

Tervishoiu toimetised



Terviseinfo  
analüüsigrupp

# Väikelaste tuberkuloosivastase vaktsineerimise efektiivsus ja kulud Eestis

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH25

Tartu Ülikool  
2016

**Tervishoiu toimetised**

# **Väikelaste tuberkuloosivastase vaktsineerimise efektiivsus ja kulud Eestis**

**Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH25**

**Tartu Ülikool  
2016**

## **Raporti on koostanud:**

Rainer Reile, Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi projektijuht

Triin Võrno, Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi analüütik

Margit Närska, Tartu Ülikooli Kliinikumi arst-õppejõud pediaatria erialal

Lea Pehme, Tartu Ülikooli Kliinikumi vanemarst-õppejõud pulmonoloogia erialal

Keeletoimetaja – Anni Jürine

Kujundus ja küljendus – Margus Evert

## **Viide raportile:**

Reile R, Võrno T, Närska M, Pehme L. Väikelaste tuberkuloosivastase vaktsineerimise efektiivsus ja kulud Eestis. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2016.

Väikelaste tuberkuloosivastase vaktsineerimise efektiivsus ja kulud Eestis:

ISBN 978-9985-4-0990-9 (trükis)

ISBN 978-9985-4-0991-6 (pdf)

# Sisukord

<b>Lühendid ja mõisted .....</b>	<b>2</b>
<b>Kokkuvõte.....</b>	<b>4</b>
<b>1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused.....</b>	<b>7</b>
<b>2. Metoodika .....</b>	<b>8</b>
<b>3. Tuberkuloos .....</b>	<b>11</b>
3.1. Tuberkuloosi kliinilised vormid ja riskitegurid .....	11
3.2. Tuberkuloosi diagnostika .....	12
3.3. Tuberkuloosi haigusjuhtude määratlus.....	13
3.4. Tuberkuloosi ravi .....	13
3.5. Tuberkuloosi epidemioloogia .....	14
3.6. Tuberkuloosi haiguskoormus Eestis.....	16
3.7. Tuberkuloositõrje meetmed Eestis .....	21
<b>4. Vaktsineerimine .....</b>	<b>22</b>
4.1. BCG vaktsiin.....	22
4.2. Vaktsineerimissoovitused .....	23
4.3. BCGga vaktsineerimispraktikad maailmas .....	24
4.4. Väikelaste universaalse vaktsineerimise lõpetamisega kaasnev tervisemõju .....	26
<b>5. BCG vaktsiini efektiivsus .....</b>	<b>28</b>
<b>6. BCG vaktsiini kulutõhusus.....</b>	<b>33</b>
<b>7. Eelarve mõju analüüs.....</b>	<b>39</b>
7.1. Eelarve mõju analüüsi eeldused ja sisendid.....	39
7.2. TB-vastase vaktsineerimise kogukulu .....	43
7.3. Eelarve mõju analüüsi kokkuvõte .....	49
<b>8. Järeldused .....</b>	<b>50</b>
<b>9. Soovitused .....</b>	<b>53</b>
<b>Kasutatud kirjandus.....</b>	<b>54</b>
<b>Lisa 1. Lähteülesanne.....</b>	<b>59</b>
<b>Lisa 2. Otsingu metoodika .....</b>	<b>61</b>
<b>Lisa 3. Prognoositav 0–14-aastaste laste arv perioodiks 2018–2032.....</b>	<b>62</b>
<b>Lisa 4. Vaktsineeritavate ja TB juhtude arv ning kulud erinevate vaktsineerimisstrateegiatega lõikes .....</b>	<b>63</b>
<b>Lisa 5. Eelarve mõju analüüsi täiendavad stsenaariumid .....</b>	<b>64</b>
<b>Summary.....</b>	<b>66</b>

## Lühendid ja mõisted

- BCG** – Bacillus Calmette-Guérin; tuberkuloosivastane nõrgestatud elusvaktiin, mille löid Albert Calmette ja Camille Guérin 1919. aastal Pasteuri Instituudis Prantsusmaal
- DALY** – ingl *disability adjusted life year*; tervisekaoga eluaasta
- EU/EEA** – ingl European Union/European Economic Area; Euroopa Liitu ja/või Euroopa majanduspiirkonda kuuluvad riigid
- ICER** – ingl *incremental cost-effectiveness ratio*; täiendkulu tõhususe määr; suhtarv, mis näitab tervisetehnoloogia rakendamise täiendavat kulu ühe tulemi ühiku kohta võrreldes alternatiivse tervisetehnoloogiaga (nt kulu QALY või ära hoitud infektsiooni kohta). Uue tervisetehnoloogia ja alternatiivse tervisetehnoloogia kulu vahe jagatud tulemite vahega
- KTB** – kopsutuberkuloos on tuberkuloosi vorm, mille puhul on haaratud kopsuparenhüüm ja/või kõri, bronhid või trahhea. Tuberkuloosijuht, kus patsiendil on üheaegselt nii kopsu- kui ka kopsuvälise TB vorm, loetakse statistiliselt kopsutuberkuloosi juhtude hulka
- KVTB** – kopsuvälise tuberkuloos on tuberkuloosi vorm, mille puhul ei ole haaratud kopsu parenhüüm, vaid teised elundid. Kopsuvälise TB vormide hulka kuuluvad ka pleuriit ja rindkeresiseste lümfisõlmede tuberkuloos
- LS** – ingl *life year saved*; eluea pikenemine mingi sekkumise tulemusena võrreldes alternatiivse sekkumisega (oodatav eluiga ravimiga A miinus oodatav eluiga ravimiga B)
- LYG** – ingl *life year gained*; mingi sekkumise tulemusena ära hoitud suremuse arvelt võidetud eluaastate arv võrreldes alternatiivse sekkumisega [(oodatav eluiga miinus vanus surma hetkel ravimiga A) miinus (oodatav eluiga miinus vanus surma hetkel ravimiga B)]
- MDR-TB** – ingl *multidrug-resistant TB*; multiresistentne tuberkuloos; haigus-tekitaaja on resistentne samaaegselt kahe tuberkuloosi põhiravimi, isoniasiidi ja rifampitsiini suhtes. Lisaks võib esineda resistentsus ka teiste TB ravimite suhtes
- QALY** – ingl *quality adjusted life year*; kvaliteetne eluaasta; tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii inimese eluaastad kui ka nende aastate jooksul kogetud elukvaliteedi. Aastast elukvaliteeti hinnatakse skaalal 0–1, kus 1 vastab optimaalsele tervisele ning 0 surmale
- RCT** – ingl *randomized controlled trial*; juhuslikustatud kontrollitud uuring

- TB** – tuberkuloos on õhu teel piisknakkusena leviv nakkushaigus, mis kõige sagedamini kahjustab kopse, kuid võib kahjustada ka teisi elundeid. Tuberkuloosi tekitaja on mükobakter *Mycobacterium tuberculosis*
- TTH** – tervisetehnoloogiate hindamine (ingl *health technology assessment*, HTA); protsess, mis võtab süstemaatilisel, läbipaistaval, erapooletul ja üldistaval viisil kokku teabe tervisetehnoloogia kasutamisega seotud meditsiiniliste, sotsiaalsete, majanduslike ja eetiliste küsimuste kohta, pakkumaks teavet ohutu ja tõhusa tervishoiupoliitika väljatöötamiseks
- XDR-TB** – ingl *extensively drug-resistant TB*; eriti resistentne tuberkuloos, MDR-TB juht, kus on lisandunud haigustekitaja resistentsus ühe fluorokinolooni ja vähemalt ühe teise rea süstitava TB ravimi suhtes (kanamütsiin, kapreomütsiin või amikatsiin)

## Kokkuvõte

Tuberkuloos (TB) on bakteriaalne nakkushaigus, millesse haigestub maailmas igal aastal hinnanguliselt kaheksa miljonit ning sureb kaks miljonit inimest. Haigustekitajaid levivad peamiselt piisknakkusena, sageli on nakkusallikaks hingamiselundite bakterieritusega tuberkuloosi põdev haige. Tuberkuloosi kliinilisi vorme liigitatakse paikme järgi kopsutuberkuloosiks (KTB), mille puhul on haaratud kopsuparenhüüm, kõri, bronhid või trahhea, ning kopsuväliseks tuberkuloosiks (KVTB), mis haarab kõiki ülejäänud paikmeid.

Eestis on TB haigestumus alates 1990. aastate lõpust vähenenud. Euroopas loetakse madalaks haigestumuseks haigestumuskordajat alla 20 TB esmas- ja retsidiivjuhu 100 000 inimese kohta. Eestis oli vastav näitaja 2015. aastal 15,7 juhtu 100 000 kohta (diagnoositi 155 KTB ja 14 KVTB juhtu). TB esmashaigestumus lastel väheneb samuti: perioodil 2011–2015 registreeriti vanuserühmas 0–14 aastat 1–2 TB juhtu aastas. Perioodil 1987–2015 ei esinenud 0–14-aastastel lastel ühtegi TB surma.

Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaktsiini on täiskasvanute ja väikelaste vaktsineerimiseks kasutatud üle 90 aasta. Sarnaselt paljude teiste keskmise ja suure TB haigestumusega riikidega kuulub TB vaktsiin Eestis riiklikku immuniseerimiskavasse ja vastsündinuid vaktsineeritakse 1–5 päeva vanusena. Arvestades BCG vaktsiini paikmeti varieeruvat efektiivsust, kaitsva toime ajalist piiratust ning haiguskoormuse jaotumist peamiselt spetsiifilistele riskirühmadele täiskasvanutel, on TB-vastase vaktsineerimise mõju üldisele tuberkuloosi haiguskoormusele Eestis eeldatavalt piiratud. Raporti eesmärk on hinnata, kui vajalik on väikelaste universaalne BCGga vaktsineerimine Eestis ja millised tervisemõjud ja tervishoiu kulud kaasneksid universaalsest vaktsineerimisest loobumisega.

Kõrge TB esmashaigestumusega riikides soovitab WHO vaktsineerida kõiki terveid vastsündinuid ühe vaktsiiniannusega. Madala TB riskiga piirkondades võib piirata vaktsineerimist spetsiifilistele riskirühmadele vastsündinute ja vanemate laste hulgas. Universaalse vaktsineerimise lõpetamise eelduseks on toimiv TB register, ning kui a) mikroskoopiliselt kinnitatud *Mycobacterium tuberculosis*'e põhjustatud KTB juhtude arv on alla 5 100 000 elaniku kohta aastas või b) alla 5-aastaste laste TB meningiidi haigestumismäär on alla 1 juhu 10 miljoni elaniku kohta eelneval 5 aastal või c) keskmine TB haigestumiskordaja on alla 0,1% aastas. Neist kriteeriumitest on Eestis täidetud b) ja c); KTB juhte oli Eestis 2014. aastal 14,8 100 000 inimese kohta. Universaalse vaktsineerimise lõpetamisel soovitab WHO vaktsineerida suurenenud TB riskiga sihtrühma kuuluvaid imikuid ja alla

5 aastasi lapsi juhtudel, kui: a) laps elab koos praeguse või haiguse läbipõdenud TB-haigega, b) lapse vanemad või pereliikmed on viimase 5 aasta jooksul elanud vähemalt 6 kuud kõrge TB haigestumusega riigis, või c) laps elab esimese 5 eluaasta jooksul 3 kuud või kauem riigis, kus TB haigestumus on vähemalt 40 haigestunut 100 000 elaniku kohta.

Viimase 20 aasta jooksul on BCGga vaksineerimine muutunud 49 riigis. WHO Euroopa piirkonnas on universaalne BCG vaksineerimisprogramm kasutusel 34 riigis, universaalsest vaksineerimisest on loobunud 14 madala TB riskiga riigis. Lääne-Euroopa riikides oli 2015. aastal universaalne TB vaksineerimine kasutusel vaid Iirimaa ja Portugalis. Riskirühmapõhisele vaksineerimisele üleminekuga kaasnevat tervise mõju on hinnatud Rootsis (universaalne programm kuni 1975) ja Prantsusmaal (kuni 2006). Mõlemal juhul on täheldatud mõningast TB juhtude arvu kasvu (nt Prantsusmaal 105 juhtu 2008. aastal vs. 101 juhtu 2005. aastal), kuid riskirühma suur hõlmatus ja endiselt vähenev esmashaigestumus (Rootsi näitel) kinnitab selektiivse programmi tõhusust.

BCG vaktsiini efektiivsust käsitlevad randomiseeritud kontrollitud uuringud jäävad perioodi 1935–1988. Raportisse kaasatud nelja meta-analüüsi tulemuste põhjal on BCG vastündinutel tõhus ( $> 80\%$ ) tuberkuloosse meningiidi ja dissemineerunud TB vastu, KTB vastu on vaktsiini tõhusus 60%. BCG kaitse nii KTB kui KVTB vastu kestab vähemalt 10 aastat, ühe uuringu kohaselt üle 15 aasta tõhususega kuni 52%. BCG vaksineerimisstrateegiate kulutõhusust TB ennetamisel on hinnatud Soome, Slovakkia, Jaapani, Iirimaa ja Hollandi näitel. Peamiselt otsustuspuud või Markovi mudelit kasutavate analüüside tulemitena esitati kulu ühe ennetatud TB juhu kohta, Iirimaa ja Hollandi uuringutes ka täiendkulu tõhususe määrana QALY või DALY kohta. Tulemuste kohaselt tuleks ühe TB juhu ennetamiseks vaksineerida 2125 – 10 779 last, tuberkuloosse meningiidi ja dissemineerunud TB ühe juhu ennetamiseks tuleks vaksineerida vastavalt 40 605 – 110 161 last. Universaalset vaksineerimist ei peetud Jaapani ja Iirimaa näitel kulutõhusaks. Kuigi tulemused varieerusid uuringute lõikes märgatavalt, oli kulu ühe TB juhu ennetamiseks selektiivse vaksineerimise korral kõigil juhtudel väiksem kui universaalse vaksineerimise korral.

Eelarve mõju analüüsis võrreldi kolme erineva vaksineerimisstrateegiga kaasnevaid tervise mõjusid ning tervishoiu kulusid Eestis. Analüüsis lähtuti vaksineerimise sihtrühma suurusest, TB haigestumusest, vaksineerimise hõlmatuses, vaktsiini tõhususest ning vaksineerimise ja TB raviga kaasnevatest tervishoiukuludest. Universaalselt vaksineerimiselt üleminekuga selektiivsele vaksineerimisele oleks eeldatav võit kogukuludes esimestel aastatel 14 000 eurot, mis väheneks 2032.



aastaks 7000 euron. Vaksineerimisest loobumisega säästetaks esimestel aastatel kogukuludes 26 000 eurot, mis väheneks 2032. aastaks 16 000 euron. Võrreldes selektiivse vaksineerimisega või vaksineerimisest loobumisega hoiab universaalne vaksineerimine ära keskmiselt 1,5–1,64 TB juhtu aastas, mille arvelt hoitaks TB ravikuludes kokku ligikaudu 3900–4300 eurot. Võrreldud kulude alusel on kõige odavamaks strateegiaks vaksineerimisest loobumine. Kuigi vaktsiini ühe annuse hind on võrreldes paljude teiste vaktsiinidega väike, on universaalse vaksineerimisega seotud kulud oluliselt suuremad kui võimalik kokkuhoid TB ravikuludes. Universaalse vaksineerimise kogukulud olid suurimad ka täiendavate stsenaariumite lõikes, kus varieeriti vaktsiini hinna, vaktsiini tõhususe ja haigestumisrisiki sisendeid.

Eelarve mõju analüüsi tulemused kinnitavad teistes riikides läbi viidud kulutõhususe analüüsi tulemusi, mille põhjal ei peeta universaalset TB-vastast vaksineerimist kulutõhusaks, sest vaksineerimisega kaasnevad suured kulud, kuid saavutatav võit tervisetulemis on väike. Samas on BCGga vaksineerimise mõju eelarvele väiksem kui mitme teise immuniseerimiskavasse kuuluva vaktsiini puhul ning BCGga vaksineerimise túsistuste osakaal on Eestis marginaalne. Seega ei saa vaksineerimise korralduse võimalikku muutmist põhjendada majanduslike või tervisemõjuga (eelkõige túsistuste risk) seotud argumentidega. Praeguse universaalse TB-vastase vaksineerimise eeliseks on sihtrühma määratlemise ja kaasamise lihtsus. Selektiivse vaksineerimise kasutuselevõtt eeldaks märkimisväärseid muutusi TB-vastase vaksineerimise korralduses. Väikelaste tuberkuloosivastase vaksineerimise võimaliku ümberkorraldamise puhul on olulisi aspekte on kirjeldatud 9. peatükis.

# 1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused

Väikelaste tuberkuloosivastaseks vaksineerimiseks kasutatakse BCG vaktsiini, mis kuulub sarnaselt paljude teiste riikidega ka Eestis riiklikku immuniseerimiskavasse. Arvestades BCG vaktsiini mõõdukat ning paikmeti varieeruvat efektiivsust, kaitsva toime ajalist piiratust ning haiguskoormuse jaotumist riskirühmadesse täiskasvanute seas, võib eeldada, et väikelaste vaksineerimise mõju on tuberkuloosi üldisele haiguskoormusele Eestis piiratud. Madala esmashaigestumusega Lääne-Euroopas ja Skandinaavias üldist BCGga vaksineerimist reeglina enam ei rakendata. Seega on asjakohane analüüsida võimalusi senise väikelaste vaksineerimise praktika muutmiseks ning muudatuste võimalikku mõju teiste tuberkuloositõrje meetmete kontekstis.

Raporti eesmärk on hinnata väikelaste universaalse tuberkuloosivastase vaksineerimise vajalikkust Eestis ning võimaliku vaksineerimisstrateegia muutusega kaasnevat tervisemõjusid ning tervishoiukulusid.

Uurimisküsimused, millele käesolevas raportis vastuseid otsitakse, on järgmised:

1. Milline on BCGga vaksineerimise korraldus lähiriikides ja mujal Euroopas?
2. Milline on tõendusmaterjal universaalse BCGga vaksineerimise lõpetamisega kaasneva tervisemõju osas?
3. Milline on BCG vaktsiini efektiivsus ja kulutõhusus teaduskirjanduse alusel?
4. Milline on BCGga vaksineerimise eelarvemõju võrreldes mittevaksineerimise ja selektiivse vaksineerimisega?

Raporti esimestes peatükkides kirjeldatakse TB epidemioloogiat ja haiguskoormust Euroopas ja Eestis. Seejärel kirjeldatakse teaduskirjanduse põhjal BCG vaktsiini efektiivsust ning kulutõhusust ja analüüsitakse väikelaste BCGga vaksineerimisega kaasnevat eelarvemõju Eestis. Raporti lõpus esitatakse uurimisküsimustest lähtuvad järeldused ja soovitused.

## 2. Metoodika

### Taust

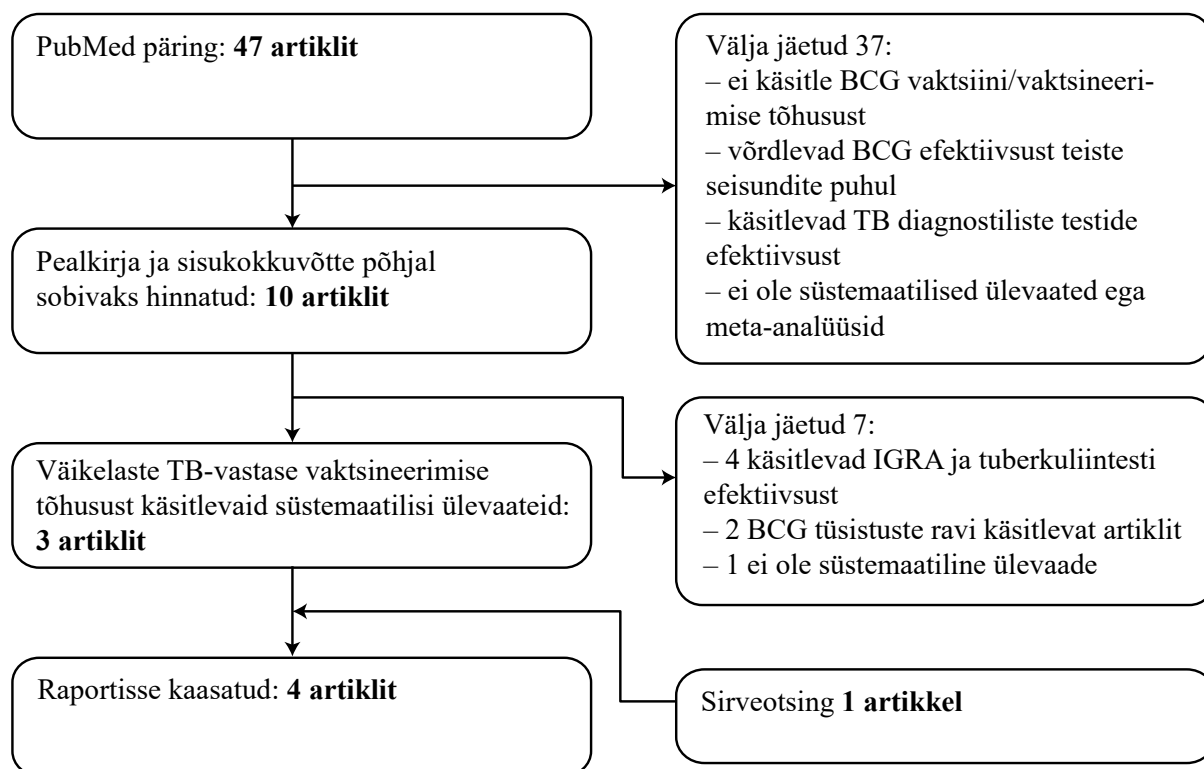
Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH; ingl *health technology assessment, HTA*) eesmärk on toetada põhjendatud otsuste tegemist, et viia ellu ohutut ja efektiivset tervisepoliitikat, mis oleks patsiendikeskne ja taotleks parimat väärtust ühiskonnale.

TTH väljundiks on raport, milles süstemaatilisel, läbipaistval ja erapooletul viisil sünteesitakse tõendus põhine informatsioon tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta. Analüüsi ülesehituse ja probleemipüstituse aluseks on raporti lähteülesanne (vt Lisa 1) ja selles sisalduv sihtrühma, sekkumise, võrdluse ja tulemusnäitajate määratlus.

### Efektiivsuse uuringute otsingu metoodika

BCG vaktsiini efektiivsust käsitlevatest teadusartiklitest ülevaate saamiseks tehti 2016. aasta aprillis süstemaatiline otsing andmebaasis PubMed. Päring oli piiratud inglisekeelsete, viimase 10 aasta jooksul avaldatud süstemaatilistele ülevaadete ja meta-analüüsidega, mis käsitlesid BCG vaktsiini inimestel läbi viidud uuringutes; päring on esitatud raporti Lisas 2.

