísland þar sem faraldsfræði pneumókokkasýkinga er mjög mismunandi milli landa. Einnig geta þættir eins og samfélagsgerð og uppbygging heilbrigðiskerfisins verið misjöfn og leitt til mismunandi kostnaðar, bæði vegna bólusetningarinnar sjálfrar og meðferðar. Þess vegna er nauðsynlegt að skoða sérstakalega hvernig staðan er hér á landi. Tilgangur þessa verkefnis er að kanna hvort hagkvæmt væri að bjóða íslenskum börnum upp á bólusetningu gegn pneumókokkum. Rannsóknarspurningu verkefnisins má því setja fram með eftirfarandi hætti:

Væri kostnaðarhagkvæmt að taka upp bólusetningu gegn pneumókokkum meðal barna á Íslandi?



Til þess að leita svara við spurningunni verður stuðst við kostnaðarvirknigreiningu. Við mat á árangri er skoðað hversu mörg viðbótarlíf og viðbótarlífár fengjust með skipulagðri bólusetningu samanborið við það ef ekki væri bólusett. Einnig er reiknað út svokallað kostnaðarvirknihlutfall til þess að komast að því hver kostnaður er vegna hvers viðbótarlífs og viðbótarlífárs sem hægt væri að bjarga með bólusetningunni. Rætt verður um viðfangsefnið út frá samfélagslegu sjónarhorni og tekið mið af íslenskum aðstæðum. Stuðst verður við innlendar upplýsingar eins og kostur er, en í þeim tilvikum sem þær eru ekki fyrir hendi verður leitað í heimildir frá löndum sem eru svipuð Íslandi hvað samfélagsgerð og faraldsfræði sjúkdómsins varðar.

## 2. Bakgrunnur og staða þekkingar

Í þessum kafla verður gert grein fyrir fræðilegum bakgrunni pneumókokka. Til þess að varpa ljósi á viðfangsefnið verður fyrst almenn umfjöllun um bakteríutegundina og þær sýkingar sem hún getur valdið. Faraldsfræði pneumókokka verður skoðuð og síðan leitast við að átta sig á því hvernig hún er á Íslandi. Rætt verður um þann vanda sem er upp er kominn vegna pneumókokkasýkinga og bólusetningu sem leið til þess takst á við hann. Í framhaldi þess verður skoðað hvaða bóluefni standa til boða og hvað niðurstöður rannsókna hafa sýnt um virkni þeirra. Kostnaðarvirknigreining verður kynnt og fjallað um niðurstöður slíkra greininga sem gerðar hafa verið á bólusetningu gegn pneumókokkum erlendis. Heimildaleit fór fram frá september 2008 til júlí 2009. Þeir gagnagrunnar sem mest var leitað í voru: Gegnir, Medline, PubMed og Science Direct. Auk þess var leitað í heimildaskrá fræðigreina.

### 2.1. *Pneumókokkar*

Pneumókokkar eða *Streptococcus pneumoniae* er bakteríutegund sem veldur einungis sýkingum meðal manna. Bakterían er umlukin fjölsykrühjúpi sem veitir henni vernd gegn agnaáti. Munur á samsetningu þessa hjúps endurspeglar mismunandi hjúperðir bakteríunnar sem í heildina eru yfir 90 talsins. Þær eru allar ónæmisfræðilega ólíkar sem leiðir til þess að forvarnir og meðferð við pneumókokkasýkingum geta verið flóknar (Asensi, o.fl., 2004; Braido, Bellotti, Maria, Cazzola og Canonic, 2008; Hausdorff, 2007).

Tíðni sýkinga af völdum pneumókokka er háð aldri. Þannig hefur komið í ljós að tíðnin er hæst meðal barna yngri en tveggja ára og einstaklinga eldri en 65 ára. Því til viðbótar eru þeir sem eru með skert ónæmiskerfi eða ákveðna undirliggjandi sjúkdóma í áhættuhópi. Pneumókokkar berast milli manna með úðasmiti og eru bæði einstaklingar með pneumókokkasýkingar og einkennalausir berar smitandi (Braido, o.fl., 2008; World Health Organization, 1999). Sýkingar geta verið misalvarlegar, allt frá því að vera nánast einkennalausar í það að vera lífshættulegar.

#### 2.1.1. *Algengustu sýkingar*

Pneumókokkasýkingar eru ekki nýtilkomið vandamál því bakterían hefur verið þekkt frá árinu 1881 þegar Pasteur tókst fyrstum manna að greina hana. Bakterían tekur sér yfirleitt bólfestu í nefkoki barna. Þaðan getur hún svo borist áfram og valdið sýkingum

á mismunandi stöðum í líkamanum. Ef rof verður á slímhimnu getur bakterían til dæmis valdið miðeyrnabólgu eða sýkingu í klettbeini. Ef hún kemst aftur á móti fram hjá bifháraþekjunni og niður í öndunarvegin getur hún valdið lungnabólgu. Þaðan getur hún svo borist út í blóðrásina og valdið blóðsýkingu og heilahimnubólgu (Braidó, o.fl., 2008; Poehling, o.fl., 2004).

Sýkingar af völdum pneumókokka eru ýmist ífarandi eða yfirborðssýkingar. Um ífarandi sýkingu er að ræða þegar bakteríur ræktast á stað þar sem þær eru almennt ekki. Slíkar sýkingar geta verið lífshættulegar og sem dæmi um það má nefna heilahimnubólgu, blóðsýkingu og lungnabólgu. Í slíkum tilvikum skiptir skjót greining og viðeigandi meðferð miklu máli. Þrátt fyrir að hjúperðir pneumókokka séu margar eru aðeins nokkrar þeirra orsakavaldar flestra ífarandi sýkinga. Miðeyrnabólga, skútubólga og berkjubólga eru dæmi um pneumókokkasýkingar sem ekki eru ífarandi. Þær eru algengari en ífarandi sýkingar og ekki jafnhættulegar (Braidó, 2008; Whitney, o.fl., 2006; World Health Organization, 1999). Samkvæmt upplýsingum frá Alþjóða heilbrigðismálastofnuninni (2003) látast árlega allt að ein milljón barna yngri en fimm ára úr pneumókokkasýkinugm í heiminum. Talið er að dauðsföll meðal fullorðinna séu álíka mörg (Mulholland, 1999). Algengustu sýkingar af völdum bakteríunnar raðað upp eftir alvarleika eru heilahimnubólga, blóðsýkingar, lungnabólga og miðeyrnabólga. Þær verða sérstaklega til umfjöllunar í verkefninu.

**Heilahimnubólga** stafar af bólgu í himnum umhverfis heilann. Algeng einkenni eru: hiti, hnakkastífleiki, breytt meðvitund og húðblæðingar. Auk þess geta einstaklingar fundið fyrir höfuðverk, ljósfælni og kastað upp. Í flestum tilvikum er heilahimnubólga annað hvort af völdum veiru eða bakteríu. Sýkingar af völdum baktería eru sjaldgæfari og hættulegri en veirusýkingar. Pneumókokkar eru algeng orsök heilahimnubólgu af völdum baktería bæði meðal barna og fullorðinna (Phipps, Monahan, Sands, Marek og Neighbors, 2003). Slíkar sýkingar eru lífshættulegar ef einstaklingar fá ekki viðeigandi meðferð og geta einnig haft í för með sér alvarlegar varanlegar afleiðingar eins og heilaskaða, skerta heyrn og flogaveiki. (Ball og Bindler, 2006).

**Blóðsýkingar** af völdum baktería orsakast af því að bakteríur komast inn í blóðrásina. Sýkingar af þessum toga geta verið mjög hættulegar og meðal ungra barna sem sýkjast er dánartíðnin há (Sigurður Árnason, Valtýr Stefánsson Thors, Þórólfur Guðnason, Karl G. Kristinsson og Ásgeir Haraldsson, 2008). Einkenni sýkinga geta til dæmis

verið hiti og hækkun á hvítum blóðkornum. Þrátt fyrir að meðferð standi til boða er dánartíðni vegna blóðsýkinga af völdum pneumókokka yfir 20% (Braido o.fl., 2008).

**Lungnabólga** er algengur sjúkdómur sem stafar af bólgu í lungavef. Einkenni geta til dæmis verið: almenn kvefeinkenni, hósti, erfiðleikar við öndun, inndrættir og nasavængjablakt. Greining fer fram með hlustun eða röntgenmynd af lungum. Auk þess er hægt að taka sýni til þess að átta sig á því hvað veldur sýkingunni en það er sjaldan gert. Af þeim sökum getur verið erfitt að meta nákvæmlega hver tíðni lungabólgu af völdum pneumókokka er (Asensi, o.fl., 2004). Ýmsar rannsóknir hafa þó verið gerðar erlendis til þess að kanna þetta þar sem lungabólga af völdum pneumókokka er þekkt vandamál í heiminum (McCracken, 2000). Talið er að pneumókokkar séu ein algengasta bakterían sem veldur lungabólgu meðal barna og er orsakavaldur 20-24% af þeim fjórum milljónum andláta sem eiga sér stað ár hvert í heiminum vegna lungnabólgu meðal barna (Black, o.fl., 2002; Michelow, o.fl., 2004; Phipps, 2003).

**Miðeyrnabólga** er bólga í miðeyra af völdum bakteríu eða veiru. Slíkar sýkingar eru mjög algengar meðal barna en talið er að um það bil helmingur barna hafi við eins árs aldur fengið slíka bólgu. Í Bandaríkjunum má árlega rekja yfir 20 milljónir læknisheimsókna barna til eyrnabólgu og meðal forskólabarna er eyrnabólga í 18% tilvika ástæða þess að menn leita til læknis (Bergman, 1995; Freid, Makuc og Rooks, 1998). Pneumókokkar eru algengur orsakavaldur en bakteríutegundin er í hópi þeirra þriggja algengustu sem valda miðeyrnabólgu. (Fletcher og Fritzell, 2007; Vilhjálmur Ari Arason og Halldór Jónsson, 2007). Einkenni sýkinga geta verið eyrnavegur, kvefeinkenni, hiti, óvæð og útferð úr eyra. Í allt að helmingi tilfella eru einkennin þó engin. Venjulega gengur miðeyrnabólga yfir á nokkrum dögum en í sumum tilfellum getur vökvi setið eftir í miðeyranu í einhvern tíma. Langtíma áhrif endurtekinnar eyrnabólgu geta verið skert heyrn og seinkun á málþroska. Nokkuð misjafnt er hvort miðeyrnabólga sé meðhöndluð með sýklalyfjum eða ekki. Vegna sýklalyfjaónæmis er oftast reynt að bíða með það ef hægt er. Ef um er að ræða svæsnar og endurteknar sýkingar eru þó oft gefin sýklalyf en rörisetning getur einnig verið úrræði (Eskola, o.fl., 2001; Vilhjálmur Ari Arason og Halldór Jónsson, 2007). Þar sem orsök eyrnabólgu er yfirleitt ekki greind getur verið erfitt að átta sig á nákvæmri tíðni bráðamiðeyrnabólgu af völdum pneumókokka. Þó hafa sumar rannsóknir sýnt að í um

Það bil helmingi tilfella af bakteríusýkingum er um að ræða sýkingu af völdum pneumókokka (Black, o.fl., 2000; Eskola, o.fl., 2001; Vilhjálmur Ari Arason og Halldór Jónsson, 2007).

### 2.1.2. Sjúkdómsbyrði

Sjúkdómsbyrði pneumókokkasýkinga hefur verið skoðuð víðsvegar um heiminn. Eftirlit með sýkingunum hófst innan Evrópusambandsins árið 2003 og árið 2006 var tilkynnt um 23.470 tilfelli af ífarandi sýkingum í átján löndum. Tíðnin reyndist vera á bilinu 0,4 til 20 á hverja 100.000 íbúa árið 2006. Lægsta tíðnin var í Litháen og Ítalíu en hæst í Danmörku og Noregi (Pebody, Hellenbrand, D`Ancona og Ruutu, 2006). Í Svíþjóð hafa ífarandi pneumókokkasýkingar verið tilkynningaskyldar frá árinu 2004. Árið 2007 reyndist tíðni sýkinga vera 15,4 á hverja 100.000 íbúa en 19,3 árið 2008. Hæsta tíðnin var meðal barna yngri en fjögurra ára og einstaklinga yfir sextugt (Swedish Institute for Infectious Disease Control, e.d.). Ef horft er á hvern fæðingarárgang í Bretlandi má gera ráð fyrir að pneumókokkar valdi 881.146 sýkingum og 149 andlátum meðal barna á aldrinum núll til 10 ára. Tíðni heilahimnubólgu af völdum pneumókokka væri þá 578, tíðni blóðsýkinga 501, tíðni almennrar lungnabólgu 122.939 og miðeyrabólgu 757.128 (McIntosh, Conway, Willingham og Lloyd, 2003). Til samanburðar er talið að í Bandaríkjunum sýkist árlega um það bil 500.000 einstaklingar af lungnabólgu af völdum pneumókokka, um 50.000 fái blóðsýkingu og um 3.000 heilahimnubólgu. Árleg dánartíðni vegna sýkinga sem rekja má til pneumókokka er í kringum 40.000 (Braidó o.fl., 2008). Af ofansögðu er ljóst að sýkingar af völdum pneumókokka eru algengt vandamál í heiminum. Erfitt er að átta sig á nákvæmri tíðni sýkinga þar sem orsök veikinda er ekki alltaf greind einkum þegar um vægari sýkingar er að ræða eins og lungnabólgu eða miðeyrnabólgu (WHO, 1999). Misjafnt er eftir löndum hvaða hjúpgerðir eru algengustu sýkingavaldar og þess vegna getur verið flókið að yfirfæra tíðnitölur milli landa (Hausdorff, 2007). Til þess að átta sig á hver tíðni pneumókokkasýkinga er á Íslandi þarf því að skoða þær upplýsingar sem til eru hér á landi.

### 2.1.3. Pneumókokkasýkingar á Íslandi

Álitið er að tíðni alvarlegra pneumókokkasýkinga á Íslandi sé svipuð og í Bandaríkjunum en ef horft er til Norðurlanda er tíðnin mun hærri á Íslandi. Árlega

greinast um 48 einstaklingar með alvarlega pneumókokkasýkingu á hér á landi auk þess sem margir fá sýkingar sem ekki eru jafn hættulegar. Ekki er ljóst hversu margir hljóta alvarlegar og langvinnar afleiðingar pneumókokkasýkinga. Vitað er að árlega látast um sex einstaklingar af völdum pneumókokka. Flestir þeirra eru rosknir en gera má ráð fyrir að tæplega eitt barn yngra en fimm ára látist á hverju ári af völdum pneumókokka (Haraldur Briem, o.fl., 2009). Samkvæmt upplýsingum frá sýklafræðideild Landspítala Háskólasjúkrahúss greindust 486 einstaklingar á Íslandi með ífarandi pneumókokkasýkingar á árunum 1998-2007. Að meðaltali greindust 45 einstaklingar með blóðsýkingu á hverju ári á tímabilinu og þrír með heilahimnubólgu. Af þeim sem fengu ífarandi pneumókokkasýkingar voru að meðaltali 12% sem létust. Meðal barna yngri en tveggja ára var dánarhlutfall meðal þeirra sem sýktust 2,6% og 2,3% meðal barna og unglunga á aldrinum tveggja til fjórtán ára (Haraldur Briem, o.fl., 2009). Nokkrar rannsóknir hafa verið gerðar á faraldsfræði pneumókokkasýkinga á Íslandi. Ýmislegt er vitað um faraldsfræði heilahimnubólgu og blóðsýkinga en minni upplýsingar eru til um faraldsfræði lungabólgu og miðeyrnabólgu af völdum bakteríunnar.

Í íslenskri rannsókn var faraldsfræði og fylgikvillar heilahimnubólgu af völdum baktería meðal barna á aldrinum eins mánaða til 16 ára skoðuð. Upplýsingum var safnað úr sjúkraskráum barna sem greind höfðu verið með heilahimnubólgu á árunum 1973-2000. Í ljós kom að á tímabilinu greindust 454 börn með heilahimnubólgu af völdum baktería. Af þeim voru og 77% yngri en fimm ára. Pneumókokkar reyndust vera sýkingavaldur í 7% tilvika eða hjá 32 börnum. Fylgikvillar komu fram hjá þriðjungi barna og voru þeir algengastir þegar um pneumókokkasýkingar var að ræða eða í 48% tilvika. Af þeim börnum sem greindust með heilahimnubólgu af völdum pneumókokka létust 9% en pneumókokkar voru sú bakteríutegund sem olli flestum dauðsföllum (Inga María Jóhannsdóttir o.fl., 2002).

Á árunum 1994-2005 var gerð íslensk rannsókn í þeim tilgangi að varpa ljósi á helstu þætti í faraldsfræði blóðsýkinga meðal íslenskra barna. Niðurstöður hennar sýndu að pneumókokkar voru algengasti sýkingavaldurinn. Tíðni sýkinga á tímabilinu reyndist vera 103 en að meðaltali voru tíu börn greind á hverju ári. Hlutfallslega voru sýkingarnar algengastar meðal barna á leikskólaaldri eða í 63,1% tilvika. Algengustu hjúpgerðir pneumókokka meðal íslenskra barna reyndust vera: 23, 6B, 7, 19 og 14 (Sigurður Árnason, o.fl., 2008). Samkvæmt upplýsingum frá sýklafræðideild Landspítala Háskólasjúkrahúss frá árunum 1998-2007 greindust að meðaltali 45

einstaklingar á Íslandi með blóðsýkingar af völdum pneumókokka á hverju ári. Nýgengi var hæst meðal ungra barna og einstaklinga eldri en 65 ára (Haraldur Briem, o.fl., 2009).

Bráð miðeyrnabólga er algeng sýking meðal íslenskra barna. Í rannsókn sem gerð var til þess að kanna tíðni slíkra sýkinga meðal barna á svæði heilsugæslustöðvarinnar í Borgarnesi kom í ljós að fyrir eins árs aldur höfðu 48% barnanna fengið bráða miðeyrnabólgu að minnsta kosti einu sinni og 66% við tveggja ára aldur (Skúli Bjarnason, Ingbór Friðriksson og Jón Benediksson, 1991). Ekki er ljóst hversu há tíðni miðeyrnabólgu af völdum pneumókokka er á Íslandi. Niðurstöður rannsókna benda þó til þess að pneumókokkar séu algengur orsakavaldur þegar um bakteríusýkingu er að ræða. Í rannsókn sem gerð var á 108 íslenskum börnum sem fengu meðferð vegna miðeyrnabólgu á árunum 1986-1989 kom í ljós að meðal þeirra barna sem reyndust vera með bráða miðeyrnabólgu voru pneumókokkar næst algengasti orsakavaldurinn. Bakterían fannst í 14% tilvika en auk þess ræktuðust bæði pneumókokkar og haemofilus influenzae í 10,7% tilfella. Þegar um var að ræða bráða miðeyrnabólgu með brostinni hljóðhimnu voru haemofilus influenzae og pneumókokkar samþætt orsök í 58% tilfella (Friðrik Kristján Guðbrandsson, 1992).

#### *2.1.4. Meðferð við pneumókokka sýkingum og ónæmir stofnar*

Penicillín hefur mikið verið notað til þess að uppræta sýkingar af völdum pneumókokka. Með tilkomu ónæmra stofna hefur dregið úr árangri lyfjameðferðar. Í ljós hefur komið að dánartíðni vegna ífarandi pneumókokkasýkinga er á bilinu 20-30% þrátt fyrir að veitt sé viðeigandi sýklalyfjameðferð (Braido, o.fl., 2008; Mufson og Stanek, 1999; Plouffe, Breiman og Facklam, 1996.). Á sjöunda áratug seinustu aldar fór að bera á sýklalyfjaónæmi og árið 1967 kom fram fyrsta lýsing á sýkingu af völdum penicillín ónæmra pneumókokka (Hansman og Bullen, 1967). Síðan þá hafa penicillín ónæmir pneumókokkar breiðst hratt út og eru orðnir töluvert vandamál um allan heim. Auk þess eru komnir fram fjölónæmir stofnar en þá er um að ræða bakteríur sem eru ónæmar fyrir þremur eða fleiri sýklalyfjaflokkum (Karl G. Kristinsson, 1996). Ástæðan fyrir þessu vandamáli má meðal annars rekja til mikillar sýklalyfjanotkunar (Hjaltested, o.fl., 2003). Samkvæmt niðurstöðum rannsókna er sýklalyfjaónæmi pneumókokka 25% í Norður Evrópu samanborið við 6% í Suður Evrópu (Felmingham, Canton og Jenkins, 2007).

Penicillín ónæmir pneumókokkar komu fyrst fram á Íslandi árið 1988. Fimm árum síðar höfðu þeir náð 20% af nýgengi pneumókokkasýkinga. Þær hjúngerðir sem um var að ræða voru 6, 19 og 23. Hjúngerð 6B sem er fjölónæm var þó langalgengust. Nýgengi penicillín ónæmra pneumókokka lækkaði síðan niður í 17% árið 1994 í kjölfari áróðurs gegn ofnotkun sýklalyfja og með breytingum á reglugerð um kostnaðarhlutdeild sjúklinga á sýklalyfjum (Karl G. Kristinsson, 1996).

Árið 1999 var gerð rannsókn á Íslandi og í Litháen í þeim tilgangi að skoða og bera saman sýklalyfjaónæmi meinvalda í öndunarferum og notkun sýklalyfja meðal barna í þessum tveimur löndum. Í ljós kom að á Íslandi ræktuðust pneumókokkar meðal 50% af þeim 297 börnum á aldrinum eins til sjö ára sem þátt tóku í rannsókninni. Tíðni penicillín ónæmra pneumókokka reyndist vera 11% og þá var aðallega um að ræða hjúngerð 6B. Þau börn sem ræktuðust með pneumókokka höfðu fengið meira af sýklalyfjum en þau börn sem ekki ræktuðust með pneumókokka. Þrátt fyrir að sýklalyfja notkun hafði verið meiri meðal þátttakenda frá Litháen var tíðni sýklalyfjaónæmis hærrí meðal íslenskra barna (Hjaltested, o.fl., 2003).