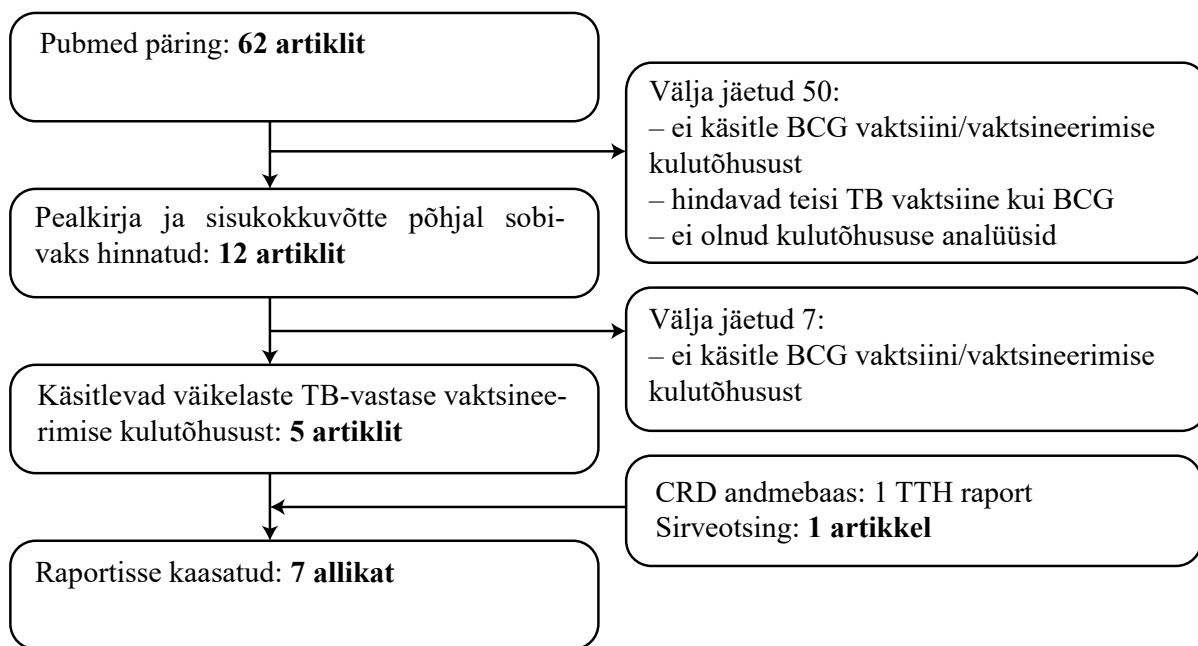
Otsingu tulemusel leitud 47 allikast jäeti pealkirjade ja sisukokkuvõtete põhjal välja 37, mis: a) ei käsitlenud BCG vaktsiini/vaktsineerimise tõhusust, b) võrdlesid BCG efektiivsust teiste seisundite (nt põievähk) puhul, c) käsitlesid TB diagnostiliste testide efektiivsust või d) ei olnud süstemaatilised ülevaated ega meta-analüüsid. Täistekstide põhjal jäeti järele jäänud 10 uuringust kõrvale täiendavalt: a) 4 artiklit, mis käsitlesid IGRA ja tuberkuliintesti efektiivsust, b) 2 BCG tüsistuste ravi käsitlevat artiklit ja c) 1 artikkel, mis ei olnud süstemaatiline ülevaade. Kokku kaasati 3 eeltoodud kriteeriumitele vastavat süstemaatilist ülevaadet ja meta-analüüsi. Sirveotsinguga leiti lisaks üks kulutõhususe analüüs, milles oli tehtud BCG efektiivsuse meta-analüüs. Raportisse kaasatud artiklite valikut illustreerib joonis 1.



**Joonis 1.** BCG vaktsiini efektiivsust käsitlevate artiklite selekteerimine

## Kulutõhususe uuringute otsingu meetodika

TB-vastase vaktsineerimise kulutõhusust käsitlevatest teadusartiklitest ülevaate saamiseks viidi 2016. aasta aprillis läbi esmane otsing andmebaasis PubMed. Päring (vt Lisa 2) piiratuna ajavahemikuga 01.01.2000–31.03.2016 avaldatud inglise keelsete uuringutega andis 62 vastet. Pealkirjade ja sisukokkuvõtete põhjal valiti välja 12 artiklit, mille sobivust hinnati täistekstide põhjal. Hindamise aluseks oli lähteülesandes toodud tehnoloogia (BCGga vaktsineerimine), sihtrühma (väikelapsed ja vastsündinud) ja võrdluse (universaalne vaktsineerimine vs. mittevaktsineerimine või selektiivne vaktsineerimine) määratlus. Täistekstide põhjal osutus eeltoodud kriteeriumitele vastavaks 5 artiklit. Lisaks otsiti 2016. aasta aprillis sobivaid avaldatud kulutõhususe raporteid andmebaasist CRD (Centre for Reviews and Dissemination), kasutades välja piiramata otsisõnu: „BCG“ OR „Tuberculosis“. Publikatsiooni liigiks valiti „HTA Published“. Leiti 1 TTH raport, mis kaasati ülevaatesse. 2016. aasta septembris läbi viidud sirveotsing andis ühe täiendava vaste. Raportisse on kaasatud kokku 7 BCGga vaktsineerimise kulutõhusust käsitlevat allikat, mille valimist illustreerib joonis 2.



**Joonis 2.** TB-vastase vaktsineerimise kulutõhusust käsitlevate artiklite selekteerimine

## 3. Tuberkuloos

### 3.1. Tuberkuloosi kliinilised vormid ja riskitegurid

Tuberkuloos (TB) on õhu kaudu leviv bakteriaalne nakkushaigus, mille tekitajaks on mükobakter *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberkuloos võib kulgeda nii ägedalt kui ka krooniliselt ja tabab eeskätt kopsu ja nende regionaalseid lümfisõlmi, kuid võib kahjustada ka teisi organeid. Haigustekitaja võib püsida organismis latent-sena aastakümneid. Nakatunutest haigestub elu jooksul hinnanguliselt 5–10%. Tuberkuloos ei anna läbipõdemisel immuunsust, st, et inimene võib tuberkuloosi põdeda korduvalt. [1]

Haigustekitajaid levivad peamiselt piisknakkusena, harvem võib nakatuda seedetrakti või vigastatud naha ja limakestade kaudu. Nakkusallikaks on eeskätt hingamiseldite bakterieritusega tuberkuloosi põdev haige (kopsutuberkuloos), kopsuvälise tuberkuloosi põdevad haiged on harva nakkusohtlikud. Nakatumist tuberkuloosi mõjutab kokkupuute kestus nakkusohtliku tuberkuloosahaigega, sissehingatud bakterite hulk ja vastuvõtva organismi üldseisund. Haigestumist soodustavad vaegtoitumus, vaimne ja füüsiline ülepinge, alkoholism, narkomaania, kroonilised haigused ning immuunpuudulikkus (sh HIV-nakkus). Tuberkuloosi tekitavad mükobakterid on väliskeskkonnas üsna vastupidavad ja võivad säilitada eluvõime kuivanud eritistes kuni aasta, kuid hävivad kiiresti ultraviolettkiirguse toimel. [2, 3]

Tuberkuloosi kliinilisi vorme liigitatakse paikme järgi kopsutuberkuloosiks (KTB) ja kopsuväliseks tuberkuloosiks (KVTB). Kopsutuberkuloos (Rahvusvahelise haiguste klassifikaatori RHK-10 koodid A15, A16, A19) on tuberkuloosi vorm, mille puhul on haaratud kopsuparenhüüm ja/või kõri, bronhid või trahhea. Kopsuvälise tuberkuloos (KVTB) (RHK-10 A17, A18) haarab kõiki ülejäänud paikmeid, kaasa arvatud pleura ja rindkere sisesed lümfisõlmed. Kopsuväliseid TB vorme esineb Eestis suhteliselt harva. [3]

Tuberkuloosi sümptomid sõltuvad haiguse paikmest. Kopsutuberkuloosi kõige sagedasemaks sümptomiks on üle kolme nädala kestev köha. Köhaga võivad kaasneda rögaeritus ja veriköha, harvem valu rindkeres. Teised sagedasemad haigustunnused on palavik, öine higistamine, külmavärinad, isutus, kaalulangus ning väsimus. Tuberkuloos võib kulgeda ka asümptomaatiliselt. [3]

## 3.2. Tuberkuloosi diagnostika

Eestis on tuberkuloos kuulunud ametlikule registreerimisele alates 1922. aastast [4]. Tuberkuloosi avastamine toimub patsiendi pöördumisel kaebustega arsti poole (nn passiivne avastamine), tuberkuloosihaigetega kokkupuutunute uurimisel, riskirühmade uurimisel ja kohustusliku meditsiinilise läbivaatuse käigus (teatud ametite korral) [3].

Latentse TB diagnoosimiseks kasutatakse tuberkuliini nahatesti (ka Mantoux test) ja/või patsiendi verest tsütokiini interferooni-gamma (IFN- $\gamma$ ) koguse määramist (nt IGRA meetodit kasutav Quantiferon-TB test). Tuberkuliini nahatest ja IGRA test annavad ühesuguse positiivse tulemuse nii latentse TB kui aktiivse TB korral, seetõttu on vajalikud täiendavad uuringud, et tõestada haiguse olemasolu või puudumine. Tuberkuliintesti teostamiseks süstitakse naha alla käsivarre piirkonda 0,1 ml *Mycobacterium tuberculosis*'e puhastatud proteiinderivaati ehk tuberkuliini. Testi tulemust hinnatakse süstekohta tekkiva paapuli diameetri alusel 48–72 tunni möödudes; positiivseks loetakse tulemust alates 5 mm. [2]

Tuberkuliintestiga hinnatakse organismi immuunvastuse olemasolu mükobakteritele ja/või vaksineerimisele. Positiivne testitulem viitab immuunmälu olemasolule ehk tuberkuloosivastaste antikehade võimalikule olemasolule. IGRA puhul viitab suurenenud IFN- $\gamma$  hulk varasemale kokkupuutele *Mycobacterium tuberculosis*'e antigeenidega. IGRA testi kasutatakse samadel näidustustel kui tuberkuliintesti, samas on sel mitmeid eeliseid. IGRA ei anna positiivset immuunvastust BCG vaktsiinitüve proteiinidele ja atüüpiliste mükobakterite nakkustele, samuti piisab ühekordsest patsiendi visiidist. [5]

Kopsutuberkuloosi diagnoosimiseks tuleb teha radioloogilised uuringud (röntgenogramm, vajadusel kompuutertomograafiline uuring), vähemalt kaks röga mükobakterioloogilist uuringut järjestikustel päevadel (mikroskoopia, bakterioloogia, molekulaarsed meetodid) ning tuberkuliiniproov ja/või IGRA test. Tuberkuloosi diagnoosi hinnatakse kinnitatuks, kui on isoleeritud haigustekitaja. Mikroskoopiliselt positiivse leiu (ingl *smear*) alusel pole võimalik tuvastada mükobakteri liiki. Selleks kasutatakse bakterioloogilist ehk külvi meetodit (ingl *culture*) ja mükobakteri samastamist. [4] Külvi meetodiga on võrdsustatud nn molekulaarsete meetoditega tuvastatud *Mycobacterium tuberculosis* olemasolu uuritavas materjalis (PCR analüüs, Genexpert). Kopsuvälise tuberkuloosi diagnoos peab tuginema samadele põhimõtetele, kuid diagnoosimiseks võib olla vaja spetsiifilisi uuringuid vastavalt haiguse paikmele. Tuberkuloosi diagnoosimisel on oluline korrektne anamnees. [3]

### 3.3. Tuberkuloosi haigusjuhtude määratlus

TB haigusjuhtude defineerimisel kasutatakse WHO klassifikatsiooni, mis eristab TB juhte lähtuvalt diagnoosi tõendatusest [6]. Võimalikud (ingl *possible*) juhud on diagnoositud vaid kliiniliste tunnuste põhjal. Tõenäoliste (ingl *probable*) TB juhtude puhul on lisaks kliinilistele haigustunnustele ka laboratoorne tõestus bakterioskoopilise, histoloogilise või molekulaarse uuringu tulemusel. Kui kopsutuberkuloosi korral on rögaproovi mikroskoopilisel uuringul tuvastatud haigustekitajad, nimetatakse sellist juhtu mikroskoopiliselt positiivseks TBks (ingl *smear positive*, BK+). Tõestatud (ingl *confirmed*) juhtudel on *Mycobacterium tuberculosis* isoleeritud külvi meetodil või kinnitatud bakterioskoopilise ja molekulaarse testi teel. Külvpositiivne TB (ingl *culture positive*) on kopsutuberkuloosi juht, mille puhul rögest on külvi meetodil isoleeritud ja samastatud *Mycobacterium tuberculosis*. Nii võimalikud, tõenäolised kui ka tõestatud tuberkuloosijuhud kuuluvad üleuroopaliselt kohustuslikule registreerimisele ühtsesse andmebaasi *The European Surveillance System* (TESSy) [4].

Esmaseks tuberkuloosijuhuks loetakse patsiendi elus esmakordselt diagnoositud TB ravi patsiendil, kes pole varem kasutanud tuberkuloosivastaseid ravimeid või on kasutanud neid vähem kui kuu aega. Korduvravi juhuks loetakse TB ravi patsiendil, kes on varasema ravi katkestanud. Retsidiivjuhuks loetakse olukorda, kus inimene pärast varasemat tuberkuloosi ravi paranenud, kuid tal on uuesti diagnoositud tuberkuloos. Ravimresistentseks tuberkuloosiks (ingl *drug-resistant tuberculosis*) loetakse juhtu, kui haigustekitaja on resistentne ühe või mitme tuberkuloosiravimi suhtes. Multiresistentne tuberkuloos (MDR-TB, ingl *multi-drug resistant TB*) on TB juht, mille korral haigustekitaja on samaaegselt resistentne isoniaziidi ja rifampitsiini suhtes, lisaks võib esineda resistentsus ka teiste TB-vastaste ravimite suhtes. Eriti resistentseks TBks (XDR-TB, ingl *extensively drug-resistant TB*) nimetatakse TB juhtu, mille korral haigustekitaja on resistentne nii isoniaziidi, rifampitsiini kui ka teise rea ravimitest flurokinolooni ja ühe aminoglükosiidi – kanamütsiini, kapreomütsiini või amikatsiini – suhtes. [4]

### 3.4. Tuberkuloosi ravi

Ravi eesmärkideks on tuberkuloosihaige paranemine aktiivsest tuberkuloosist või sellest põhjustatud suremuse vältimine, tuberkuloosi retsidiivide vähendamine ning ravimresistentsete haigusjuhtude tekke ja leviku piiramine tuberkuloosi nakkusohu vähendamiseks ühiskonnas. [3]

Kaasaegne tuberkuloosiravi baseerub standardiseeritud antibakteriaalse ravi skeemidele, mida rakendatakse vastavalt haigustekitaja ravimtundlikkusele. TB



ravikuur kestab sõltuvalt paikmest ja haigustekitaja ravim tundlikkusest 6–24 kuud. Raviskeem koosneb vähemalt neljast erinevast preparaadist. Tuberkuloosi ravi peab olema järjepidev ning kontrollitav, et vältida ravimresistentsuse kujunemist ning infektsiooni levikut elanikkonna seas. Ravim tundliku tuberkuloosi korral on ravi efektiivne. [3]

TB ravimid klassifitseeruvad I ja II rea ravimiteks. I rea ravimid põhinevad isoniasiidil, rifampitsiinil, etambutoolil ja pürasiinamiidil, samuti rifampiini derivaatidel rifapentiin ja rifabutiin. II rea ravimid põhinevad kapreomütsiinil, amikatsiinil ning mitmetel teistel toimeainetel. [2] WHO ravijuhend [7] määrab lastel kasutatavate TB raviskeemide ja annuste näidustuse. Ravim tundliku tuberkuloosi ravikuur kestab tavaliselt 6 kuud, haiguse ebasoodsa kulu korral võib see pikeneda. Latentse TB korral on soovitatav määrata tuberkuloosi profülaktiline ravi suure haigestumisriskiga inimestele. Kui aktiivne TB on välistatud, kasutatakse ennetavaks raviks erinevaid raviskeeme. Kõige sagedamini kasutatakse praegu isoniasiidi 6 kuu või isoniasiidi ja rifampitsiini kombinatsiooni 3–4 kuu jooksul. [2]

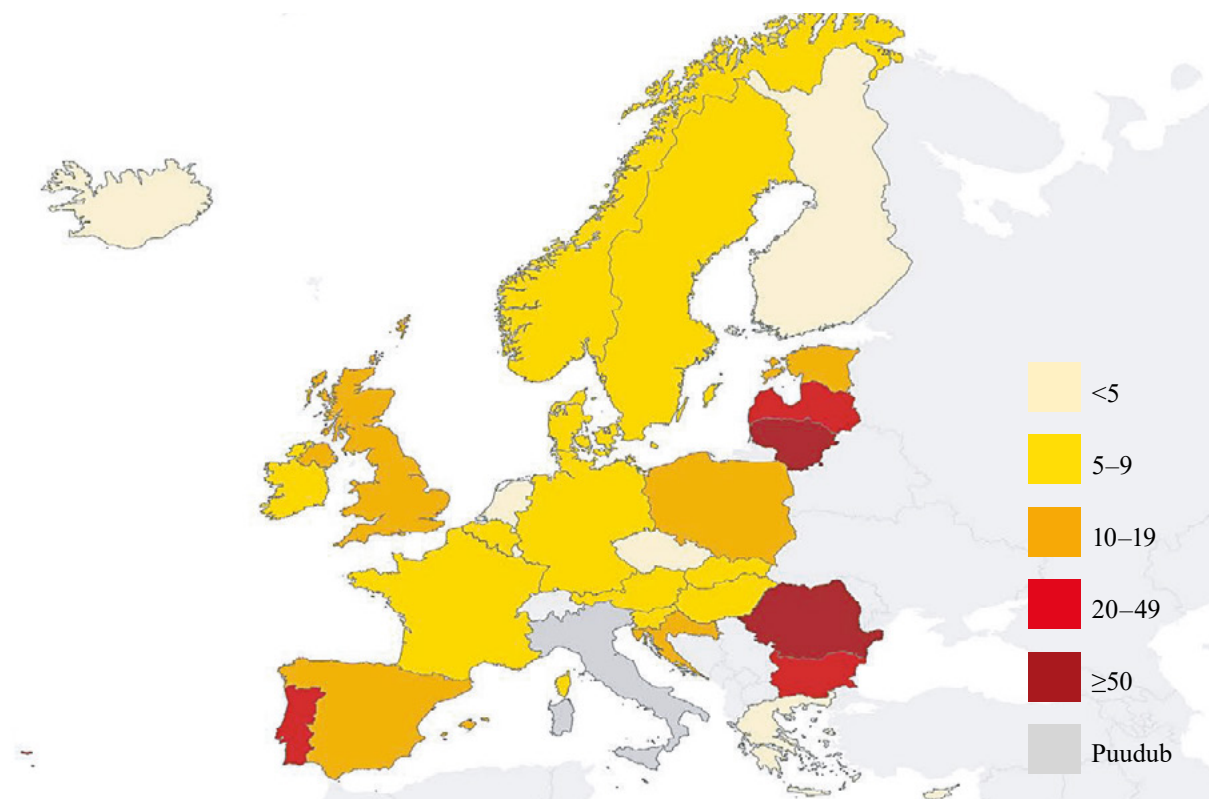
TB ravi määrab Eestis pulmonoloog. Ravi alustatakse tavaliselt haiglas ja see jätkub ambulatoorselt. Ravijärgimuse tagamiseks rakendatakse otseselt kontrollitavat ravi. Kõik TB ravimid on patsientidele kogu ravikuuri vältel tasuta, need ostab Sotsiaalministeerium riigihankega. [4] Detailne ülevaade TB ravi korraldusest on esitatud rahvusvahelistes ravijuhendites [8] ning Eesti Kopsuarstide Seltsi kinnitatud tuberkuloosi diagnostika, ravi ja ravi jälgimise juhistes [3]. Praegu on koostamisel uus ravijuhend kopsu- ja kopsuvälise tuberkuloosi käsitlemise kohta Eestis, mis valmib eeldatavasti 2018. aastal [9].

### **3.5. Tuberkuloosi epidemioloogia**

Hinnanguliselt oli 2014. aastal maailmas kokku 9,6 mln uut TB juhtu – tuberkuloosi haigestus 5,4 mln meest, 3,2 mln naist ja 1,0 mln last. Haigestumus on suurim Aafrikas, Kagu-Aasia ja Okeania piirkondades; sealsed TB juhud moodustasid 86% kõigist 2014. aastal registreeritud TB juhtudest. Kuigi riikide keskmine esmahaigestumuskordaja on endiselt kõrge (133 juhtu 100 000 inimese kohta 2014. aastal), on võrreldes 1990. aastaga TB levimus vähenenud 42%. Samas jääb hinnanguliselt 37% uutest juhtudest diagnoosimata. Esmajuhtudest 12% olid HIV-positiivsed. 2014. aastal registreeriti kokku 1,5 mln TB surma, neist 890 000 meest, 480 000 naist ja 140 000 last. TB suremus on võrreldes 1990. aastatega vähenenud 47%. [10]

WHO Euroopa regiooni 51 riigis varieerub TB registreerimiskordaja suurel määral. TB esmasjuhtude registreerimiskordaja on madalaim Itaalias (2,8 juhtu 100 000 inimese kohta) ja kõrgeim Kasahstanis (123 juhtu 100 000 inimese kohta) [11].

Kui 2010. aastal registreeriti WHO Euroopa regioonis kokku 388 875 TB juhtu esmashaigestumuskordajaga 43,7 juhtu 100 000 inimese kohta [11], siis 2014. aastal vastavalt 329 270 TB juhtu (36,7 juhtu 100 000 kohta), haigestumise keskmine vähenemine oli aastas 4,3% [12].



**Joonis 3.** TB esmashaigestumuskordajad 100 000 kohta Euroopas 2014. aastal [12]

Tuberkuloosi haigestumise on madal kui see jääb alla 20 TB esmas- ja retsidiivjuhu 100 000 inimese kohta [13]. 2014. aastal jäi TB haigestumus alla selle taseme 32 WHO Euroopa piirkonda kuuluvas riigis. Kaheksas riigis oli haigestumus vahemikus 20–50 juhtu 100 000 inimese kohta ja kümnes riigis 50–100 juhtu 100 000 inimese kohta. Suurim osakaal kogu haigusjuhtudest, s.o 37,4% (102 340 esmas- ja korduvravi juhtu), leidis aset Venemaal. Kõigist 2014. aastal registreeritud TB juhtudest moodustas KTB 82,2%, KVTB 13,4% ning 4,4% juhtudest oli paige määratlemata. [12]

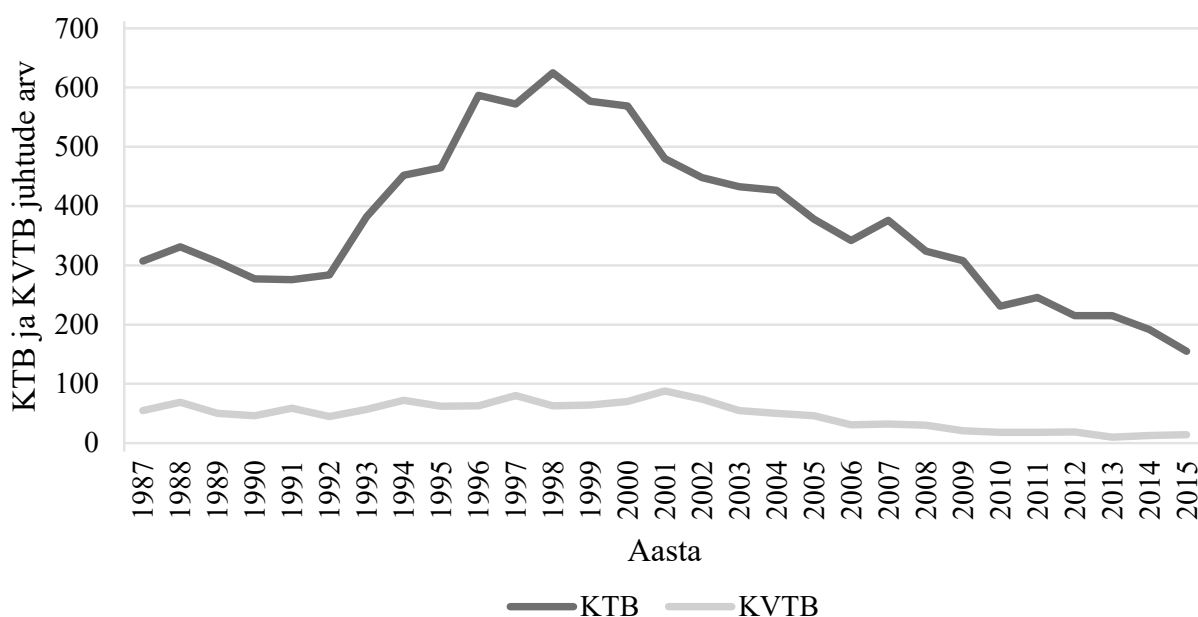
TB haigestunute sotsiaaldemograafiline profiil erineb riikide võrdluses märgatavalt. WHO määratluse järgi on Euroopa regioonis 18 kõrge TB levikuga riiki, sh Eesti. Neis riikides (v.a Tadžikistan, Usbekistan ja Kõrgõzstan) on TB registreerimiskordaja kõrgeim 25–44-aastaste vanuserühmas ja haigestunute arv väheneb vanuse suurenedes. Madala haigestumusega riikides on haigestumine ulatuslikum

vanemates vanuserühmades. Mehed moodustavad keskmiselt 2/3 registreeritud TB juhtudest, soolised erinevused haigestunute seas on madala TB haigestumisega riikides väiksemad. Näiteks Rootsis on meeste ja naiste suhe TB haigusjuhtudes 1,1 : 1, samas suure TB haigestumisega Armeenias on meeste/naiste suhe 3,2 : 1. Soolisi erinevusi selgitab meeste ülesindatus mitmes TB riskirühmas (nt hooajalised rändetöölised, kodutud, süstivad narkomaanid jt), lastel ja noortel täiskasvanutel (kuni 24-aastased) on soolised erinevused väikesed. [12]

Välispäritolu inimestel registreeritud TB juhud moodustasid 26,8% kõigist TB juhtudest. Samas mitmes madala haigestumisega riigis registreeriti enamus TB juhtusid välispäritolu rahvastikul: Norras 92,9%, Rootsis 91,8%, Maltal 91,3% ja Hollandis 73,1%. Euroopas oli MDR-TB juhte 2014. aastal 33 009 ning need moodustasid 18,4% TB esmas- ja 46,2% korduvravi juhtudest; MDR juhtude osakaal oli märkimisväärselt kõrge Eestis ja Lätis. [12]

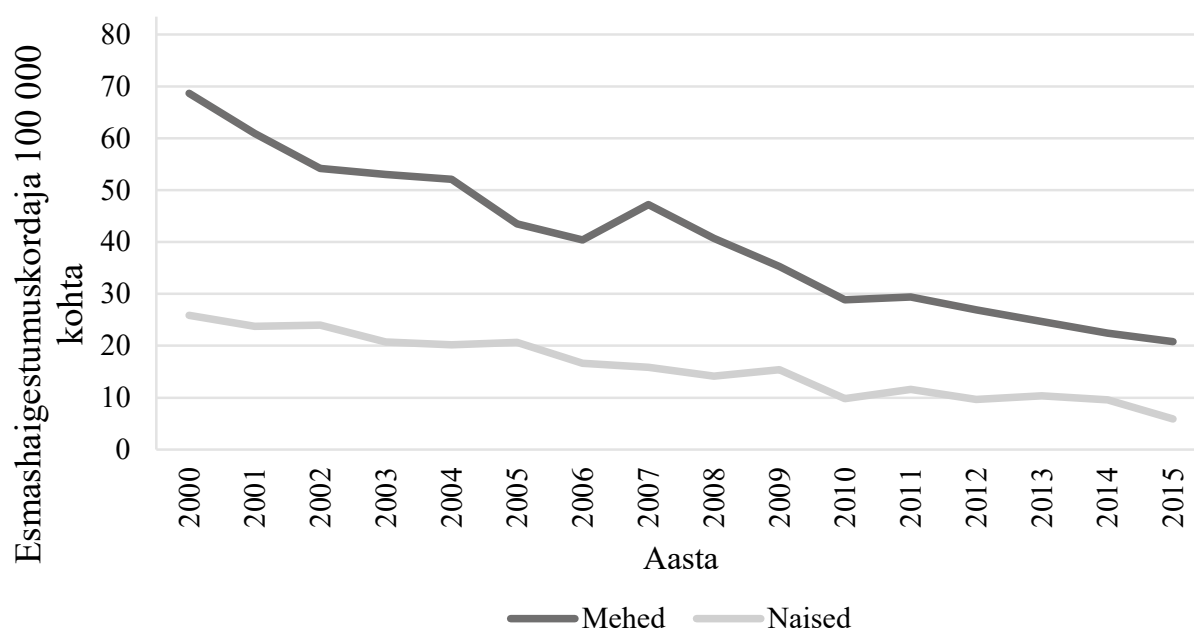
### 3.6. Tuberkuloosi haiguskoormus Eestis

Tuberkuloosiregistri [14] andmete põhjal hakkas TB esmashaigestumine sagenema taasiseseisvumise järgselt 1990. aastatel. Esmashaigestumus oli suurim 1998. aastal, mil registreeriti kokku 688 TB esmasjuhtu (vastavalt 625 KTB ja 63 KVTB juhtu; vt joonis 4). Viimase 10 aasta jooksul on tuberkuloosi haigestumine järjepidevalt kahanenud. Kui 2004. aastal registreeriti 35,0 esmast TB juhtu 100 000 kohta, siis 2014. aastal oli vastav näitaja 15,6 juhtu ning 2015. aastal 12,9 juhtu. Kokku registreeriti 2015. aastal 169 TB esmasjuhtu (155 KTB ja 14 KVTB).

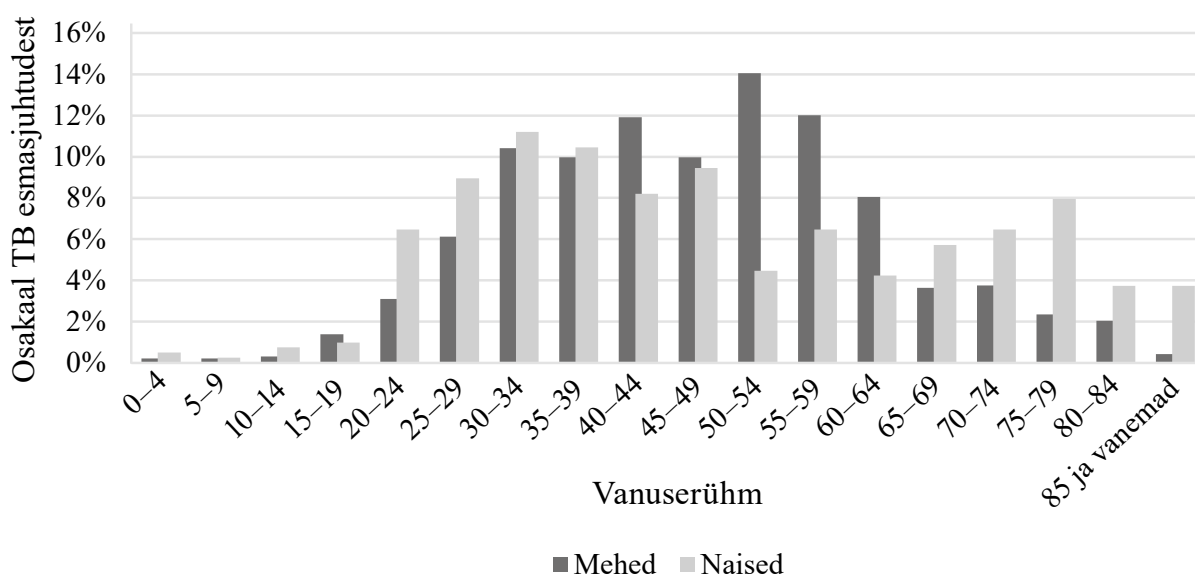


Joonis 4. KTB ja KVTB esmased haigusjuhud Eestis 1987–2015 [14]

TB esmashaigestumus lastel väheneb samuti. Kui aastal 2000 diagnoositi 0–14-aastaste vanuserühmas kokku 7 KTB ja 12 KVTB esmasjuhtu, siis perioodil 2011–2015 registreeriti 1–2 TB juhtu aastas. Esmashaigestumuskordaja oli 0–4-aastaste vanuserühmas 2015. aastal 1,4 juhtu 100 000 kohta ning 5–9-aastaste rühmas 1,3 juhtu 100 000 kohta; 10–14-aastaste seas TB juhte ei registreeritud. Ligi 70% TB esmasjuhtudest esineb meestel. 2014. aastal oli esmashaigestumuskordaja meestel 20,8 ja naistel 5,9 juhtu 100 000 kohta. Perioodil 2000–2015 on esmashaigestumus vähenenud eelkõige meestel ning seega on soolised erinevused esmashaigestumises mõnevõrra vähenenud (vt joonis 5). Soolised erinevused TB esmasjuhtude vanuses ilmnevad perioodi 2010–2015 andmetes alates 50. eluaastastest (vt joonis 6). [15]



**Joonis 5.** Tuberkuloosi esmahaigestumine Eestis 2000–2015, esmashaigestumuskordaja 100 000 kohta [15]



**Joonis 6.** TB esmasjuhtude vanusjaotus perioodil 2010–2015 [16]

Perioodil 2010–2015 registreeritud TB juhtudest oli 40,1% alg- ja põhiharidusega ning 51,8% kesk- või kesk-eriharidusega. TB-haigestunud naiste seas on kõrgharitud osakaal suurem kui meeste seas (vastavalt 11% ja 5%). [16] Tegevusala järgi oli 2010.–2015. aastal 37% esmasjuhtudest pensionärid (sh töövõimetuspensionärid), 28% töötud ja 25% töötavad isikud; teiste rühmade osakaal jäi alla 4%. [17] Tuberkuloosiregistri andmetel oli 83,4% perioodil 2010–2015 registreeritud TB esmashaigestunutest sündinud Eestis ja 16,6% teistes riikides; kõik TB esmadiagnoosiga lapsed vanuses 0–14 aastat olid sündinud Eestis. [18] Valdav enamik (81%) 2014. aastal välispäritolu rahvastikul diagnoositud TB esmasjuhtudest oli diagnoositud Venemaal sündinud isikutel. Väljaspool Eestit teistes EU/EEA liikmesriikides diagnoositi 2012. aastal tuberkuloos 11 Eesti päritoluga patsiendil, neist kaheksal Soomes. [4]

Enamik TB esmas- ja retsidiivjuhte diagnoositakse haigete kaebustega pöördumisel. 2015. aastal diagnoositi haige pöördumisel 171 ja profülaktilisel läbivaatusel 23 TB juhtu, muul viisil 12 (kokku 206 juhtu). Tuberkuloosihaigega kokkupuutunudena, surma järgselt või vanglas diagnoositud juhud moodustasid kokku vaid 6%. [19] 2015. aastal registreeriti kokku 206 TB esmast ja retsidiivjuhtu, millest KTB ja KVTB moodustasid vastavalt 187 ja 19 juhtu (neist bakterioloogiliselt tõestatud vastavalt 157 ja 11) juhtu. 206 juhust diagnoositi MDR-TB 14% ja XDR-TB 3% juhtudest [20].

Hulgipaikmelise ehk generaliseerunud tuberkuloosi haigusjuhtude osakaal tõusis aastatel 2003–2009 2,2-lt protsendilt 14,0-ni ja on seejärel stabiliseerunud. See

on seotud HIV-positiivsete haigusjuhtude arvu kasvuga ja samuti arstide parema aruandlusega tuberkuloosiregistrile. [4] 2015. aastal registreeritud TB esmas- ja retsidiivjuhtudest 11% (n = 23) diagnoositi HIV-positiivsetel [21].

2010.–2015. aastal registreeritud 1149 esmasjuhust alustati tuberkuloosiregistri andmetel ravi 93% (vt tabel 1). Ravi oli edukas, st haige paranes keskmiselt 83% juhtudest, ebaefektiivseid ravijuhte ja ravi katkestajaid oli vastavalt 1% ja 3,4%. 2015. aastal bakterioloogiliselt kinnitatud 137 esmastest KTB juhust alustas ravi 125 ning paranes 102. Ravi katkestas 2 haiget ning suri 2 haiget. KVTB esmasjuhte oli 2015. aastal 12, neist paranes 11, 1 patsient suri muul põhjusel kui TB. [22]

**Tabel 1.** TB ravi tulemuslikkus (v.a MDR-TB juhud) esmasjuhtude, retsidiiv- ja korduvravi juhtude võrdluses perioodil 2010–2015 [22]

	Esmasjuhud		Retsidiivjuhud		Korduvravijuhud	
Alustas ravi	1071	93,2%	158	86,3%	36	94,7%
..paranes või lõpetas ravikuuri	944	82,2%	122	66,7%	22	57,9%
..mitteefektiivne ravi	10	0,9%	1	0,5%	0	0,0%
..ravikatkestus	39	3,4%	11	6,0%	9	23,7%
..surnud tuberkuloosi	30	2,6%	8	4,4%	2	5,3%
..surnud muul põhjusel	29	2,5%	6	3,3%	2	5,3%
..lahkus Eestist	2	0,2%	1	0,5%	0	0,0%
..ravi jätkub	17	1,5%	9	4,9%	1	2,6%
Ei alustanud ravi	78	6,8%	25	13,7%	2	5,3%
Registreeritud juhud kokku	1149	100,0%	183	100,0%	38	100,0%

Perioodil 2010–2015 alustas raviga keskmiselt 86% retsidiivjuhtudest ja 95% korduvravi juhtudest, ravi tulemuslikkus oli vastavalt 67% ja 58% (vt tabel 1). Retsidiivjuhtude osas oli suhteliselt kõrge ravi mittealustajate ja korduvravi puhul ravi katkestajate osakaal. Lastel ja noortel on retsidiiv- või korduvravi juhtusid väga harva; perioodil 2010–2015 oli 15–19-aastaste vanuserühmas vaid 1 KTBga korduvjuht. [23]

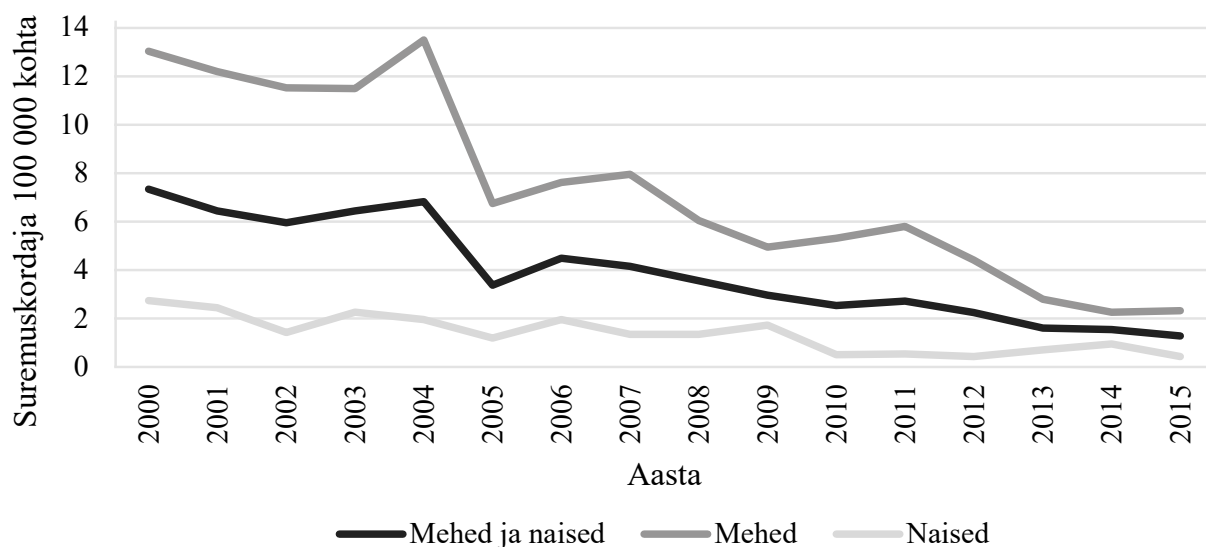
MDR-TB ravitulemused perioodil 2010–2015 on esitatud tabelis 2. MDR-TB 201 esmasjuhust alustas raviga 89% ning paranes 55%. Retsidiivjuhtudest paranes 44% ja korduvjuhtudest 33%. 2015. aastal oli kokku 19 MDR-TB esmasjuhtu (18 KTB ja 1 KVTB). [24]

**Tabel 2.** MDR-TB ravi tulemuslikkus esmasjuhtude, retsidiiv- ja korduvravi juhtude võrdluses perioodil 2010–2015 [24]

	Esmasjuhud		Retsidiivjuhud		Korduvravijuhud	
Alustas ravi	179	89,1%	56	90%	73	94,8%
..paranes või lõpetas ravikuuri	111	55,2%	27	44%	25	32,5%
..mitteefektiivne ravi	3	1,5%	3	5%	14	18,2%
..ravikatkestus	19	9,5%	6	10%	11	14,3%
..surnud tuberkuloosi	8	4,0%	7	11%	10	13,0%
..surnud muul põhjusel	8	4,0%	2	3%	1	1,3%
..ravi jätkub	30	14,9%	11	18%	12	15,6%
Ei alustanud ravi	22	10,9%	6	10%	4	5,2%
Registreeritud juhud kokku	201	100,0%	62	100,0%	77	100,0%

TB tõttu hospitaliseeritute arv on perioodil 2010–2015 koos haigestumise vähenemisega kahanenud. Aastal 2010 kirjutati haiglast välja 453 TB diagnoosiga patsienti (sh 11 vanuserühmas 0–14 aastat) ning aastal 2015l 321 patsienti (sh 4 vanuses 0–14 aastat). Statsionaarse ravi keskmine kestus on lühenenud; 2010. aastal oli see 94,8 päeva ning 2015. aastal 91,5 päeva (0–14-aastastel 32,3 päeva). [25]

Perioodil 1989–2014 oli Eestis kokku 2334 surmaga lõppenud TB juhtu, suri 1903 meest ja 431 naist. TB suremus on viimastel kümnenditel järjepidevalt vähenenud (vt joonis 7). Kui 2000. aastal oli standarditud suremuskordaja 7,34 juhtu 100 000 inimese kohta, siis 2015. aastal oli see 1,28 juhtu 100 000 inimese kohta [26]. 2015. aastal suri tuberkuloosi 16 meest ja 5 naist [27].



**Joonis 7.** Tuberkuloosi suremus 2000–2015. Standarditud suremuskordaja 100 000 inimese kohta [26]

Aastatel 1987–2015 vanuserühmas 0–14 aastat TB surmasid ei olnud. Meestel oli TB surmasid kõige rohkem vanuserühmas 45–64 eluaastat, naistel oli suurem stabiilne alates vanuserühmast 35–39 eluaastat. [27]

### **3.7. Tuberkuloositõrje meetmed Eestis**

Eesti tuberkuloosi kontrolli- ja ravistrateegia lähtub WHO soovitudest. 1997. aastal kinnitatud riikliku tuberkuloositõrje esimese programmi (1998–2003) ning jätkuprogrammide (2004–2007 ja 2008–2012) meetmete abil vähenes TB esmahaigestumus 2013. aastaks kuni 17,2-ni 100 000 inimese kohta.

Alates 1. jaanuarist 2013 ei ole Eestis eraldiseisvat tuberkuloositõrje programmi, senised tuberkuloositõrje tegevused ja teenused on integreeritud rahvastiku tervise arengukavasse aastateks 2009–2020 ja neid koordineerib Tervise Arengu Instituut. [28]

Tuberkuloositõrje tegevuskava raames tagatakse kõikidele TB-haigetele tasuta TB diagnostika, TB ravimid, kõrvaltoimete ravimid ja ambulatoorne otseselt kontrollitav ravi. Opioidsõltuvusega tuberkuloosihaigetel on võimalus saada TB ja opioidsõltuvuse asendusravi üheaegselt. Alates 2011. aastast on tuberkuloosihaigetel võimalus ka tasuta alkoholsõltuvuse ravile. Administratiivsed tegevused hõlmavad regulaarsed tuberkuloosialased koolitusi meditsiinitöötajatele ning tuberkuloosi raviks vajalike ravimite hankimist ja jaotamist. Tuberkuloosiregister registreerib kõik TB haigusjuhud ning jälgib haiguse kulgu kuni paranemiseni. [28]



## 4. Vaktsineerimine

### 4.1. BCG vaktsiin

Tuberkuloosivastaseks vaktsineerimiseks kasutatakse *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) vaktsiini, mille löid 1919. aastal Pasteuri Instituudis Prantsusmaal töötanud Albert Callmette ja Camille Guerini *Mycobacterium bovis* korduvate ümberkülvide tulemusena. BCG vaktsiini on kasutatud üle 90 aasta ja see on paljudes riiklikes immuniseerimiskavades ning ühtlasi üks laialdasemalt kasutatud vaktsiine maailmas. [29] BCG vaktsiin on praegu ainus TB ennetamiseks kasutatav vaktsiin, mitmed uued vaktsiinid on kliiniliste uuringute faasis [30].

BCG tuberkuloosivastane vaktsiin (BCG Vaccine SSI, müügiloa hoidja: Statens Serum Institut) on nõrgestatud elusvaktsiin, mille valmistamiseks kasutatakse erinevaid vaktsiinitüvesid. Eestis on kasutusel Taani päritolu vaktsiinitüvi Copenhagen 1331. Täiskasvanutele ja alates 12 kuu vanustele lastele mõeldud vaktsiini annus (0,1 ml) sisaldab  $2-8 \times 10^5$  CFUd (kolooni moodustav ühik) ning kuni 12 kuu vanuste laste annus (0,05 ml) sisaldab vastavalt  $1-4 \times 10^5$  CFUd *Mycobacterium bovis* BCG Taani tüve 1331.

Vaktsiin süstitakse nahasiseselt. Kuni 3 kuu vanustele imikutele ei ole vaja enne BCG vaktsiini manustamist teha tuberkuliintesti, üle 3 kuu vanustele lastele on see vajalik. Vaktsineeritakse vaid tuberkuliintestil või IGRA testil negatiivse tulemuse saanud lapsi. [31]

Vaktsiini kõrvalnähtudena võivad esineda süstekohaga seotud sümptomid ja üldnähud. Kohalike nähtude alla kuuluvad punetus, valulikkus, tihkenemine, harvem ka haavandumine, regionaalne lümfadeniit ning abstsess. Liiga sügavale süstitud vaktsiin suurendab lümfadeniidi ja abstsessi tekkimise ohtu. Üldsümptomid on palavik, peavalu ja väga harva esineda võivad osteiit või osteomüeliit. [31]

Vaktsineeritud inimestel muutub tuberkuliintest positiivseks tavaliselt 6 nädala möödudes ning see demonstreerib organismi immuunsüsteemi vastust BCGga vaktsineerimisele elusvaktsiiniga, s.o antikehade olemasolu ja allergilist reaktsiooni vastuseks antigeenile (tuberkuliin). Seos vaktsineerimise järgse tuberkuliini nahatesti reaktsiooni suuruse ja BCG vaktsiini tekitatud kaitse vahel pole üheselt teada. BCGga vaktsineerimise järgse immuunsuse kestuse aeg on teadmata, kuid on alust arvata, et see väheneb pärast 10 aastat. [31]

## 4.2. Vaktsineerimissoovitused

TB-vastase vaktsineerimise soovitused sõltuvad tuberkuloosi haigestumise riskist. Kõrge TB esmashaigestumusega riikides soovitab WHO vaktsineerida kõiki terveid vastsündinuid ühe vaktsiiniannusega. Korduvvaktsineerimisel puudub tõestatud efekt ja seega ei ole see soovitatav. Vaktsineerimine on vastunäidustatud rasedatel, immuunpuudulikkuse (sümptomaatiline HIV või kaasasündinud immuunpuudulikkus), leukeemia, lümfoomi või muu pahaloomulise haiguse korral ning patsientidel, kes läbivad immuunsupressiivset ravi. [32, 33]

Madala TB riskiga piirkondades võib vaktsineerimine toimuda valikuliselt, s.o TB riskirühmades vastsündinute ja negatiivse tuberkuliintesti korral ka vanemate laste seas. Täiskasvanute vaktsineerimine ei ole soovitatav, kuid seda võib teostada negatiivse tuberkuliini testiga isikutel, kel on kokkupuude ravimresistentse TBga. [32] Universaalse vaktsineerimisprogrammi asendamisel selektiivsega tuleb arvestada TB levimusega piirkonnas, BCG tõhususega TB ennetamisel ja vaktsiiniga seotud tõsiste kõrvaltoimete sagedusega. IUATLD (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease) kriteeriumite [34] järgi on universaalse vaktsineerimise lõpetamine madala TB riskiga piirkondades võimalik, kui on selles piirkonnas toimiv TB registreerimissüsteem, ning: a) mikroskoopiliselt kinnitatud *Mycobacterium tuberculosis* KTB juhtude keskmine arv 100 000 elaniku kohta jääb aastas alla 5 või b) alla 5-aastaste laste haigestumine tuberkuloosesse meningiiti on väiksem kui 1 juht 10 miljoni kohta eelneval 5 aastal või c) keskmine TB haigestumisrisk alla 0,1% aastas. Neist kriteeriumitest on Eestis täidetud b) ja c). Kopsutuberkuloosi juhtusid oli Eestis 2014. aastal 100 000 elaniku kohta 14,8.