Niðurstöður ýmissa rannsókna hafa sýnt að tengsl eru á milli mikillar sýklalyfjanotkunar og aukningar á tíðni ónæmra pneumókokka. Árið 2003 var gerð rannsókn á Íslandi í þeim tilgangi að meta áhættuþætti ónæmra pneumókokka og bera niðurstöður saman við rannsóknir frá árunum 1993 og 1998. Í úrtakinu voru 1.107 börn á aldrinum eins til sex ára sem valin voru af handahófi úr þýði sem samanstóð af 2.532 börnum. Í ljós kom að 64% af þeim 824 börnum sem síðan tóku þátt í rannsókninni ræktuðust með pneumókokka. Af þeim voru 9,5% með penicillín ónæma pneumókokka. Þetta reyndist vera aðeins hærrí tala borið saman við fyrri rannsóknir en tíðni penicillín ónæmra pneumókokka reyndist vera 8,1% árið 1998 og 8,5% 1993. Tíðni fjölónæmra pneumókokka af hjúngerð 6B reyndist vera 2,5% borið saman við 7,5% árið 1993 og 7,7% árið 1998. Sýklalyfjanotkun lækkaði á tímabilinu úr einum og hálfum í tæplega einn skammt á hvert barn á ári. Eini áhættuþátturinn sem virtist hafa áhrif á tíðni ónæmra pneumókokka var notkun sýklalyfja en tíðni fjölónæmra pneumókokka var lægst þar sem sýklalyfjanotkun var minnst (Arason, Sigurðsson, Erlendsdóttir, Guðmundsson og Kristinsson, 2006). Samkvæmt upplýsingum frá sýkladeild Landspítala Háskólasjúkrahúss voru 34-40% allra pneumókokka með minnkað næmi fyrir penicillíni árið 2007 (Haraldur Briem, o.fl., 2009). Þar sem árangur sýklalyfja er orðinn takmarkaður vegna tilkomu ónæmra og fjölónæmra stofna



er mikilvægt að leita leiða til þess að koma í veg fyrir sýkingar. Ein leið til þess er að bólusetja börn gegn pneumókokkum

## 2.2. Bólusetningar

Bólusetning er aðgerð sem hefur þann tilgang að auka mótstöðuafli einstaklinga gegn smitsjúkdómi. Markmiðið er þannig að koma í veg fyrir alvarlega sjúkdóma, hindra farsóttir og draga úr hættulegum afleiðingum þeirra. Bólusetningar teljast til forvarnaaðgerða en þeim er jafnan skipt niður í þrjá flokka: fyrsta, annars og þriðja stigs forvarnir. Fyrsta stigs forvarnir fela í sér aðgerðir til þess að koma í veg fyrir sjúkdóma, annars stigs forvarnir aðgerðir til að greina sjúkdóma á forstigi og þriðja stigs forvarnir aðgerðir til að draga úr afleiðingum sjúkdóma (Landlæknisembættið, 2007; Stanhope og Lancaster, 2003). Bólusetningar barna falla undir fyrsta stig forvarna. Þær eru taldar ein mikilvægasta forvörn sem til er í heiminum í dag en með slíkum aðgerðum hefur tekist að útrýma ýmsum lífshættulegum smitsjúkdómum (Landlæknisembættið, 2008a).

Til þess að bólusetning teljist árangursrík er nauðsynlegt að ná ákveðinni þekjun en það felur í sér að ákveðið hlutfall barna í hverjum fæðingarárangi er bólusettt. Ef það tekst lækkar tíðni sýkinga í tilteknu samfélagi ekki einungis á meðal þeirra sem eru bólusettir heldur einnig meðal þeirra sem ekki eru bólusettir. Þetta nefnist hjarðónæmi (Brisson og Edmunds, 2003; Musher, 2006). Í slíkum tilvikum verður ónæmi gegn viðkomandi sjúkdómi það mikið að hann breiðist ekki út í samfélagi þótt einstaka tilfelli komi upp. Þótt hjarðónæmi sé mikilvægt eru áhrif þess þó ekki jafnstærk og bein áhrif bólusetningarinnar (Landlæknisembættið, 2008a; Musher, 2006). Í hagfræðilegum skilningi má tala um að bólusetningar hafi jákvæð ytri áhrif en þau eru skilgreind sem jákvæð áhrif af aðgerðum einstaklings eða viðskiptaaðila á aðila sem ekki eru þátttakendur í aðgerðunum eða ákvörðunum um þær. Því er ekki tekið tillit til áhrifa á þessa aðila við ákvörðun um hegðun (Tinna Laufey Ásgeirsdóttir, 2007b). Niðurstöður ýmissa rannsókna benda til þess að bólusetning gegn pneumókokkum leiði til hjarðónæmis (Centers for Disease Control and Prevention, 2005; Grijalva, o.fl., 2007; Isaacman, Fletcher, Fritzell, Ciuryla og Schranz, 2007; Lexau, o.fl., 2005; McIntosh, Conway, Willingham, Hollingsworth og Lloyd, 2005; Whitney o.fl., 2003). Þó eru margir þættir sem geta haft áhrif þar á eins og samfélagsgerð og hlutfall bólusettra einstaklinga á hverjum tíma.

Samkvæmt 2. grein í reglugerð 221/2001 um bólusetningar á Íslandi er tilgangur með bólusetningum barna að verja þau gegn alvarlegum smitsjúkdómum. Í dag niðurgreiðir íslenska ríkið barnabólusetningar gegn níu sjúkdómum að fullu. Um er að ræða bólusetningar gegn: barnaveiki, hettusótt, haemofilus influenzae af gerð b, kikhósta, mænusótt, mislingum, rauðum hundum, stífkrampa og meningókokkum C. Bólusetningar fara fram þegar börn eru á aldrinum þriggja mánaða til fjórtán ára (Landlæknisembættið, 2008a). Enn sem komið er hefur bólusetning gegn pneumókkum ekki verið tekin upp sem hluti af almennum barnabólusetningum hér á landi. Á ýmsum stöðum í heiminum hefur það þó verið gert og samkvæmt upplýsingum frá bóluefnaframleiðandanum Wyeth (2009a) voru 35 lönd búnar að taka upp bólusetningu gegn pneumókokkum í júlí árið 2009. Auk þess eru áform um slíkt í fleiri löndum. Í Bandaríkjunum var byrjað að bólusetja börn gegn pneumókokkum árið 2000 og hafa ýmis lönd í Evrópu, Asíu og Suður Ameríku fylgt í kjölfarið. Tvenns konar bóluefni standa til boða. Annars vegar er um að ræða fjölsykrubóluefni og hins vegar próteintengt fjölsykrubóluefni. Virkni þeirra er misjöfn eftir því hvort um er að ræða börn eða fullorðna einstaklinga.

### 2.2.1. *Bóluefni gegn pneumókokkum*

Bóluefni er ýmist unnið úr veikluðum veirum, bakteríum eða efnum sem eru til staðar í viðkomandi sýklum. Það vekur upp mótefnasvörun í líkamanum sem kemur í veg fyrir eða dregur úr líkum á að fólk veikist af sjúkdómnum sem það er bólusett gegn. Alvarlegar aukaverkanir bólusetninga eru sjaldgæfar. Þess vegna eru líkur á hugsanlegum skaða mun minni en sá skaði sem einstaklingurinn myndi hljóta ef hann fengi sjúkdóminn (Landlæknisembættið, 2008a). Við þróun á bóluefni gegn pneumókokkum er mikilvægt að horfa til þess hvaða hjúpperðir valda algengustu sýkingum. Rannsóknir á ífarandi pneumókokkasýkingum hafa leitt í ljós að í flestum löndum eru það 11 hjúpperðir sem orsaka 75% af þeim ífarandi sýkingum og miðeyrnabólgu sem upp koma meðal barna. Þessar hjúpperðir eru: 1, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 14, 18, 19 og 23. Talið er að hjúpperð 14 valdi að meðaltali 20-25% af þeim ífarandi sýkingum sem upp koma meðal barna. Þar á eftir koma hjúpperðir 6 og 19 sem eru ábyrgar fyrir 10-20% allra ífarandi sýkinga. Hjúpperðir 1, 18 og 23 eru þá álitnar valda 5-12% ífarandi sýkinga meðal barna og hjúpperðir 4, 5, 7 og 9 hver um sig 3-7% (Hausdorff, Bryant, Paradiso og Siber, 2000; WHO,1999).

Umraður um ónæmisáðgerðir gegn pneumókokkum má rekja allt aftur til ársins 1882, ári eftir að fyrst tókst að einangra bakteríuna. Innan við áratug síðar var búið að sýna fram á að hægt væri að koma í veg fyrir pneumókokkasýkingar með virkum bólusetningum. Fyrstu klínísku prófanir á bóluefni gegn pneumókokkum fóru fram árið 1911. Vegna þekkingarskorts á hjúpgerðum pneumókokka misheppnuðust þær þó að miklu leiti. Fyrsta bóluefni kom á markað árið 1946 en það var tekið af markaði eftir að í ljós kom að hægt væri að meðhöndla sýkingar með penicillini. Á áttunda áratug tuttugustu aldar kom á markað í Bandaríkjunum fjölsykrubóluefni sem innihélt 14 hjúpgerðir pneumókokka og sex árum síðar bóluefni sem innihélt 23 hjúpgerðir (Williams og Masterton, 2007). Fjölsykrubóluefni af þessu tagi hafa sýnt góðan árangur meðal fullorðinna en hafa aðeins í för með sér takmarkaða mótefnamyndum hjá börnum þar sem ónæmiskerfi þeirra er ekki fullþroskað. Af þeim sökum er ekki mælt með slíkum bóluefnum meðal barna yngri en fimm ára (World Health Organization, 2008). Aftur á móti hefur verið þróað próteintengt fjölsykrubóluefni sem hefur reynst árangursríkt meðal barna. Það bóluefni nefnist Prevenar og veitir vörn gegn sjö hjúpgerðum pneumókokka. Ýmsar rannsóknir hafa verið gerðar á virkni próteintengdra bóluefna sem innihalda fleiri fjölsykrur (Harboe, o.fl., 2008; Prymula, o.fl., 2006). Verið er að þróa bóluefni sem veita vörn gegn annars vegar tíu og hins vegar þrettán hjúpgerðum pneumókokka. Þessi bóluefni innihalda fjölsykrur sömu hjúpgerða og eru í sjögilda bóluefninu auk annarra sem þekktar eru fyrir að valda sýkingum. Fyrirnefnda bóluefnið PCV10 inniheldur þannig hjúpgerðir. 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5 og 7F. Hið síðarnefna PCV13 inniheldur sömu hjúpgerðir auk: 3, 6A og 19A. Til stendur að markaðssetja þessi bóluefni á næstu árum og binda menn miklar vonir við að þau veiti börnum enn betri vörn gegn pneumókokkasýkingum en sjögildabóluefnið Prevenar (Braidó, o.fl., 2008; Williams og Masterton, 2008). Þar sem stór hluti ífarandi pneumókokkasýkinga kemur fram hjá börnum yngri en tveggja ára verða próteintengd bóluefni sérstaklega til umfjöllunar í þessu verkefni. Áhersla verður lögð á sjögilda bóluefnið Prevenar þar sem það hefur mikið verið rannsakað og er eina próteintengda fjölsykrubóluefnið sem er á markaði í dag.

### **Sjögilt bóluefni- PCV7**

Bóluefnið Prevenar var þróað til þess að koma í veg fyrir pneumókokkasýkingar meðal barna á aldrinum tveggja mánaða til fimm ára. Það inniheldur fjölsykrur sjö

hjúpgerða pneumókokka sem tengdar eru við flutningspróteinið CRM<sub>197</sub>. Þær hjúpgerðir sem um er að ræða eru: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F og 23F. Bóluefnið er stungulyf sem gefið er í vöðva. Alvarlegar aukaverkanir vegna bólusetningarinnar eru sjaldgæfar. Algengustu aukaverkanir sem taldar eru geta komið fram hjá einum af hverjum 10 sjúklingum eða fleirum eru: verkur, eymsli, roði eða bólga yfir stungustað. Einnig getur komið fram vægur hiti auk þess sem borið getur á uppköstum, minnkaðri matarlyst og niðurgangi. Bóluefnið vekur upp T-frumu háð ónæmissvar og leiðir til myndunar á ónæmisminni við endurteknar bólusetningar (Lloyd, o.fl., 2008; WHO, 1999; Wyeth, 2009b). Samkvæmt upplýsingum frá framleiðenda bóluefnisins er mælt með að börn á aldrinum tveggja til sex mánaða fái fjóra skammta af bóluefninu. Fyrsta skammt ætti að gefa við tveggja mánaða aldur og tvo næstu með að minnsta kosti mánaðar millibili. Fjórða skammtinn ætti svo að gefa þegar barnið er komið á annað aldursár. Leyfilegt er að gefa bóluefnið samhliða öðrum barnabólusetningum ef notaðir eru mismunandi stungustaðir. Í slíkum tilvikum má víkja frá fyrnefndri bólusetningaráætlun og gefa þrjá skammta af bóluefninu í stað fjögurra ef það fellur betur að bólusetningaráætlun viðkomandi lands. Þetta byggist á niðurstöðum rannsókna um að mótefnamyndun er fullnægjandi eftir þrjá skammta af bóluefninu. Í slíkum tilfellum ætti að gefa fyrsta skammt af bóluefninu eftir tveggja mánaða aldur og næsta skammt að minnsta kosti tveimur mánuðum seinna. Örvunarskammtur ætti svo að vera gefinn við 11 til 15 mánaða aldur (Wyeth, 2009b). Þessi síðarnefnda leið er notuð á Norðurlöndunum og getur haft ýmsa kosti í för með sér. Nánar verður vikið að því í umræðu um forsendur greiningarinnar. Virkni bóluefnisins hefur talsvert verið skoðuð. Í ljós hefur komið að það veitir einkum vernd gegn ífarandi sýkingum en ekki er vitað nákvæmlega hversu lengi sú vernd varir. (American Academy of pediatrics. Committee on infectious diseases, 2000; Wyeth, 2009b).

### 2.2.2. Rannsóknir á virkni pneumókokkabóluefna

Ýmsar rannsóknir hafa verið gerðar á því hvaða áhrif pneumókokkabóluefni hafa á tíðni ífarandi pneumókokkasýkinga og sýklun í nefkoki. Einnig hefur virkni þeirra verið skoðuð með tilliti til tíðni eyrnabólgu og lungabólgu. Í ljós hefur komið að bólusetning með sjögildu bóluefni lækkar tíðni barna sem bera pneumókokka í nefkokinu. Einnig fækkar þeim hjúpgerðum sem valda algengustu ífarandi sýkingum og eru ónæmar fyrir sýklalyfjum. Þá veitir bóluefnið að einhverju leiti vörn gegn

lungnabólgu og bráðamiðeyrnabólgu (Bergman, o.fl.,2008; Black, o.fl.,2002; Braido 2008; Centers for Disease Control and Prevention, 2005; Eskola, o.fl., 2001; Musher, 2006; Harboe, o.fl., Hsu, o.fl., 2009; Kyaw, o.fl., 2006; 2008; Poehling, o.fl., 2006; Ramani, Hall, Boulton, Johnson og Zhu, 2004; Vestrheim, 2008; Whitney, 2003). Þar sem tíðni sýkinga af völdum pneumókokka virðist vera svipuð í Bandaríkjunum og á Íslandi er áhugavert að skoða hvað niðurstöður Bandarískra rannsókna hafa sýnt um virkni bóluefnisins. Þær geta gefið hugmynd um hver virknin yrði hér á landi.

Á árunum 1995-1999 fór fram tvíblind rannsókn í Kaliforníu í Bandaríkjunum til þess að meta virkni og öryggi sjögilds bóluefnis gegn ífarandi pneumókokkasýkingum. Þátttakendur voru 37.868 börn sem voru af handahófi bóluset annað hvort gegn pneumókkum eða meningókokkum. Bólusetningarnar voru fjórar og fóru fram við tveggja, fjögurra, sex og 12-15 mánaða aldur. Í ljós kom að virkni pneumókokkabóluefnisins gegn ífarandi sýkingum af völdum þeirra hjúngerða sem er að finna í bóluefninu var 93,9% (Black, o.fl., 2000). Þessar niðurstöður voru meðal annars lagðar til grundvallar þegar ákvörðun var tekin um að hefja bólusetningar gegn pneumókokkum með sjögildu bóluefni í Bandaríkjunum árið 2000. Síðan þá hafa ýmsar rannsóknir verið gerðar til þess að skoða hvaða áhrif bóluefnið hefur á tíðni ífarandi sýkinga af völdum þeirra hjúngerða sem er að finna í bóluefninu. Til dæmis komust Black og félagar (2001) að því að bólusetning með Prevenar hefði í för 87,3% lækkun á tíðni ífarandi sýkinga meðal barna yngri en eins árs, 58,1% meðal barna yngri en tveggja ára og 62,4% meðal barna yngri en fimm ára. Af þessum niðurstöðum drógu höfundar þá ályktun að bólusetning með sjögildu bóluefni væri árangursrík gegn ífarandi sýkingum meðal barna yngri en fimm ára.

Yfirgripsmikil rannsókn var gerð á árunum 1998-2001 í þeim tilgangi að skoða hvaða áhrif bólusetning gegn pneumókokkum hefði á ífarandi sýkingar. Heilsufarsupplýsingum var safnað frá 16 milljónum manna innan sjö fylkja Bandaríkjanna. Í ljós kom að á tímabilinu lækkaði tíðni ífarandi sýkinga úr 24,3 á hverja 100.000 íbúa á árunum 1998 og 1999 í 17,3 árið 2001. Mesta lækkunin reyndist vera meðal barna yngri en tveggja ára en þar nam lækkunin 69%. Tíðni sýkinga meðal fullorðinna lækkaði einnig vegna hjarðáhrifa og var 18% lægri meðal einstaklinga sem voru eldri en 65 ára. Þá lækkaði tíðni sýkinga af völdum penicillin ónæmra stofna um 35% á tímabilinu (Whitney o.fl.,2003). Önnur rannsókn sem gerð var í átta fylkjum Bandaríkjanna sýndi að í kjölfari bólusetningarinnar fækkaði tilfellum ífarandi sýkinga meðal barna þriggja mánaða og yngri um 40% eða úr 11,8 tilfellum í 7,3 á

hver 100.000 fædd börn. Höfundar töldu þessar niðurstöður vísbendingar um það að með bólusetningu barna gegn pneumókokkum hefði orðið breyting á útbreiðslu bakteríunnar meðal ungra barna (Poehling, o.fl., 2006). Í árlegri greiningu sem Centers for Disease Control and Prevention (2005) gerði í Bandaríkjunum á tíðni ífarandi sýkinga á árunum 1998-2003 kom í ljós umtalsverð lækkun á tíðni ífarandi sýkinga bæði meðal barna og fullorðinna eftir að tekin var upp bólusetning með Prevenar. Þannig fækkaði tíðni ífarandi sýkinga af völdum þeirra undirgerða sem var að finna í bóluefninu um 94% meðal barna fimm ára og yngri og um 62% meðal einstaklinga eldri en fimm ára. Í heildina var álitid að árið 2003 hefði bólusetningin komið í veg fyrir 29.599 tilfelli af ífarandi sýkingum af völdum þeirra undirgerða sem var að finna í bóluefninu. Til þess að ganga úr skugga um hvaða áhrif bólusetningin hefði á heilahimnubólgu af völdum pneumókokka gerðu Hsu og fleiri (2009) rannsókn þar sem stuðst var við gögn um tíðni heilahimnubólgu á árunum 1998-2005 frá átta mismunandi stöðum í Bandaríkjunum. Niðurstöður leiddu í ljós að tíðni heilahimnubólgu lækkaði eftir að bólusetning með sjögildu bóluefni var tekin upp. Lækkun á tíðni sýkinga af völdum þeirra undirgerða sem var að finna í bóluefninu voru yfir alla aldurshópa 73,3%. Meðal barna yngri en tveggja ára nam þessi lækkun 64%.

Virgni pneumókokkabóluefna hefur einnig verið skoðuð á Norðurlöndunum. Í Noregi kom sjögilt bóluefni á markað árið 2001 og árið 2006 var skipulögð bólusetning gegn pneumókokkum tekin upp meðal barna. Um var að ræða þrjár bólusetningar við þruggja, fimm og 12 mánaða aldur. Til þess að meta virkni bólusetningarinnar var stuðst við gögn um ífarandi sýkingar, dreifingu undirgerða, þekjun bólusetningarinnar og stöðu bólusetningarinnar í Noregi. Á tiltölulega skömmum tíma náðist góð þekjun. Tíðni ífarandi sýkinga meðal barna yngri en tveggja ára lækkaði umtalsvert en tíðnin féll úr 47,1 tilfelli á hver 100.000 íbúa áður en bólusetningin var tekin upp í 13,7 tilfelli á hverja 100.000 íbúa árið 2007. Litlar breytingar urðu á tíðni sýkinga sem ekki voru ífarandi. Álitid var að virkni bólusetningarinnar væri 74%. Höfundar drógu þær ályktanir að bólusetning með þremur skömmtum af sjögildu bóluefni veitti mjög góða vörn gegn ífarandi pneumókokkasýkingum af völdum þeirra undirgerða sem er að finna í bóluefninu (Vestrheim, o.fl., 2008).