Universaalse vaktsineerimisprogrammi lõpetanud riikides soovitab WHO [32] vaktsineerida imikuid ja alla 5 aastasi lapsi suurenenud TB riski korral juhtudel, kui:

- lapse elukoht on praeguse või haiguse läbipõdenud TB-haigega ühes majas või peres;
- lapse mõlemad või üks vanematest või keegi pereliikmetest on viimase 5 aasta jooksul elanud vähemalt 6 kuud riigis, kus TB haigestumus on  $\geq 40$  haigestunut 100 000 inimese kohta;
- laps elab esimese 5 eluaasta jooksul 3 kuud või kauem riigis, kus TB haigestumus on  $\geq 40$  haigestunut 100 000 inimese kohta.

### 4.3. BCGga vaksineerimispraktikad maailmas

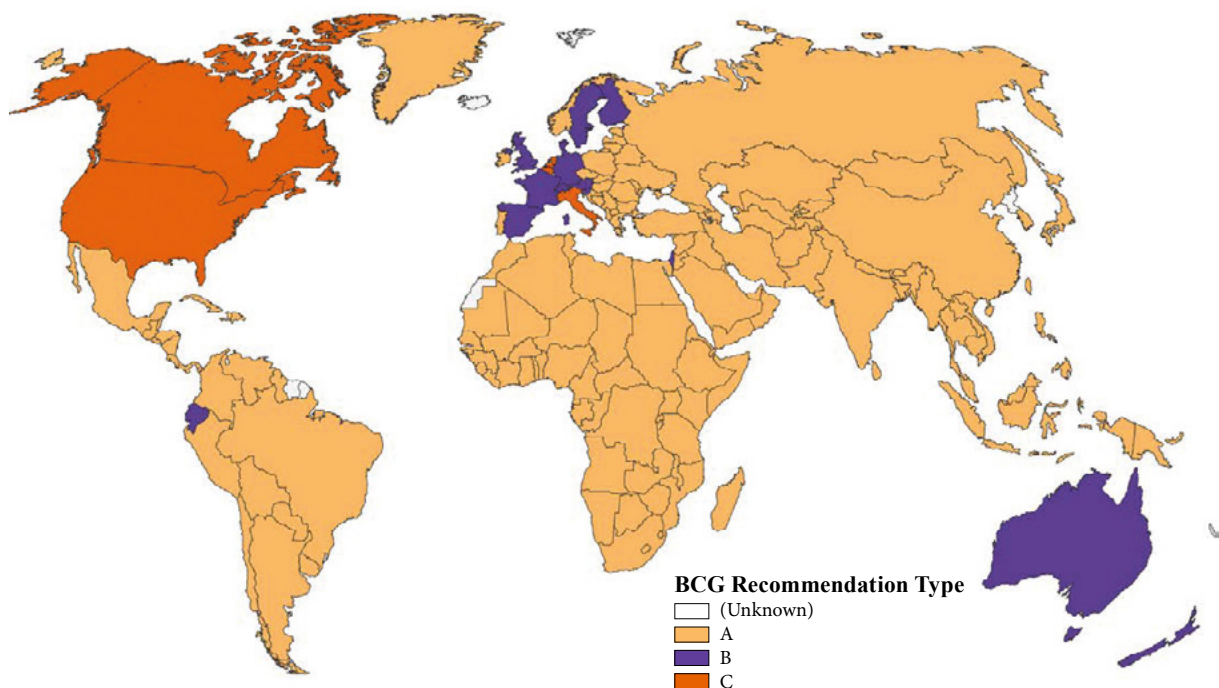
TB-vastase vaksineerimise praktikad varieeruvad riikide lõikes. The World BCG Database koondab BCGga vaksineerimise alast infot 180 riigi kohta (vt joonis 8). Universaalset BCGga vaksineerimist soovitab 157 riiki, 23 riigis on universaalne BCGga vaksineerimine lõpetatud või kasutatakse riskirühmapõhist lähenemist. [5]

WHO Euroopa piirkonnas (53 riiki) on universaalne BCG vaksineerimisprogramm kasutusel 34 riigis, universaalsest vaksineerimisest on loobunud 14 riigis. Universaalne vaksineerimine lõpetati esmalt Hispaanias (1981) ja Taanis (1986), seejärel Austrias (1990) ja Saksamaal (1998). Perioodil 2005–2007 loobuti universaalsest vaksineerimisprogrammist Soomes, Prantsusmaal, Suurbritannias ja Sloveenias. Neis riikides vaksineeritakse valdavalt töö või rändetausta tõttu suure TB riskiga täiskasvanuid ja TB nakkusega kokkupuutunud vastsündinuid. Näiteks Suurbritannias pakutakse alates 2006. a BCG vaktsiini kõrge TB riskiga (keskmine esmashaigestumus vähemalt 40 TB juhtu 100 000 kohta) piirkondadest pärit või seal elavatele vastsündinutele ja varem vaksineerimata isikutele [35]. Erandiks on Saksamaa ja Sloveenia, kus universaalse vaksineerimise lõpetamise (vastavalt 1998. ja 2005. aastal) järel ei ole selektiivset programmi kasutusele võetud. [5]

Riikide lõikes erinevad vaksineerimissoovitustes ka riskirühmade määratlused. CDC juhised [36] soovivad USAs vaksineerida üksnes negatiivse tuberkuliinistiga lapsi, kes on vältimatus kokkupuutes MDR-TB-haigega ning ravimata või ebaefektiivselt ravitud täiskasvanuga. TB patsientidega kokku puutuvate tervishoiutöötajate vaksineerimisvajadust tuleb hinnata individuaalselt. Suurbritannias [37] asendati seni toimunud koolipõhine universaalne vaksineerimisprogramm 2005. aastal riskirühmapõhise lähenemisega. BCG vaktsiini pakutakse kõigile 0–12 kuu vanustele lastele, kelle a) elukohas on aastane TB esmashaigestumus vähemalt 40 juhtu 100 000 inimese kohta, b) vanemad või vanavanemad on sündinud riigis, kus aastane TB esmashaigestumus vähemalt 40 juhtu 100 000 inimese kohta.

Eesti lähiriikidest on universaalne BCGga vaksineerimine kasutusel Lätis, Leedus ja Venemaal [38]. Vaksineeritakse vastsündinuid, Venemaal kasutatakse lisaks sellele ka 7–14-aastaste kordusvaksineerimist. Skandinaavia maades on tulenevalt väiksest esmashaigestumusest loobunud universaalsest BCGga vaksineerimisest selektiivse, riskirühmapõhise vaksineerimise kasuks. Rootsis on alates 1975. aastast selektiivne vaksineerimine soovitatud suurenenud TB riskiga lastele ja noortele, kes on pärit kõrge TB esmashaigestumusega piirkondadest või kelle lähedastel on esinenud TB. Taanis vaksineeritakse alates 1986. aastast väikelapsi, kes reisivad TB endeemilistesse piirkondadesse või kes on TB-haigete lähedas kokkupuutes;

samuti vaktsineeritakse riskipatsientidega tegelevaid tervishoiutöötajaid. Soomes soovitatakse alates 2006. aastast BCGga vaktsineerimist lastele, kes a) on saanud Soome kõrge esmashaigestumusega piirkonnast, b) on TB-haigega lähedas kokkupuutes, c) asuvad pikemaks ajaks kõrge esmashaigestumusega piirkonda-desse elama. Samuti vaktsineeritakse sisserrändaja taustaga vanemaid lapsi, kes on saanud kõrge TB esmashaigestumusega piirkonnast ning lähuvad Soomes kooli. Vanemate soovi alusel vaktsineeritakse kõiki lapsi. Norras vaktsineeritakse alates 2009. aastast kõrge TB esmashaigestumusega piirkonnast pärit sisserrändaja taustaga vastsündinuid ja meditsiinitudengeid. [38]



**Joonis 8.** BCG vaktsineerimisstrateegiate võrdlus. A – universaalne BCGga vaktsineerimine, B – universaalsest vaktsineerimisest on loobutud, C – universaalset vaktsineerimisprogrammi pole rakendatud [5]

Eesti immuniseerimiskava [39] kohaselt vaktsineeritakse Eestis lapsi tuberkuloosi vastu 1.–5. elupäeval ühe vaktsiiniannusega. Korduvvaktsineerimine ei ole näidustatud. Vaktsineerimise hõlmatus on Eestis kõrge. Perioodil 2005–2015 vaktsineeriti 96–99% vastsündinutest, samas on hõlmatus hakanud vähenema [40]. 2015. aastal vaktsineeriti 13 222 last, sh 582 varasemalt vaktsineerimata last [41].

#### 4.4. Väikelaste universaalse vaktsineerimise lõpetamisega kaasnev tervisemõju

BCG vaktsineerimisstrateegia on viimase 20 aasta jooksul muutunud poolesajades riigis. Kuigi enamikel juhtudel on tegemist mitmeannuselise skeemi asendamisega ühe vaktsiiniannusega, on mitmetes, eelkõige Lääne-Euroopa riikides loobutud universaalsest BCGga vaktsineerimisest. [5]

Kuigi Lääne-Euroopas on 2016. aastal universaalne BCGga vaktsineerimine kasutusel veel vaid Iirimaa ja Portugalis, on tõendust vaktsineerimisprogrammi muutusega kaasnevast potentsiaalsest tervisemõjust vaid piiratud määral. Järgnevalt kirjeldatakse väikelaste universaalse vaktsineerimise selektiivse programmiga asendamisega kaasnevaid tervisemõjusid Prantsusmaa ja Rootsi jälgimisuuringute näitel.

##### Prantsusmaa

Prantsusmaal asendati senine universaalne BCGga vaktsineerimine riskirühmapõhise programmiga 2007. aastal. Riskirühmana määratleti a) välispäritolu 0–6-aastased lapsed, kes ise või kelle vanemad olid sündinud kõrge TB haigestumusega riikides, ja b) lapsed, kes elasid kõrge TB riskiga Prantsuse Guajaanas ning Pariisi lähipiirkonnas.

Vaktsineerimisstrateegia muutmise mõju käsitlev uuring [42] võrdles BCGga vaktsineerimise hõlmatust, vaktsiini müügikoguseid ja TB haigestumust laste seas perioodil 2005–2009. Jaanuaris 2006 loobuti Prantsusmaal vaktsineerimisel mitmetorkeseadme (ingl *multipuncture device*), BCG vaktsiini müügikogused olid 2006. aastal 57,3% väiksemad kui eelneval aastal. Pärast üleminekut selektiivsele vaktsineerimisprogrammile vähenes oluliselt vaktsineerimise hõlmatus: kui 2005. aastal oli hõlmatus ligi 100%, siis 2009. aastal oli riskirühmast vaktsineeritud 72,6% (95% CI 66,3–78,0%). Kuni 3-aastaste esmahaigestumuses ei olnud 2008. ja 2009. aasta vahel statistiliselt olulisi erinevusi. TB juhtude arvu 2,3% kasv (105 juhtu 2008. aastal vs. 101 juhtu 2005. aastal) võis autorite hinnangul olla seotud nii vaktsineerimisstrateegia muutusega kui ka kajastada paremat TB registreerimise ja kontrolli metoodikat. TB haigestumise trendide jälgimiseks on vajalik pikem jälgimisaeg.

Guthmann *et al.* [43], kes analüüsisid vaktsineerimise hõlmatust riskirühma kuuluvate lastel, leidsid, et 2008. aasta seisuga oli vaktsineerimise hõlmatus 68% ja 76% riskirühma kuuluvate laste vanematest soostus BCGga vaktsineerimisega.

Samas toodi uuringus puudusena välja vaktsineerimise sihtrühma kuuluvate laste identifitseerimine ja riskirühma vaktsineerimisnäidustuste mõistmine arstide poolt. Van Bui *et al.* [44] uuringus võrreldi tuberkuloosse meningiidi haigestumust enne ja pärast vaktsineerimisprogrammi muutust. Perioodil 2000–2011 esines kokku 10 haigusjuhtu, aastane esmashaigestumuskordaja jäi vahemikku 0–0,17 juhtu 10 miljoni elaniku kohta. Vaktsineerimisstrateegia muutus lastel tuberkuloosse meningiidi esmashaigestumust ei mõjutanud.

## Rootsi

Rootsis asendati universaalne vaktsineerimine selektiivse riskirühmade vaktsineerimisega 1975. aastal, kui TB esmashaigestumus oli 18 juhtu 100 000 inimese kohta. Vaktsineerimisstrateegia muudatuse tingis vaktsiini põhjustatud luuüdi-põletiku (osteomüeliidi) suur esinemissagedus (29 juhtu 100 000 vaktsineeritud vastsündinu kohta). Kuna TB risk oli üldiselt väike, hinnati vaktsiini tüsistuste tervisemõju suuremaks rahvastikupõhise vaktsineerimisega kaasnevast TB haigestumise vähenemisest [45].

Romanus *et al.* [46] uuringus selgus, et BCGga vaktsineerimise koguhõlmatus langes 95%-lt 1974. aastal (viimane universaalse vaktsineerimise aasta) 1,8%-ni perioodil 1975–1982, kuid kasvas perioodil 1983–1989 suuremaks kui 13%. Nende kolme perioodi võrdluses hinnati TB esmashaigestumust 0–5-aastaste laste seas. Rootsi päritolu vanemate lastel oli esmashaigestumus nendel perioodidel vastavalt 0,8, 3,9 ja 2,9 juhtu ning välispäritolu vanemate lastel vastavalt 2,6, 39,4 ning 13,2 juhtu 100 000 lapse kohta. Perioodil 1975–1989 registreeriti 0–5-aastastel lastel kokku 85 TB juhtu, 7 neist lastest olid vaktsineeritud ja 78 mittevaktsineeritud. Universaalse vaktsineerimisprogrammi lõpetamisega langes hõlmatus, kuid TB esmashaigestumus märgatavalt ei suurenenud. 1984. aastal langes esmashaigestumuskordaja esmakordselt alla 10 juhtu 100 000 lapse kohta. Hilisema, pikendatud jälgimisajaga uuring [45] näitas, et vaktsineerimise koguhõlmatus suurenes perioodil 1989–1998 üle 15%, riskirühmade hõlmatus oli 88%. TB esmashaigestumus oli 2005. aastal langenud 6,4 juhuni 100 000 inimese kohta, samas varieerus see oluliselt etnilise päritolu lõikes. Kui Rootsis sündinud rahvastikus oli TB esmashaigestumus 2004. aastal 1,5 juhtu 100 000 inimese kohta, siis Aafrika päritolu sisserändajatel ületas see 200 juhtu 100 000 kohta. Universaalse vaktsineerimisprogrammi tõhususeks perioodil 1969–1974 hinnati 85% ja selektiivse vaktsineerimisprogrammi tõhususeks (pärast 1981. aastat, kui kaasati ka teise põlvkonna sisserändajad) oli 82%. Madal TB risk ning endiselt kahanev esmashaigestumus Rootsi päritolu rahvastiku hulgas tõendas autorite hinnangul selektiivse programmi tõhusust.

## 5. BCG vaktsiini efektiivsus

BCG vaktsiini efektiivsust käsitlevad randomiseeritud kontrollitud uuringud jäävad perioodi 1935–1975. Arvestades, et BCG vaktsiin on olnud kasutusel üle 90 aasta, on vaktsineerimise tõhusust hinnatud ka arvukates jälgimisuuringutes. Käesolev ülevaade BCG vaktsiini tõhususest väikelastel kaasab perioodil 2006–2016 avaldatud süstemaatilised ülevaadet ja meta-analüüsid. Uuringute otsingustrateegia on kirjeldatud raporti peatükis 2.

**Mangtani *et al.*** [47] süstemaatiline ülevaade ja meta-analüüs kaasas 18 randomiseeritud kontrollitud uuringut perioodist 1933–1988, mis käsitlesid BCG tõhusust TB ennetamisel (vt tabel 3). Kümme uuringut olid läbi viidud USAs aastatel 1933–1950, neli Indias (1950–1988), üks uuring Kanadas (1933), Suurbritannias (1950), Lõuna-Aafrika Vabariigis (1965) ja Haitil (1965). BCG tõhusus KTB ennetamisel varieerus uuringute lõikes oluliselt, olles suurim Ühendkuningriigi uuringus [48] (RR = 0,22; 95% CI 0,16–0,31). 12 uuringu tulemused ei kinnita BCG tõhusust. Meta-analüüsis oli vaktsineerimine tõhusam koolieas (eelnevalt tuberkuliintestitud) vaktsineeritudel (RR = 0,26; 95% CI 0,18–0,37) ja vastsündinutena vaktsineeritudel (RR = 0,41; 95% CI 0,29–0,58). BCG kaitsev efekt oli põhjapoolsetes (> 40° laiuskraadi) piirkondades suurem kui lõunapoolsetes (0–40° laiuskraadi); vaktsiini tüvede vahel statistiliselt olulisi erinevusi ei leitud. Kuues uuringus oli hinnatud BCG tõhusust ka tuberkuloosse meningiidi ja dissemineerunud TB vastu. BCG tõhusus oli nende uuringute põhjal 85% (RR = 0,15; 95% CI 0,08–0,31). Autorid järeldasid, et nii vastsündinute kui ka kooliealiste laste vaktsineerimine on tõhus tuberkuloosse meningiidi ja dissemineerunud TB ennetamiseks, samuti on BCG tõhus KTB ennetamisel.

**Tabel 3.** BCG vaktsiini efektiivsust KTB ennetamisel käsitlevad RCTd [47]

Riik	Jälgimis-aeg	BCGga vaktsineeritud/ mittevaktsineeritud	Vaktsineerimise aeg, tuberkuliini test	KTB juhte vaktsineeritudel/ mittevaktsineeritudel	Riskisuhe (95% CI)
Kanada [49]	1933–1948	306/303	vast-sündinuna	3/14	0,20 (0,06–0,69)
USA [50]	1935–1998	1551/1457	koolieas; jah	79/267	0,26 (0,20–0,33)
USA [51]	1937–1960	5426/4128	vast-sündinuna	16/48	0,34 (0,19–0,60)
USA [52]	1938–1946	123/139	vast-sündinuna	4/11	0,40 (0,13–1,25)



Riik	Jälgimis-aeg	BCGga vaktsineeritud/mittevaktsineeritud	Vaktsineerimise aeg, tuberkuliini test	KTB juhte vaktsineeritud/mittevaktsineeritudel	Riskisuhe (95% CI)
USA [51]	1941–1953	311/250	vast-sündinuna	3/11	0,28 (0,08–1,02)
USA [53]	1942–1956	699/625	koolieas; jah	0/3	0,15 (0,01–2,87)
USA [53]	1944–1948	20/15	muu vanus; jah	0/1	0,26 (0,01–6,36)
USA [54]	1947–1959	531/494	muu vanus; jah	12/8	1,4 (0,57–3,42)
USA [55]	1947–1967	2498/2341	koolieas; jah	4/3	1,25 (0,25–5,58)
Puerto Rico [56]	1949–1968	50 634 / 27 338	koolieas; jah	168/127	0,72 (0,57–0,90)
India [57]	1950–1971	5069/5803	muu vanus; jah	33/47	0,81 (0,52–1,26)
USA [56]	1950–1970	16 913 / 17 854	muu vanus; jah	28/32	0,92 (0,56–1,53)
UK [48]	1950–1970	20 800 / 13 300	koolieas; jah	40/163	0,22 (0,16–0,31)
Lõuna-Aafrika Vabariik [58]	1965–1968	8317/7997	muu vanus; jah	29/45	0,63 (0,39–1,00)
Haiti [59]	1965–1968	641/340	muu vanus; jah	1/5	0,11 (0,01–0,91)
India [60]	1968–1983	73 459 / 36 404	muu vanus; jah	380/180	1,05 (0,88–1,25)
India [61]	1976	396/300	vast-sündinuna	22/27	0,62 (0,35–1,07)
India [62]	1988	1259/1259	koolieas; jah	10/25	0,40 (0,19–0,83)

**Roy et al.** [63] meta-analüüs hindas BCG vaktsiini tõhusust lastel TB nakkuse ja TB eri haigusvormide ennetamisel haigusega kokkupuutel. Analüüsi kaasati 14 jälgimisuuringut, kus organismi immuunvastus *Mycobacterium tuberculosis*'e nakkusele oli enne vaktsineerimist määratud IGRA meetodil (Quantiferoni või EliSpoti test). Meta-analüüsis oli vaktsineerimise tõhusus TB nakkuse ennetamisel negatiivse IGRA testitulemuse korral 19% (RR = 0,81; 95% CI 0,71–0,92); vaktsineerimise tõhusus oli Quantiferoni ja EliSpoti testidel sarnane. BCGga vaktsineerimine oli tõhusam > 40° laiuskraadil (RR = 0,74; 95% CI 0,60–0,91); lõunapoolsemates



(0–40° laiuskraadil) asuvates piirkondades BCGga vaksineerimise kaitsvat efekti ei ilmnenud. Kuue uuringu andmed kaasati täiendavasse analüüsi, kus hinnati BCG tõhusust TBsse haigestumise ja latentse TB aktiivseks tuberkuloosiks progresseerumise ennetamisel. Sõltumata IGRA testi tulemusest oli BCG tõhusus TB nakkuse ennetamisel 27% (RR = 0,73; 95% CI 0,61–0,73) ja TB haigestumise ennetamisel 71% (RR = 0,29; 95% CI 0,15–0,58). BCG tõhusus nakatunud TBsse haigestumise ennetamisel oli 58% (RR = 0,42; 95% CI 0,23–0,77). Analüüsi tulemused näitasid, et BCGga vaksineerimine on tõhus ka TB nakatumise ennetamisel TBga kokku puutuvatel lastel, samas on vaktsiini tõhusus nakkuse vältimisel väiksem kui selle tõhusus TB haigestumise ennetamisel.

**Abubakari *et al.* [64]** süstemaatiline ülevaade ja meta-analüüs hindas BCG kaitsetoime kestust ja vaktsiini tõhusust TBga seotud tulemite lõikes. KTB ennetamisel oli RCT andmete koondanalüüsis BCG vaktsiini tõhusus 44% (RR = 0,56; 95% CI 0,51–0,62). Meta-regressioonanalüüs seletas uuringu toimumiskoha geograafiline laiuskraad ligi 70% BCG tõhususe variatsioonist. BCG oli suurema efektiivsusega põhjapoolsetes piirkondades. Samuti oli vaksineerimise tõhusus KTB ennetamisel seotud vaksineerimise vanusega. Vastsündinute ja ilma tuberkuliintestita vaktsineeritud kooliealistel oli tõhusus 59% (RR = 0,41; 95% CI 0,29–0,58) ning teistes vanuserühmades oli tõhusus tuberkuliintesti järel vaid 12% (RR = 0,88; 95% CI 0,59–1,31). Kõigi TB tulemite osas oli BCG tõhusus 46% (RR = 0,54; 95% CI 0,49–0,59), seejuures vaktsiini tüvede lõikes tõhusus statistiliselt oluliselt ei erine. BCG tõhusus oli suur tuberkuloosse meningiidi ja dissemineerunud TB vastu (RR = 0,15; 95% CI 0,08–0,31). Tuberkuloosi suremuse ennetamisel oli vaktsiini tõhusus 58% (RR = 0,42; 95% CI 0,31–0,57), seejuures > 50° laiuskraadil läbiviidud uuringutes 80% (RR = 0,20; 95% CI 0,04–0,94). BCG tõhusus tuberkuloosisurmade ennetamisel oli suurim vastsündinute rühmas (RR = 0,34; 95% CI 0,12–0,92) ja tuberkuliini testi läbinud kooliealiste laste hulgas (RR = 0,26; 95% CI 0,17–0,40). Abubakari *et al.* [64] meta-analüüs käsitles lisaks RCTdele BCG tõhusust ka jälgimisuuringutes, mida käesolevas analüüsis eraldi ei esitata. Tulemuste kohaselt kestab BCG kaitse nii KTB kui KVTB vastu üldiselt vähemalt 10 aastat ja ühes uuringus üle 15 aasta tõhususega kuni 52%. Tulemused näitavad, et vaktsiini toime väheneb ajas, samas on oluliseks piiranguks uuringute disain. Enamikes uuringutes ei jälgitud uuritavaid üle 10 aasta, pikema jälgimisajaga uuringutes piiras tulemuste analüüsi valimi maht. BCG vaktsiin on tõhus eelkõige vastsündinutel ja negatiivse tuberkuliini testiga lastel TB haigestumise ennetamisel.

**Irimaa TTH raportis [65]** esitatud süstemaatiline ülevaade ja meta-analüüs hindasid väikelaste BCGga vaksineerimise tõhusust TBsse haigestumise ja suremuse ennetamisel võrreldes mittevaksineerimisega. Analüüsi kaasati neli RCTd

ja kümme juhtkontrolluuringut. KTB kohta olid andmed esitatud neljas RCTs ja kuues juhtkontroll uuringus. Vaktsineerimise tõhusus RCTde koondanalüüsil oli 60% (RR = 0,40; 95% CI 0,26–0,60), juhtkontroll uuringutes oli šansside suhe 0,47 (95% CI 0,34–0,63). Kõigi KTB tulemit kajastavate uuringute koondanalüüsil oli BCG tõhusus 56% (RR = 0,44; 95% CI 0,35–0,56). KVTB tulemit käsitleti ühes RCTs, kus vaktsiini tõhusus oli 86% (RR = 0,14; 95% CI 0,03–0,63) ja kuues juhtkontrolluuringus (RR = 0,23; 95% CI 0,14–0,36), mille koondanalüüsil oli vaktsiini tõhusus 78% (RR = 0,22; 95% CI 0,14–0,34). BCG tõhusust tuberkuloosse meningiidi ennetamisel kajastas üks RCT (RR = 0,15; 95% CI 0,01–2,87) ning seitse juhtkontrolluuringut (RR = 0,27; 95% CI 0,17–0,42). Koondanalüüsil oli vaktsiini tõhusus vastavalt 74% (RR = 0,26; 95% CI 0,17–0,41). Dissemineerunud/miliaarse TB tulemit käsitlesid kolm RCTd (RR = 0,08; 95% CI 0,01–0,42) ja üks juhtkontrolluuring (RR = 0,02; 95% CI 0,00–0,30). Koondanalüüsil oli BCG vaktsiini tõhusus 95% (RR = 0,05; 95% CI 0,01–0,22). TB suremust oli hinnatud üksnes neljas perioodil RCTs, mis olid avaldatud aastatel 1945–1949. Tulemused näitasid, et vaktsineeritutel oli 0,16 korda väiksem risk surra tuberkuloosi kui mittevaktsineeritutel (RR = 0,16; 95% CI 0,05–0,51).

### **Kokkuvõte efektiivsuse alasest tõendusest**

Efektiivsuse ülevaatesse kaasati neli süstemaatilist ülevaadet ja meta-analüüsi, mis hindasid BCGga vaktsineerimise tõhusust erinevate tulemite osas kuni aastani 1988 avaldatud RCTde [47] ja ka hilisemate jälgimisuuringute tulemuste põhjal [63–65]. Käsitletud süstemaatiliste ülevaadetes ja meta-analüüsides varieerub BCG vaktsiini tõhusus TB paikmete ja vaktsineerimise sihtrühma lõikes. Siinse raporti kontekstis on oluline BCG tõhusus eelkõige vastsündinute vaktsineerimisel (vt tabel 4).

**Tabel 4.** BCG tõhusus vastsündinute vaksineerimisel meta-analüüsides, riskisuhe (RR) ja 95% CI

Uuring	TB nakkus	KTB	Kopsuväline KVTB	Dissemineerunud TB / tuberkuloosne meningiit	TB suremus
Mangtani <i>et al.</i> [47]	–	0,41 (0,29–0,58)	–	0,15 (0,08–0,31)	–
Roy <i>et al.</i> [63]	0,73 (0,61–0,73)	–	–		–
Abubakar <i>et al.</i> [64]	–	0,41 (0,29–0,58)	–	0,15 (0,08–0,31)	0,34 (0,12–0,92)
Iirimaa TTH raport [65]	–	0,40 (0,26–0,60)	0,22 (0,14–0,34)	0,05 (0,01–0,22)	0,16 (0,05–0,51)

Teaduskirjanduse põhjal on BCG vastsündinutel väga tõhus (> 80%) tuberkuloosse meningiidi ja dissemineerunud TB puhul, KTB ennetamisel on vaktsiini tõhusus 60%. BCG tõhusust on näidatud ka TB suremuse [64, 65] ning TB nakkuse ennetamisel [63]. BCG kaitse nii KTB kui KVTB vastu kestab vähemalt 10 aastat.

## 6. BCG vaktsiini kulutõhusus

Teaduskirjanduse otsinguga leiti kuus teadusartiklit ja üks TTH raport, mis võrdlesid väikelaste universaalse BCGga vaktsineerimise kulutõhusust mittevaktsineerimisega. Kõik analüüsid v.a Truntz *et al.* [66] käsitlesid vaktsineerimist riiklike immuniseerimisprogrammide kontekstis. Neljal juhul esitati tulemus täiendkulu tõhususe määrana ühe ennetatud TB juhu kohta, Iirimaa ja Hollandi uuringutes ka täiendkulu tõhususe määrana QALY või DALY kohta. Uuringud erinesid ka ajaperspektiivi, diskonteerimismäära ja kulusisendite poolest. Kulutõhususe analüüside metoodikat on kirjeldatud tabelis 5.

**Tabel 5.** BCG vaktsiini kulutõhususe uuringute metoodika

Uuring	Riik	Võrdlus	Perspektiiv	Mudel	Tulem	Ajaperspektiiv	Diskonteerimismäär
Rahman <i>et al.</i> 2001 [67]	Jaapan	Universaalne vaktsineerimine vs. mittevaktsineerimine	Tervishoiu rahastaja	–	NNV* Kulu ühe ennetatud juhu kohta	10 aastat	5%
Hersch <i>et al.</i> 2003 [68]	Soome	Universaalne vaktsineerimine vs. selektiivne vs. mittevaktsineerimine	Tervishoiu rahastaja	Markovi kohordimudel	Kulu ühe ennetatud juhu kohta	15 aastat	–
Trunz <i>et al.</i> 2006 [66]	Globaalne	Vaktsineerimine vs. mittevaktsineerimine	Tervishoiu rahastaja	Markovi kohordimudel	Kulu ühe ennetatud TB juhu kohta; kulu ühe ennetatud TB surma kohta ICER/DALY	5 aastat	3%
Altes <i>et al.</i> 2009 [69]	Holland	Riskirühmade selektiivne vaktsineerimine vs. laiem riskirühma määratlus	Tervishoiu rahastaja	Lihtsusstatud haigestumusmudel	NNV Kulu ühe ennetatud TB juhu kohta; kulu ühe ennetatud DALY kohta	–	1,5%
Maruskova <i>et al.</i> 2012 [70]	Slovakkia	Universaalne vaktsineerimine vs. selektiivne vaktsineerimine ja mittevaktsineerimine	Tervishoiu rahastaja	Markovi kohordimudel	Kulu ühe ennetatud TB juhu kohta	15 aastat	5%

Uuring	Riik	Võrdlus	Perspektiiv	Mudel	Tulem	Ajaperspektiiv	Diskonteerimismäär
Iirimaa TTH raport 2015 [65]	Iiri- maa	Universaalne vaktsineerimine ja selektiivne strateegia vs. mittevaktsineerimine	Tervishoiu rahastaja	Markovi kohordimudel	ICER/QALY	Eluea perspektiiv	3,5%
Usher <i>et al.</i> 2016 [71]	Iiri- maa	Universaalne vaktsineerimine ja selektiivne strateegia vs. mittevaktsineerimine	Tervishoiu rahastaja	Otsustusmudel	ICER/LY	15 aastat	5%

**Rahmani *et al.* [67]** uuringus võrreldi vastsündinute universaalse BCGga vaktsineerimise kulutõhusust mittevaktsineerimisega. Jaapanis läbi viidud uuringus hinnati tulemitena ühe TB juhu ennetamiseks vajalikku vaktsineerimiste arvu ja kulu. Analüüsil varieeriti kirjandusest saadud vaktsiini efektiivsuse hinnanguid ja eeldati, et vaktsiini toime kestab 10 aastat ning hõlmatus on 95%. Tervishoiu rahastaja perspektiivist läbi viidud analüüsil kasutati 5% diskonteerimismäära. Vaktsineerimise kulu (vaktsiin ja manustamine) oli 15 USA dollarit (13,1 eurot). Arvestuslikult oli ühe TB juhu ennetamiseks vaja vaktsineerida 2125 – 10 399 last, vaktsineerimise kulu jäi vahemikku 35 950 – 175 862 USA dollarit. Autorid järeldasid, et universaalne väikelaste BCGga vaktsineerimine ei ole Jaapanis kulutõhus.

**Herschi *et al.* [68]** uuringus hinnati vastsündinute universaalse BCGga vaktsineerimise kulutõhusust Markovi mudeliga, võrreldes selektiivse ja mittevaktsineerimise stsenaariumitega Soomes. Hüpotetiliselt sünnikohorti suurusega 60 000 last jälgiti 15 aasta perspektiivis. Analüüsi tulemusena leiti kulu ühe ärahoitud TB juhu kohta. Tervishoiusüsteemi perspektiivist lähtuv analüüs kasutas 3% diskonteerimismäära. Universaalse vaktsineerimise korral oli vaktsiini maksumus koos manustamisega 2,45 USA dollarit, selektiivse vaktsineerimise korral rohkem (5,71 USA dollarit). Analüüsil modelleeriti erineva TB riskiga rühmade selektiivset vaktsineerimist. Kulu ühe ärahoitud juhu kohta kahekordse TB riskiga rühma vaktsineerimise korral oli 7146 USA dollarit, tavarahvastikust 25 korda suurema TB riski korral oli BCGga vaktsineerimine kulusäästev. Võrreldes universaalse vaktsineerimisega oli selektiivne vaktsineerimine ühe ennetatud juhu kohta kõigil juhtudel soodsam. Soome läks 2006. aastal üle sihtrühmadepõhisele vaktsineerimisele.

**Trunzi et al.** [66] uuringus hinnati BCGga vaktsineerimise kulutõhusust lastel tuberkuloosse meningiidi ja dissemineerunud TB ennetamisel eri piirkondades. Analüüsis kasutati sisenditena tõhususe andmeid meta-analüüsides ja eri riikide kulu ning vaktsineerimise hõlmatuse näitajaid. Tulemitena hinnati ühe juhu ennetamiseks vajalikku vaktsineerimiste arvu, kulu ühe ennetatud TB või surmajuhu ja võidetud DALY kohta. Vaktsineerimine oli kõige tõhusam suure TB haigestumusega Kagu-Aasia, Aafrika ja Okeania piirkondades. Vaktsineerimise tõhusus oli väike lääneriikides, kus ühe tuberkuloosse meningiidi ja dissemineerunud TB juhu ennetamiseks tuleks vaktsineerida vastavalt 40 605 ja 110 161 last. Ühe tuberkulooset meningiidist põhjustatud surmajuhu ennetamise kulu oli 101 628 USA dollarit ja dissemineerunud TB korral 275 646 USA dollarit. Täiendkulu tõhususe määr DALY kohta jäi kõigis piirkondades alla keskmise SKP väärtuse. BCGga vaktsineerimine on autorite hinnangul kulutõhus.

**Altesi et al.** [69] uuringus võrreldi kahe erineva selektiivse vaktsineerimise sihtühma vaktsineerimise kulutõhusust Hollandis võrreldes mittevaktsineerimisega. Kehtiv riskirühma määratlus hõlmab esimese ja teise põlvkonna sisserändajate lapsi, kes on pärit suure TB esmashaigestumusega (vähemalt 50 juhtu 100 000 inimese kohta) mitte-EU riikidest. Alternatiivina kaaluti sihtühma kaasata ka esimese ja teise põlvkonna sisserändajate lapsed Türgist, Surinamist ja Balkani maadest. Staatilise mudeliga hinnati vaktsiini tõhusust ja riski haigestuda TBsse. Analüüsis hinnati 0–5-aastaste laste vaktsineerimise ja TB haigestumisega seotud kulusid. Kulutõhusust hinnati tervishoiusüsteemi perspektiivist lähtuvalt ja kasutati 1,5% diskonteerimismäära. Ühe lapse vaktsineerimise kuluks arvestati 7,85 eurot, millest 1,99 eurot oli vaktsiini maksumus ja 5,86 eurot manustamisega seotud kulu.

Ühe TB juhu ärahoidmiseks tuleks kehtiva selektiivse vaktsineerimisprogrammi puhul vaktsineerida 8853 ja laiendatud sihtühma korral 10 779 last. Kulu ühe ennetatud juhu kohta oli vastavalt 69 496 ja 84 615 eurot. Täiendkulu tõhususe määr DALY kohta oli 4477 eurot toimiva programmi ja 5527 eurot laiendatud programmi korral. Autorid järeldasid, et BCGga vaktsineerimise sihtühma laiendamine on kulutõhus, kui maksevalmiduse piirmääraks on 20 000 eurot DALY kohta

**Marusakova et al.** [70] konverentsiteesidena esitatud analüüsis võrreldi universaalset ja selektiivset BCGga vaktsineerimist mittevaktsineerimisega Slovakkia tervishoiu rahastaja perspektiivist. Kulutõhususe mudelis eeldati, et vaktsiini efektiivsus kestab 15 aastat ja seega jälgiti sünnikohorti 15 aasta perspektiivis. Analüüsi tulemusena leiti kulu ühe ärahoitud TB juhu kohta. Kulusid ja tervisetulemeid diskonteeriti 5% aastas. Vaktsiini tõhususeks eeldati 63,3% ning vaktsiini maksumuseks 0,3

eurot. Universaalse vaktsineerimise korral oli kulu ühe ärahoitud TB juhu kohta 784 eurot ja selektiivse programmi korral 440 eurot.

**Irimaa TTH raportis** [65] modelleeriti selektiivse BCGga vaktsineerimise kulutõhusust tervishoiu rahastaja perspektiivist. Markovi mudel jälgis sünnikohordi tervisetulemeid oodatava eluea perspektiivis. Analüüsil võrreldi universaalset, selektiivset ja mittevaktsineerimise stsenaariumi. Hinnatavateks tulemiteks oli TB juhtude arv, kogukulu, võidetud eluaastad (LYG) ja QALYd ning ICER. Sisenditena kasutati andmeid teaduskirjandusest, eksperdihinnangutest ja Irimaa tervishoiukuludest. Selektiivse vaktsineerimise stsenaariumis kuulusid riskirühma suure TB haigestumusega riikidest pärit sisserändajate lapsed ja rändrahvas (ingl *Irish travellers*). Prognoositav TB juhtude arv 15 aasta lõikes varieerus 24 juhust universaalse vaktsineerimise korral 56 juhuni mittevaktsineerimise korral. Ühe TB juhu ennetamiseks oli selektiivse programmi korral vajalik 638 lapse vaktsineerimine ja universaalse programmi puhul 1993 lapse vaktsineerimine. Mittevaktsineerimise stsenaariumis kaasnes ühes sünnikohordis 15 aasta jooksul 0,44 surma ja universaalse vaktsineerimise puhul 0,3 surma; universaalse vaktsineerimise puhul oli suremus mõjutatud peamiselt BCG vaktsiini tõsistest kõrvaltoimetest, selektiivse vaktsineerimise puhul aga TB suremusest. Selektiivse programmi ICER võrreldes mittevaktsineerimisega oli 139 557 eurot ja universaalse programmi ICER võrreldes selektiivse vaktsineerimisprogrammiga oli 2 549 822 eurot QALY kohta. Mittevaktsineerimine oli tõenäosusliku tundlikkusanalüüsi kohaselt kulutõhusaim stsenaarium kuni maksevalmiduse piirmäärani 120 000 eurot QALY kohta.

**Usheri et al.** [71] kulutõhususe analüüs võrdles universaalset ja selektiivset kõrge riskiga vastsündinute TB-vastast vaktsineerimist Iirimaa mittevaktsineerimisega. Otsustusmudel jälgis vaktsineeritud ja vaktsineerimata kohorti sünnist kuni 15-aastaseks saamiseni. Universaalse vaktsineerimise puhul eeldati 72 410 vastsündinu suuruse kohordi vaktsineerimisel 80% hõlmatust, selektiivse vaktsineerimise korral eeldati riskirühma suurusena 11,7% sünnikohordist ning hõlmatuseks 44%. Eeldati, et TB haigestumisrisk on riskirühmas 3 korda suurem kui tavarahvastikus. Mudelis kasutatud vaktsiini tõhususe sisendid leiti Irimaa haigestumisandmete ja avaldatud meta-analüüside koondhinnanguna. Vaktsineerimise kuluisendid põhinesid Irimaa andmetel, TB diagnostika ja ravikulud eksperdihinnangutel. Peamiseks tulemiks olid võidetud eluaastad ja vaktsineerimise kulu.

Võrreldes mittevaktsineerimisega hoitaks selektiivse vaktsineerimisega ära arvestuslikult 8,8 TB juhtu ja universaalse vaktsineerimisega 46,8 juhtu ning võidetaks vastavalt 1,1 ja 5,9 eluaastat. Selektiivse vaktsineerimise puhul oli ICER võrreldes mittevaktsineerimisega 143 233 eurot võidetud eluaasta kohta ja universaalse

vaktsineerimise korral 204 373 eurot. Võrreldes universaalse vaktsineerimisega oli selektiivne strateegia odavam, kuid samas ka vähem efektiivne. Tundlikkuse analüüsil oli ICER mõjutatud eelkõige vaktsiini efektiivsusest TB surmade ennetamisel, vaktsiini maksumusest ja TBsse nakatumise riskist. Tõenäosuslikul tundlikkuse analüüsil oli selektiivne vaktsineerimine võrreldes universaalse vaktsineerimisega 76,8% tõenäosusega kulutõhus.

### Kulutõhususe uuringute kokkuvõte

BCGga vaktsineerimise strateegiate kulutõhusust TB ennetamisel on hinnatud Soome, Slovakkia, Jaapani, Iirimaa ja Hollandi näidetel. Peamiselt otsustuspuud või Markovi mudelit kasutavate analüüside tulemitena esitati kulu ühe ennetatud TB juhu kohta, Iirimaa ja Hollandi uuringutes ka täiendkulu tõhususe määrana QALY, DALY või LYG kohta (vt tabel 6).

**Tabel 6.** BCG vaktsiini kulutõhususe uuringute tulemused

Uuring	Võrdlus	Vaktsineerimisi ühe TB juhu ennetamiseks	Kulu TB juhu ennetamiseks	ICER
Rahman <i>et al.</i> 2001 [67]	Universaalne vaktsineerimine vs. mittevaktsineerimine	2125 – 10 399	35 950 – 175 862 USA \$	–
Hersch <i>et al.</i> 2003 [68]	a) Selektiivne vaktsineerimine vs. mittevaktsineerimine	–	–323–7149 USA \$	–
	b) Selektiivne vaktsineerimine vs. universaalne vaktsineerimine	–	5089 – 38 311 USA \$	–
Trunz <i>et al.</i> 2006 [66]	a) Vaktsineerimine vs. mittevaktsineerimine (tuberkuloosne meningiit)	2443 – 40 605 <sup>1</sup>	–	202–3365 USA \$ (DALY)
	b) Vaktsineerimine vs. mittevaktsineerimine (miliaarne TB)	6620 – 110 161 <sup>2</sup>	–	548–9127 USA \$ (DALY)
Altes <i>et al.</i> 2009 [69]	a) Selektiivne vaktsineerimine vs. mittevaktsineerimine	8853	69 496 €	4477 € (DALY)
	b) Laiendatud riskirühm vs. mittevaktsineerimine	10 779	84 615 €	5527 € (DALY)



Uuring	Võrdlus	Vaktsineerimisi ühe TB juhu ennetamiseks	Kulu TB juhu ennetamiseks	ICER
Marusakova <i>et al.</i> 2012 [70]	a) Universaalne vaktsineerimine vs. mittevaktsineerimine	–	784 €	–
	b) selektiivne vaktsineerimine vs. mittevaktsineerimine	–	440 €	–
Iirimaa TTH raport 2015 [65]	a) Selektiivne vaktsineerimine vs. mittevaktsineerimine	638	37 653 €	340 520 € (QALY)
	b) Universaalne vaktsineerimine vs. mittevaktsineerimine	1993	59 379 €	domineeritud
Usher <i>et al.</i> 2016 [71]	a) Selektiivne vaktsineerimine vs. mittevaktsineerimine	–	–	143 233 € (LYG)
	b) Universaalne vaktsineerimine vs. mittevaktsineerimine	–	–	204 373 € (LYG)
	c) Selektiivne vs. universaalne vaktsineerimine	–	–	Selektiivne vähem efektiivsem, kuid odavam

<sup>1</sup> Ühe tuberkuloosse meningiidi juhu ennetamiseks vajalik vaktsineerimiste arv varieerub sõltuvalt esmashaigestumusest, olles väikseim kõrge esmashaigestumusega Aafrika piirkondades ja suurim kõrgelt arenenud riikides

<sup>2</sup> Ühe miliaarse TB juhu ennetamiseks vajalik vaktsineerimiste arv varieerub sõltuvalt esmashaigestumusest, olles väikseim kõrge esmashaigestumusega Aafrika piirkondades ja suurim kõrgelt arenenud riikides

Ühe TB juhu ennetamiseks oli vaja vaktsineerida 2125 – 10 779 last, tuberkuloosse meningiidi ja dissemineerunud TB juhtude ennetamiseks tuleks vaktsineerida vastavalt 40 605 – 110 161 last. Universaalset vaktsineerimist ei peetud Jaapani ja Iirimaa näitel kulutõhusaks. Kuigi tulemused varieerusid uuringute lõikes märgatavalt, oli kulu ühe TB juhu ennetamiseks selektiivse vaktsineerimise korral kõigil juhtudel väiksem kui universaalse vaktsineerimisega.

## 7. Eelarve mõju analüüs

Peatükis hinnatakse universaalse TB-vastase vaktsineerimise mõju riigi eelarvele võrreldes selektiivse vaktsineerimise ja vaktsineerimisest loobumisega. Kulu kolme vaktsineerimisstrateegia lõikes hinnatakse arvestades võimalikku vaktsiini kaitsetoime kestust 15 aasta perspektiivis. Eelarve mõju prognoosimiseks kasutakse lihtsustatud mudelit, mille sisenditena kasutakse teaduskirjanduse ja Eesti andmeid ning eksperdi hinnanguid.

### 7.1. Eelarve mõju analüüsi eeldused ja sisendid

Praegu on Eestis TB-vastase vaktsineerimise sihtrühmaks kõik vastsündinud. Immuniseerimiskava [39] kohaselt vaktsineeritakse lapsi 1.–5. elupäeval ühe vaktsiiniannusega. WHO TB-vastase vaktsineerimise soovitusel sõltuvad TB haigestumise riskist. Suure TB esmashaigestumusega riikides soovitab WHO vaktsineerida kõiki terveid vastsündinuid ühe vaktsiiniannusega, väikese TB riskiga piirkondades võib vaktsineerimine toimuda selektiivselt. Praeguseks on mitmed Euroopa riigid loobunud universaalsest vaktsineerimisest ja läinud üle selektiivsele vaktsineerimisele. Lähtuvalt raporti eesmärgist hinnata väikelaste TB-vastase vaktsineerimise vajalikkust Eestis ja vaktsineerimisest loobumisega kaasnevaid tervisemõjusid ning tervishoiu kulusid, koostatakse eelarve mõju analüüs kolme vaktsineerimisstrateegia jaoks:

- **universaalne vaktsineerimine**, mille puhul vaktsineerimise sihtrühm on kõik vastsündinud;
- **selektiivne vaktsineerimine**, mille puhul vaktsineerimise sihtrühma on TB suurenenud haigestumisriskiga vastsündinud. WHO soovitusel on selektiivse vaktsineerimise sihtrühm vastsündinud ja alla 5-aastased lapsed, kes on TB-haigetega lähedas kokkupuutes, kes on ise või kelle pereliikmetest on keegi elanud TB suure esmashaigestumusega piirkonnas (vt ptk 4.2);
- **vaktsineerimisest loobumine** ehk TB-vastane vaktsineerimine eemaldatakse riiklikust immuniseerimiskavast.