Áhrif sjögilds bóluefnis á tíðni lungnabólgu hafa einnig verið skoðuð. Í Bandaríkjunum hefur komið í ljós að með bólusetningu lækkar tíðni lungnabólgu um

32,2% meðal barna á fyrsta aldursári, 23,4% á öðru ári og 9,1% eftir tveggja ára aldur (Black, o.fl., 2002). Önnur bandarísk rannsókn var gerð til þess að skoða hvaða áhrif bólusetning gegn pneumókokkum hefði á tíðni sýkinga af völdum pneumókokka auk lungnabólgu og miðeyrabólgu. Í rannsókninni var stuðst við upplýsingar um tíðni læknisheimsóknna meðal barna í New York og Tennessee. Í ljós kom að fjöldi vitjana vegna lungnabólgu, ífarandi sýkinga og miðeyrabólgu fækkaði eftir að bólusetning hafði verið tekin upp (Poehling, o.fl., 2004).

Þar sem eyrnabólga er algeng meðal barna og getur haft í för með sér talsverðan kostnað fyrir heilbrigðiskerfið er mikilvægt að átta sig á því hvaða áhrif pneumókokkabólusetning hefur á tíðni eyrnabólgu. Í Finnlandi var gerð rannsókn í þeim tilgangi að skoða virkni sjögilds bóluefnis gegn bráðamiðeyrabólgu. Um var að ræða tvíblinda rannsókn sem fram fór á árunum 1995-1999. Þátttakendur voru 1.662 börn og var þeim af handahófi skipt í tvo hópa. Tilraunahópurinn var bólusettur með Prevenar en samanburðarhópurinn fékk bóluefni gegn lifrabólgu B. Fylgst var með börnunum þar til þau náðu fjögurra til fimm ára aldri. Í ljós kom að sjögilda bóluefnið lækkaði almennt tíðni bráða miðeyrabólgu um 6%. Samkvæmt þessum niðurstöðum hefur bóluefnið áhrif á tíðni miðeyrnabólgu þótt þau séu ekki jafnmikil og þegar um ífarandi sýkingar er að ræða. Önnur rannsókn sem gerð var í Bandaríkjunum sýndi að tíðni miðeyrnabólgu lækkaði um 8% og rörisetningum fækkaði um 24% í kjölfari bólusetningar (Fireman, o.fl., 2003).

### *2.3. Heilsuhagfræði*

Hagfræði er fræðigrein sem fjallar um leiðir til að ráðstafa takmörkuðum auðlindum samfélaga. Lykilatriði er að auðlindirnar eru af skornum skammti og þess vegna er ekki hægt að framleiða alla þá vöru og þjónustu sem fólk gæti hugsað sér að neyta. Markmið við ráðstöfun takmarkaðra gæða samfélagsins getur því verið að hámarka heildarhag. Til þess að hægt sé að hámarka hagsæld samfélagsins þarf að velta fyrir sér grundvallarspurningum hagfræðinnar en þær snúa að því: hvað á að framleiða, í hvaða magni, fyrir hvern og af hverjum. Til þess að fá svar við þeim má styðjast við ýmsar matsaðferðir hagfræðinnar (Folland, Goodman og Stano, 2007; Tinna Laufey Ásgeirsdóttir, 2007a).

Heilsuhagfræði er grein innan hagfræðinnar sem skoðar þætti sem varða heilsu og heilsuframléiðslu. Fræðigreinin er ung á Íslandi en engu að síður talin mikilvæg þar sem útgjöld til heilbrigðismála eru að aukast og sífellt meiri kröfur eru gerðar um

öryggi, árangur og hagvæmni þjónustunnar (Tinna Laufey Ásgeirsdóttir, 2007a). Árið 2008 námu heildarútgjöld til heilbrigðismála hér á landi 137,5 milljörðum króna, eða 9,4% af landsframleiðslu. Þar af var hlutur hins opinbera 114 milljarðar en hlutur heimila 23,5 milljarðar. Af heildarútgjöldum hins opinbera árið 2008 runnu 18,7% til heilbrigðismála (Hagstofa Íslands, 2009a). Vegna framfara í læknávisindum standa heilbrigðisyfirvöld frammi fyrir því vandamáli að framboð á íhlutunum sem tengjast heilsu og forvörnum er mun meiri en samfélagið hefur efni á. Til þess að þau takmörkuðu útgjöld sem lögð eru til heilbrigðismála hámarki heildarhag verður val á íhlutunum að byggjast á vitneskju um kostnað og væntanlegan ávinning. Heilsuhagfræði er mikilvægt hjálpartæki sem getur verið leiðbeinandi við ákvaðanatöku í heilbrigðisþjónustunni. Viðfangsefnin varða til dæmis fjárhagslegt mat á kostum, aðgerðum eða leiðum til að undirbúa ákvörðun (Axel Hall, 2002; Ágúst Einarsson, 2003). Heilsuhagfræði er í auknum mæli farin að spila veigameiri sess í umræðunni um hvort innleiða eigi nýja heilbrigðistækni eða ekki. Forvarnaraðgerðir eins og bólusetningar eru engin undantekning hvað það varðar (Bergman o.fl., 2008). Áður en stjórnvöld taka ákvörðun um það hvort verja eigi fjármunum í íhlutun eins og bólusetningu sem ætlað er til þess að bæta heilsu einstaklinga í samfélaginu er mikilvægt að meta afleiðingar og kostnað íhlutunarinnar. Við mat á því getur kostnaðarvirknigreining komið að góðu gagni.

### *2.3.1. Kostnaðarvirknigreining*

Kostnaðarvirknigreining er hagfræðileg aðferð sem getur verið árangursrík þegar erfitt eða óheppilegt þykir að meta fjárhagslegan ávinning íhlutana í heilbrigðiskerfinu. Við slíka greiningu er kostnaður vegna íhlutunar metinn á móti ýmsum tegundum árangursmælinga eins og viðbótarlífárum, viðbótar lífsgæðaárum eða fækkun á veikindadögum (Tinna Laufey Ásgeirsdóttir, 2007b). Aðferðin felur í sér samanburð á valkostum þar sem annar kosturinn felur í sér íhlutun en hinn engi íhlutun eða óbreytt ástand. Þegar verið er meta kostnaðarvirkni íhlutunar eins og bólusetningar felst hún gjarnan í því að verið er að skoða kostnað og virkni bólusetningar samanborið við það ef bólusetning væri ekki tekin upp. Reiknað er úr svokallað kostnaðarvirknihlutfall sem sýnir hlutfall kostnaðar og virkni. Með þessari aðferð er hægt að skoða hver kostnaðurinn er vegna hvers viðbótareiningar af virkni. Í þessari greiningu er skoðað hver kostnaður er vegna hvers viðbótarlífs og viðbótarlífs sem hlýst af því ef bólusetning gegn pneumókökkum er tekin upp samanborið ef hún er það ekki.



Niðurstöður kostnaðarvirknigreininga má nota til þess að forgangsraða íhlutunum í heilbrigðiskerfinu þannig að fjármagn heilbrigðisþjónustunnar nýtist sem best. Mikilvægt er að taka tillit til allra kostnaðarliða sem skipta máli, bæði beins og óbeins kostnaðar. Hægt er að beita kostnaðarvirknigreiningu á mismunandi aðila eins og einstaklinga, hópa eða samfélagið í heild (Axel Hall, 2002; Folland, Goodman og Stano, 2007). Erlendis hefur fjöldi kostnaðavirknigreininga verið gerðar til þess að meta íhlutanir í heilbrigðiskerfinu. Bólusetning gegn pneumókokkum er engin undantekin þar á.

### 2.3.2. *Kostnaðarvirknigreiningar á bólusetningu gegn pneumókokkum*

Uptaka almennrar bólusetningar gegn pneumókokkum er talsverð fjárfestingu fyrir heilbrigðisyfirvöld. Við mat á því hvort slík fjárfesting sé hagkvæm eða hvort skynsamlegra sé að verja fjármunum í önnur verkefni þarf að taka ýmsa þætti til greina. Huga þarf að því hvað kostar að bólusetja og hver kostnaðurinn er ef ekki er bóluset. Einnig þarf að skoða hvaða áhrif bólusetningin hefur á heilsu og hver kostnaðarhagkvæmnin er. Til þess að skoða þetta nánar hafa ýmsar kostnaðarvirknigreiningar verið gerðar erlendis. Nokkuð misjafnt er hvaða forsendur er miðað við eins og hversu margir skammtar af bóluefninu eru gefnir og hvort tekið er tillit til hjarðónæmis eða ekki. Samkvæmt niðurstöðum ýmissa rannsókna virðist bólusetning gegn pneumókokkum með sjögildu bóluefni vera hagkvæm ef miðað er við þrjá skammta af bóluefninu og ef tekið er tillit til hjarðónæmis (Bergman, o.fl., 2008; Marchetti og Colombob, 2005; Silfverdal, Berg, Hemlin og Jokinen, 2009; Wisløff, o.fl. 2006). Mælikvarði á virkni íhlutunarinnar er í flestum tilvikum viðbótarlífár en í stundum er einnig tekið tillit til heilsutengdra lífsgæða sem fást við bólusetninguna þar sem afleiðingar sýkinga geta í sumum tilfellum haft áhrif á lífsgæði fólks.

Á Norðurlöndunum hafa verið gerðar rannsóknir á kostnaðarvirkni pneumókokkabólusetninga en bólusetningin hefur þegar verið tekin upp í Svíþjóð, Danmörku og Noregi. Við mat á því hvort hagkvæmt sé að taka upp bólusetninguna á Íslandi er gagnlegt að skoða niðurstöður þessara rannsókna. Samanburður við Norðurlönd þykir einkum heppilegur þar sem þjóðfélagsaðstæður í þessum löndum eru mjög svipaðar og á Íslandi.

Bergman og félagar (2008) gerðu rannsókn út frá samfélagslegu sjónarhorni til þess að meta heilsufarlegan ávinning og kostnaðarvirkni þess að bólusetja börn í Svíþjóð gegn pneumókokkum með sjögildu bóluefni samanborið við það að bólusetja ekki. Um var að ræða þrjá skammta af bóluefninu auk þess sem tekið var tillit til hjarðónæmis. Niðurstöður sýndu að með bólusetningu væri hugsanlega hægt að koma í veg fyrir níu tilfelli af heilahimnubólgu, 22 tilfelli af blóðsýkingu, 509 tilfelli af lungnabólgu, 7.812 tilfelli af bráðamiðeyrnabólgu og tæplega þrjú andlát af völdum pneumókokka meðal barna fjögurra ára og yngri. Vegna hjarðónæmis var álitid að hægt væri að koma í veg fyrir sex tilfelli af heilahimnubólgu og 167 tilfelli af blóðsýkingu meðal fullorðinna einstaklinga. Kostnaður á hvert viðbótarlífár vegna bólusetningarinnar reyndist vera 6.600 evrur. Af þessum niðurstöðum drógu höfundar þá ályktun að almenn bólusetning gegn pneumókokkum myndi hafa í för með sér heilsufarslegan ávinning fyrir samfélagið með hóflegum eða litlum kostnaði. Önnur sænsk rannsókn var gerð í þeim tilgangi að meta þá breytingu sem yrði á sjúkdómsbyrði pneumókokkasýkinga ef bólusetning með sjögildu bóluefni yrði tekin upp. Miðað var við að bólusetning færi fram við þriggja, fimm og 12 mánaða aldur. Tekið var tillit til hjarðónæmis. Stuðst var við sænskar upplýsingar en í þeim tilvikum sem þær voru ekki tiltækar voru niðurstöður rannsókna frá Bandaríkjunum og öðrum Norðurlöndum skoðaðar. Í ljós kom að með bólusetningunni væri hægt að koma í veg fyrir 21 tilfelli af heilahimnubólgu, 86 tilfelli af blóðsýkingu, 684 tilfelli af lungnabólgu og 18.856 tilfelli af bráðamiðeyrnabólgu meðal barna yngri en 10 ára. Meðal eldri barna og fullorðinna einstaklinga væri hugsanlega hægt að koma í veg fyrir 221 tilfelli af ífarandi sýkingum og 397 tilfelli af lungnabólgu. Hvað varðaði dánartíðni af völdum pneumókokka væri árlega hægt að koma í veg fyrir fjögur andlát meðal barna yngri en 10 ára og 39 andlát meðal einstaklinga eldri en 10 ára. Samkvæmt þessum niðurstöðum væri með bólusetningunni árlega hægt að bjarga 632 lífárum auk þess sem samfélagslegur kostnaður vegna sýkinga myndi lækka um 27,9 milljónir sænskra króna. Höfundar drógu þær ályktanir að hagkvæmt væri að bjóða upp á bólusetningu gegn pneumókokkum með sjögildu bóluefni í Svíþjóð (Silfverdal, o.fl.,2009).

Í Noregi hefur verið gerð kostnaðarvirknigreining á bólusetningu gegn pneumókokkum með sjögildu bóluefni. Til skoðunar var annars vegar bólusetningaráætlun sem fól í sér fjóra skammta af bóluefninu og hins vegar þrjá skammta. Meðal annars var kannað hvaða áhrif óbeinn kostnaður og hjarðónæmi

hefðu á niðurstöður greiningarinnar. Í ljós kom að þegar um var að ræða fjórar bólusetningar og ekki var tekið tillit til óbeins kostnaðar jókst kostnaður um 153.000 evrur fyrir hvert viðbótarlífár sem hægt værir að bjarga með bólusetningunni ef tekið var tillit til hjarðónæmis en um 311.000 evrur ef ekki var tekið tillit til hjarðónæmis. Þegar óbeinn kostnaður var tekinn með í reikninginn reyndist kostnaður vegna hvers viðbótarlífárs sem hægt væri að bjarga með bólusetningunni vera 58.000 evrur og 124.000 evrur. Ef gert var ráð fyrir þremur skömmtum af bóluefninu reyndist aukinn kostnaður vegna hvers viðbótarlífárs sem hægt væri að bjarga með bólusetningunni vera 90.000 evrur þegar tekið var tillit til hjarðónæmis en 184.000 evrur þegar ekki var tekið tillit til þess. Ef óbeinn kostnaður var tekinn með í reikninginn dró bólusetningin bæði úr kostnaði og lengdi lífið. Samkvæmt viðmiðunarreglum hins opinbera í Noregi á einungis að taka upp inngrip þar sem kostnaður vegna hvers lífárs er lægri en 54.000 evrur. Samkvæmt niðurstöðum greiningarinnar var því ekki talið hagkvæmt út frá samfélagslegu sjónarhorni að bjóða upp á bólsetningu gegn pneumókkum sem fæli fjóra skammta af bóluefninu. Ef aftur á móti var miðað við að þrjú skammtar af bóluefninu veittu sömu vörn og fjórir og bæði var tekið tillit til óbeins kostnaðar og hjarðónæmis bentu niðurstöður til þess að bólusetningin væri hagkvæm (Wisløff, o.fl. 2006).

Þrátt fyrir þessar niðurstöður hafa sumar rannsóknir þó bent til þess að bólusetning sem felur í sér fjóra skammta af bóluefninu í stað þriggja geti einnig verið hagkvæm (Lebel, o.fl., 2003). Þá hefur einnig komið í ljós að hjarðónæmi getur skipt miklu máli hvað kostnaðarvirkni varðar (Lloyd, o.fl., 2008). Í breskri rannsókn kom í ljós að í fæðingarárgangi með 705.000 börnum myndu á 10 ára tímabili greinast 881.146 tilfelli af pneumókokkasýkingum og 149 andlát sem rekja mætti til penumókokka. Með bólusetningu var talið að hægt væri að koma í veg fyrir 54.384 af þessum sýkingum og 29 andlát. Kostnaður fyrir hvert viðbótarlífár sem hægt væri að bjarga með bólusetningunni var metið á 31.512 pund sem var talið vera nokkuð nálægt þeim mörkum þar sem bólusetningin var talin vera kostnaðarhagkvæm (McIntosh, 2003). Sömu höfundar gerðu síðar rannsókn til þess að meta möguleg áhrif bólusetningarinnar á hjarðónæmi. Í ljós kom að til 10 ára gæti bólusetningin komið í veg fyrir 1.792 tilfelli af ífarandi sýkingum og 1.141 andlát meðal fullorðinna. Þegar hjarðónæmi var tekið með í reikninginn var kostnaður vegna hvers viðbótarlífárs metinn á 4.360 pund. Samkvæmt þessum niðurstöðum virtist bólusetningin vera mjög hagkvæm (McIntosh, o.fl., 2005).

Ýmsar rannsóknir á kostnaðarvirkni sjögilds bóluefnis gegn pneumókokkum hafa einnig verið gerðar í Bandaríkjunum. Niðurstöður þeirra benda til að bólusetning meðal barna sé hagkvæm (Lieu, o.fl., 2000; Ray, Whitney, Fireman, Ciuryla og Black, 2006). Þótt tíðni pneumókokkasýkinga virðist vera svipuð á Íslandi og í Bandaríkjunum er ekki jafn auðvelt að yfirfæra kostnaðartölur frá Bandaríkjunum á Ísland eins og hægt er að gera með upplýsingar frá Norðurlöndum. Ástæðan fyrir því er sú að uppbygging heilbrigðiskerfisins í Bandaríkjunum er töluvert frábrugðin því sem tíðkast á Íslandi. Af þeim sökum verður ekki fjallað sérstaklega um niðurstöður þeirra rannsókna hér.

#### *2.4. Samantekt*

Ljóst er að pneumókokkasýkingar eru algengt vandamál í heiminum sem veldur áhyggjum vegnar aukningar á tíðni ónæmra og fjölónæmra stofna. Ein leið til þess að takast á við vandann er að bólusetja börn gegn algengustu hjúpgerðum bakteríunnar en niðurstöður margra rannsókna benda til þess að það sé hagkvæmt. Víða erlendis er þegar búið að taka upp bólusetningu gegn pneumókokkum meðal barna með góðum árangri. Þar sem pneumókokkasýkingar eru mjög algengar á Íslandi er full ástæða til þess að kanna kostnaðarvirkni slíkarar bólusetningu hér á landi.

### 3. Efniviður og aðferðir

Í þessum kafla verður rætt um aðferðarfræði greiningarinnar. Þar sem tilgangur verkefnisins er að skoða hvort bólusetning gegn pneumókokkum væri hagkvæm á Íslandi verður stuðst við kostnaðarvirknigreiningu. Sú aðferð þykir heppilegust þar sem vandásamt getur verið að meta allan ávinning íhlutunarinnar til fjár. Við mat á kostnaði og virkni verður gerður samanburður á tveimur kostum. Annars vegar ef bólusett er gegn pneumókokkum og hins vegar ef ekki er bólusett. Fyrst verður rætt um þær forsendur sem gefnar voru í tengslum við greininguna og síðan sett fram líkan mögulegra sjúkdómsferla miðað við algengustu pneumókokkasýkingar og afleiðingar þeirra. Útskýrt verður hvaða aðferð er beitt til þess komast að kostnaði vegna hvers viðbótarlífs og viðbótarlífárs sem hlýst af íhlutuninni. Greint verður frá bæði beinum og óbeinum kostnaði í tengslum við þá valkosti sem eru til skoðunar, auk núvirðisútreikningum. Greiningin er miðuð við árið 2008 og allur kostnaður reiknaður í samræmi við það. Þær upplýsingar sem fengust hér á landi komu meðal annars frá: Fjármálaráðuneytinu, Hagstofu Íslands, Heyrnar og talmeinstöð Íslands, Heyrnartækni, Landlæknisembættinu, Landspítala háskólasjúkrahúsi, Lyfjaverðskrá, Ríkisskattstjóra, Seðlabanka Íslands, Tryggingarstofnun ríkisins, VR ofl. (sjá nánar í heimildaskrá). Samantekt á meginatriðum greiningarinnar má sjá nánar í Töflu 1.

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| Rannsóknarspurning                | Væri kostnaðarhagkvæmt að taka upp bólusetningu gegn pneumókokkum meðal barna á Íslandi?  |
| Samanburður                       | Bólusetning með sjögildu bóluefni vs engin bólusetning  |
| Tegund af hagfræðilegri greiningu | Kostnaðarvirknigreining   |
| Mælikvarði á virkni íhlutunar     | Viðbótarlíf og viðbótarlífár  |
| Sjónarhorn                        | Samfélagslegt   |
| Verðlagsár                        | 2008  |
| Vernd bóluefnisins                | 4 ár  |
| Þekjun bólusetningar              | 95%   |
| Hópur sem fær bólusetningu        | Einn fæðingaárgangur á Íslandi  |
| Fjöldi skammta af bóluefni        | 3   |
| Virgni bóluefnisins               | Heilahimnubólga: 93,9% Blóðsýking: 93,9% Lungnabólga: 25,5%   |
| Afvöxtun                          | 3%  |
| Helstu forsendur                  | Umsýslukostnaður er áætlaður 0 kr. Gert er ráð fyrir "catch up" bólusetningu. Hjarðónæmi er tekið með í greininguna. Framleiðslutap foreldra vegna veikinda barna er skoðað. Ekki er tekið tillit til fækkunar á sýkingum af völdum ónæmra pneumókokka ef bólusetning er tekin upp. Ekki er tekið tillit til þess að með bólusetningunni gæti orðið aukning á sýklun og sýkingum af völdum hjúpgerða sem ekki er að finna í bóluefninu. |

**Tafla 1. Meginatriði greiningarinnar**

### 3.1. Forsendur

Í þessum kafla verður gerð grein fyrir forsendum greiningarinnar. Stuðst er við íslensk gögn eins og kostur er en í þeim tilvikum sem þau eru ekki fyrir hendi er leitað í erlendar heimildir. Þá er einkum um að ræða gögn frá Norðurlöndum og Bandaríkjunum. Ástæðan fyrir því er sú að Norðurlöndin eru svipuð Íslandi hvað samfélagsgerð varðar en tíðni sýkinga á Íslandi virðist aftur á móti vera svipuð því og er í Bandaríkjunum.

### 3.1.1. Bólusetningin

Í greiningunni er miðað við að öll börn fædd árið 2008 fái þrjá skammta af bóluefninu og að bólusetning fari fram í heilsugæslunni samhliða almennum barnabólusetningum við þriggja, fimm og 12 mánaða aldur. Þessi leið samræmist þeim leiðbeiningum sem bóluefnaframleiðandinn gefur en samkvæmt þeim er leyfilegt er að gefa sjögilda bóluefnið Prevenar samtímis öðrum barnabólusetningum. Í slíkum tilfellum ætti að gefa fyrsta skammt af bóluefninu eftir tveggja mánaða aldur og næsta skammt að minnsta kosti tveimur mánuðum seinna. Örvunarskammtur ætti svo að vera gefinn við 11 til 15 mánaða aldur (Wyeth, 2009b). Þessi leið hefur ýmsa kosti í för með sér umfram þá leið að gefa fjóra skammta af bóluefninu. Ekki þarf að breyta núverandi fyrirkomulagi barnabólusetniga á Íslandi svo tiltölulega auðvelt er að taka bólusetninguna upp. Kostnaður ríkisins ætti því að vera minni af tveimur ástæðum. Annars vegar þarf ekki að gera ráð fyrir neinum umsýslukostnaði vegna bólusetningarinnar þar sem bólusetningin er veitt samhliða annarri bólusetningu. Hins vegar kostar minna að kaupa þrjá skammta af bóluefni fyrir hvert barn í stað fjögurra. Á Norðurlöndunum hefur verið stuðst við þessa bólusetningaráætlun og þess vegna þótti viðeigandi að gera það einnig hér (Bergman, o.fl., 2008; Silfverdal, o.fl., 2009; Wisløff, o.fl. 2006).

#### **Þekjun og virkni bólusetningarinnar**

Samkvæmt upplýsingum úr ársskýrslu Landlæknisembættisins frá árinu 2008 er áætlað að þekjun frumbólusetningar gegn barnaveiki, stífkrampa, kikhósta, haemofilus influenzae af gerð b og lömunarveiki sé yfir 95% (Landlæknisembættið, 2009). Þar sem bólusetning gegn pneumókokkum er gefin á sama tíma er miðað við að þekjunin sé sú sama. Ekki er vitað hversu lengi bóluefnið veitir vernd gegn pneumókokkasýkingum og þess vegna er misjafnt eftir rannsóknum hvaða viðmið eru notuð. Ýmsar rannsóknir á Norðurlöndunum hafa miðað við að virkni bóluefnisins meðal bólusettra barna sé um fjögur ár (Bergman, o.fl., 2008; Wisløff, o.fl. 2006). Ákveðið var að gera það einnig í þessari greiningu. Til þess að meta áhrif bólusetningarinnar á fullorðna einstaklinga er hjarðónæmi metið. Gert er ráð fyrir því að hjarðónæmi vegna bólusetningar hjá einum árgangi vari í eitt ár. Það er í samræmi við það sem aðrar rannsóknir miða við (Bergman, o.fl., 2008; Wisløff, o.fl. 2006). Nánar verður rætt um hjarðónæmi síðar.

Hvað varðar virkni bólusetningarinnar gegn sýkingum af völdum þeirra hjúperða sem er að finna í bóluefninu er stuðst við niðurstöður erlendra rannsókna þar sem engin reynsla er komin af bóluefninu á Íslandi. Gert er ráð fyrir að virkni bóluefnisins gegn ífarandi sýkingum af völdum þeirra hjúperða sem er að finna í sjögilda bóluefninu sé 93,9%. Þessi tala er fengin úr niðurstöðum bandarískrar rannsóknar Black og féлага (2000) og er viðmið í ýmsum rannsóknum sem gerðar hafa verið á bóluefninu (sjá t.d. Bergman, o.fl., 2008; Wisløff, o.fl. 2006). Við mat á virkni bóluefnisins gegn lungnabólgu er stuðst við bandaríska rannsókn Hansen og féлага (2006) en samkvæmt niðurstöðum hennar er virkni bóluefnisins gegn lungnabólgu 25,5%. Að lokum er gert ráð fyrir því að virkni bóluefnisins almennt gegn miðeyrnabólgu sé 6%. Sú tala byggist á niðurstöðum finnskrar rannsóknar Eskola og féлага (2001) og hefur verið stuðst við í ýmsum öðrum rannsóknum. Gert er ráð fyrir að virkni bóluefnisins gegn hugsanlegum aukaverkunum heilahimnubólgu, blóðsýkinga, lungnabólgu og miðeyrnabólgu af völdum pneumókokka sé sú sama og gegn tilteknum sýkingum.

### **Flýtiáætlunar bólusetning**

Sumar rannsóknir á kostnaðarvirkni bólusetningar gegn pneumókokkum taka tillit til svokallaðrar flýtiáætlunar eða „catch up“ bólusetningar. Með því er átt við að ákveðinn hópur sem ekki tilheyrir þeim árgangi sem til stendur að bólusetja er einnig boðið upp á bólusetningu við innleiðingu bólusetningarinnar. Ákveðið var að taka tillit til slíkrar bólusetningar í greiningunni en slíkt hefur til dæmis verið gert í Kanada (Lebel, o.fl.,2003). Við mat á því með hvaða hætti „catch up“ bólusetning ætti að fara fram er stuðst við rannsókn Lebel og féлага (2003). Þar var miðað við að börn á aldrinum 7-11 mánaða fengu þrjá skammta af bóluefninu, börn á aldrinum 12-23 mánaða tvo skammta og börn eldri en 24 mánaða einn skammt. Í greiningunni er gert ráð fyrir því að börnum fram að fjögurra ára aldri sé boðið sé upp á „catch up“ bólusetningu. Upplýsingar um fjölda barna á tilteknum aldri fengust frá Hagstofu Íslands (2009 b). Miðað er við 95% þekjun eins og í almennu bólusetningunni. Gert er ráð fyrir því að foreldrar þurfi að koma sérstaklega með börnin sín í þessa bólusetningu og að sá tími sem tekur hjúkrunarfræðing að framkvæma verkið og ræða við foreldri og barn séu tíu mínútur. Kostnaður vegna vinnu hjúkrunarfræðingsins er reiknaður út frá dagvinnukaupi hjúkunarfræðinga en upplýsingar um það fengust hjá Hjúkrunarfélagi Íslands (2009). Við mat á framleiðslutapi foreldra er miðað við að



foreldrar séu að jafnaði einn og hálfan tíma frá vinnu vegna bólusetningarinnar. Til þess að meta framleiðslutapið er stuðst við meðallaunakostnað.

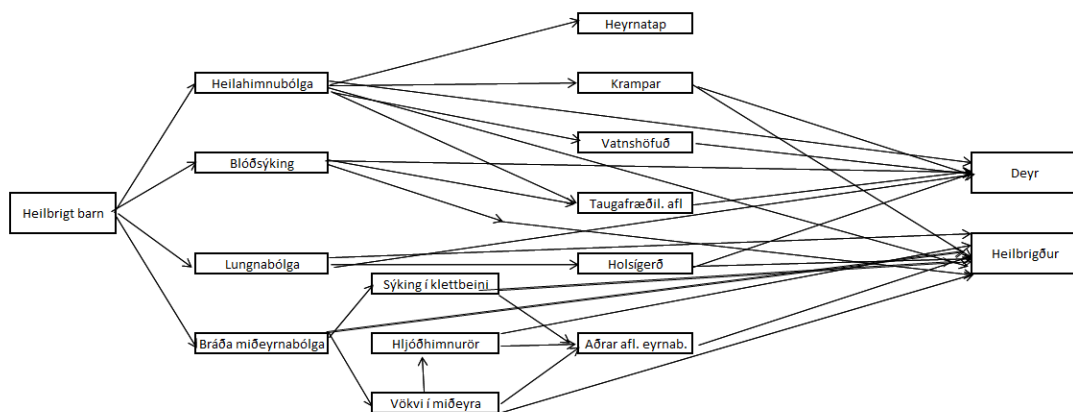
### **Hjarðónæmi**

Hjarðónæmi felur í sér fjölda sýkinga af völdum pneumókokka sem hægt er að koma í veg fyrir meðal einstaklinga sem eru óbólusettir. Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um hvert hjarðónæmi gæti hugsanlega verið hér á Íslandi er stuðst við niðurstöður bandarískrar rannsóknar Whitney og féлага (2003). Tekið hefur verið mið af þessum niðurstöðum í ýmsum öðrum kostnaðargreiningum við mat á hjarðónæmi vegna bólusetningar gegn pneumókokkum (Lloyd, o.fl., 2008; McIntosh o.fl., 2005; Wisløff, o.fl. 2006). Samkvæmt niðurstöðum Whitney og féлага (2003) lækkar tíðni ífarandi sýkinga af völdum þeirra hjúngerða sem var að finna í sjögilda bóluefninu um 32 % meðal einstaklinga á aldrinum 20-39 ára, 8% meðal einstaklinga á aldrinum 40-64 ára og um 18% meðal einstaklinga 65 ára og eldri. Þeir hópar sem eru til skoðunar í greiningunni hvað varðar hjarðónæmi er aldursbilið 15-45 ára, 45-65 ára og 65 ára og eldri. Þótt þessi aldur bil falli ekki nákvæmlega að þeim aldursbilum sem Whitney og félagar (2003) skoða er samt ákveðið að miða við þau þar sem margar kostnaðarvirknigreiningar á bólusetningu gegn pneumókokkum miða við þessar niðurstöður. Áhrif hjarðónæmis á eyrnabólgu meðal fullorðinna eru ekki skoðuð. Ástæðan fyrir því er sú að eyrnabólga er fyrst og fremst sjúkdómur meðal barna. Gert er ráð fyrir að hjarðónæmi komi fram á því ári sem fæðingarárangur er bólusettur og vari í eitt ár. Það er í samræmi við það sem rannsóknir í Svíþjóð og Noregi hafa miðað við (Bergman, o.fl., 2008; Wisløff, o.fl. 2006).

#### *3.1.2. Sjúkdómslíkan*

Á Mynd 1 má sjá líkan sem sett var upp til þess að átta sig betur á helstu pneumókokkasýkingum og afleiðingum þeirra. Þær sýkingar sem líkanið skoðar eru: heilahimnubólga, blóðsýking, lungnabólga og bráðamiðeyrnabólga. Eins og sjá má á líkaninu geta þessar sýkingar meðal annars haft í för með sér: vökva í miðeyra, sýkingu í klettbeini, hljóðhimnurörisetningu, aðrar afleiðingar eyrnabólgu, holsígerð, heyrnaskerðingu, krampa, vatnshöfuð og taugafræðilegar afleiðingar. Það fer svo eftir því um hvaða sýkingu er að ræða hvernig líklegt er að einstaklingi reiði af. Við mat á tíðni ífarandi sýkinga er stuðst við upplýsingar frá sýklafræðideild Landspítala háskólasjúkrahúss frá árunum 1998-2007 (Haraldur Briem, o.fl., 2009). Skoðað er hve

margir greindust að meðaltali á hverju ári á tímabilinu og þær tölur eru síðan yfirfærðar á árið 2008. Þessi leið er farin þar sem fæðingarárgangar hafa haldist svipað stórir undanfarin ár og nýgengi ífarandi sýkinga hefur haldist óbreytt. Í niðurstöðum frá sýklafræðideild Landspítala háskólasjúkrahúss frá árunum 1998-2007 (Haraldur Briem, o.fl., 2009) kemur fram hlutfall heilahimnubólgu og blóðsýkinga af völdum þeirra hjúperða sem er að finna í sjögilda bóluefninu. Í greiningunni er tíðni heilahimnubólgu og blóðsýkinga af völdum þeirra hjúperða sem er að finna í sjögildabóluefninu áætluð út frá þeim niðurstöðum. Við mat á tíðni lungabólgu er stuðst við upplýsingar frá Hag- og upplýsingasviði Landspítala háskólasjúkrahúss (2009c) en við mat á tíðni miðeyrnabólgu er stuðst við niðurstöður bandarískrar rannsóknar Ray o.fl. (2006). Reiknað er hverjar líkurnar eru á því að sýkjast og þær niðurstöður síðan yfirfærðar yfir á Ísland með tilliti til stærðar árgangsins sem verið er að skoða. Við mat á tíðni aukaverkana er talsvert stuðst við erlendar heimildir þar sem takmarkað er til af íslenskum upplýsingum.



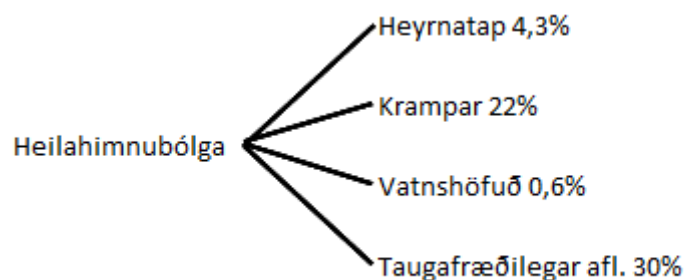
Mynd 1. Sjúkdómslíkan

### Tíðni heilahimnubólgu

Samkvæmt upplýsingum frá sýklafræðideild Landspítala háskólasjúkrahúss greindust 10 börn yngri en fimm ára með heilahimnubólgu af völdum pneumókokka á Íslandi á árunum 1998-2007 (Haraldur Briem, o.fl., 2009). Miðað við þessar upplýsingar má áætla að árlega greinist eitt barn með slíka sýkingu. Þegar skoðað er hversu margar af þessum sýkingum eru af völdum hjúperða sem er að finna í sjögilda bóluefninu kemur í ljós að þær eru 0,64 meðal barna fjögurra ára og yngri.

Á Mynd 2 má sjá hverjar líkurnar eru á því að einstaklingar með heilahimnubólgu hljóti afleiðingar vegna sýkingarinnar. Til þess að meta tíðni taugafræðilegra afleiðinga, heyrnataps, krampa og vatnshöfuðs af völdum heilahimnubólgu er stuðst við niðurstöður íslenskarar rannsóknar Ingu Maríu Jóhannsdóttir og fleiri (2002). Sú rannsókn sýndi að meðal barna á aldrinum eins mánaða til 16 ára sem greindust með heilahimnubólgu af völdum pneumókokka á árunum 1973-2000 komu langtímaafleiðingar heilahimnubólgu kæmu fram í þriðjung tilfella og krampar hjá 22%. Af þeim börnum sem heyrnarmælingar voru gerðar á kom í ljós að skyntaugaheyrnatap var afleiðing hjá 4,3% af þeim börnum sem voru með pneumókokkasýkingu. Hlutfall barna sem fékk vatnshöfuð í kjölfari heilahimnubólgu var um 0,6%. Ef miðað er við þessar niðurstöður má áætla að taugafræðilegar afleiðingar kæmu árlega fram hjá 0,19 börnum, skyntaugaheyrnatap hjá 0,043, krampar hjá 0,027 og vatnshöfuð hjá 0,0038 börnum fjögurra ára og yngri sem fá heilahimnubólgu af völdum pneumókokka.

Við mat á tíðni heilahimnubólgu meðal fullorðinna einstaklinga er einnig stuðst við upplýsingar frá sýklafræðideild Landspítala háskólasjúkrahúss (Haraldur Briem, o.fl., 2009). Miðað við þær má gera ráð fyrir að árlega greinast 0,6 einstaklingar á aldrinum 15-45 ára, 0,8 einstaklingar á aldrinum 45-65 ára og 0,7 einstaklingar eldri en 65 ára með heilahimnubólgu af völdum pneumókokka. Ef skoðað er hversu stórt hlutfall sýkinga er af völdum hjúpgerða sem er að finna í sjögilda bóluefninu má áætla að árlega greinast 0,24 einstaklingar á aldrinum 15-45 ára, 0,34 einstaklingar á aldrinum 45-65 ára og 0,33 einstaklingar eldri en 65 ára. Við mat á afleiðingum heilahimnubólgu meðal fullorðinna var stuðst við sömu líkindatölur og hjá börnum.



Mynd 2. Heilahimnubólga og tíðni hugsanlegra afleiðinga

## Tíðni blóðsýkinga

Við mat á tíðni blóðsýkinga af völdum pneumókokka er stuðst við upplýsingar frá sýklafræðideild Landspítala háskólasjúkrahúss um tíðni ífarandi pneumókokkasýkinga á Íslandi á árunum 1998-2007 (Haraldur Briem, o.fl., 2009). Samkvæmt þeim greindust 99 börn fjögurra ára og yngri með blóðsýkingu af völdum pneumókokka á tímabilinu. Miðað við það má gera ráð fyrir að árlega greinist 9,9 börn fjögurra ára og yngri með slíka sýkingu. Þegar skoðað er hversu margar af þessum sýkingum eru af völdum hjúngerða sem er að finna í sjögilda bóluefninu kemur í ljós að þær eru 6,9. Miðað er við þessa tölu í greiningunni.

Á Mynd 3 má sjá líkurnar á því að einstaklingur með blóðsýkingu hljóti taugafræðilegar afleiðingar vegna sýkingarinnar. Til þess að meta tíðni alvarlegra afleiðinga blóðsýkinga á taugakerfi er stuðst við bandaríska heimild (Miller, 2009). Þar kemur fram að 10% líkur eru á því að einstaklingur með blóðsýkingu af völdum pneumókokka hljóti alvarlegar afleiðingar á taugakerfi (Miller, 2009). Ef miðað er við þetta má áætla að á Íslandi hljóti 0,7 börn á hverju ári alvarlegar afleiðingar á taugakerfi sínu.

Við mat á tíðni blóðsýkinga meðal fullorðinna einstaklinga er einnig stuðst við upplýsingar frá sýklafræðideild Landspítala háskólasjúkrahúss (Haraldur Briem, o.fl., 2009). Miðað við þær má gera ráð fyrir að árlega greinist 7,6 einstaklingar á aldrinum 15-45 ára, 9,8 einstaklingar á aldrinum 45-65 ára og 17,4 einstaklingar eldri en 65 ára með blóðsýkingu af völdum pneumókokka. Ef skoðað er hversu stórt hlutfall af þessum sýkingum eru af völdum hjúngerða sem er að finna í sjögilda bóluefninu kemur í ljós að árlega greinast tæplega þrír einstaklingar á aldrinum 15-45 ára, 4,2 einstaklingar á aldrinum 45-65 ára og 8,3 einstaklingar eldri en 65 ára með blóðsýkingu af völdum þeirra hjúngerða sem er að finna í sjögilda bóluefninu. Miðað er við að sömu líkur séu á því að fullorðnir einstaklingar hljóti alvarlegar afleiðingar á taugakerfi. Þannig er árleg tíðni taugafræðilegra afleiðinga meðal fullorðinna einstaklinga: 0,3 á aldrinum 15-45 ára, 0,42 á aldrinum 45-65 ára og 0,83 meðal einstaklinga eldri en 65 ára.

**Mynd 3. Blóðsýking og tíðni hugsanlegra afleiðinga****Tíðni lungnabólgu**

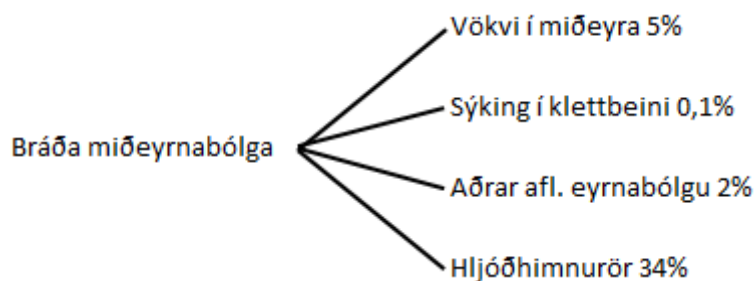
Ekki er ljóst hver tíðni lungnabólgu er af völdum pneumókokka á Íslandi eða hvaða hjúngerðir eru algengastar. Við mat á tíðni sýkinga var stuðst við upplýsingar frá Hag- og upplýsingasviði Landspítala háskólasjúkrahús (2009c) um tíðni innlanga vegna lungnabólgu árið 2008. Samkvæmt þeim upplýsingum var um að ræða 54 tilfelli meðal barna á aldrinum 0-4 ára, 24 tilfelli meðal einstaklinga á aldrinum 15-45 ára og 32 tilfelli meðal einstaklinga á aldrinum 45-65 ára. Meðal einstaklinga eldri en 65 ára voru tilfelli 79. Hvað varðar tíðni alvarlegra afleiðinga lungnabólgu eins og holsígerða er stuðst við niðurstöður Brandenburg og fleiri (2000). Samkvæmt þeim eru 1,9% líkur á því að einstaklingur sem sýkjast af lungnabólgu af völdum pneumókokka fái í kjölfarið holsígerð. Ef miðað er við þessar niðurstöður er tæplega eitt barn sem fær holsígerð vegna pneumókokka á hverju ári á Íslandi. Á Mynd 4 má sjá líkur á því að einstaklingur með lungnabólgu hljóti alvarlegar afleiðingar lungnabólgu.

**Mynd 4. Lungnabólga og tíðni hugsanlegra afleiðinga****Tíðni bráðamiðeyrnabólgu**

Miðeyrnabólga er mjög algeng meðal barna á Íslandi. Þar sem orsök sýkinga er sjaldan greind er ekki er ljóst hversu há tíðni sýkinga af völdum pneumókokka er. Af þeim sökum verður stuðst við bandarískar líkindatölur frá Ray, o.fl. (2006). Þær eru yfirfærðar yfir á Ísland með því að margfalda með fjölda barna á tilteknum aldri í árgangnum. Samkvæmt þeim útreikningum má búast við að 16.147 tilfelli af eyrnabólgu komi árlega upp meðal barna fjögurra ára og yngri.