Eelarve mõju analüüsi aluseks on vaktsineerimise sihtrühma suurus, TB haigestumus, vaktsineerimise hõlmatus, vaktsiini tõhusus ning vaktsineerimise ja TB raviga kaasnevad tervishoiukulud.

Eelarve mõju analüüsis eeldatakse, et vaktsineerimisprogrammi võimaliku muudatusega (selektiivne vaktsineerimine või vaktsineerimisest loobumine) alusta-

takse aastal 2018. Kulu kolme vaktsineerimisstrateegia lõikes hinnatakse 15 aasta perspektiivis, s.o kuni aastani 2032. Selleks ajaks on muudatusega kaasnev mõju saavutanud maksimaalse efekti. Eelarve mõju analüüsi aluseks on Lisas 3 toodud Statistikaameti prognoositav 0–14-aastaste laste arv [72].

Selektiivse vaktsineerimise sihtrühma suuruse hindamisel on tuginetud Eesti rände- ja sündistatistikale. 2015. aastal sündis 13 907 last, neist 721 sündis väljastpoolt ELi pärit vanematele. Teadmata ema Eestisse saabumise aega ja päritoluriiki, on eeldatud, et nende laste puhul on potentsiaalselt tegu riskirühmaga (nt vanemad elanud suure TB haigestumusega piirkonnas, kus on  $\geq 40$  TB juhtu 100 000 inimese kohta). Vaktsineerimissoovitused näevad ette alla 5-aastaste laste vaktsineerimist. Perioodi 2010–2014 rändestatistika põhjal saabus Eestisse aastas keskmiselt 343 ja rändas välja 387 kuni 4-aastast last. Sarnaselt sündipäritoluga, on ka rände puhul eeldatud, et väljastpoolt Euroopa Liitu saabunud või sinna rännanud on suurema TB haigestumuse tõttu potentsiaalne riskirühm. Eestisse sisserännanute oli 50% (n = 172) pärit väljastpoolt ELi ja Eestist väljarännanute suundus 10% (n = 38) väljapoole ELi. Riskirühma kuuluvad ka TB-haigetega lähedas kokkupuutes olevad lapsed, kelle osakaal moodustab hinnanguliselt 25% 250-st TB esmas- ja retsidiivjuhus Eestis (n = 63). Lähtudes Eesti rände- ja sündistatistikat võiks selektiivse vaktsineerimise sihtrühm olla ligikaudu 1000 last aastas, neist 70% vastsündinud ja 30% rändetaustaga või TBga kokku puutunud alla 5-aastased lapsed. Kokku oleks sihtrühm seega hinnanguliselt 7% sündikohordist. Analüüsis eeldatakse, et TB suurenenud haigestumiseriskiga rühmal on kaks korda suurem tõenäosus haigestuda kui ülejäänud lastel. Üldine avaldumus on leitav kahe rühma avaldumiste kaalutud keskmisena.

TB-vastase vaktsineerimise hõlmatus Eestis on suur. Perioodil 2005–2015 vaktsineeriti 96–99% vastsündinutest. Samas on hõlmatus viimasel ajal vähenenud: aastal 2015 oli hõlmatus näiteks 95,5%. Eelarve mõju analüüsis eeldatakse, et universaalse vaktsineerimise korral on hõlmatus 95%. Avaldatud kulutõhususe uuringutes on enamasti eeldatud, et selektiivse vaktsineerimise korral on sihtrühma vaktsineerimise hõlmatus väiksem kui universaalse vaktsineerimise korral. Sihtrühma väiksemat hõlmatust selektiivsele programmile üleminekul on näidatud ka Rootsis ja Prantsusmaal (vt ptk 4.4). Tuginedes teaduskirjandusele ja eksperdi hinnangutele eeldatakse analüüsis, et selektiivse vaktsineerimise korral on hõlmatus 60%, mis on seotud nii vaktsineerimisega nõustumisega kui ka sihtrühma kuuluvate laste leidmisega.

Teaduskirjanduse põhjal kestab BCG kaitse nii KTB kui ka KVTB eest vähemalt 10 aastat, ühest uuringust selgus, et BCG kaitse kestab tõhususega kuni 52% üle

15 aasta (vt ptk 5). Eelarve mõju analüüsis eeldatakse, et vastsündinute vaktsineerimine tagab kaitse 15 aastaks. Sarnasele eeldusele on tuginetud ka näiteks Soome [68], Slovakkia [70] ja Iirimaa [71] kulutõhususe uuringutes. Jaapani kulutõhususe uuringus [67] eeldati, et kaitsetoime kestab 10 aastat. Vaktsiini tõhusus varieerub uuringutes oluliselt (vt ptk 5), samuti erinevad kulutõhususe uuringutes kasutatud sisendid vaktsiini tõhususe kohta (vt ptk 6). Peale selle sõltub vaktsiini tõhusus ka paikmest (KTB või KVTB). Kirjanduse põhjal on vaktsiin tõhusam KVTB ennetamisel. Eelarve mõju analüüsis lähtutakse konservatiivsest eeldusest, et 60% vaktsineeritustest vaktsiin toimib ja annab kaitse TB eest 15 aastaks (olenemata paikmest), ülejäänud 40% vaktsineeritustest on võimalus haigestuda sarnaselt mittevaktsineeritutelega.

Laste TB haigestumus Eestis on väike. Kui eeldada, et vaktsineerimise toime kestab 15 aastat, hoiab vastsündinute vaktsineerimine TB juhte ära vanuserühmas 0–14 aastat. Praeguse vaktsineerimise hõlmatus juures on viimasel viiel aastal (2011–2015) 0–14-aastaste vanuserühmas TBsse haigestunud 1–2 last aastas (esmasjuhud, retsidiivjuhte esinenud ei ole). Samal perioodil on keskmine 0–14-aastaste laste arv kõikunud vahemikus 204 851 – 210 521 last (vt tabel 7).

**Tabel 7.** TB juhtude arv ja laste arv kokku vanuserühmas 0–14 aastat perioodil 2011–2015 [14, 73]

Aasta	TB juhtude arv 0–14-aastastel lastel	0–14-aastaste laste arv
2011	1	204 851
2012	2	206 210
2013	1	207 423
2014	1	208 811
2015	2	210 521
KOKKU	7	1 037 816

Seega kui eeldada, et kõikidel vaatlusalustel aastatel (2011–2015) oli vaktsineerimise hõlmatus ligikaudu 95% ja vaktsiini tõhusus on 60%, siis aastane tõenäosus haigestuda TBsse (mittevaktsineeritud või need, kellel vaktsiin ei toimi) on 0,000016 ( $7 \div (1\,037\,816 - 1\,037\,816 \times 95\% \times 60\%) = 0,000016$ ); TB suurenenud haigestumismisriskiga rühmas vastavalt 0,000029 ja ülejäänutel 0,000015.

Väikelaste üks annus on 0,05 mg, seega saab ühest vaktsiini viaalist maksimaalselt 20 annust. Kuna 4 tundi pärast lahustamist tuleb kasutamata jäänud vaktsiin hävitada [31], on tegelik kulu ühe lapse kohta suurem. Sotsiaalministeeriumi info

kohaselt hangiti 2015. aastal 35 000 annust ja 2016. aastal 44 000 annust BCG vaktsiini. TB-vastase vaktsiini 1 annuse hankehind 2015. aastal oli 0,65 eurot ja 2016. aastal 0,79 eurot. Vaktsiini ühe annuse hinna arvutamisel lähtutakse viaali ligikaudsest hinnast 20 eurot. Universaalse vaktsineerimise korral eeldatakse, et ühest viaalist vaktsineeritakse keskmiselt 10 last ehk vaktsiini maksumus ühe lapse kohta on 2 eurot. Selektiivse vaktsineerimise korral on vaktsineeritavate hulk oluliselt väiksem ja sel juhul eeldatakse, et ühest viaalist vaktsineeritakse üks laps, st vaktsiini maksumus ühe lapse kohta on 20 eurot. Analüüsis arvestatakse, et väikelaste vaktsineerimist teostatakse koos teiste rutiinsete protseduuridega ja täiendavat manustamiskulu ei ole. Selektiivse programmi korral tuleks vanematele kui 3 kuu vanustele lastele enne vaktsineerimist teha ka tuberkuliini või IGRA test. Tuberkuliini annuseks on 0,1 ml (Sotsiaalministeeriumi info kohaselt hinnaga 2,06 + 9% km ehk 2,25 eurot) ja 1 viaalist (1 ml) saab seega maksimaalselt 10 annust. Tartu Ülikooli Kliinikumi lastekliiniku viimase 2 aasta ravipraktika alusel saab ühest viaalist 1,5 patsienti testitud, seega on arvestuslik tuberkuliini kulu ühe kasutuskorra kohta 15 eurot. IGRA test on uuem ja kallim, kuid TB diagnostikaks kopsuarstide poolt eelistatum. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste nimekirja põhjal on IGRA testi maksumus 41,14 eurot (spetsiifiliste antikehade kompleksne samastamine; teenus 66716). Eelarve mõju analüüsis eeldatakse, et pooltele lastest tehakse tuberkuliinist ja pooltele IGRA test.

TB ravimikulu sõltub tuberkuloosi haigustekitaja resistentsusest. Ravimresistentse TB ravimikulu võib olla kuni 100 korda suurem kui mitteresistentse TB ravikulu. Samas on MDR-TB Eestis 0–14-aastastel lastel üliharuldane ja perioodil 2011–2015 ei diagnoositud ühtegi juhtu. Seega on TB ravimikulu arvestamisel lähtutud mitteresistentse TB ravikuludest, mis on hinnanguliselt 100–150 eurot. Eelarve mõju analüüsis arvestatakse keskmise kuluga 125 eurot. Lisaks ravimite kulule, lisanduvad TB haiglaravi kulud. TB ravi kestus ja hind sõltuvad paikmest ja haigustekitaja ravim tundlikkusest. Tartu Ülikooli Kliinikumi lastekliinikus viimase 3 aasta jooksul ravitud kolme TB ravijuhu keskmine kulu oli 2500 eurot.

Vaktsineerimisega võivad kaasneda kergemad kõrvaltoimed nagu süstekoha reaktsioonid, peavalu või palavik; aga ka harvaesinevad, kuid tõsisemad kõrvaltoimed nagu lümfadeniid, abstsess, osteiit või osteomüeliit [31]. Kergete kõrvaltoimete ravikulu on marginaalne ja seda eelarve mõju analüüsis ei arvestata. Eksperdi hinnangute põhjal Eestis lastel tõsiseid kõrvaltoimeid esinenud ei ole seega nendega analüüsis ei arvestata. Kõik eelarve mõju analüüsis kasutatud sisendid on esitatud tabelis 8.

**Tabel 8.** TB-vastase vaktsineerimise eelarve mõju analüüsi sisendid

Sisend	Väärtus
TB suurenenud haigestumisriskiga rühma osakaal	7%
Vaktsiini tõhusus	60%
Vaktsineerimisega hõlmatus	
Universaalne vaktsineerimine	95%
Selektiivne vaktsineerimine	60%
Mittevaktsineeritute aastane tõenäosus haigestuda	0,000016
TB suurenenud haigestumisriskiga rühm	0,000029
TB tavalise haigestumisriskiga rühm	0,000015
Vaktsiini ja vaktsineerimise maksumus	
Universaalne vaktsineerimine	2 €
Selektiivne vaktsineerimine	20 €
IGRA test	41,14 €
Tuberkuliintest	15 €
TB ravimikulu	125 €
TB haiglaravi kulu	2500 €

Lisaks eelarve mõju analüüsi baasstsenaariumile, hinnatakse kolme vaktsineerimisstrateegia tervishoiukulusid ka täiendavate stsenaariumite lõikes, kus muudetakse olulisemaid eelarve mõju analüüsi sisendeid.

## 7.2. TB-vastase vaktsineerimise kogukulu

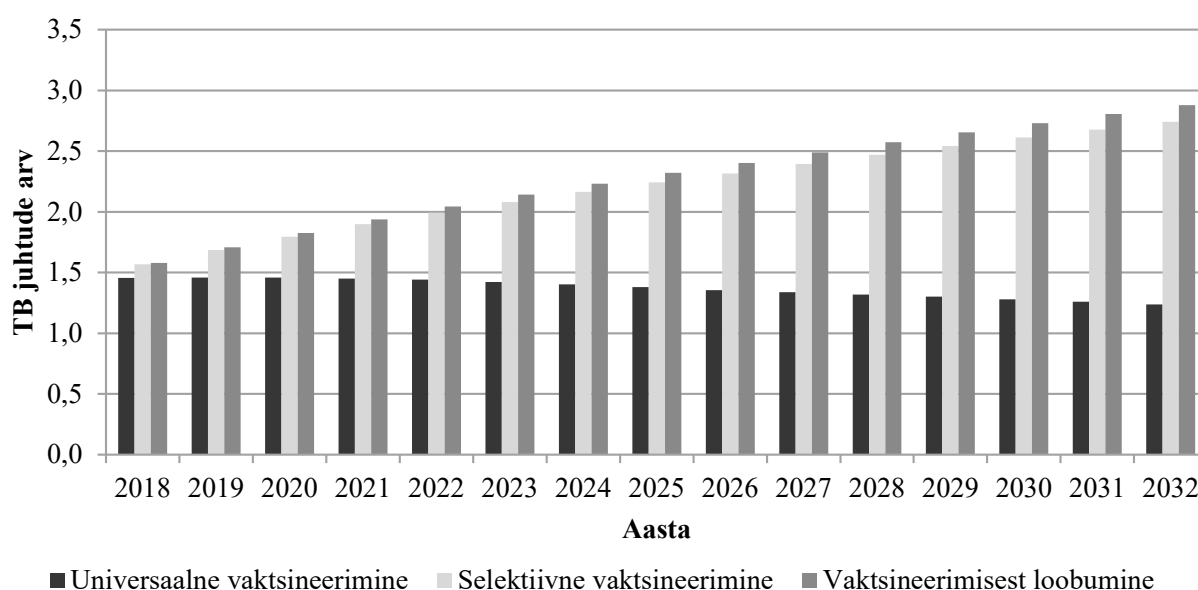
### 7.2.1. Baasstsenaariumi tulemused

Kasutades peatükis 7.1 toodud sisendeid, leiti iga vaktsineerimisstrateegia jaoks vaktsineeritavate ja TB haigestunute hinnanguline arv ning vaktsineerimise ja haigestumisega seotud kulud.

Vaktsineeritavate arv sõltub sünnikohordi suurusest. Statistikaameti prognooside kohaselt vaatlusalusel perioodil (2018–2032) sünnikordi suurus üha kahaneb: aastal 2018 sünnib ligikaudu 14 000 ja aastal 2032 ainult ligi 11 000 last (vt Lisa 3). Vastavalt väheneks ka prognoositav vaktsineeritute arv universaalse vaktsineerimise korral 13 224-lt 10 258-ni ja selektiivse vaktsineerimise korral 585-lt 454-le (vt Lisa 4).

Kui minna universaalselt vaksineerimiselt üle selektiivsele vaksineerimisele või loobuda vaksineerimisest üldse, toimuks oluline muutus vaksineerimise kuludes alates muudatuse sisse viimise esimesest aastast. Samas muutuks TB juhtude arv ja ravikulud samm-sammult, sest osal sünnikohortidest säiliks immuunsus tänu varasemale vaksineerimisele ja muudatuse tegelikku mõju saaks hinnata alles 15 aastat peale muudatuse sisseviimist, s.o aastast 2032 (vt Lisa 3 ja 4).

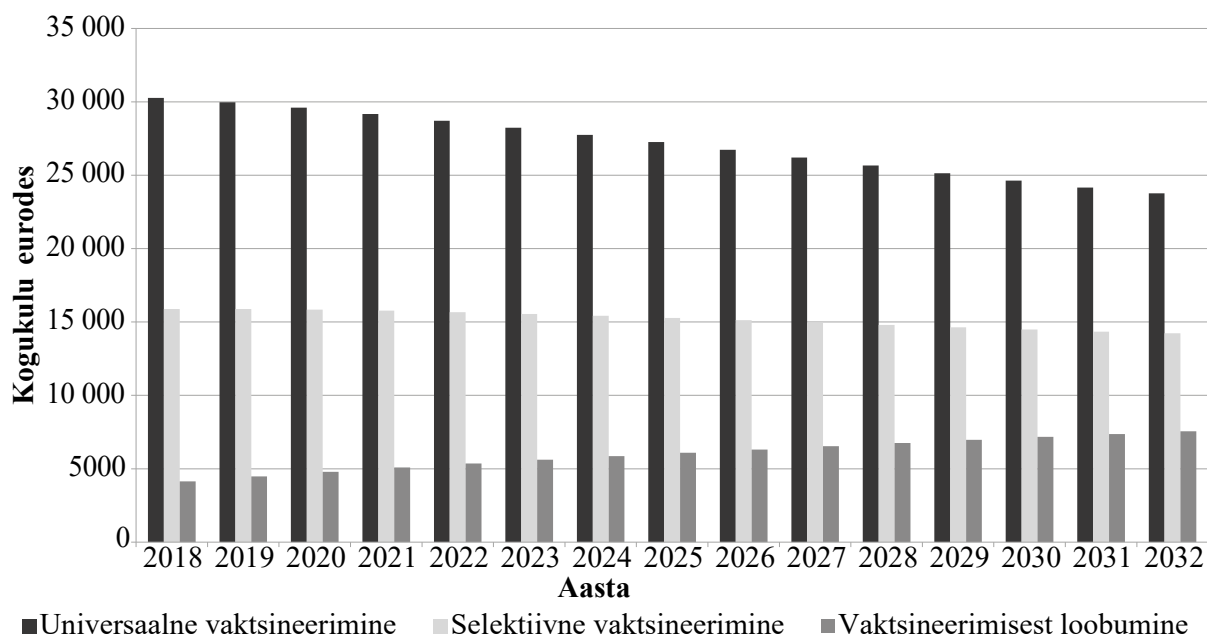
Perioodil 2011–2015 registreeriti vanuserühmas 0–14 aastat 1–2 TB juhtu aastas ehk keskmiselt 1,4 juhtu. Kui jätkata universaalse vaksineerimisega, siis keskmine prognoositav TB juhtude arv väheneks järgmise 15 aasta jooksul veelgi. Selektiivse vaksineerimise ja vaksineerimisest loobumise korral keskmine TB juhtude arv suureneks. Kui minna üle selektiivsele vaksineerimisele, oleks baasstsenaariumi tingimustel 2032. aastaks rohkem keskmiselt 1,5 TB juhtu (1,24 vs. 2,74) aastas ja kui loobuda vaksineerimisest, oleks aastas rohkem 1,64 TB juhtu (1,24 vs. 2,88). See tähendab, et TB juhtude arv suureneks vastavalt 2,2 ja 2,3 korda (vt joonis 9).



**Joonis 9.** Prognoositav TB juhtude arv vanuserühmas 0–14 aastat perioodil 2018–2032 kolme vaksineerimisstrateegia lõikes

Kasutades toodud vaksineeritavate ja TB haigusjuhtude arve ja tabelis 9 toodud kulusisendeid, leiti erinevate vaksineerimisstrateegiate jaoks tervishoiukulud (vt Lisa 4). Baasstsenaariumi tingimustel on võrreldud kulude alusel kõige kallimaks strateegiaks universaalne vaksineerimine. Suurima osa kuludest moodustavad vaksineerimisega seotud kulud (vaktsiin ja täiendavad testid). Kui minna universaalselt vaksineerimiselt üle selektiivsele vaksineerimisele, oleks eeldatav võit kogukuludes esimestel aastatel 14 000 eurot, mis aastaks 2032 väheneks 7000

eurooni. Kui vaksineerimisest loobuda, oleks eeldatav võit kogukuludes esimestel aastatel 26 000 eurot, mis aastaks 2032 väheneks 16 000 eurooni. Samas hoiab universaalne TB-vastane vaksineerimine võrreldes selektiivse vaksineerimisega või vaksineerimisest loobumisega ära keskmiselt 1,5–1,64 TB juhtu aastas, mille arvelt hoitaks TB ravikuludes kokku ligikaudu 3900–4300 eurot. Kõige odavamaks strateegiaks on võrreldud kulude alusel vaksineerimisest loobumine. Prognoositavad kogukulud kolme vaksineerimisstrateegia jaoks on toodud joonisel 10.



**Joonis 10.** Prognoositav kogukulu erinevate vaksineerimisstrateegiatega lõikes perioodiks 2018–2032

Seega kui asendada universaalne vaksineerimine selektiivse vaksineerimisega või loobuda tuberkuloosivastasest vaksineerimisest, suureneks TB ravijuhtude arv ja ühtlasi ka TB raviga seotud kulud, kuid saavutatakse kokkuhoid vaksineerimise kulude arvelt. Üleminekul universaalselt vaksineerimiselt selektiivsele vaksineerimisele lisanduks täiendavate testide kulu, mis on vajalik vanemate kui 3 kuu vanuste laste vaksineerimiseks.

Võrreldes vaksineerimisest loobumisega on universaalse vaksineerimise korral 2032. aastaks täiendav kulu ühe ära hoitud TB juhu kohta 9884 eurot. Võrreldes selektiivse vaksineerimisega on universaalse vaksineerimise korral täiendav kulu ühe ära hoitud TB juhu kohta 4856 eurot.



## 7.2.2. Täiendavad stsenaariumid

Enamik eelarve mõju analüüsi sisendeid põhinevad teaduskirjandusel ja eksperdi-hinnangutel. Nii TB ravikulu kui ka võimalike vaksineerimise tõsiste kõrvaltoimete ravikulu mõju eelarvele on marginaalne. Soome kulutõhususe uuringus [68] esines tõsiseid kõrvaltoimeid 5 juhul 60 000 vaksineeritava kohta. Kui arvestada, et Eestis esineks aastas üks tõsine kõrvaltoimete juht, mille ravikulu on võrreldav TB ravikuluga (2500 eurot), on lisakulu 2500 eurot. TB juhte on arvuliselt vähe ja kui eeldada, et TB ravikulud on 25% suuremad või väiksemad kui baasstsenaariumis, siis sellel pole olulist mõju tulemustele. Ka selektiivse vaksineerimise sihtrühma suurus ei mõjuta tulemusi oluliselt. Võrreldes paljude teiste Euroopa riikidega on Eesti oludes hinnanguline sihtrühma suurus üsna väike. Kui ka eeldada, et sihtrühm on natukene suurem või väiksem, ei ole sellel tulemusele mõju.

Vaksineerimise ja TB ravikulud mõjutavad enim vaktsiini hind ja tõhusus ning selektiivse vaksineerimise korral sihtrühma suurem risk haigestuda TBsse. Järgnevalt hinnatakse kolme vaksineerimisstrateegia tervishoiukulud juhul, kui vaktsiini tõhusus varieerub vahemikus 40–80%, vaktsiini ühe viaali hind on 25% väiksem, s.o 15 eurot või selektiivse vaksineerimise sihtrühmal on 10 või 20 korda suurem risk haigestuda kui ülejäänutel.

Eelarve mõju analüüsi täiendavate stsenaariumite tulemused on esitatud Lisas 5. Raporti põhitekstis on toodud TB juhtude arv, kogukulud ja kulu ärahoitud TB juhu kohta 2032. aasta seisuga.

### Vaktsiini tõhusus

Avaldutud kulutõhususe uuringutes varieerus TB-vastase vaktsiini tõhusus vahemikus 40–80%. Baasstsenaariumis lähtuti konservatiivsest eeldusest, et vaktsiini tõhusus TB ennetamisel on 60%. Kui vaktsiin on tõhusam, on vaksineerimisega saavutatav võit suurem ja seega hoitakse kokku ka TB ravikuludes (vt tabel 9).