Hvað varðar aukaverkanir bráðamiðeyrnabólgu er gert ráð fyrir að 5% fá vandamál vegna vökva í miðeyra (Sade, Russo, Fuchs og Cohen, 2002). Samkvæmt

Því er um að ræða 807 börn í greiningunni. Við mat á tíðni alvarlegra afleiðinga miðeyrnabólgu eins og sýkinga í klettbeini er stuðst við niðurstöður Önnu Freyju Finnbogadóttur og féлага (2007). Þar kemur fram að tíðnin sé 0,1% meðal þeirra sem fá miðeyrnabólgu. Samkvæmt því má gera ráð fyrir að árlega fái um 16 börn yngri en fimm ára sýkingu í klettbeini. Bráðamiðeyrnabólga getur haft afleiðingar í för með sér eins og rörísetningu. Í ljós hefur komið að 34 % íslenskra barna fá hljóðhimnurör einhvern tíman á fyrstu sex árum ævinnar (Arason, Sigurðsson, Kristinsson, Getz, og Guðmundsson, 2005). Við mat á því hversu mörg börn fá hljóðhimnurör á fyrstu fjórum árum ævinnar er stuðst til sömu prósentutölu. Samkvæmt því má áætla að um sé að ræða 7515 einstaklinga á þessu fjögurra ára tímabili. Þar sem ekki fengust upplýsingar um aldur barna við hljóðhimnurörísetningu er gert ráð fyrir jafnri dreifingu yfir aldursbilið 0-4 ára. Þannig er áætlað að fjöldi rörísetninga á ári sé 1879. Við mat á öðrum langtíma afleiðingum eyrnabólgu er stuðst við danska rannsókn Tos, Stangerup og Larsen (1987). Samkvæmt henni eru 2% líkur á því að börn hljóti aðrar langtíma afleiðingar vegna bráðrar miðeyrnabólgu. Miðað við þetta er um að ræða tæplega 323 börn á hverju ári á Íslandi. Á Mynd 5 má sjá líkur á því að barn hljóti afleiðingar vegna bráða miðeyrnabólgu.



Mynd 5. Miðeyrnabólga og tíðni hugsanlegra afleiðinga

### Dánartíðni vegna pneumókokkasýkinga

Samkvæmt skýrslu ráðgjafahóps heilbrigðisráðherra um bólusetningar og skimanir gegn smitsjúkdómum og krabbameinum (2009) látast árlega sex einstaklingar af völdum pneumókokka. Flestir þeirra eru rosknir en gera má ráð fyrir að tæplega eitt barn yngri en fimm ára látist á hverju ári af völdum pneumókokka. Stuðst er við þessar upplýsingar í greiningunni. Við mat á því hve stór hluti þessa sýkinga er af völdum hjúpgerða sem er að finna í sjögildabóluefninu er stuðst við upplýsingar um

tíðni ífarandi pneumókokkasýkinga frá Landspítala Háskólasjúkrahúsi á árunum 1998-2007 (Haraldur Briem, o.fl., 2009). Samkvæmt þeim voru um 75% þeirra einstaklinga sem létust af völdum pneumókokka sýktir hjúperðum sem er að finna í Prevenar bóluefninu. Ef miðað er við þessar upplýsingar deyja að meðaltali 4,5 einstaklingar vegna pneumókokkasýkinga af völdum hjúperða sem er að finna í sjögilda bóluefninu. Þar af eru tæplega 0,75 yngri en fimm ára.

### 3.2. Núvirðing

Í kostnaðarvirknigreiningum á forvarnarihlutunum er mikilvægt að taka núvirðingu með í reikninginn þar sem kostnaður vegna íhlutunar kemur oftast fram í upphafi en ávinningurinn ekki fyrr en seinna. Vegna áhrifa vaxta er fjármagn í dag almennt talið meira virði en sama upphæð í framtíðinni og þess vegna er ekki hægt að bera saman fjárhæðir sem falla til á ólíkum tímupunktum án þess að núvirða. Til þess að finna núvirði er kostnaður og ávinningur afvaxtaður. Í greiningunni er stuðst við 3% afvöxtunarstuðul eins og venja hefur skapast fyrir (Bergþórsson, Matthíasson, Guðnason og Briem, 2004; Gold, Siegel, Russel og Weinstein, 1996; Tinna Laufey Ásgeirsdóttir, Gyða Ásmundsdóttir, María Heimisdóttir, Erikur Jónsson og Runólfur Pálsson, 2009). Almennt þarf ekki að núvirða kostnað sem fellur til innan árs. Kostnaður vegna bólusetningarinnar kemur fram í upphafi og er því ekki núvirtur. Auk þess fellur kostnaður vegna hjarðáhrifa til á fyrsta ári eftir bólusetningu barns svo hann er heldur ekki núvirtur. Þá þarf heldur ekki að núvirða kostnað vegna sýkinga sem koma fram hjá börnum 1 árs og yngri þar sem sá kostnaður kemur einnig fram innan árs frá bólusetningunni. Annar kostnaður vegna pneumókokkasýkinga sem upp koma meðal barna á aldrinum 2, 3 og 4 ára er núvirtur í samræmi við þann tíma sem liðinn er frá bólusetningunni. Í greiningunni er gert ráð fyrir því að virkni bóluefnisins sé í fjögur ár. Áhrif bólusetningarinnar koma því fram snemma og vara stutt. (Ágúst Einarsson, 2005; Boardman, Greenberg, Vining og Weimer, 2006). Við núvirðingu er stuðst við eftirfarandi formúlu.

$$\text{núvirtur kostnaður} = \frac{\text{kostnaður sem fellur til í framtíð}}{(1 + \text{vaxtaþrósentu})^{\text{árafjöldi frá bólusetningar ári}}}$$

**Jafna 1. Núvirtur kostnaður**

### 3.3. Kostnaðarvirknihlutfallið ICER

Í greiningunni er mælikvarði á virkni íhlutunarinnar viðbótarlíf og viðbótarlífár sem hljóttast af bólusetningunni. Til þess að komast að því hver kostnaður er á hvert viðbótarlíf og viðbótarlífár er reiknað út svokallað stigvaxandi kostnaðarvirknihlutfall eða ICER hlutfall (e. incremental cost-effectiveness ratio). Það felur í sér samanburð á þeim valkostum sem verið er að skoða og sýnir hlutfallslegar breytingar á kostnaði og virkni vegna íhlutunar. Í þessu tilfelli eru valkostirnir að bólusetja gegn pneumókokkum eða að bólusetja ekki gegn pneumókokkum. Kostnaðarvirknihlutfallið er reiknað með því að deila viðbótarkostnaði vegna íhlutunar með virkni íhlutunarinnar sem í þessu tilfelli er viðbótarlíf og viðbótarlífár sem hljóttast af bólusetningunni (Folland, Goodman, og Stano, 2007). Viðbótarkostnaður vegna bólusetningar gegn pneumókokkum er mismunur á kostnaði vegna bólusetningar og þess að bólusetja ekki. Viðbótarlíf og viðbótarlífár eru reiknuð með því að finna mismun á virkni þess að bólusetja og á að bólusetja ekki.

Formúluna fyrir ICER hlutfall má setja fram með eftirfarandi jöfnu:

$$ICER = \frac{\text{Viðbótarkostnaður vegna bólusetningar gegn pneumókokkum}}{\text{Viðbótarlíf sem hlýst vegna bólusetningarinnar}}$$

**Jafna 2. ICER fyrir hvert viðbótarlíf**

$$ICER = \frac{\text{Viðbótarkostnaður vegna bólusetningar gegn pneumókokkum}}{\text{Viðbótarlífár sem hljóttast vegna bólusetningarinnar}}$$

**Jafna 3. ICER fyrir hvert viðbótarlífár**

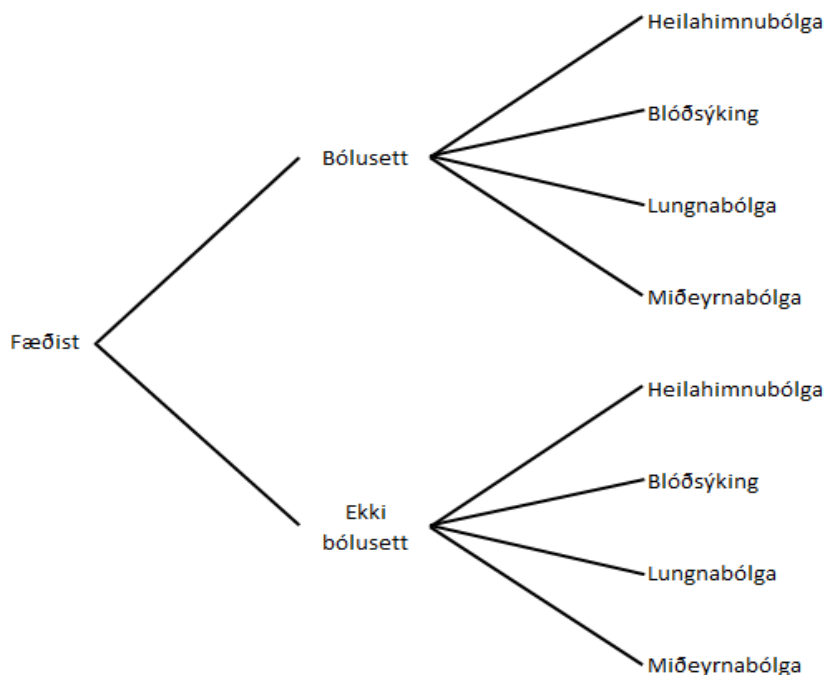
Eftir því sem ICER lækkar eykst kostnaðarvirkni og því hagkvæmari er kosturinn.

### 3.4. Kostnaðarþáttgreining

Í kostnaðarþáttgreiningunni er kostnaður vegna pneumókokkasýkinga skoðaður annars vegar ef börn eru bólusett og hins vegar ef ekki er bólusett (sjá Mynd 6). Bæði er tekinn til greina beinn og óbeinn kostnaður. Beinn kostnaður felur í sér kostnað vegna bólusetningarinnar og kostnað vegna meðferðar á pneumókokkasýkingum.



Óbeinn kostnaður er kostnaður vegna framleiðslutaps í tengslum við veikindi. Allar kostnaðartölur eru íslenskar og miðað er við verðlag ársins 2008. Þar sem greiningin er út frá samfélagslegu sjónarhorni eru kostnaðartölur ekki með virðisaukaskatti. Ástæðan fyrir því er sú að að virðisaukaskattur hefur ekki í för með sér aukinn kostnað fyrir samfélagið þar sem hann er greiddur af neytenda til hins opinbera og felur því einungis í sér tilfærslu fjármuna.



Mynd 6. Samanburður á bólusetningu og engri bólusetningu

### 3.4.1. Kostnaður ef bóluset

Sá kostnaður sem þarf að taka til greina ef bólusetning gegn pneumókokkum er tekin upp er kostnaður vegna bólusetningarinnar. Skoðað er hver kostnaður vegna sýkinga er eftir að búið er að taka tillit til þeirrar fækkunar sem verður á tilfellum í kjölfari bólusetningarinnar. Í greiningunni er einnig tekið tillit til framleiðslutaps vegna fjarveru foreldra frá vinnu vegna veikinda barna sinna auk hjarðónæmis.

## Bólusetningin

Samkvæmt upplýsingum úr Lyfjaverðskrá var heilðsöluverð fyrir einn skammt af sjögilda bóluefninu Prevenar 4.211 kr. í júlí 2008. Í kostnaðarvirknigreiningu á bólusetningu gegn leghálskrabbameini á Íslandi kemur fram að hið opinbera greiði að meðaltali 25% lægra verð fyrir bóluefni en ef miðað er við heilðsöluverð (Jakob Jóhannesson, 2008). Í þessari greiningu er ákveðið að styðjast við þær upplýsingar og gera þannig ráð fyrir að ef bólusetning gegn pneumókokkum yrði tekin upp myndi ríkið fá 25% afslátt af heilðsöluverði. Miðað við það myndi hver skammtur af bóluefninu kosta 3.158 kr. Þar sem hvert barn fær þrjá skammta af bóluefninu er kostnaður vegna bólusetningarinnar 9.475 kr á hvert barn. Ef miðað er við að öll börn fædd árið 2008 sem eru samtals 4.835 (Hagstofa Íslands, 2009c) fá bólusetninguna er heildarkostnaður vegna bólusetningar 45.810.416 kr. Þó þarf að taka tillit til þess að ekki myndu öll börn þiggja bólusetninguna Samkvæmt upplýsingum úr ársskýrslu Landlæknisembættisins frá árinu 2008 var áætlað að þekjun frumbólusetningar gegn barnaveiki, stífkrampa, kikhósta, hib og lömunarveiki sé um 95%. Þar sem bólusetning gegn pneumókokkum yrði gefin á sama tíma er gert ráð fyrir að þekjun vegna bólusetningar gegn pneumókokkum yrði sú sama. Samkvæmt því er gert ráð fyrir að 4.593 börn af 4.835 væru bóluset. Þegar búið er að taka þekjunina með í reikninginn yrði heildarkostnaður vegna bólusetningarinnar 43.519.895 kr. Þar sem bólusetningin fer fram samhliða annarri bólusetningu er ekki gert ráð fyrir neinum umsýslukostnaði í tengslum við bólusetninguna. Kostnaður vegna flýtiáætlunar í samræmi við þær forsendur sem gefnar voru í upphafi er 146.016.425 kr. Heildar kostnaður vegna bólusetningarinnar er því 189.536.320 kr.

### **Kostnaður vegna heilahimnubólgu**

Við mat á kostnaði vegna heilahimnubólgu er stuðst við DRG (e. Diagnostic Related Groups) verðskrá Landspítala háskólasjúkrahúss frá árinu 2008. Hægt var nálgast hana hjá Hag- og upplýsingasviði Landspítala háskólasjúkrahúss (2009a). Samkvæmt verðskránni er kostnaður vegna meðferðar við heilahimnubólgu af völdum bakteríu 1.096.616 kr. Þessi tala á bæði við um börn og fullorðna. Við mat á kostnaði vegna aukaverknana er einnig stuðst við DRG verðskrá Landspítala háskólasjúkrahúss frá árinu 2008 þegar um er að ræða krampa, vatnshöfuð og taugafærðilegar afleiðingar. Við mat á kostnaði vegna heyrnarskerðingarinnar er stuðst við upplýsingar frá Heyrnar- og talmeinstöð Íslands, Heyrnartækni og Tryggingastofnun þar sem þjónusta til heyrnarskertra fer fram utan sjúkrahúsa. Samkvæmt DRG verðskránni

fyrir árið 2008 er kostnaður vegna krampa meðal einstaklinga 17 ára og yngri 431.602 kr. en 295.971 kr. meðal einstaklinga 18 ára og eldri. Kostnaður vegna vatnshöfuðs er samkvæmt DRG verðskránni metinn á 594.044 kr. óháð aldri. Taugafraðilegar afleiðingar kosta 374.826 kr. óháð aldri. Við mat á kostnaði vegna heyrnarskerðingar er gert ráð fyrir því að einstaklingar þurfi að fá heyrnartæki á bæði eyru. Við mat á kostnaði meðal fullorðinna einstaklinga var leitað upplýsinga hjá Heyrnartækni (2009). Hjá því fyrirtæki er kostnaður vegna tveggja heyrnartækja 442.000 kr. Innifalið í verðinu er heyrnarmæling, smíði á heyrnartæki/hlustarstykki, endurkomur og fínstillingar. Í greiningunni er gert er ráð fyrir því að fullorðinn einstaklingur fari fyrst til háls, nef og eyrnalæknis áður en hann fer í heyrnarmælingu og fær heyrnartæki. Samkvæmt upplýsingum frá Tryggingastofnun (2009) er misjafnt eftir sérfræðingum hvert komugjaldið er. Þó voru til upplýsingar um að ósjúkratryggður einstaklingur hefði greitt 9.018 kr. fyrir komu til háls nef og eyrnalæknis. Ákveðið var að nota það viðmið í greiningunni. Kostnaður vegna mats á heyrnartapi og heyrnartæki er því 451.018 kr. fyrir einstaklinga 18 ára og eldri. Til þess að finna kostnað vegna heyrnarskerðingar meðal barna var leitað upplýsinga hjá Heyrnar- og talmeinstöðvar Íslands en miðstöðin þjónustar börn yngri en 18 ára á Íslandi. Samkvæmt upplýsingum frá þeim er gert ráð fyri að börn fari í tvær heyrnarmælingar áður en ákvörðun er tekin um heyrnartæki. Kostnaður fyrir hverja mælingu er um 6.000 kr. Kostnaður vegna heyrnartækis er metinn á 175.000 kr. og þar að auki þarf barn að fá hluststykki sem kostar 5.500 kr. Þá er kostnaður vegna ársnotkunar á rafhlöðum fyrir hvert tæki metinn á 5.000 kr. Samkvæmt þessu er heildarkostnaður vegna heyrnatækja fyrir eitt barn metinn á 383.000 kr. Misjafnt er hvernig eftirfylgni er háttað, hvort þörf er á fleiri hjálpartækjum og hversu oft einstaklingar þurfa að fá ný tæki. Þess vegna er ákveðið að skoða einungis þann kostnað sem fellur til þegar verið er að meta heyrnartap og kostnað vegna heyrnatækja í kjölfari þess.

### **Kostnaður vegna blóðsýkinga**

Samkvæmt upplýsingum úr DRG verðskrá Landspítala háskólasjúkrahúss frá árinu 2008 sem fengust hjá Hag- og upplýsingasviði Landspítala háskólasjúkrahúss (2009a) er kostnaður vegna blóðsýkinga 727.573 kr. fyrir börn 17 ára og yngri en 1.471.433 kr. meðal einstaklinga 18 ára og eldri. Meðferð vegna taugafraðilegra afleiðinga blóðsýkingar er samkvæmt verðskránni 374.826 kr. Miðað er við þessar tölur í greiningunni.

### **Kostnaður vegna lungnabólga**

Samkvæmt upplýsingum úr DRG verðskrá Landspítala Háskólasjúkrahúss frá árinu 2008 sem fengust hjá Hag- og upplýsingasviði Landspítala háskólasjúkrahúss (2009a) er kostnaður vegna lungnabólgu 356.427 krónur meðal barna 17 ára og yngri en 454.733 kr. meðal einstaklinga 18 ára og eldri. Kostnaður við meðferð vegna holsígerðar er metinn á 512.560 kr. meðal einstaklinga 17 ára og yngri en 744.395 kr. meðal einstaklinga 18 ára og eldri. Stuðst er við þessar tölur í greiningunni.

### **Kostnaður vegna bráðamiðeyrnabólgu**

Við mat á kostnaði vegna meðferðar við miðeyrnabólgu er bæði stuðst við DRG verðskrá Landspítala háskólasjúkrahúss frá árinu 2008 sem fengust hjá Hag- og upplýsingasviði Landspítala háskólasjúkrahúss (2009a) og upplýsingar frá Tryggingastofnun ríkisins. Þar sem bráðamiðeyrnabólga er yfirleitt ekki alvarlegur sjúkdómur er gert ráð fyrir að börn með slíka sýkingu fari til læknis á heilsugæslustöð. Þar sem komugjöld barna eru niðurgreidd er ákveðið að miða við það gjald sem ósjúkratryggðir þurfa að greiða en það er leið sem gjarnan er farin í greiningum sem þessari. Samkvæmt gjaldskrá Tryggingastofnunar ríkisins um heilbrigðisþjónustu þeirra sem hafa ekki sjúkratryggingu frá árinu 2008 var komugjald ósjúkratryggðra á heilsugæslustöð á dagvinnutíma 4.100 kr. Miðað er við þessa tölu í greiningunni. Samkvæmt Ray og félögum (2006) er miðað við að barn fari tvisvar til læknis ef um bráðamiðeyrnabólgu er að ræða. Ef um erfiðar sýkingar er að ræða eru komurnar þrjár. Miðað er við þetta í greiningunni. Samkvæmt þessu væri lækniskostnaður vegna bráðrar miðeyrnabólgu 8.200 kr. en 12.300 kr. ef barn er með viðvarnandi vökva í miðeyra í kjölfari bráðamiðeyrnabólgu. Misjafnt er hvort börn með bráðamiðeyrnabólgu eru sett á sýklalyfjameðferð. Ekki er talið nauðsynlegt að meðhöndla vægar eyrnabólgur með sýklalyfjum meðal barna yngri en tveggja ára þar sem flestar sýkingar ganga yfir af sjálfu sér. Áætlað er að um 80% bráðrar miðeyrnabólgu lagist af sjálfu sér (Vilhjálmur Ari Arason og Halldór Jónsson, 2007). Samkvæmt þessum niðurstöðum er þörf á sýklalyfjameðferð í 20% tilfella. Þar sem ekki er ljóst í hversu mörgum tilfellum börn sem greinast með bráðamiðeyrnabólgu eru sett á sýklalyf hér á landi er miðað við þessar niðurstöður við útreikninga á kostnaði vegna meðferðar. Það sýklalyf sem yfirleitt er gefið við bráðamiðeyrnabólgu er Amoxicillín (Landlæknisembættið, 2008b; Vilhjálmur Ari Arason og Halldór Jónsson, 2007). Til þess að meta kostnað vegna slíkrar meðferðar er stuðst við

kostnaðartölur frá Lyfjaverðskrá (2008). Samkvæmt þeim má áætla að kostnaður vegna sýklalyfjameðferðar með Amoxicillíni gegn bráðamiðeyrnabólgu nemi 2.641 kr. Þannig er heildarkostnaður vegna miðeyrnabólgu ef barn er sett á sýklalyf 10.841 kr. Hvað varðar kostnað vegna alvarlegra afleiðinga miðeyrnabólgu er kostnaður vegna sýkingar í klettbeini samkvæmt DRG verðskrá Landspítala háskólasjúkrahúss frá árinu 2008 399.534 kr. Við mat á kostnaði vegna hljóðhimmurörísetninga er stuðst við DRG verðskrá frá árinu 2008. Ef miðað er við aðgerðin fari fram í gegnum dag eða göngudeild er kostnaðurinn 25.057 kr. Hvað varðar langvarandi afleiðingar bráðamiðeyrnabólgu er miðað við að lækniheimsóknir séu fjórar þar sem það hefur verið viðmið í sumum rannsóknum. Sá kostnaður væri því 16.400 krónur.

### **Heildarkostnaður vegna sýkinga ef bóluset**

Ef miðað er við fyrrnefndar forsendur er árlegur kostnaður vegna pneumókokkasýkinga meðal barna á aldrinum 0-4 ár ef bólusetning er tekin upp 222.827.757 kr. Hann skiptist þannig niður að heildarkostnaður kostnaður vegna heilahimnubólgu er 54.233 kr., kostnaður vegna blóðsýkinga 388.465 kr. lungnabólgu 15.467.386 kr. og kostnaður vegna miðeyrnabólgu 206.967.673 kr. Sjá nánar Töflu 2.

| Beinn kostnaður                              | Kostn. á tilfalli | Fj. tilfella á ári | Kostnaður ef ekki bóluset | Virgni bóluefnis | Kostnaður ef bóluset (95% þekjun) | Sparnaður             |
|--|-------------------|--------------------|---------------------------|------------------|-----------------------------------|-----------------------|
| <b>Heilahimnubólga og afleiðingar hennar</b> |                   |                    |                           |                  |                                   |                       |
| Heilahimnubólga                              | 1.096.616 kr.     | 0,6395             | 701.286 kr.               | 0,939            | 44.917 kr.                        | 656.369 kr.           |
| Krampar                                      | 431.602 kr.       | 0,141              | 60.722 kr.                | 0,939            | 3.889 kr.                         | 56.833 kr.            |
| Vatnshöfuð (e. hydrocephalus)                | 594.044 kr.       | 0,004              | 2.279 kr.                 | 0,939            | 146 kr.                           | 2.133 kr.             |
| Taugafræðilegar afleiðingar                  | 374.826 kr.       | 0,192              | 71.910 kr.                | 0,939            | 4.606 kr.                         | 67.305 kr.            |
| Heyraskerðing                                | 383.000 kr.       | 0,027              | 10.532 kr.                | 0,939            | 675 kr.                           | 9.857 kr.             |
| <b>Blóðsýking og afleiðingar hennar</b>      |                   |                    |                           |                  |                                   |                       |
| Blóðsýking                                   | 727.573 kr.       | 6,9072             | 5.025.492 kr.             | 0,939            | 321.883 kr.                       | 4.703.609 kr.         |
| Taugafræðilegar afleiðingar                  | 374.826 kr.       | 0,691              | 258.900 kr.               | 0,939            | 16.583 kr.                        | 242.317 kr.           |
| <b>Lungnabólga</b>                           |                   |                    |                           |                  |                                   |                       |
| Lungnabólga                                  | 356.427 kr.       | 54,0               | 19.247.058 kr.            | 0,255            | 15.056.011 kr.                    | 4.191.047 kr.         |
| Holsígerð (e. empyema)                       | 512.560 kr.       | 1,026              | 525.887 kr.               | 0,255            | 411.375 kr.                       | 114.512 kr.           |
| <b>Bráðamiðeyrnabólga</b>                    |                   |                    |                           |                  |                                   |                       |
| Bráðamiðeyrnabólga                           | 8.200 kr.         | 16146,945          | 105.923.959 kr.           | 0,06             | 104.546.948 kr.                   | 1.377.011 kr.         |
| Bráðamiðeyrnabólga- lyfjameðferð             | 10.841 kr.        | 3229,389           | 35.009.806 kr.            | 0,06             | 34.554.679 kr.                    | 455.127 kr.           |
| Sýking í klettbeini (e. mastoiditis)         | 399.534 kr.       | 16,147             | 6.451.254 kr.             | 0,06             | 6.367.387 kr.                     | 83.866 kr.            |
| Vökvi í miðeyra                              | 12.300 kr.        | 807,347            | 9.930.371 kr.             | 0,06             | 9.801.276 kr.                     | 129.095 kr.           |
| Hljóðhimnurörísetningar á dag eða göng       | 25.057 kr.        | 1879,000           | 47.082.103 kr.            | 0,06             | 46.470.036 kr.                    | 612.067 kr.           |
| Langvarandi afleiðingar eyrnabólgu           | 16.400 kr.        | 322,939            | 5.296.198 kr.             | 0,06             | 5.227.347 kr.                     | 68.851 kr.            |
| <b>Heildarkostnaður</b>                      |                   |                    | <b>235.597.757 kr.</b>    |                  | <b>222.827.757 kr.</b>            | <b>12.770.000 kr.</b> |

Tafla 2. Samanburður á kostnaði vegna pneumókokkasýkinga meðal barna 0-4 ára. Bólusetning og engin bólusetning. Ónúvirt.

## Óbeinn kostnaður

Sá óbeini kostnaður sem tekið er tillit til í greiningunni er framleiðslutap foreldra barna á aldrinum 0-4 ára og hjarðónæmi. Þar sem greiningin er gerð út frá samfélagslegu sjónarhorni er framleiðslutap metið út frá meðallaunakostnaði atvinnurekenda. Heildarkostnaður atvinnurekandans sýnir greiðsluvilja hans vegna vinnuafslans og þannig framleiðni þess. Það framleiðslutap sem er til skoðunar í greiningunni er fjarvera foreldra frá vinnu vegna veikinda barna auk framleiðslutaps fullorðinna einstaklinga sem veikjast og eru af þeim sökum frá vinnu. Við mat á því hversu lengi einstaklingar eru að meðaltali fjarverandi vegna heilahimnubólgu, blóðsýkinga og lungnabólgu er stuðst við upplýsingar um meðallegutíma á Landspítala Háskólasjúkrahúsi frá árinu 2008 (Hag- og upplýsingasvið Landspítala háskólasjúkrahúss, 2009b). Samkvæmt þeim var meðallegutími vegna heilahimnubólgu 15,8 dagar, blóðsýkinga 13,6 dagar og lungnabólgu 10,3 dagar. Fjarvera foreldra frá vinnu vegna miðeyrnabólgu barns er álitid vera 1,2 dagar. Það er í samræmi við það sem miðað hefur verið í Svíþjóð (Bergmann, o.fl.,2008). Leiðrétt er fyrir veikindum um helgi sem nemur hlutfallinu 2/7. Þá kemur í ljós að fjarvera frá vinnu vegna heilahimnubólgu var 11,3 dagar, fyrir blóðsýkingu 9,7 dagar, fyrir lungnabólgu 7,4 dagar og vegna eyrnabólgu 0,9 dagar. Stuðst er við þessar tölur í greiningunni.

Til þess að reikna út meðallaunakostnað atvinnurekenda fyrir árið 2008 er stuðst við upplýsingar frá Hagstofu Íslands um meðaltekjur eftir aldri og kyni frá árinu 2007(d). Niðurstöðurnar eru umreiknaðar til ársins 2008 miðað við þá hækkun sem varð á launavísitölunni milli áranna 2007 til 2008. Launatengdum gjöldum er síðan bætt við og í því samhengi er stuðst við upplýsingar um launatengd gjöld sem er að finna á heimasíðu fjármálaráðuneytisins. Til þess að áætla vinnudaga í mánuði er miðað við þá skilgreiningu sem er að finna í Kjarasamningi milli VR og Samtaka atvinnulífsins frá árinu 2008. Þar kemur fram að vinnudagar í mánuði séu að meðaltali 21,67. Ef miðað er við fyrrnefndar forsendur er framleiðslutap vegna fjarveru foreldra barna á aldrinum 0-4 ára frá vinnu 233.026.865 kr. á ári ef bólusetning yrði tekin upp. Sjá nánar Töflu 3.

Hvað varðar hjarðónæmi ef bólusetningin yrði tekin upp myndi kostnaður vegna sýkinga meðal einstaklinga eldri en 15 ára vera 71.944.958 kr. Kostnaður vegna framleiðslutapsins sem myndi hljótast hjá þessum hóp væri 11.856.160 kr.

Heildarkostnaður vegna pneumókokkasýkinga meðal einstaklingum eldri en 15 ára væri því 83.801.118 kr. eins og sjá má í Töflu 3.

|   | <b>Ekki bólusett</b>   | <b>Bólusett</b>        | <b>Mism. ef bólusett</b> |
|---|------------------------|------------------------|--------------------------|
| <b>Beinn kostnaður</b>                                |                        |                        |                          |
| Bólusetning   | 0 kr.                  | 43.519.895 kr.         | 43.519.895 kr.           |
| "Catch up" bólusetning                                | 0 kr.                  | 146.016.425 kr.        | 146.016.425 kr.          |
| <u>Heilahimnubólga og hugsanlegar afleiðingar:</u>    |                        |                        |                          |
| Heilahimnubólga                                       | 701.286 kr.            | 44.917 kr.             | -656.369 kr.             |
| Krampar   | 60.722 kr.             | 3.889 kr.              | -56.833 kr.              |
| Vatnshöfuð (e. hydrocephalus)                         | 2.279 kr.              | 146 kr.                | -2.133 kr.               |
| Taugafræðilegar afleiðingar                           | 71.910 kr.             | 4.606 kr.              | -67.304 kr.              |
| Heyrnaskerðing  | 10.532 kr.             | 675 kr.                | -9.857 kr.               |
| <u>Blóðsýking og hugsanlegar afleiðingar:</u>         |                        |                        |                          |
| Blóðsýking  | 5.025.492 kr.          | 321.883 kr.            | -4.703.609 kr.           |
| Taugafræðilegar afleiðingar                           | 258.900 kr.            | 16.583 kr.             | -242.317 kr.             |
| <u>Lungnabólga og hugsanlegar afleiðingar:</u>        |                        |                        |                          |
| Lungnabólga   | 19.247.058 kr.         | 15.056.011 kr.         | -4.191.047 kr.           |
| Holsígerð (e. empyema)                                | 525.887 kr.            | 411.375 kr.            | -114.512 kr.             |
| <u>Bráðamiðeyrnabólga og hugsanlegar afleiðingar:</u> |                        |                        |                          |
| Bráðamiðeyrnabólga                                    | 105.923.959 kr.        | 104.546.948 kr.        | -1.377.011 kr.           |
| Bráðamiðeyrnabólga- lyfjameðferð                      | 35.009.806 kr.         | 34.554.679 kr.         | -455.127 kr.             |
| Sýking í klettbeini (e. mastoiditis)                  | 6.451.254 kr.          | 6.367.387 kr.          | -83.867 kr.              |
| Vökvi í miðeyra                                       | 9.930.371 kr.          | 9.801.276 kr.          | -129.095 kr.             |
| Hljóðhimnurörisetningar á dag- eða göngudeild         | 47.082.103 kr.         | 46.470.036 kr.         | -612.067 kr.             |
| Langvarandi afleiðingar eyrnabólgu                    | 5.296.198 kr.          | 5.227.347 kr.          | -68.851 kr.              |
| <b>Óbeinn kostnaður</b>                               |                        |                        |                          |
| Framleiðslutap foreldra                               | 238.628.971 kr.        | 233.026.865 kr.        | -5.602.106 kr.           |
| Hjarðónæmi  | 102.179.552 kr.        | 83.801.118 kr.         | -18.378.434 kr.          |
| <b>Heildarkostnaður</b>                               | <b>576.406.280 kr.</b> | <b>729.192.061 kr.</b> | <b>152.785.781 kr.</b>   |
| <b>Heildarkostnaður núvirtur</b>                      | <b>565.026.552 kr.</b> | <b>718.146.252 kr.</b> | <b>153.119.700 kr.</b>   |

**Tafla 3. Samfélagslegur kostnaður vegna pneumókokka. Samanburður á bólusetningu og ekki bólusetningu**

### 3.4.2. Kostnaður ef ekki er bólusett

Ef börn eru ekki bólusett gegn pneumókokkum þarf að taka til greina kostnað vegna sýkinga af völdum pneumókokka. Þær sýkingar sem um er að ræða eru: heilahimnubólga, blóðsýking, lungnabólga og bráðamiðeyrnabólga. Einnig er tekið tillit til kostnaðar vegna hugsanlegra afleiðinga þessara sýkinga. Þetta er gert með sama hætti og við mat á kostnaði ef börn eru bólusett. Eini munurinn er að tíðni sýkinga er ekki sú sama eins og sjá má í Töflu 2. Samkvæmt gefnum forsendum er kostnaður vegna pneumókokkasýkinga meðal barna á aldrinum 0-4 ára ef ekki er bólusett 235.597.757 kr. Þessi kostnaður skiptist niður með þeim hætti að kostnaður vegna heilahimnubólgu er 846.730 kr., kostnaður vegna blóðsýkinga er 5.284.392 kr.,



kostnaður vegna lungnabólgu er 19.772.945 kr. og kostnaður vegna miðeyrnabólgu er 209.693.691 kr. Ef litið er til þess óbeins kostnaðar sem fellur til ef ekki er bólusett reiknast framleiðslutap foreldra vegna fjarveru frá vinnu 238.628.971 kr. Kostnaður vegna sýkinga meðal einstaklinga eldri en fimmtán ára er 87.849.536 kr og framleiðslutap vegna veikinda 14.330.016 kr. Samtals er kostnaður vegna pneumókokkasýkinga meðal eistaklinga eldri en 15 ára því 102.179.552 kr. Sjá nánar Töflu 3.

#### 4. Niðurstöður

Í þessum kafla verður rætt um niðurstöður verkefnisins. Fyrst verður gert grein fyrir niðurstöðum kostnaðargreiningarinnar þar sem tíðni sýkinga og og kostnaður vegna þeirra er skoðaður bæði ef bólusett er og ef ekki er bólusett. Hjarðónæmi og framleiðslutap er tekið með í reikninginn auk þess sem kostnaðartölur eru núvirtar. Að því loknu verður umfjöllun um niðurstöður virknigreiningarinnar til þess að átta sig á því hversu mörgum viðbótarlífum og viðbótarlífárum unnt væri að bjarga með bólusetningunni. Niðurstöður kostnaðarvirknigreiningarinnar verða síðan kynntar og að lokum gerð næmisgreining til þess að átta sig á því hvort breytingar á grunnforsendum hafa á niðurstöður greiningarinnar.

##### *4.1. Kostnaðargreining*

Eins og sjá má í Töflu 4 er árleg tíðni pneumókokkasýkinga meðal barna á aldrinum 0-4 ára tæplega 16.209 ef ekki er bólusett. Ef bólusetning er aftur á móti tekin upp fækkar tilfellum í um 15.268. Með bólusetningunni er því hægt að koma í veg fyrir rúmlega 940 tilfelli af sýkingum. Flest þessara tilfella eru af völdum bráðamiðeyrnabólgu en hlutfallslega lækkar tíðni ífarandi sýkinga mest. Ef litið er á tíðni sýkinga meðal einstaklinga 15 ára og eldri (sjá nánar Töflu 5) er tíðnin fyrir bólusetningu um 172. Ef bólusetning meðal barna er tekin upp og hjarðónæmi er tekið með í myndina væri hægt að koma í veg fyrir um 31 tilfelli af sýkingum. Í Töflu 6 má sjá samanburð á kostnaði vegna pneumókokkasýkinga ef bólusett er og ef ekki er bólusett. Samkvæmt niðurstöðum greiningarinnar er árlegur kostnaður samfélagsins vegna pneumókokkasýkinga 576.406.280 kr. ef ekki er bólusett en 729.192.061 kr. ef bólusetningin er tekin upp. Samkvæmt þessum niðurstöðum er umframkostnaður ef

bólusetningin er tekin upp 152.785.781 kr. Í Töflu 7 er búið er að taka tillit til þeirra kostnaðarliða sem þarf að núvirða. Samkvæmt þeim niðurstöðum er kostnaður 565.026.552 kr. á núvirði ef ekki er bóluset en 718.146.252 kr. á núvirði ef börn eru bólusett. Niðurstaða kostnaðargreiningarinnar miðað við þær forsendur sem gefnar voru í upphafi er því sú að bólusetning gegn pneumókokkum myndi hafa í för með sér viðbótarkostnað fyrir samfélagið upp á 153.119.700 kr. á núvirði.

| Börn 0-4 ára      | Ekki bólusett     | Bólusett          | Hindruð tilfelli |
|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| Heilahimnubólga   | 0,6400            | 0,0691            | 0,5709           |
| Blóðsýking        | 6,9000            | 0,7449            | 6,1551           |
| Lungnabólga       | 54,0000           | 40,9185           | 13,0815          |
| Bráðmiðeyrnabólga | 16147,0000        | 15226,6210        | 920,3790         |
| <b>Samtals</b>    | <b>16208,5400</b> | <b>15268,3534</b> | <b>940,1866</b>  |

Tafla 4. Fjöldi árlegra sýkinga fyrir og eftir bólusetningu meðal barna 0-4 ára

| Einstaklingar 15 ára og eldri | Ekki bólusett | Bólusett      | Hindruð tilfelli |
|-------------------------------|---------------|---------------|------------------|
| Heilahimnubólga               | 2,10          | 1,718         | 0,382            |
| Blóðsýking                    | 34,80         | 28,452        | 6,348            |
| Lungnabólga                   | 135,00        | 110,54        | 24,46            |
| <b>Samtals</b>                | <b>171,90</b> | <b>140,71</b> | <b>31,19</b>     |

Tafla 5. Óbein áhrif bólusetningar. Fjöldi sýkinga meðal einstaklinga 15 ára og eldri fyrir og eftir bólusetningu að teknu tilliti til hjarðónæmis

| Samanburður á kostnaði                                     | Ekki bólusett          | Bólusett               | Mismunur                |
|--|------------------------|------------------------|-------------------------|
| <b>Kostnaður vegna barna 0-4 ára</b>                       |                        |                        |                         |
| Kostnaður vegna bóluefnis                                  | 0 kr.                  | 43.519.895 kr.         | -43.519.895 kr.         |
| Kostnaður vegna "catch up" bólusetningar                   | 0 kr.                  | 146.016.425 kr.        | -146.016.425 kr.        |
| Kostnaður vegna pneumókokkasýkinga barna 0-4 ára           | 235.597.757 kr.        | 222.827.757 kr.        | 12.770.000 kr.          |
| Framleiðslutap foreldra barna 0-4 ára                      | 238.628.971 kr.        | 233.026.865 kr.        | 5.602.106 kr.           |
| <b>Hjarðónæmi</b>  |                        |                        |                         |
| Kostnaður vegna pneumókokkasýkinga meðal 15 ára og eldri   | 87.849.536 kr.         | 71.944.958 kr.         | 15.904.578 kr.          |
| Framleiðslutap vegna veikinda einstaklinga eldri en 15 ára | 14.330.016 kr.         | 11.856.160 kr.         | 2.473.856 kr.           |
| <b>Heildarkostnaður</b>                                    | <b>576.406.280 kr.</b> | <b>729.192.061 kr.</b> | <b>-152.785.781 kr.</b> |

Tafla 6. Samanburður á kostnaði ef bólusett er og ef ekki er bólusett

| Samanburður á kostnaði ef bólusett er og ef ekki er bólusett | Ekki bólusett   | Bólusett        | Mismunur         |
|--|-----------------|-----------------|------------------|
| Kostnaðarliðir ónúvirtir                                     | 576.406.280 kr. | 729.192.061 kr. | -152.785.781 kr. |
| Kostnaðarliðir núvirtir                                      | 565.026.552 kr. | 718.146.252 kr. | -153.119.700 kr. |

Tafla 7. Samanburður á núvirtum kostnaði ef bólusett er og ef ekki er bólusett

#### 4.2. Virknigreining

Í virknigreiningunni er skoðað hveru mörgum viðbótarlífum og viðbótarlífárum er hægt að bjarga með bólusetningunni. Eins og áður hefur komið fram deyjja að meðaltali 4,5 einstaklingar á hverju ári á Íslandi vegna ífarandi pneumókokkasýkinga

af völdum þeirra hjúperða sem er að finna í sjögilda bóluefninu. Í um það bil 3,75 tilfella er um að ræða roskna eintaklinga en í tæplega 0,75 tilfella er um að ræða börn yngri en fimm ára (Haraldur Briem, o.fl., 2009). Við mat á kostnaði á hvert viðbótarlíf og viðbótarlífár er áhersla lögð á það að skoða bein áhrif bólusetningarinnar. Þá er átt við hversu mörgum lífum og lífárum meðal barna aldrinum 0-4 ára bólusetningin getur bjargað. Út frá upplýsingum um tíðni ífarandi pneumókokkasýkinga eftir aldri er miðað við að börn sem látast úr þessum sýkingum séu að meðaltali eins árs. Til þess að meta hversu mörgum lífárum er hægt að bjarga með því koma í veg fyrir það að eins árs barn deyji af völdum pneumókokkasýkingar er stuðst við upplýsingar um meðal ævilengd á Íslandi árið 2008 frá Hagstofu Íslands (e). Samkvæmt þeim er ólifuð meðalævi við eins árs aldur 80,45 ár. Samkvæmt þessum upplýsingum væri því hægt að bjarga 80,45 lífárum fyrir hvert andlát sem hægt væri að koma í veg fyrir meðal eins árs barna af völdum pneumókokka. Eftir að bæði er búið er að taka tillit til virkni bóluefnisins gegn ífarandi sýkingum af völdum þeirra hjúperða sem er að finna í sjögilda bóluefninu auk 95% þekjunar væri hægt að koma í veg fyrir 0,669 af þeim 0,75 andlátum sem árlega eiga sér stað vegna pneumókokka og bjarga 53,82 lífárum. Eftir að búið er að núvirða kemur í ljós að fjöldi lífára sem árlega bjargast með bólusetningunni eru 21,11. Þessar tölur eru lagðar til grundvallar við útreikninga í kostnaðarvirknigreiningunni.