**Tabel 9.** Prognoositavad TB juhud ning kogukulud 2032. aastal vaktsiini tõhususe varieerumisel 40–80%

	Vaktsiini tõhusus		
	40%	60%	80%
<b>TB juhud</b>			
Universaalne vaksineerimine	1,24	1,24	1,24
Selektiivne vaksineerimine	1,93	2,74	4,83
Vaksineerimisest loobumine	2,00	2,88	5,16

	Vaktsiini tõhusus		
	40%	60%	80%
<b>Kulud kokku €</b>			
Universaalne vaktsineerimine	23 764	23 764	23 764
Selektiivne vaktsineerimine	14 335	16 459	21 944
Vaktsineerimisest loobumine	5238	7553	13 533
<b>Kulu ärahoitud TB juhu kohta (universaalne vaktsineerimine)</b>			
vs. selektiivne vaktsineerimine	13 554	4856	506
vs. vaktsineerimisest loobumine	24 430	9884	2611

Enamikul juhtudel oleks universaalse vaktsineerimisega seotud kogukulud suurimad, samas kui vaktsiini tõhusus oleks 80%, hoitaks vaktsineerimisega ära 4 TB juhtu ja kulu 1 ärahoitud TB juhu kohta oleks 2611 eurot.

### Vaktsiini ühe viaali hind

Baasstsenaariumis eeldati, et vaktsiini ühe viaali hind on 20 eurot, millest lähtuvalt leiti vaktsineerimise maksumus ühe lapse kohta universaalse ja selektiivse strateegia jaoks (vastavalt 2 ja 20 eurot). Kui vaktsiini ühe viaali hind oleks 25% väiksem ehk 15 eurot, väheneks mõlema vaktsineerimisstrateegia korral vaktsineerimisega seotud kulud (vt tabel 10).

**Tabel 10.** Prognoositavad TB juhud ning kogukulud 2032. aastal vaktsiini viaali hinna varieerumisel

	Viaali hind	
	20 €	15 €
<b>TB juhud</b>		
Universaalne vaktsineerimine	1,24	1,24
Selektiivne vaktsineerimine	2,74	2,74
Vaktsineerimisest loobumine	2,88	2,88
<b>Kulud kokku</b>		
Universaalne vaktsineerimine	23 764	18 635
Selektiivne vaktsineerimine	16 459	15 098
Vaktsineerimisest loobumine	7553	7553
<b>Kulu ärahoitud TB juhu kohta (universaalne vaktsineerimine)</b>		
vs. selektiivne vaktsineerimine	4856	2351
vs. vaktsineerimisest loobumine	9884	6757

Mõlemal juhul oleks universaalse vaktsineerimisega seotud kogukulud kõige suuremad, samas kui vaktsiini ühe viaali hind oleks 25% väiksem, oleks universaalse ja selektiivse vaktsineerimise kogukulude erinevus väiksem.

### Selektiivse vaktsineerimise sihtrühma suurem risk haigestuda

Baasstsenaariumis eeldati, et TB suurenenud haigestumisriskiga rühmal on 2 korda suurem tõenäosus haigestuda kui ülejäänud lastel. Sarnaselt Soome kulutõhususe uuringule [68] vaadeldi olukorda, kus selektiivse vaktsineerimise sihtrühmas on risk haigestuda 10 või 20 korda suurem kui ülejäänud lastel (vt tabel 11).

**Tabel 11.** TB juhud ning kogukulud selektiivse vaktsineerimise sihtrühma tuberkuloosi haigestumise riskide varieerumisel

	Sihtrühma risk haigestuda võrreldes ülejäänud lastega		
	2-kordne	10-kordne	20-kordne
<b>TB juhud</b>			
Universaalne vaktsineerimine	1,24	1,24	1,24
Selektiivne vaktsineerimine	2,74	2,43	2,25
Vaktsineerimisest loobumine	2,88	2,88	2,88
<b>Kulud kokku</b>			
Universaalne vaktsineerimine	23 764	23 764	23 764
Selektiivne vaktsineerimine	16 459	15 647	15 181
Vaktsineerimisest loobumine	7553	7553	7553
<b>Kulu ärahoitud TB juhu kohta (universaalne vaktsineerimine)</b>			
vs. selektiivne vaktsineerimine	4856	6791	8434
vs. vaktsineerimisest loobumine	9884	9884	9884

Kõikidel juhtudel oleks universaalse vaktsineerimisega seotud kogukulud suurimad. Samas kui selektiivse vaktsineerimise sihtrühmal on oluliselt suurem risk haigestuda kui ülejäänutel, oleks ainult riskirühma vaktsineerides TB juhte vähem võrreldes baasstsenaariumiga ja nende ravikulu väiksem ehk erinevus universaalse ja selektiivse vaktsineerimise kogukulude vahel suureneks.

### 7.3. Eelarve mõju analüüsi kokkuvõte

TB-vastase vaktsineerimise eelarve mõju hindamisel lähtuti kolmest vaktsineerimisstrateegiast. Analüüsis lähtuti vaktsineerimise sihtrühma suuruselt, TB haigestumusest, vaktsineerimise hõlmatusest, vaktsiini tõhususest ning vaktsineerimise ja TB raviga kaasnevatest tervishoiukuludest. Eelarve mõju analüüs on teostatud lihtsustatud eeldustel ja ei võta arvesse kõiki võimalikke muutusi, mis seonduvad ühelt strateegialt teisele üleminekul. Näiteks ei arvestata eelarve mõju analüüsis, et selektiivse vaktsineerimise korral võib suurendada ka väljaspool vaktsineerimise programmi tehtavate tuberkuliini ja IGRA testide arv. Nii võib ühe lapse haigestumise korral olla vajalik teha test kõikidele tema lasteaia- või koolikaaslastele. Ligi 20 testi tegemine tähendaks sõltuvalt testist lisakulu 90–680 eurot. Kokkuvõttes võtab eelarve mõju analüüs arvesse kõiki peamisi sisendeid ja annab hinnangu TB-vastase vaktsineerimise eelarve mõjust erinevate stsenaariumite lõikes.

Kui minna universaalselt vaktsineerimiselt üle selektiivsele vaktsineerimisele, oleks eeldatav võit kogukuludes esimestel aastatel 14 000 eurot, mis aastaks 2032 väheneks 7000 euroni. Kui loobuda vaktsineerimisest, oleks eeldatav võit kogukuludes esimestel aastatel 26 000 eurot, mis aastaks 2032 väheneks 16 000 euroni. Samas hoiab universaalne TB-vastane vaktsineerimine võrreldes selektiivse vaktsineerimise või vaktsineerimisest loobumisega ära keskmiselt 1,5–1,64 TB juhtu aastas, mille arvelt hoitaks TB ravikuludes kokku ligikaudu 3900–4300 eurot. Kõige odavamaks strateegiaks on võrreldud kulude alusel vaktsineerimisest loobumine. Samas on universaalse vaktsineerimisega seotud kulud oluliselt suuremad kui võimalik kokkuhoid TB ravikuludes hoolimata sellest, et vaktsiini ühe annuse hind on võrreldes paljude teiste vaktsiinidega väike. See on tingitud ühelt poolt suurest vaktsineeritavate arvust ja teiselt poolt väikesest TB haigestumusest.

Täiendavate stsenaariumite lõikes on samuti universaalse vaktsineerimisega seotud kogukulud suurimad. Samas kui vaktsiin on tõhusam kui baasstsenaariumis eeldatud (80%) või vaktsiini 1 viaali hind oleks 25% odavam, oleks kahe stsenaariumi kulude erinevus vastavalt ainult 2000 või 4000 eurot. Enim mõjutab mõlema vaktsineerimisprogrammi kogukulusid vaktsiini ühe viaali hind.

Eelarve mõju analüüsi tulemused kinnitavad teistes riikides läbi viidud kulutõhususe analüüsi tulemusi, mille põhjal universaalset TB-vastast vaktsineerimist ei peeta kulutõhusaks, sest vaktsineerimisega kaasnevad suured kulud ja samas saavutatav võit tervisetulemis on väike. Samas tuleks arvestada, et selektiivsele programmile üleminekul on vaja defineerida täpselt sihtrühm ning läbi mõelda muud korralduslikud aspektid, millega kaasnevad samuti täiendavad kulud.

## 8. Järeldused

Raporti eesmärk oli hinnata väikelaste universaalse tuberkuloosivastase vaktsineerimise vajalikkust Eestis ning vaktsineerimisstrateegia võimaliku muutusega kaasnevaid tervisemõjusid ning tervishoiu kulusid.

### *1. Milline on BCGga vaktsineerimise korraldus lähiriikides ja mujal Euroopas?*

Universaalne BCGga vaktsineerimise programm on kasutusel 34 WHO Euroopa piirkonda kuuluvas riigis, sh Eesti lähiriikides Lätis, Leedus ja Venemaal. Lääne-Euroopas ning Skandinaavia maades on tulenevalt vähesest TB esmashaigestumusest loobutud universaalsest BCGga vaktsineerimisest selektiivse, riskirühmapõhise vaktsineerimise kasuks. Rootsis on alates 1975. aastast selektiivne vaktsineerimine soovitatud suurenenud TB riskiga lastele ja noortele, kes on pärit suure esmashaigestumusega piirkondadest või kelle lähedastel on esinenud TB. Sarnaselt defineeritud riskirühma vaktsineeritakse alates 2006. aastast Soomes ja 2009. aastast Norras. Saksamaal ja Sloveenias ei ole pärast universaalse vaktsineerimise lõpetamist riskirühma-põhist lähenemist kasutatud. Lääne-Euroopa riikides oli 2015. aastal universaalne TB-vastane vaktsineerimine kasutusel vaid Portugalis ja Iirimaal, kusjuures viimasel juhul soovitas 2016. aastal ilmunud TTH raport [65] üleminekut riskirühmapõhisele (selektiivsele) vaktsineerimisele.

### *2. Milline on tõendusmaterjal TB lausvaktsineerimise lõpetamisega kaasneva terviseefekti kohta?*

Kuigi BCGga vaktsineerimine on viimase 20 aasta jooksul muutunud poolesajast riigis, on vaktsineerimisprogrammi muutusega kaasneva tervisemõju kohta avaldatud teaduskirjandust vähe. Rootsis, kus jälgimisaeg on kõige pikem, täheldati universaalse vaktsineerimisprogrammi lõpetamisele järgnenud aastatel, 1975–1982 hõlmatusel olulist vähenemist ning ka TB esmashaigestumuse mõningast suurenemist (eelkõige välispäritolu lastel). Järgnevatel kümnenditel on hõlmatus suurenenud (88% riskirühmast 1989–1998). TB esmashaigestumus on jätkuvalt kahanenud, kuid varieerub oluliselt rändetaustaga elanikkonna seas. Prantsusmaal vähenes pärast üleminekut selektiivsele vaktsineerimisprogrammile 2007. aastal märgatavalt vaktsineerimise hõlmatus: kui 2005. aastal oli hõlmatus ligi 100%, siis 2009. aastal oli riskirühmast vaktsineeritud 72,6%. Avaldatud uuringute põhjal ei ole kuni 2011. aastani laste TB esmashaigestumuse osas olulist muutust ilmnenu. Kuigi Rootsis on hinnatud selektiivse programmi tõhusust võrreldavaks universaalse programmiga, siis Prantsusmaa praktika põhjal on selektiivse programmi puuduseks riskirühma kuuluvate laste identifitseerimine ja kaasamine.

Eestis on väikelaste ja laste haigestumus olnud vähene paljude aastate jooksul, seda ka suure haigestumusega aastatel (1997–2002). Vaatamata infektsiooni levikule ühiskonnas ei ole lastel aastakümnete jooksul diagnoositud tuberkulooset meningiiti. Seda võib lugeda BCGga vaktsineerimise positiivseks tulemuseks.

### *3. Milline on BCG vaktsiini efektiivsus ja kulutõhusus teaduskirjanduses?*

BCG vaktsiini on TB ennetamisel kasutatud üle 90 aasta ning vaktsiini efektiivsust käsitlevad randomiseeritud kontrollitud uuringud jäävad perioodi 1935–1988. Raportisse kaasatud 4 meta-analüüsisist selgus, et BCG on vastsündinutel väga tõhus (> 80%) tuberkuloosse meningiidi ja dissemineerunud TB puhul, KTB puhul on vaktsiini tõhusus 60%. BCG kaitse nii KTB kui ka KVTB vastu kestab vähemalt 10 aastat, ühes uuringus üle 15 aasta tõhususega kuni 52%.

BCG vaktsineerimisstrateegiate kulutõhusust TB ennetamisel on varasemalt hinnatud Soome, Slovakkia, Jaapani, Iirimaa ja Hollandi näidetele; ühes uuringus käsitleti BCG kulutõhusust ka tuberkuloosse meningiidi ja dissemineerunud TB ennetamisel globaalses perspektiivis. [66] Peamiselt otsustuspuud või Markovi mudelit kasutavate analüüside tulemitena esitati kulu ühe ennetatud TB juhu kohta, Iirimaa ja Hollandi uuringutes ka täiendkulu tõhususe määrana QALY või DALY kohta. Kuigi tulemused varieerusid uuringute lõikes märgatavalt, oli kulu ühe TB juhu ennetamiseks selektiivse vaktsineerimine korral kõigil juhtudel väiksem kui universaalsel vaktsineerimisel. Võrreldes mittevaktsineerimisega ei ole universaalne vaktsineerimine Jaapani ja Iirimaa näitel kulutõhus.

### *4. Milline on BCGga vaktsineerimise eelarvemõju võrreldes mittevaktsineerimise ja selektiivse vaktsineerimisega?*

Lihtsustatud eeldustele tuginevas eelarve mõju analüüsis lähtuti vaktsineerimise sihtrühma suurusest, TB haigestumusest, vaktsineerimise hõlmatuselt, vaktsiini tõhususest ning vaktsineerimise ja TB raviga kaasnevatest tervishoiukuludest. Võrreldi kolme vaktsineerimisstrateegiat. Kui minna universaalselt vaktsineerimiselt üle selektiivsele vaktsineerimisele, oleks eeldatav võit kogukuludes esimestel aastatel 14 000 eurot, mis aastaks 2032 väheneks 7000 euron. Samas hoiab universaalne TB-vastane vaktsineerimine võrreldes selektiivse vaktsineerimise või vaktsineerimisest loobumisega ära keskmiselt 1,5–1,64 TB juhtu aastas, mille arvelt hoitaks TB ravikuludes kokku ligikaudu 3900–4300 eurot. Kõige odavamaks strateegiaks on võrreldud kulude alusel vaktsineerimisest loobumine. Kuigi vaktsiini ühe annuse hind on võrreldes paljude teiste vaktsiinidega väike, on universaalse vaktsineerimisega seotud kulud oluliselt suuremad kui võimalik kokkuhoid TB ravikuludes.

Ka täiendavate stsenaariumite lõikes on universaalse vaktsineerimisega seotud kogukulud suurimad, samas on BCGga vaktsineerimise eelarve mõju võrreldes mitmete teiste immuniseerimiskavasse kuuluvate vaktsiinidega suhteliselt väike. Vaktsineerimisprogrammi kogukulusid mõjutab enim vaktsiini hind. Eelarve mõju analüüsi tulemused kinnitavad teistes riikides läbi viidud kulutõhususe analüüsi tulemusi, mille põhjal universaalset TB-vastast vaktsineerimist ei peeta kulutõhusaks, sest vaktsineerimisega kaasnevad suured kulud ja samas saavutatav võit tervisetulemis on väike.

## 9. Soovitused

Eestis on tuberkuloosi haigestumus alates 1990. aastate lõpust vähenenud ning viimastel aastatel on registreeritud alla 20 TB esmas- ja retsidiivjuhu 100 000 inimese kohta. Selliselt on Eesti määratletav kui väikse haigestumisriskiga piirkond. Seega võib Eestis WHO ning IUATLD kriteeriumitest lähtuvalt kaaluda üleminekut spetsiifiliste riskirühmade vaksineerimisele kuni 5-aastaste laste hulgas. Universaalse TB-vastase vaksineerimise eelarveline mõju on vaktsiini madalast hinnast tulenevalt väike, samuti on BCGga vaksineerimise tüsistusi Eestis väga vähe. Seega ei saa vaksineerimise korralduse võimalikku muutmist põhjendada majanduslike argumentidega või BCG vaktsiini võimalike tüsistuste riskiga.

Selektiivse vaksineerimise kasutuselevõtt eeldaks märkimisväärseid muutusi TB-vastase vaksineerimise korralduses. Väikelaste tuberkuloosivastase vaksineerimise võimaliku ümberkorraldamise puhul tuleb arvestada järgmiste asjaoludega:

1. Praeguse universaalse TB-vastase vaksineerimise eeliseks on sihtrühma määratlemise ja kaasamise lihtsus. Selektiivse vaksineerimine korral vaksineeriks pediatrid riskirühma kuuluvad vastsündinud (sarnaselt praeguse praktikaga) sünnijärgselt 1–5 päeva jooksul, riskirühma kuuluvad kuni 5-aastased lapsed vaksineeritaks perearsti juures.
2. Üle 3 kuu vanuste laste vaksineerimise korral tuleb TB nakatumise välistamiseks teha IGRA või tuberkuliintest. Samuti on vajalik BCGga vaksineerimine registreerida keskses andmekogus (nt elektrooniline vaksineerimispass). Seni ei ole need tegevused kuulunud perearstide tavapraktikasse ja nendega kaasneks perearstidele täiendav töökoormus ning koolitusvajadus.
3. Vaksineerimise efektiivsuse üheks eelduseks on suur hõlmatus. Praeguse korralduse puhul on vaksineeritud üle 95% vastsündinutest. Universaalsest vaksineerimisest loobunud Rootsi ja Prantsusmaa näitel võib esimestel aastatel eeldada hõlmatuses märgatavat vähenemist sihtrühma hulgas. Selektiivse vaksineerimise hõlmatuses tagamiseks on vajalik riskirühma ühemõtteline defineerimine vaksineerimisjuhendis.
4. Vaksineerimisjuhendis on tarvilik esitada riskirühma määratlus ja kaasamise kriteeriumid, samuti vaksineerimise korraldusega seotud töökorralduslikud tegevused (nt TB testimine, registreerimine). Juhendi koostamisse tuleks kaasata kõik seotud osapooled (sh Perearstide Selts, Infektsioonhaiguste Selts, Terviseamet).
5. Selektiivse vaksineerimise edukus sõltub avalikkusele ja spetsiifiliselt riskirühmale suunatud teavitustegevusest. Seejuures on oluline vältida riskirühma hulka kuuluvaks arvamisega kaasnevat võimalikku stigmatiseerimist. Vastava kommunikatsioonistrateegia koostamise ja rakendamisega kaasnevad täiendavad kulud.



## Kasutatud kirjandus

1. Connell DW, Berry M, Cooke G, et al. Update on tuberculosis: TB in the early 21st century. *Eur Respir Rev* 2011;20(120):71–84.
2. Sia IG, Wieland ML. Current concepts in the management of tuberculosis. *Mayo Clin Proc* 2011;86(4):348–61.
3. Eesti Kopsuarstide Selts. Tuberkuloosi diagnostika, ravi ja ravi jälgimise juhised. Tartu; 2005. ([www.tai.ee/en/publications/download/458](http://www.tai.ee/en/publications/download/458))
4. Viiklepp P. Tuberkuloosihaigestumus Eestis 2012–2013. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2014.
5. Zwerling A, Behr MA, Verma A, et al. The BCG World Atlas: a database of global BCG vaccination policies and practices. *PLoS Med* 2011;8(3):e1001012.
6. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines. Geneva: World Health Organization; 2010.
7. World Health Organization. Rapid advice : treatment of tuberculosis in children. Geneva: World Health Organization; 2010.
8. Berti E, Galli L, Venturini E, et al. Tuberculosis in childhood: a systematic review of national and international guidelines. *BMC Infect Dis* 2014;14(suppl 1):S3.
9. Kopsu- ja kopsuvälise tuberkuloosi käsitus. Eesti Haigekassa; 2016. (<http://www.ravijuhend.ee/juhendid/ravijuhendid/152/Kopsu-ja-kopsuv%C3%A4lise-tuberkuloosi-k%C3%A4sitlus>).
10. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. Geneva: World Health Organization; 2015.
11. Dara M, Dadu A, Kremer K, et al. Epidemiology of tuberculosis in WHO European Region and public health response. *Eur Spine J* 2013;22(suppl 4):549–55.
12. European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2016. Stockholm: ECDC; 2016.
13. Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL, et al. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. Recommendations of the World Health Organization (WHO), International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNCV) working group. *Eur Respir J* 2002;19(4):765–75.
14. Tuberkuloosiregister. Tervisestatistika ja terviseuringute andmebaas, tabel TB10: tuberkuloosi esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi 08.04.2016 seisuga. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2016.
15. Tuberkuloosiregister. Tervisestatistika ja terviseuringute andmebaas, tabel TB11: tuberkuloosi haigestumuskordajad 100 000 inimese kohta soo ja vanuserühma järgi 08.04.2016 seisuga. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2016.
16. Tuberkuloosiregister. Tervisestatistika ja terviseuringute andmebaas, tabel TB82: tuberkuloosi esmasjuhud hariduse, soo ja vanuserühma järgi 08.04.2016 seisuga. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2016.

17. Tuberkuloosiregister. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, tabel TB83: tuberkuloosi esmasjuhud tegevusala, soo ja vanuserühma järgi. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2016.
18. Tuberkuloosiregister. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, tabel TB84: tuberkuloosi esmasjuhud sünnikoha, soo ja vanuserühma järgi 08.04.2016 seisuga. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2016.
19. Tuberkuloosiregister. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, tabel TB20: tuberkuloosi esmas- ja retsidiivjuhud diagnoosimise viisi, soo ja vanuserühma järgi 08.04.2016 seisuga. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2016.
20. Tuberkuloosiregister. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, tabel TB30: tuberkuloosi esmas- ja retsidiivjuhud haigestumise paikme, bakteri erituse ja maakonna järgi 08.04.2016 seisuga. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2016.
21. Tuberkuloosiregister. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, tabel TB61: tuberkuloosihaigete (esmased ja retsidiivid) HIV testimise, positiivsete juhtude arvu ja maakonna järgi 08.04.2016 seisuga. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2016.
22. Tuberkuloosiregister. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, tabel TB71: tuberkuloosihaigete ravitulemused (v.a MDR-TB juhud) paikme järgi 08.04.2016 seisuga. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2016.
23. Tuberkuloosiregister. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, tabel TB52: tuberkuloosi korduvravijuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi 08.04.2016 seisuga. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2016.
24. Tuberkuloosiregister. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, tabel TB72: MDR tuberkuloosi haigete ravitulemused paikme järgi 08.04.2016 seisuga. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2016.
25. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, tabel PH1: haiglast väljakirjutatute arv ja keskmine ravikestus ravi põhjuse, vanuserühma ja maakonna järgi 08.04.2016 seisuga. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2016.
26. Surma põhjuste register. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, tabel SD22: surmad 100 000 elaniku kohta põhjuse, soo ja vanuserühma järgi 08.04.2016 seisuga. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2016.
27. Surma põhjuste register. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, tabel SD21: surmad surma põhjuse, soo ja vanuserühma järgi 08.04.2016 seisuga. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2016.
28. Tervise Arengu Instituut. Tuberkuloositõrje. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2015. (<http://www.tai.ee/et/tegevused/tervise-edendamise/tuberkuloositorje>).
29. Montagnani C, Chiappini E, Galli L, et al. Vaccine against tuberculosis: what's new? *BMC Infect Dis* 2014;14(suppl 1):S2.
30. Tang J, Yam W-C, Chen Z. Mycobacterium tuberculosis infection and vaccine development. *Tuberculosis* 2016;98:30–41.
31. Eesti Ravimiregister. BCG VACCINE SSI. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2015. ([http://193.40.10.165/SPC/Hum/SPC\\_12038.pdf](http://193.40.10.165/SPC/Hum/SPC_12038.pdf)).