#### *4.3. Kostnaðarvirknigreining*

Í kostnaðarvirknigreiningunni er reiknað út ICER hlutfall fyrir hvert viðbótarlíf og viðbótarlífár. Til þess er stuðst við niðurstöður kostnaðargreiningarinnar um viðbótarkostnað vegna bólusetningarinnar og niðurstöður virknigreiningarinnar um fjölda lífa og lífára sem bólusetningin gæti árlega bjargað meðal barna á aldrinum 0-4 ára. Miðað við þær upplýsingar er ICER hlutfall fyrir hvert viðbótarlíf:

$$ICER = \frac{153.119.700}{0,669} = 228.878.476 \text{ kr.}$$

**Jafna 4. Niðurstöður útreikninga. ICER fyrir hvert viðbótarlíf.**

ICER hlutfall fyrir hvert viðbótarlífár reiknast:

$$ICER = \frac{153.119.700}{21,11} = 7.253.420 \text{ kr.}$$

**Jafna 5. Niðurstöður útreikninga. ICER fyrir hvert viðbótarlífár**

Samkvæmt niðurstöðum kostnaðarvirknigreiningarinnar er kostnaður vegna hvers viðbótarlífs sem hægt er að bjarga með bólusetningunni 228.878.476 kr og 7.253.420 kr. vegna hvers viðbótarlífsárs. Til þess að átta sig á því hvaða áhrif forsendur greiningarinnar hafa á niðurstöðuna er nauðsynlegt að gera næmisgreiningu.

*4.4. Næmisgreining*

Næmisgreining er aðferð sem notuð er til þess að ganga úr skugga um það hvaða áhrif breytingar á tilteknum forsendum hafa á niðurstöður greiningarinnar. Í þessu tilfelli þótti viðeigandi að gera næmisgreiningu á eftirfarandi þáttum:

1. Verð á bóluefni
2. Fjöldi skammta af bóluefni
3. Afsláttur af bóluefni
4. Hjarðónæmi
5. Framleiðslutap foreldra
6. „Catch up“ bólusetning

Samantekt á niðurstöðum næmisgreiningarinnar má sjá í Töflu 8.

| Næmisgreining                                 | Umfram kostnaður | ICER á hvert líf | ICER á hvert lífár |
|---|------------------|------------------|--------------------|
| Grunnforsendur                                | 153.119.700 kr.  | 228.878.476 kr.  | 7.253.420 kr.      |
| 1. Verð á bóluefni miðað við árið 2009        | 317.395.023 kr.  | 474.432.022 kr.  | 15.035.292 kr.     |
| 2. Fjórir skammtar af bóluefni í stað þriggja | 167.626.332 kr.  | 250.562.529 kr.  | 7.940.613 kr.      |
| 3. Enginn afsláttur gefinn af bóluefni        | 195.136.426 kr.  | 291.683.746 kr.  | 9.243.791 kr.      |
| 4. Hjarðónæmi ekki meðtalið                   | 171.498.134 kr.  | 256.349.976 kr.  | 8.124.023 kr.      |
| 5. Framleiðslutap foreldra ekki meðtalið      | 153.900.400 kr.  | 230.045.441 kr.  | 7.290.403 kr.      |
| 6. Ekki boðið upp á "catch up" bólusetningu   | 7.103.275 kr.    | 10.617.750 kr.   | 336.489 kr.        |

**Tafla 8. Niðurstöður næmisgreiningar.**

Þar sem miklar breytingar hafa verið á fjámálakerfinu í kjölfari bankahrunsins haustið 2008 er mikilvægt að skoða hvaða áhrif gengisbreytingar hafa á verð bóluefnisins og hvort niðurstöður um kostnaðarvirkni breytast ef verð á bóluefninu breytist.

Samkvæmt upplýsingum úr Lyfjaverðskrá var heildsöluverð á einum skammti af sjögilda bóluefninu Prevenar 9.699 kr. í júlí árið 2009. Það er töluvert herra en í júlí árið 2008 þegar verðið var 4.211 kr. Í Töflu 8 má sjá hvernig niðurstöður greiningarinnar breytast ef verð á bóluefninu væri miðað við árið 2009. Þar sést að kostnaðarvirknihlutfallið á hvert líf og lífár hækkar ef verð á bóluefninu hækkar.

Misjafnt er eftir löndum hversu marga skammta af bóluefninu börn fá. Á Norðurlöndunum hefur tíðkast að gefa þrjá skammta af bóluefninu þar sem rannsóknir hafa sýnt að mótefnamyndun er fullnægjandi eftir þrjá skammta. Í Bandaríkjunum hafa þó verið gefnir fjórir skammtar. Ákveðið var að skoða með næmisgreiningu hvaða áhrif það myndi hafa á niðurstöður greiningarinnar ef gefnir yrðu fjórir skammtar af bóluefninu í stað þriggja. Ekki var gert ráð fyrir að neinar breytingar yrðu á fjölda skammta af bóluefni í „catch up“ bólusetningunni. Eins og sjá má á niðurstöðum í Töflu 8 hækkar kostnaðarvirknihlutfallið á hvert líf og lífár ef gefnir eru fleiri skammtar af bóluefninu.

Íslenska ríkinu er almennt veittur 25% afsláttur af heildsöluverði bóluefnis þegar verið er að kaupa mikið magn. Til þess að meta hvort þessi afsláttur skiptir máli fyrir niðurstöður greiningarinnar er skoðað hver niðurstaðan yrði ef enginn afsláttur væri gefinn. Niðurstöður má sjá í Töflu 8. Þar sést að kostnaðarvirknihlutfall á hvert líf og lífár hækkar ef enginn afsláttur er gefinn.

Mismunandi er eftir rannsóknum hvort tekið sé tillit til hjarðónæmis þegar verið er að meta kostnaðarvirgni bólusetningar gegn pneumókokkum. Í næmisgreiningunni var ákveðið að skoða hvort niðurstaðan myndi breytast ef ekki væri tekið tillit til hjarðónæmis. Eins og sjá má á niðurstöðum í Töflu 8 hækkar kostnaðarvirknihlutfallið á hvert líf og lífár ef hjarðónæmi er ekki tekið með í reikninginn.

Veikindi barna hafa í för með sér framleiðslutap fyrir samfélagið vegna fjarveru foreldra frá vinnu. Til þess að meta hvaða áhrif framleiðslutap foreldra hefur á niðurstöður greiningarinnar er skoðað hver niðurstaða greiningarinnar yrði ef ekki væri tekið tillit til framleiðslutaps. Niðurstöður má sjá í Töflu 8. Þar sést að kostnaðarvirknihlutfallið fyrir hvert líf og lífár hækkar mjög lítið ef framleiðslutapið er ekki meðtalið.

Ákveðið var að skoða hvaða áhrif það hefði á niðurstöður greiningarinnar ef „catch up“ bólusetning væri ekki tekin með í reikninginn. Niðurstaðan gefur hugmynd um hagkvæmni bólusetningarinnar í framtíðinni þegar ekki lengur er verið að bjóða

upp á „catch up“. Eins og sjá má í Töflu 8 lækkar kostnaðarvirkni hlutfallið á hvert líf og lífár mjög mikið ef ekki er tekið tillit til „catch up“ bólusetningar.

Í mörgum kostnaðarvirknigreiningum er einnig gerð næmisgreining á mismunandi afvöxtunarstuðlum. Þar sem ávinningur bólusetningar gegn pneumókökkum kemur snemma fram og varir stutt var ekki talin þörf á því að gera það í þessu tilfalli, enda ljóst af útreikningum með og án núvirðingar að niðurstöður eru ekki næmar fyrir núvirðisreikningum.

## 5. Umræður

Bólusetning gegn pneumókokkum er forvarnaríhlutun sem hefur verið tekin upp víða erlendis. Til þess að meta hvort slík bólusetning myndi hugsanlega vera hagkvæm á Íslandi var gerð kostnaðarvirknigreing út frá samfélagslegu sjónarhorni þar sem árangur var metinn út frá kostnaði á hvert viðbótarlíf og viðbótarlífár. Leitast var við að miða við íslenskar aðstæður en í þeim tilvikum sem íslenskar upplýsingar voru ekki fyrir hendi var stuðst við heimildir frá Norðurlöndum og Bandaríkjunum. Í greiningunni var ákveðið var að skoða algengustu sýkingar af völdum pneumókokka og kostnað vegna þeirra. Tekið var tillit til hjarðónæmis og framleiðslutaps foreldra barna sem veikjast. Auk þess var gert ráð fyrir að boðið væri upp á „catch up“ bólusetningu.

Samkvæmt niðurstöðum kostnaðarvirknigreiningarinnar er kostnaður vegna hvers viðbótarlífs sem hægt væri að bjarga með bólusetningunni 228.878.476 kr. og 7.253.420 kr. fyrir hvert viðbótarlífár. Þar sem ekki er til skilgreining á því hvað telst ásættanleg kostnaðarvirkni verður að styðjast við niðurstöður annarra rannsókna til þess að átta sig á því hvað þessar niðurstöður þýða. Í heilbrigðisáætlun til ársins 2010 kemur fram að verðmæti tölfræðilegs lífs er metið á um 280 milljónir króna á verðlagi ársins 1995 (Heilbrigðis- og tryggingamálaráðuneytið, 2001). Ef þessi tala er framreiknuð til ársins 2008 út frá vísitölu neysluverðs væri verðmæti tölfræðilegs lífs um 497.379.056 kr. Samkvæmt þessu viðmiði væri bólusetning gegn pneumókokkum hagkvæm þar sem kostnaður vegna hvers lífs sem tekst að bjarga með bólusetningunni er metinn á 228.878.467 kr. Samanburður við niðurstöður erlendra kostnaðarvirknigreininga á bólusetningu gegn pneumókokkum getur einnig verið gagnlegur. Til þess að umreikna erlenda gjaldmiðla yfir í íslenskar krónur er stuðst við viðmiðunargengi Seðlabanka Íslands frá því í júlí 2008. Í Noregi hefur kostnaðarvirkni bólusetningarinnar verið metin út frá kostnaði á hvert viðbótarlífár að teknu tilliti til hjarðónæmis. Niðurstöður sýndu að kostnaður á hvert viðbótarlífár var 90.000 evrur sem samsvarar 11.309.400 kr. miðað við miðgengi Seðlabanka Íslands árið 2008. Af þessum niðurstöðum drógu höfundar þá ályktun að bólusetning gegn pneumókokkum væri mögulega hagkvæm (Wisløff, o.fl. 2006). Í annarri rannsókn sem gerð var í Þýskalandi voru niðurstöður svipaðar en þar kom í ljós að kostnaður vegna hvers viðbótarlífs sem hægt væri að bjarga með bólusetningunni væru 100.636 evrur (Lloyd, o.fl., 2008). Það samsvarar 12.645.920 kr. ef miðað er við

miðgengi Seðlabanka Íslands árið 2008. Með erlendar rannsóknir til viðmiðunar er niðurstaða greiningarinnar sú að bólusetning gegn pneumókokkum virðist vera hagkvæm út frá þeim forsendum sem gefnar voru í upphafi. Þó er nauðsynlegt að gera næmisgreiningu til þess að átta sig á því hvort ákveðnar forsendur hafa afgerandi áhrif á niðurstöður greiningarinnar

Niðurstöður næmisgreiningarinnar sýna að breytingar á verði bóluefnis milli árana 2008 og 2009 er þáttur sem hefur áhrif á hagkvæmni bólusetningarinnar. Þegar miðað er við heildsöluverð á bóluefni árið 2008 er kostnaðarvirknihlutfallið á hvert líf 228.878.476 kr. en 474.432.022 kr. árið 2009. Kostnaðarvirknihlutfallið á hvert líf er 7.253.420 kr. árið 2008 samanborið við 15.035.292 kr. árið 2009. Með öðrum orðum minnkar kostnaðarvirknin og þar með hagkvæmni bólusetningarinnar þegar verð á bóluefni hækkar. Ekki má þó gleyma að gengisbreytingar hafa einnig áhrif á annan kostnað sem til fellur vegna pneumókokkasýkinga. Afsláttur á bóluefni skiptir einnig talsverðu máli en kostnaðarvirkni bólusetningarinnar minnkar ef enginn afsláttur er veittur. Þannig er kostnaðarvirknihlutfallið á hvert líf 228.878.476 kr. með afslætti en 291.683.746 kr. án afsláttar. Ef litið er til lífára er kostnaðarvirknihlutfallið 7.253.420 kr. með afslætti en 9.243.791 kr. án afsláttar. Fjöldi skammta af bóluefninu hefur einnig áhrif á kostnaðarvirkni bólusetningarinnar. Niðurstöður næmisgreiningarinnar sýna að ef gefnir eru fjórir skammtar af bóluefninu í stað þriggja minnkar kostnaðarvirknin. Það sést á því að kostnaðarvirknihlutfallið fyrir hvert líf fer úr 228.878.476 kr. í 250.562.529 kr. og fyrir hvert líf er úr 7.253.420 kr. í 7.940.613 kr. Hvað varðar óbein áhrif bólusetningarinnar hafa ýmsar rannsóknir sýnt að ef tekið er tillit til hjarðónæmis eykst kostnaðarvirknin og þar með hagkvæmni bólusetningarinnar. Niðurstöður næmisgreiningarinnar eru í samræmi við það, en kostnaðarvirknihlutfallið á hvert líf reiknast 228.878.476 kr. þegar hjarðónæmi er tekið með i reikninginn en 256.349.976 kr. þegar það er ekki meðtalið. Ef litið er til lífára er kostnaðarvirknihlutfallið 7.253.420 kr þegar hjarðónæmi er meðtalið en 8.124.023 kr. ef það er ekki meðtalið. Framleiðslutap foreldra virðist ekki hafa mikil áhrif á hagkvæmni bólusetningarinnar en kostnaðarvirknihlutfallið hækkar örlítið þegar það er ekki meðtalið. Samkvæmt niðurstöðum næmisgreiningarinnar er „catch up“ bólusetning sá þáttur sem hefur mest afgerandi áhrif hvað hagkvæmni varðar. Það sést á því að kostnaðarvirknihlutfallið á hvert líf er 228.878.476 kr ef boðið er upp „catch up“ bólusetningu en 10.617.750 kr ef ekki er boðið upp á hana. Þá er kostnaðarvirknihlutfallið á hvert líf 7.253.420 kr. ef „catch up“ er meðtalið en



336.489 kr. ef það ekki meðtalið. Þessar niðurstöður benda til þess að bólusetningin ætti að verða hagkvæmari þegar hún er komin í rútínu og hætt er að bjóða upp á „catch up“ verður bólusetningin hagkvæmari.

Af niðurstöðum næmisgreiningarinnar er ljóst að ýmsir þættir geta haft áhrif á niðurstöður kostnaðarvirknigreiningarinnar. Áhrif gengisbreytinga og „catch up“ virðast þó skipta lang mestu máli.

Mikilvægt er að átta sig á því að niðurstöður greiningarinnar byggjast á þeim forsendum sem gefnar voru í upphafi. Alltaf er einhver hætta á því að kostnaðarliðir eða tíðnitölur séu of hátt eða lágt metnar þar sem nákvæmar upplýsingar voru ekki alltaf fyrir hendi og í sumum tilfellum þurfti að yfirfæra erlendar niðurstöður yfir á Ísland. Hvað varðaði tíðni miðeyrnabólgu og hjarðónæmi var til dæmis stuðst við bandarískar niðurstöður. Ekki voru heldur til upplýsingar um tíðni lungnabólgu af völdum pneumókokka á Íslandi en reynt var að leysa það með því að styðjast við upplýsingar frá Landspítala háskólasjúkrahúsi um tíðni innlagna vegna lungnabólgu (Hag- og upplýsingasvið Landspítala háskólasjúkrahúss, 2009c). Við mat á líkum á aukaverkunum pneumókokkasýkinga var í sumum tilfellum hægt að styðjast við íslenskar heimildir en einnig þurfti að miða við erlendar niðurstöður. Allar kostnaðartölur vegna meðferðar við sýkingum eru þó íslenskar og ættu því að vera nokkuð nákvæmar.

Erfitt er að skoða alla þætti sem geta mögulega haft áhrif á kostnaðarvirkni bólusetningar gegn pneumókokkum. Í greiningunni var áherslan lögð á að meta helstu atriði sem rannsóknir hafa sýnt að skipti máli hvað kostnaðarvirkni varðar. Þó eru ýmsir aðrir þættir sem geta haft áhrif á kostnaðarvirkni. Í greiningunni var til dæmis ekki tekið tillit til þess að með bólusetningunni yrði fækkun á sýkingum af völdum ónæmra pneumókokka en slíkar sýkingar geta verið mjög kostnaðarsamar fyrir samfélagið. Þetta er þáttur sem gæti aukið hagkvæmni bólusetningarinnar. Ekki var heldur litið til þess að með bólusetningunni gæti orðið aukning bæði á sýklun og sýkingum af völdum hjúperða sem ekki er að finna í bóluefninu. Þetta er atriði sem margir sérfræðingar hafa áhyggjur af og niðurstöður sumra rannsókna hafa bent til að gerist (Hammit, o.fl., 2006; Hicks, o.fl., 2007; Kyaw, o.fl., 2006; Musher, 2006; Singleton, o.fl., 2007). Í kostnaðarvirknigreiningum á sjögildu bóluefni er yfirleitt ekki tekið tillit til þessarar hugsanlegu fjölgunar á sýkingum þar sem hún er talin lítil í samanburði við ávinning bólusetningarinnar. Auk þess getur verið erfitt að meta hver sú fjölgun yrði. Menn eru þó sammála um að mikilvægt sé að fylgjast vel með

jafnvæginu á milli lækkunar á tíðni ífarandi sýkinga af völdum þeirra undirgerða sem er að finna í bóluefninu og fjölgun á ífarandi sýkingum af völdum þeirra undirgerða sem ekki er að finna í bóluefninu í kjölfari þess að bólusetning er tekin upp.

Þar sem sýkingar af völdum pneumókokka geta haft í för með sér skert lífsgæði bæði á meðan einstaklingurinn er veikur og vegna langtíma afleiðinga sýkinga er mælikvarði á árangur bólusetningarinnar í sumum rannsóknum metninn á hvert lífsgæðavegið lífár. Í þessari greiningu var ákveðið að leggja áherslu á að meta kostnaðarvirkni á hvert viðbótarlíf og viðbótarlífár til þess að fá upplýsingar um hvert kostnaður væri vegna hvers viðbótarlífs og viðbóatarlífárs sem hægt væri að bjarga með bólusetningunni. Áhugavert væri að skoða aðra mælikvarða í framtíðinni en líklegt er að hagkvæmni bólusetningar aukist við að taka mið af heilsutengdum lífsgæðum, þar sem óþægindin af veikindunum sem komið er í veg fyrir eru líkleg til þess að vera töluvert meiri en óþægindin af bólusetningunni

Lítil reynsla er komin af öðrum próteintengdum fjölsykrubóluefnum en Prevenar og þess vegna er erfitt að segja til um kostnaðarvirkni nýrra bóluefna sem til stendur að markaðssetja. Sérfræðingar gera þó ráð fyrir að Prevenar muni með tímanum vera skipt út fyrir bóluefni sem veita vörn gegn fleiri hjúperðum pneumókokka. Líklegt er að kostnaðarvirkni slíkra bóluefna verði meiri en með sjögilda bóluefninu en það er þó háð ýmsum forsendum. Þannig er til dæmis líklegt að verð á nýjum bóluefnum sé þáttur sem mun skipta miklu máli hvað kostnaðarvirkni varðar.

## 6. Lokaorð

Hagfræðilegar matsaðferðir eins og kostnaðarvirknigreining eru mikilvægar við ákvarðanatöku í heilbrigðiskerfinu þar sem framboð á íhlutunum sem tengjast heilsu og forvörnum er mun meiri en samfélagið hefur efni á. Tilgangur verkefnisins var að skoða hvort hugsanlega væri hagkvæmt að taka upp bólusetningu gegn pneumókokkum á Íslandi. Við mat á því var gerð kostnaðarvirknigreining út frá samfélagslegu sjónarhorni þar sem virkni íhlutunarinnar var kostnaður á hvert viðbótarlífár. Niðurstöður greiningarinnar benda til þess að bólusetning gegn pneumókokkum sé hagkvæm að teknu tillit til þeirra forsendna sem gefnar voru í upphafi. Þessar niðurstöður geta verið leiðbeinandi fyrir stjórnvöld við ákvörðun um hvort taka eigi upp bólusetninguna eða ekki. Einnig er hægt að bera saman mismunandi íhlutanir út frá kostnaðarvirkni og þannig forgangsraða hlutunum í heilbrigðiskerfinu þannig að fjármagn heilbrigðisþjónustunnar nýtist sem best.

## 7. Heimildaskrá

Anna Freyja Finnbogadóttir, Hannes Petersen, Pröstur Laxdal, Friðrik Guðbrandsson, Þórólfur Guðnason og Ásgeir Haraldsson. (2007). Stikilbólga hjá börnum á Íslandi. *Læknablaðið*, 93, 275-301.

American Academy of Pediatrics. Committee on infectious diseases. (2000). Policy statement: Recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevenar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics*, 106, 362-36.

Arason, V. A., Sigurðsson, J. A., Erlendsdóttir, H., Guðmundsson, S. og Kristinsson, K. G. (2006). The role of antimicrobial use in the epidemiology of resistant pneumococci: A 10-year follow up. *Microbial Drug Resistance*, 12, 169-176.

Arason, V. A., Sigurðsson, J. A., Kristinsson, K. G., Getz, L. og Guðmundsson, S. (2005). Otitis media, tympanostomy tube placement, and use of antibiotics. Cross-sectional community study repeated after five years. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 23, 184-191.

Asensi, F., De Jose, M., Lorente, M., Moraga, F., Ciuryla, V., Arikian, S. o.fl. (2004). A pharmacoeconomic evaluation of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine in Spain. *Value in Health*, 7, 36-51.

Axel Hall. (2002). Kostnaður og ábati kerfisbundinnar skimunar eftir krabbameini í ristli og endaparmi. Reykjavík: Hagfræðistofnun Háskóla Íslands.

Ágúst Einarsson. (2003). Heilsuhagfræði á Íslandi. *Tímarit um viðskipti og efnahagsmál*. Viðskipta- og hagfræðideild Háskóla Íslands.

Ágúst Einarsson. (2005). *Rekstrarhagfræði*. Reykjavík: Mál og menning.

Ball, W. J. og Bindler, C. B. (2006). *Child health nursing: Partnering with children and families*. Pearson Prentice Hall: New Jersey.

- Bergman, A., Hjelmgren, J., Örtqvist, Å., Wisløff, T., Kristiansen, I. S., Högberg, L. D. o.fl. (2008). Cost-effectiveness analysis of a universal vaccination programme with the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-7) in Sweden. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 40, 721-729.
- Bergman, S. (1995). Otitis media in children. *The New England Journal of Medicine*, 332, 1560-1565.
- Bergþórsson, G. I., Matthíasson, Þ., Guðnason, Þ. og Briem, H. (2004). Kostnaðarhagkvæmnigreining á bólusetningu gegn meningokokkum C á Íslandi. *Læknablaðið*, 90, 379-383.
- Black, S., Shinefield, H., Fireman, B., Lewis, E., Ray, P., Hansen, J. R., o.fl. (2000). Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 19, 187-195.
- Black, S. B., Shinefield, H. R., Hansen, J., Elvin, L., Laufer, D. og Malinoski, F. (2001). Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 20, 1105–1107.
- Black, S. B., Shinefield, H. R., Ling, S., Hansen, J., Fireman, B., Spring, D., o.fl. (2002). Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 y of age for prevention of pneumonia. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 21, 810-815.
- Boardman, A. E., Greenberg, D. H., Vining, A. R. og Weimer, D. L. (2006). *Cost benefit analysis, concepts and practice*. Prentice Hall.
- Braido F., Bellotti, M., De Maria, A., Cazzola, M. og Canonica, G. W. (2008). The role of pneumococcal vaccine. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 21, 608– 615.

- Brandenburg, J. A., Marrie, T. J., Coley, C. M., Singer, D. E., Obrosky, D. S., Kapoor, W. N. o.fl. (2000). Clinical presentation: processes and outcomes of care for patients with pneumococcal pneumonia. *Journal of Genral Internal Medicine*, 15, 638-646.
- Brisson, M. og Edmunds, W. J. (2003). Economic evaluation of vaccination programs: the impact of herd-immunity. *Medical Decision Making*, 23, 76-82.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2005). Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent Pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease—United States, 1998–2003. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 54, 893–897.
- Eskola, J., Kilpi, T., Palmu, A., Jokinen, J., Haapakoski, J., Herva, E. o.fl. (2001). Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *The New England Journal of Medicine*, 344, 403-409.
- Felmingham, D., Canton, R., Jenkins, S. G. (2007). Regional trends in beta-lactam, macrolide, fluoroquinolone and telithromycin resistance among streptococcus pneumoniae isolates 2001–2004. *The Journal of Infectious Diseases*, 55, 111–118.
- Félag íslenskra hjúkrunarfræðinga. (2009). Dagvinnu tímakaup hjúkrunarfræðings á heilsugæslustöð. Upplýsingar fengust hjá Hjúkrunarfélagi Íslands.
- Fireman, B., Black, S. B., Shinefield, H. R., Lee, J., Lewis, E. og Ray, P. (2003). Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 22, 10-16.
- Fjármálaráðuneytið. (e.d.). Launatengd gjöld fyrir árið 2007. Sótt þann 21. Júlí 2009 af: <http://www.fjarmalaraduneyti.is/starfsmenn-rikisins/yfirlit/kjarasamningar/launatoflur/launatengdgjold/nr/7899>.
- Fletcher, M. A. og Fritzell, B. (2007). Brief review of the clinical effectiveness of Prevenar against otitis media. *Vaccine*, 25, 2507-2512.

- Folland, S., Goodman, A. C. og Stano, M. (2007). *The economics of health and health care* (5. útgáfa). New Jersey: Person Prentice Hall.
- Freid, V. M., Makuc, D. M. og Rooks, R. N. (1998). Ambulatory health care visits by children: principal diagnosis and place of visit. *Vital and Health Statistics. Series 13, 137*, 1-23.
- Friðrik Kristján Guðbrandsson. (1992). Miðeyrnabólgur og miðeyrnavökvi í íslenskum börnum. *Læknablaðið*, 78, 3-7.
- Gold, M. R., Siegel, J. E., Russel, L. B. og Weinstein, M. C. (1996). *Cost- Effectiveness in Health and Medicine*. Oxford University Press: New York.
- Grijalva, C. G., Nuorti, J. G., Arbogast, P. G., Martin, S. W., Edwards, K. M. og Griffin, M. R. (2007). Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *The Lancet*, 369, 1179-86.
- Hag- og upplýsingasvið Landspítala háskólasjúkrahúss. (2009a). DRG verðskrá árið 2008. Upplýsingar fengust frá Hag- og upplýsingasviði Landspítala háskólasjúkrahúss gegnum tölvupóst.
- Hag- og upplýsingasvið Landspítala háskólasjúkrahúss. (2009b). Meðallegutími vegna heilahimmubólgu, blóðsýkinga og lugnabólgu á Landspítala Háskólasjúkrahúsi frá árinu 2008. Upplýsingar fengust frá Hag- og upplýsingasviði Landspítala háskólasjúkrahúss gegnum tölvupóst.
- Hag- og upplýsingasvið Landspítala háskólasjúkrahúss. (2009c). Tíðni innlagna á Landspítala háskólasjúkrahúsi vegna lungnabólgu árið 2008. Upplýsingar fengust frá Hag og upplýsingasviði Landspítala háskólasjúkrahúss gegnum tölvupóst.
- Hagstofa Íslands. (2009a). Fjámál hins opinbera 2008, bráðabirgðatölur. Sótt 28. Júní 2009 af: <http://www.hagstofa.is/?PageID=95&newsid=3992>

Hagstofa Íslands. (2009b). Fæddir eftir mánuðum 2007. Upplýsingar fengnar af heimasíðu Hagstofu Íslands.

Hagstofa Íslands. (2009c). Lifandi fæddir árið 2008. Upplýsingar fengnar af heimasíðu Hagstofu Íslands.

Hagstofa Íslands. (2009d). Meðaltekjur eftir aldri og kyni árið 2007. Upplýsingar fengnar frá Hagstofu Íslands.

Hagstofa Íslands. (2009e). Meðalævilengd og eftirlifendatala árið 2008. Upplýsingar fengnar af heimasíðu Hagstofu Íslands.

Hammitt, L. L., Bruden, D. L., Butler, J. C., Baggett, H. C., Hurlburt, D. A., Reasonover, A. o.fl. (2006). Indirect effect of conjugate vaccine on adult carriage of streptococcus pneumoniae: an explanation of trends in invasive pneumococcal disease. *The Journal of Infectious Diseases*, 193,1487–1494.

Hansen, J., Black, S., Shinefield, H., Cherian, T., Benson, J., Fireman, o.fl. (2006). Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: Updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 25, 779-781.

Hansman, D. og Bullen, M. M. (1967). A resistant pneumococcus. *Lancet*, 264-264.

Haraldur Briem, Ásgeir Theódórs, Kristján Sigurðsson, Sigurður B. Þorsteinsson, Sveinn Magnússon, Tinna Laufey Ásgeirsdóttir o.fl. (2009). *Skýrsla um bólusetningar og skimanir vegna smitsjúkdóma og krabbameina. Mat á forvörnum með bólusetningum og skimunum gegn smitsjúkdómum og krabbameinum*. Reykjavík: Landlæknisembættið.

Harboe, Z. B.,Valentiner-Branth, P., Benfield, T. L., Christensen, J. J., Hjuler, T., Kaltoft, M. o.fl. (2008). Estimated effect of pneumococcal conjugate vaccination on



- invasive pneumococcal disease and associated mortality, Denmark 2000–2005. *Vaccine*, 26, 3765–3771.
- Hausdorff, W. P., Bryant, J., Paradiso, P. R. og Siber, G. R. (2000). Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clinical Infectious Diseases*, 30, 100-121.
- Hausdorff, W. P. (2007). The roles of pneumococcal serotypes 1 and 5 in paediatric invasive disease. *Vaccine*, 25, 2406-2412.
- Heilbrigðis- og tryggingamálaráðuneytið. (2001). *Heilbrigðisáætlun til ársins 2010. Langtímamarkmið í heilbrigðismálum*. Reykjavík: Heilbrigðis og tryggingamálaráðuneytið.
- Heyrnar og talmeinstöð Íslands. (2009). Kostnaður vegna heyrnarskerðingar meðal barna. Upplýsingar fengust hjá Heyrnar og talmeinstöð Íslands gegnum tölvupóst.
- Heyrnartækni. (2009). Kostnaður vegna heyrnarskerðingar meðal fullorðinna. Upplýsingar fengust hjá Heyrnartækni gegnum tölvupóst.
- Hicks, L. A., Harrison, L. H., Flannery, B., Hadler, J. L., Schaffner, W., Craig, A. S. o.fl. (2007). Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998–2004. *The Journal of Infectious Diseases*, 196, 1346–1354.
- Hjaltested, E. K. R., Bernatoniene, J., Erlendsdóttir, E., Kaltenis, P., Bernatoniene, G., Guðnason, G., o.fl. (2003). Resistance in respiratory tract pathogens and antimicrobial use in Icelandic and Lithuanian children. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 35, 21-26.
- Hsu, H. E., Shutt, K. A., Moore, M. R., Beall, B. W., Bennet, N. M., Craig, A. S. o.fl. (2009). Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *The New England Journal of Medicine*, 360, 244- 256.

Inga María Jóhannsdóttir, Þórólfur Guðnason, Pétur Lúðvígsson, Þröstur Laxdal, Magnús Stefánsson, Hjördís Harðardóttir o.fl. (2002). Heilahimnubólga af völdum baktería hjá eins mánaðar til 16 ára gömlum börnum á þremur barnadeildum á Íslandi. *Læknablaðið*, 88.391-397.

Isaacman, D. J., Fletcher, M. A., Fritzell, B., Ciuryla, V. og Schranz, J. (2007). Indirect effects associated with widespread vaccination of infants with heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7; Prevenar). *Vaccine*, 25, 2420-2427.

Jakob Jóhannesson. (2008). *Kostnaðar-virkni greining á bólusetningu gegn leghálskrabbameini á Íslandi*. Lokaritgerð við Háskóla Íslands (MS), Viðskipta- og hagfræðideild

Karl G. Kristinsson. (1996). Faraldsfræði penicillín ónæmra pneumókokka. *Læknablaðið*, 82, 9-19.

Kjarasamningur milli VR og Samtaka atvinnulífsins. (2008). Sótt 21. júlí 2009 af: [http://www.vr.is/Uploads/VR/kjarasamningar2008/kjarasamningur\\_vr\\_sa\\_2008\\_september\\_II\\_juni\\_2009.pdf](http://www.vr.is/Uploads/VR/kjarasamningar2008/kjarasamningur_vr_sa_2008_september_II_juni_2009.pdf).

Kyaw, M. H., Lynfield, R., Schaffner, W., Craig, A. S., Hadler, J., Reingold, A. o.fl. (2006). Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant streptococcus pneumoniae. *The New England Journal of Medicine*, 354, 1455-1463.

Landlæknisembættið. (2007). *Upplýsingar um bólusetningar barna fyrir foreldra og aðstandendur*.

Landlæknisembættið. (2008a). *Bólusetningar*. Sótt 3. mars 2009 af: <http://landlaeknir.is/?PageID=855>.

Landlæknisembættið. (2008b). *Klínískar leiðbeiningar um meðferð bráðrar miðeyrnabólgu*. Sótt 8. mars 2009 af: <http://www.landlaeknir.is/lisalib/getfile.aspx?itemid=3769>.

- Landlæknisebættið. (2009). Ársskýrsla Landlæknisembættisins 2008. Reykjavík: Landlæknisembættið.
- Lebel, M. H., Kellner, J. D., Ford-Jones, E. L, Hvidsten, K., Wang, E. C. Y., Ciuryla, V. o.fl. (2003). A pharmaco-economic evaluation of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Canada. *Clinical Infectious Diseases*, 36, 259-268.
- Lexau, C. A., Lynfield, R., Danila, R., Pilishvili, T., Facklam, R., Farley, M. M. o.fl. (2005). Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *The Journal of the American Medical Association* 294, 2043–2051.
- Lieu, T. A., Ray, T., Black, S. B., Butler, J. C., Klein, J. O., Breiman, R. F o.fl. (2000). Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children. *The Journal of the American Medical Association*, 283, 1460-1468.
- Lloyd, A., Patel, N., Scott, D. A., Runge, C., Claes, C. og Rose, M. (2008). Cost-effectiveness of heptavalent conjugate pneumococcal vaccine (Prevenar) in Germany: considering a high-risk population and herd immunity effects. *European Journal of Health Economics*, 9, 7-15.
- Lyfjaverðskrá. (2008). Sótt 25. júní 2009 af:  
[http://lgn.is/gogn/lyfjaverðskra\\_juli\\_2008.pdf](http://lgn.is/gogn/lyfjaverðskra_juli_2008.pdf)
- McIntosh E. D. G., Conway, P., Willingham, J., Hollingsworth, R. og Lloyd, A. (2005). Pneumococcal pneumonia in the UK how herd immunity affects the cost-effectiveness of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV). *Vaccine*, 23, 1739–1745.
- McIntosh E. D. G., Conway, P., Willingham, J. og Lloyd A. (2003). The cost-burden of paediatric pneumococcal disease in the UK and the potential cost-effectiveness of prevention using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*, 21, 2564–2572.

- Marchetti, M. og Colombob, G. L. (2005). Cost-effectiveness of universal pneumococcal vaccination for infants in Italy. *Vaccine*, 23, 4565–4576.
- McCracken, G. H. (2000). Etiology and treatment of pneumonia. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 19,373–377.
- Michelow, I. C., Olsen, K., Lozano, J., Rollins, N. K., Duffy, L. B., Ziegler, T., o.fl. (2004). Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized childre. *Pediatrics*, 113, 701-707.
- Miller, M. L. (2009). Pneumococcal Bacteremia. EMedicine. Sótt 18 júlí 2009 af: <http://emedicine.medscape.com/article/967600-overview>.
- Mufson, M. A. og Stanek, R. J.(1999). Bacteremic pneumococcal pneumonia in one American City: a 20-year longitudinal study, 1978–1997. *American Journal of Medicine*, 107, 34-43.
- Mulholland, K. (1999). Strategies for the control of pneumococcal diseases. *Vaccine*, 17, (Supplement 1), 79-84.
- Musher, D. M. (2006). Editorials: Pneumococcal vaccine - Direct and indirect ("herd") effects. *The New England Journal of Medicine*, 354, 1522-1523.
- Pebody, R. G., Hellenbrand, W., D`Ancona, F. og Ruutu, P (2006). Pneumococcal disease surveillance in Europe. *Eurosurveillance*,11, 171-178.
- Phipps, W. J., Monahan, F. D., Sands, J. K., Marek, J. F. og Neighbors, M. (2003). *Medical surgical nursing. Health and illness perspectives* (7.útgáfa). Missouri: Mosby Inc.
- Plouffe, J. F., Breiman, R. F. og Facklam, R. R. (1996). Bacteremia with Streptococcus pneumoniae. Implications for therapy and prevention. Franklin County Pneumonia Study Group. *The Journal of the American Medical Association* ,75, 194–198.

Poehling, K. A., Lafleur, B. J., Szilagyi, P. G., Edwards, K. M., Mitchel, E., Barth, R. o.fl. (2004). Population-based impact of pneumococcal conjugate vaccine in young children. *Pediatrics*, 114, 755-761.

Poehling, K. A., Talbot, T. R., Griffin, M. R., Craig, A. S., Whitney, C. G., Zell, E. o.fl. (2006). Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Journal of American Medical Association*, 295, 1668-174.

Prymula, R., Peeters, P., Chrobok, V., Kriz, P., Novakova, E., Kaliskova, E., o.fl. (2006). Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet*, 367,740-748.

Ramani, R. R., Hall, W. N., Boulton, M. J., Johnson, D. R., Zhu, B. P (2004). Impact of PCV7 on invasive pneumococcal disease among children younger than 5 years: a population-based study. *American Journal of Public Health*, 94, 958-959.

Ray, G. T., Whitney, C. G., Fireman, B. H., Ciuryla, V. og Black, S. (2006). Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine. *The Pediatric Infectious Disease Journal*,25, 494-501.

Reglugerð 221/2001 um bólusetningar á Íslandi.<http://www.reglugerd.is/interpro/dkm/WebGuard.nsf/b7fd33650490f8cf00256a07003476bb/8b983e8d05a9e5bc00256a2500623e65?OpenDocument>

Sade, J., Russo, E., Fuchs, C. og Cohen, D. (2002). Is secretory otitis media a single disease entity? *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*, 113, 342-347.

Seðlabanki Íslands. (2009). Viðmiðungargengi Seðlabanka Íslands í júlí 2008. Sótt 3. ágúst 2009 af: <http://www.sedlabanki.is/default.aspx?PageID=7>.

- Sigurður Árnason, Valtýr Stefánsson Thors, Þórólfur Guðnason, Karl G. Kristinsson og Ásgeir Haraldsson (2008). Blóðsýkingar barna á Íslandi 1994-2005. *Læknablaðið*, 94, 523-529.
- Silfverdal, S. A., Berg, S., Hemlin, C. og Jokinen, I. (2009). The cost-burden of paediatric pneumococcal disease in Sweden and the potential cost-effectiveness of prevention using 7-valent pneumococcal vaccine. *Vaccine* 27, 1601–1608.
- Singleton, R. J., Hennessy, T. W., Bulkow, L. R., Hammitt, L. L., Zulz, T., Hurlburt, D. A. o.fl., (2007). Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *The Journal of the American Medical Association*, 297, 1784-1792.
- Skúli Bjarnason, Ingbór Friðriksson og Jón Benediktsson. (1991). Tíðni bráðrar miðeyrnabólgu hjá börnum á svæði heilsugæslustöðvarinnar Borgarnesi. *Læknablaðið*, 77, 137-140.
- Stanhope, M. og Lancaster, J. (2003). *Community and Public Health Nursing* (6. útgáfa). St Louis: Mosby.
- Swedish Institute for Infectious Disease Control (e.d.). *Pneumococci infection (invasive infection)*. Sótt 9. Júní 2009 af: <http://www.smittskyddsinstitutet.se/english/statistics/pneumococci-infection-invasive-infection/>.
- Tinna Laufey Ásgeirsdóttir. (2007a). Heilbrigði og heilsuhagfræði á Íslandi. *Hagmál*, 34-35.
- Tinna Laufey Ásgeirsdóttir. (2007b). *Holdafar hagfræðileg greining*. Reykjavík: Lýðheilsustöð.
- Tinna Laufey Ásgeirsdóttir, Gyða Ásmundsdóttir, María Heimisdóttir, Eríkur Jónsson og Runólfur Pálsson. (2009). Kostnaðarvirknigreining á meðferð við nýrnabilun á lokastigi. *Læknablaðið*, 95, 747-753.

- Tos, M., Stangerup, S. E. og Larsen, P. (1987). Dynamics of eardrumchanges following secretory otitis. A prospective study. *Archives of Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 113, 380-385.
- Tryggingastofnun ríkisins. (2008). Gjaldskrá heilbrigðisþjónustu þeirra sem hafa ekki sjúkratryggingu. Sótt 15. júlí 2009 af: [http://eplika.tr.is/media/gjaldskrar/Gjaldskra\\_ekki\\_sjukratryggdir1.pdf](http://eplika.tr.is/media/gjaldskrar/Gjaldskra_ekki_sjukratryggdir1.pdf).
- Tryggingastofnun ríkisins. (2009). Komugjald til sérfræðinga fyrir þá sem eru ekki sjúkratryggðir. Upplýsingar fengust hjá Tryggingastofnun ríkisins.
- Vestrheim, D. F., Løvoll, Ø., Aaberge, I. S., Caugant, D. A., Høiby, E. A., Bakke, H. o.fl. (2008). Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among children in Norway. *Vaccine*, 26, 3277-3281.
- Vilhjálmur Ari Arason og Halldór Jónsson. (2007). Meðferð á miðeyrnabólgu. Heilsugæsla höfuðborgarsvæðisins.
- Whitney, C. G., Farley, M. M., Hadler, J., Harrison, L. H., Bennett, N. M., Lynfield, R. o.fl. (2003). Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *The New England Journal of Medicine*, 348, 1737-1746.
- Whitney, C. G., Pilishvili, T., Farley, M. M., Schaffner, W., Craig, A. S., Lynfi, R., o.fl. (2006). Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet*, 368, 1495–1502.
- Williams, C. og Masterton, R. (2008). Pneumococcal immunisation in the 21st century. *Journal of Infection*, 56, 13-19.
- Wisløff, T., Abrahamsen, T. G., Bergsaker, M. A. R., Løvoll, Ø., Möller, P., Pedersen, M. K. o.fl. (2006). Cost effectiveness of adding 7-valent pneumococcal conjugate

(PCV-7) vaccine to the Norwegian childhood vaccination program. *Vaccine*, 24, 5690-5699.

World Health Organization. (1999). Pneumococcal vaccines. *Weekly Epidemiological Record*, 74, 177-184.

World Health Organization. (2003). Pneumococcal vaccines. *Weekly Epidemiological Record*, 78, 110-118.

World Health Organization. (2008). 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*, 83, 373-384.

Wyeth. (2009a). Fjöldi landa sem þar sem bólusetning gegn pneumókökkum með sjögilda bóluefninu Prevenar hefur verið tekin upp í júlí 2009. Upplýsingar fengust hjá Lili A. Gordon hjá Wyeth Pharmaceuticals.

Wyeth. (2009b). Prevenar lyfjaupplýsingar. Sótt af heimasíðu Lyfjastofnunar 14. mars 2009.