32. World Health Organization. WHO position paper. BCG vaccine. Weekly epidemiological record 2004;79:25–40.
33. Hesseling AC, Cotton MF, Fordham von Reyn C, et al. Consensus statement on the revised World Health Organization recommendations for BCG vaccination in HIV-infected infants. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(12):1376–9.
34. Fine P. Stopping routine vaccination for tuberculosis in schools: brings the UK into line with much of the rest of the world. *BMJ* 2005;331(7518):647–8.
35. Criteria for discontinuation of vaccination programmes using bacille calmette-guerin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis. *Tubercle and Lung Disease*.75(3):179–80.
36. Centers for Disease Control and Prevention. BCG vaccine recommendations. Fact sheet. CDC; 2016. (<http://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/prevention/bcg.htm>).
37. National Health Service. Public health functions to be exercised by the NHS Commissioning Board. Service specification no 2. Neonatal BCG immunisation programme. London: Department of Health, 2012.
38. The bcg world atlas. A database of global bcg vaccination policies and practices. 18.04.2016. (<http://www.bcgatlas.org>).
39. Immuniseerimiskava. SoM määrus 08.01.2014 nr 2. RT I, 15.01.2014, 2.
40. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, tabel NH10: 1-aastaste laste immuniseerimisega hõlmatus haiguse ja maakonna järgi (%) 08.04.2016 seisuga. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2016.
41. Terviseamet. Nakkushaiguste immunoprofülaktika 2015. aasta. Tallinn: Terviseamet; 2016. ([http://terviseamet.ee/fileadmin/dok/Nakkushaigused/statistika/2015/Immuun\\_2015a.pdf](http://terviseamet.ee/fileadmin/dok/Nakkushaigused/statistika/2015/Immuun_2015a.pdf)).
42. Guthmann JP, Antoine D, Fonteneau L, et al. Assessing BCG vaccination coverage and incidence of paediatric tuberculosis following two major changes in BCG vaccination policy in France. *Euro Surveill* 2011;16(12):19824.
43. Guthmann JP, de La Rocque F, Boucherat M, et al. [BCG vaccine coverage in private medical practice: first data in children below two years old, seven months after the end of compulsory vaccination in France]=Couverture vaccinale BCG en medecine liberale : premieres donnees chez le nourrisson, sept mois apres la levee de l'obligation vaccinale en France.*Arch Pediatr* 2009;16(5):489–95.
44. Van Bui T, Levy-Bruhl D, Che D, et al. Impact of the BCG vaccination policy on tuberculous meningitis in children under 6 years in metropolitan France between 2000 and 2011. *Euro Surveill* 2015;20(11):21064.
45. Romanus V. Selective BCG vaccination in a country with low incidence of tuberculosis. *Euro Surveill* 2006;11(3):14–7.
46. Romanus V, Svensson A, Hallander HO. The impact of changing BCG coverage on tuberculosis incidence in Swedish-born children between 1969 and 1989. *Tuber Lung Dis* 1992;73(3):150–61.
47. Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2014;58(4):470–80.

48. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. Fourth report to the Medical Research Council by its Tuberculosis Vaccines Clinical Trials Committee. *Bull World Health Organ* 1972;46(3):371–85.
49. Ferguson RG, Simes AB. BCG vaccination of Indian infants in Saskatchewan. *Tubercle* 1949;30(1):5–11.
50. Aronson NE, Santosham M, Comstock GW, et al. Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives: a 60-year follow-up study. *JAMA* 2004;291(17):2086–91.
51. Rosenthal SR, Bland M, Leslif EI. Ten years' experience with BCG (experimental and clinical). *J Pediatr* 1945;26(5):470–80.
52. Aronson JD. Protective vaccination against tuberculosis with special reference to BCG vaccination. *Am Rev Tuberc* 1948;58(3):255–81.
53. Rosenthal SR, Leslie EI, Loewinsohn E. BCG vaccination in all age groups: methods and results of a strictly controlled study. *J Am Med Assoc* 1948;136(2):73–9.
54. Bettag OL, Kaluzny AA, Morse D, et al. BCG study at a state school for mentally retarded. *Dis Chest* 1964;45:503–7.
55. Shaw LW. Field studies on immunization against tuberculosis. I. Tuberculin allergy following BCG vaccination of school children in Muscogee County, Georgia. *Public Health Rep* 1951;66(44):1415–49.
56. Palmer CE, Shaw LW, Comstock GW. Community trials of BCG vaccination. *Am Rev Tuberc* 1958;77(6):877–907.
57. Frimodt-Moller J. A community-wide tuberculosis study in a South Indian rural population, 1950–1955. *Bull World Health Organ* 1960;22:61–170.
58. Coetzee AM, Berjak J. B.C.G. in the prevention of tuberculosis in an adult population. *Proc Mine Med Off Assoc* 1968;48(402):41–53.
59. Vandiviere HM, Dworksi M, Melvin IG, et al. Efficacy of bacillus Calmette–Guérin and isoniazid resistant bacillus Calmette–Guérin with and without isoiazid chemoprophylaxis from day of vaccination. II. Field trial in man. *Am Rev Respir Dis* 1973;108:301–13.
60. Baily GVJ, Narain R, Mayurnath S, et al. Tuberculosis prevention trial, Madras. *Ind J Med Res* 1980;72(suppl):1–74.
61. Mehta KP, Merchant SM, Korde U. Environmental influence on immunity due to B.C.G. vaccination. *Indian Pediatr* 1976;13(7):525–32.
62. Mehrotra AK, Dabral SB, Nandan D, et al. Assessment of efficacy of BCG vaccination among slum children of Agra city. *Indian J Public Health* 1988;32(3):164–5.
63. Roy A, Eisenhut M, Harris RJ, et al. Effect of BCG vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;349:g4643.
64. Abubakar I, Pimpin L, Ariti C, et al. Systematic review and meta-analysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette–Guerin vaccination against tuberculosis. *Health Technol Assess* 2013;17(37):1–372.

65. Health Information and Quality Authority. Health technology assessment of a selective BCG vaccination programme. Dublin: Health Information and Quality Authority, 2015.
66. Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet* 2006;367(9517):1173–80.
67. Rahman M, Sekimoto M, Takamatsu I, et al. Economic evaluation of universal BCG vaccination of Japanese infants. *Int J Epidemiol* 2001;30(2):380–5.
68. Hersh AL, Tala-Heikkilä M, Tala E, et al. A cost-effectiveness analysis of universal versus selective immunization with *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guerin in Finland. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7(1):22–9.
69. Altes HK, Dijkstra F, Lugner A, et al. Targeted BCG vaccination against severe tuberculosis in low-prevalence settings: epidemiologic and economic assessment. *Epidemiology* 2009;20(4):562–8.
70. Marušáková E, Bielik J, Frečerová K, et al. Cancelling obligatory mass vaccination of newborns against TB in Slovakia: predicted development. *University Review* 2012;6(1):2–11. (<http://ur.tnuni.sk/index.php?id=28>).
71. Usher C, Adams R, Schmitz S, et al. Evaluating the neonatal BCG vaccination programme in Ireland. *Arch Public Health* 2016;74:28.
72. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas, tabel RV089: prognoositav rahvaarv vanuse ja soo järgi (aluseks 1. jaanuari 2012 rahvaarv) 26.02.2014 seisuga. Tallinn; 2016.

# Lisa 1. Lähteülesanne

TTH raporti lähteülesanne

## Väikelaste tuberkuloosivastase vaksineerimise efektiivsus

### Eesmärk

Hinnata väikelaste tuberkuloosivastase vaksineerimise vajalikkust Eestis ja vaksineerimisest loobumisega kaasnevaid tervisemõjusid ning tervishoiu kulusid.

### Taust

Tuberkuloos (TB) on õhu kaudu leviv *nakkushaigus*, mille tekitaja on mükobakter (*Mycobacterium tuberculosis*). Sagedaseim haigusvorm on kopsutuberkuloos, harvem esineb ekstrapulmonaalseid vorme nagu miliaarset ning kesknärvisüsteemi tuberkuloosi. Ida-Euroopas on haigestumus oluliselt kõrgem kui Lääne-Euroopas ning Skandinaaviamaaades (40-90 juhtu vs <10 juhtu 100 000 elaniku kohta). Eestis on **alates 2000. aastast TB haigestumine langenud keskmiselt 8% aastas ja 2013. aastal oli esmashaigestumus vähenenud 17 juhuni 100 000 inimese kohta**. Haigestunute keskmine vanus oli 48,5 aastat ning 2013.a diagnoositi TB ühel lapsel ja kahel noorukil. Peamisteks riskigruppideks Eestis on tuberkuloosiga nakkuskontaktsete lapsed ja täiskasvanud, HIV-nakkusega isikud, narkomaanid, alkoholi kuritarvitajad ja kodutud.

Tuberkuloosivastaseks immuniseerimiseks kasutatakse BCG vaktsiini, mis kuulub Eestis riiklikku immuniseerimiskavasse. Vaksineeritakse 1-5 päeva vanuseid vastündinuid ja BCG vaktsiiniga hõlmatus on pidevalt olnud enam kui 95%.

BCG-vaktsiini mõju ei kesta täiskasvanueani ning revaksineerimine on ebaefektiivne. Madala esmashaigestumusega Lääne-Euroopas ja Skandinaavias üldist BCG vaksineerimist enam ei rakendata.

### Teema olulisus

Arvestades BCG vaktsiini mõõdukat efektiivsust, kaitsva toime ajalist piiratust ning haiguskoormuse jaotumist peamiselt täiskasvanutele ja sotsiaalsesse riskirühmadesse, on väikelaste vaksineerimise mõju üldisele TB haiguskoormusele Eestis madal.

Asjakohane on analüüsida võimalusi senise väikelaste vaksineerimise muutmiseks ning muudatuste võimalikku mõju teiste tuberkuloositõrje meetmete kontekstis.

## **Tehnoloogiad**

BCG tuberkuloosivastane vaktsiin on nõrgestatud elusvaktsiin, mille valmistamiseks kasutatakse erinevaid vaktsiinitüvesid. Kuigi vaktsiini on maailmas kasutatud juba üle 90 aasta, siis käesoleval ajal BCG-le alternatiivset vaktsiini saadaval ei ole.

## **Sihtrühm**

WHO BCG vaksineerimise juhend näeb ette imikute ja alla 5 aastaste laste vaksineerimist suurenenud TB riski korral. TB risk on suur, kui lapsed (või nende vanemad jt lähikondsed) elavad kõrge TB haigestumusega (>40 haigestunut 100 000 kohta) piirkonnas. Kui TB risk on madal, võib kaaluda üleminekut universaalselt vaksineerimiselt riskirühma põhiseks vaksineerimiseks, vaksineerides lapsi kes on nakkuskontaktset varasemalt TB nakatunutega.

## **Uurimisküsimused ja lahendused**

1. Milline on BCG vaksineerimise korraldus lähiriikides ja mujal Euroopas?

*Lahendus:* Koostatakse ülevaade BCG vaktsiini kasutamisest riiklikes immuniseerimiskavades, sh selektiivsest riskirühmade vaksineerimise praktikast.

2. Milline on tõendusmaterjal TB lausvaksineerimise lõpetamisega kaasneva terviseefekti osas?

*Lahendus:* teaduskirjanduse ülevaade epidemioloogilistest ja haiguskoormust käsitlevatest uuringutest BCG vaksineerimise lõpetanud riikides/piirkondades.

3. Milline on BCG vaktsiini efektiivsus ja kulutõhusus teaduskirjanduses?

*Lahendus:* teaduskirjanduse ülevaade efektiivsuse ja kulutõhususe uuringutest ja raportitest, eesmärgiga leida võrreldavad tulemused (ICER per QALY)

4. Milline on BCG vaksineerimise eelarvemõju võrreldes mittevaksineerimise ja selektiivse vaksineerimisega?

*Lahendus:* Koostatakse eelarve mõju analüüs, milles hinnatakse BCG vaksineerimisega (sh vaktsiini kõrvaltoimetega) kaasnevaid tervishoiukulusid.

## **Oodatavad tulemused**

1. Ülevaade väikelaste BCG vaksineerimise praktikatest ja korraldusest Euroopas.

2. Ülevaade lausvaksineerimise lõpetamisega kaasnevast võimalikust terviseefektist.

3. Ülevaade BCG vaksineerimise kulutõhususest arenenud riikides ja analüüs vaksineerimise korralduse muudatustega kaasnevast eelarvemõjust Eestis.

4. Ettepanekud BCG vaksineerimise korralduse võimaliku muutmise kohta Eestis.

## Lisa 2. Otsingu metoodika

### **BCG vaktsiini efektiivuse alase tõenduse päring andmebaasis PubMed**

(BCG[All Fields] OR ("mycobacterium bovis"[MeSH Terms] OR ("mycobacterium"[All Fields] AND "bovis"[All Fields]) OR "mycobacterium bovis"[All Fields] OR ("bacillus"[All Fields] AND "calmette"[All Fields] AND "guerin"[All Fields]) OR "bacillus calmette guerin"[All Fields] OR "bcg vaccine"[MeSH Terms] OR ("bcg"[All Fields] AND "vaccine"[All Fields]) OR "bcg vaccine"[All Fields] OR ("bacillus"[All Fields] AND "calmette"[All Fields] AND "guerin"[All Fields]))) AND (TB[All Fields] OR ("tuberculosis"[MeSH Terms] OR "tuberculosis"[All Fields])) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND "2006/05/04"[PDat] : "2016/04/30"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang])

### **BCG vaktsiini kulutõhususe alase tõenduse päring andmebaasis PubMed**

((("tuberculosis"[MeSH Terms] OR "tuberculosis"[All Fields]) AND ("bcg vaccine"[MeSH Terms] OR ("bcg"[All Fields] AND "vaccine"[All Fields]) OR "bcg vaccine"[All Fields])) AND ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields]) AND ("2000/01/01"[PDAT] : "2016/04/30"[PDAT])



### Lisa 3. Prognoositav 0–14-aastaste laste arv perioodiks 2018–2032

Vanus	Aasta														
	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032
0	13 920	13 756	13 568	13 352	13 124	12 894	12 669	12 441	12 198	11 947	11 684	11 433	11 196	10 980	10 798
1	14 014	13 872	13 713	13 523	13 307	13 077	12 852	12 626	12 402	12 157	11 905	11 646	11 392	11 159	10 943
2	14 130	14 005	13 867	13 709	13 521	13 303	13 075	12 849	12 623	12 400	12 152	11 900	11 644	11 391	11 158
3	14 234	14 115	13 992	13 855	13 697	13 509	13 294	13 065	12 838	12 617	12 393	12 146	11 894	11 635	11 385
4	14 315	14 209	14 091	13 965	13 837	13 682	13 494	13 280	13 053	12 824	12 602	12 377	12 129	11 881	11 628
5	14 324	14 283	14 177	14 062	13 946	13 816	13 662	13 474	13 261	13 029	12 808	12 582	12 356	12 112	11 870
6	14 530	14 284	14 244	14 136	14 032	13 920	13 792	13 634	13 444	13 237	13 002	12 780	12 556	12 332	12 096
7	15 756	14 482	14 236	14 193	14 104	13 998	13 884	13 756	13 604	13 415	13 200	12 973	12 748	12 526	12 308
8	15 538	15 697	14 427	14 182	14 157	14 064	13 962	13 850	13 720	13 566	13 381	13 168	12 939	12 716	12 500
9	15 652	15 476	15 638	14 375	14 143	14 115	14 025	13 922	13 811	13 685	13 529	13 341	13 133	12 905	12 687
10	15 287	15 595	15 414	15 578	14 331	14 107	14 079	13 988	13 887	13 773	13 644	13 492	13 306	13 093	12 869
11	14 359	15 233	15 534	15 358	15 535	14 296	14 067	14 040	13 949	13 849	13 734	13 607	13 457	13 268	13 065
12	13 786	14 310	15 176	15 479	15 318	15 491	14 256	14 027	14 005	13 910	13 809	13 701	13 573	13 418	13 236
13	13 333	13 738	14 259	15 124	15 439	15 277	15 455	14 222	13 993	13 965	13 877	13 773	13 664	13 537	13 389
14	12 443	13 292	13 695	14 216	15 088	15 402	15 243	15 417	14 185	13 961	13 932	13 842	13 744	13 631	13 504

Märkus: halli taustaga on märgitud kohordid, kes kuuluvad vaktsineerimise sihtrühma universaalse vaktsineerimisprogrammi raames. Tegelik immuunsete arv sõltub sealjuures vaktsineerimise hõlmatusest (eeldatud 95%) ja vaktsiini tõhususest (eeldatud 60%)

## Lisa 4. Vaktsineeritavate ja TB juhtude arv ning kulud erinevate vaktsineerimisstrateegiatega lõikes

	Aasta														
	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032
<b>Vaktsineeritavate arv</b>															
Universaalne vaktsineerimine	13 224	13 068	12 890	12 684	12 468	12 249	12 036	11 819	11 588	11 350	11 100	10 861	10 636	10 431	10 258
Selektiivne vaktsineerimine	585	578	570	561	551	542	532	523	512	502	491	480	470	461	454
Vaktsineerimisest loobumine	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>TB juhtude arv</b>															
Universaalne vaktsineerimine	1,45	1,46	1,46	1,45	1,44	1,42	1,40	1,38	1,36	1,34	1,32	1,30	1,28	1,26	1,24
Selektiivne vaktsineerimine	1,57	1,69	1,79	1,90	1,99	2,08	2,16	2,24	2,32	2,39	2,47	2,54	2,61	2,68	2,74
Vaktsineerimisest loobumine	1,58	1,71	1,83	1,94	2,04	2,14	2,23	2,32	2,40	2,49	2,57	2,65	2,73	2,80	2,88
<b>Kulud kokku €</b>															
Universaalne vaktsineerimine	30 266	29 967	29 604	29 177	28 717	28 234	27 750	27 260	26 735	26 211	25 664	25 136	24 632	24 166	23 764
Selektiivne vaktsineerimine	16 056	16 224	16 348	16 432	16 491	16 522	16 544	16 556	16 542	16 533	16 506	16 479	16 457	16 445	16 459
Vaktsineerimisest loobumine	4144	4479	4791	5086	5365	5619	5858	6090	6308	6536	6757	6967	7169	7363	7553
<b>Kulu ärahoitud TB juhu kohta (universaalne vaktsineerimine) €</b>															
vs. selektiivne vaktsineerimine	124 454	60 648	39 278	28 543	22 088	17 785	14 717	12 414	10 608	9155	7958	6969	6140	5443	4856
vs. vaktsineerimisest loobumine	209 880	103 181	67 446	49 495	38 701	31 506	26 374	22 524	19 503	17 074	15 072	13 418	12 032	10 866	9884

## Lisa 5. Eelarve mõju analüüsi täiendavad stsenaariumid

	Aasta														
	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032
<b>Baasstsenaarium</b>															
<b>TB juhtude arv</b>															
Universaalne vaktsineerimine	1,45	1,46	1,46	1,45	1,44	1,42	1,40	1,38	1,36	1,34	1,32	1,30	1,28	1,26	1,24
Selektiivne vaktsineerimine	1,57	1,69	1,79	1,90	1,99	2,08	2,16	2,24	2,32	2,39	2,47	2,54	2,61	2,68	2,74
Vaktsineerimisest loobumine	1,58	1,71	1,83	1,94	2,04	2,14	2,23	2,32	2,40	2,49	2,57	2,65	2,73	2,80	2,88
<b>Kulud kokku €</b>															
Universaalne vaktsineerimine	30 266	29 967	29 604	29 177	28 717	28 234	27 750	27 260	26 735	26 211	25 664	25 136	24 632	24 166	23 764
Selektiivne vaktsineerimine	16 056	16 224	16 348	16 432	16 491	16 522	16 544	16 556	16 542	16 533	16 506	16 479	16 457	16 445	16 459
Vaktsineerimisest loobumine	4144	4479	4791	5086	5365	5619	5858	6090	6308	6536	6757	6967	7169	7363	7553
<b>Vaktsiini tõhusus 40%</b>															
<b>TB juhtude arv</b>															
Universaalne vaktsineerimine	1,45	1,46	1,46	1,45	1,44	1,42	1,40	1,38	1,36	1,34	1,32	1,30	1,28	1,26	1,24
Selektiivne vaktsineerimine	1,51	1,56	1,61	1,66	1,70	1,73	1,75	1,78	1,80	1,83	1,85	1,87	1,90	1,91	1,93
Vaktsineerimisest loobumine	1,51	1,57	1,63	1,68	1,72	1,75	1,79	1,81	1,84	1,87	1,90	1,93	1,95	1,97	2,00
<b>Kulud kokku €</b>															
Universaalne vaktsineerimine	30 266	29 967	29 604	29 177	28 717	28 234	27 750	27 260	26 735	26 211	25 664	25 136	24 632	24 166	23 764
Selektiivne vaktsineerimine	15 895	15 904	15 872	15 802	15 710	15 593	15 470	15 339	15 186	15 041	14 882	14 726	14 578	14 443	14 335
Vaktsineerimisest loobumine	3969	4130	4271	4399	4514	4606	4687	4763	4830	4910	4987	5056	5121	5180	5238
<b>Vaktsiini tõhusus 80%</b>															
<b>TB juhtude arv</b>															
Universaalne vaktsineerimine	1,45	1,46	1,46	1,45	1,44	1,42	1,40	1,38	1,36	1,34	1,32	1,30	1,28	1,26	1,24
Selektiivne vaktsineerimine	1,73	2,00	2,26	2,52	2,76	3,00	3,22	3,44	3,65	3,86	4,07	4,27	4,46	4,65	4,83
Vaktsineerimisest loobumine	1,75	2,05	2,34	2,61	2,88	3,14	3,38	3,63	3,86	4,09	4,32	4,53	4,75	4,95	5,16
<b>Kulud kokku</b>															
Universaalne vaktsineerimine	30 266	29 967	29 604	29 177	28 717	28 234	27 750	27 260	26 735	26 211	25 664	25 136	24 632	24 166	23 764
Selektiivne vaktsineerimine	16 473	17 050	17 578	18 060	18 509	18 923	19 320	19 700	20 045	20 387	20 701	21 008	21 311	21 617	21 944
Vaktsineerimisest loobumine	4598	5380	6132	6861	7565	8236	8885	9516	10 126	10 737	11 330	11 904	12 460	13 001	13 533

	Aasta														
	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032
<b>Vaktsiini 1 viaali hind oleks 15 eurot</b>															
<b>TB juhtude arv</b>															
Universaalne vaktsineerimine	1,45	1,46	1,46	1,45	1,44	1,42	1,40	1,38	1,36	1,34	1,32	1,30	1,28	1,26	1,24
Selektiivne vaktsineerimine	1,57	1,69	1,79	1,90	1,99	2,08	2,16	2,24	2,32	2,39	2,47	2,54	2,61	2,68	2,74
Vaktsineerimisest loobumine	1,58	1,71	1,83	1,94	2,04	2,14	2,23	2,32	2,40	2,49	2,57	2,65	2,73	2,80	2,88
<b>Kulud kokku €</b>															
Universaalne vaktsineerimine	23 654	23 433	23 159	22 835	22 483	22 109	21 733	21 351	20 940	20 536	20 114	19 705	19 314	18 950	18 635
Selektiivne vaktsineerimine	14 302	14 490	14 638	14 750	14 837	14 898	14 948	14 989	15 006	15 028	15 034	15 039	15 046	15 061	15 098
Vaktsineerimisest loobumine	4144	4479	4791	5086	5365	5619	5858	6090	6308	6536	6757	6967	7169	7363	7553
<b>Risk 10 korda suurem kui ülejäänud lastel</b>															
<b>TB juhtude arv</b>															
Universaalne vaktsineerimine	1,45	1,46	1,46	1,45	1,44	1,42	1,40	1,38	1,36	1,34	1,32	1,30	1,28	1,26	1,24
Selektiivne vaktsineerimine	1,55	1,64	1,73	1,81	1,88	1,95	2,01	2,06	2,12	2,18	2,23	2,29	2,34	2,39	2,43
Vaktsineerimisest loobumine	1,58	1,71	1,83	1,94	2,04	2,14	2,23	2,32	2,40	2,49	2,57	2,65	2,73	2,80	2,88
<b>Kulud kokku €</b>															
Universaalne vaktsineerimine	30 266	29 967	29 604	29 177	28 717	28 234	27 750	27 260	26 735	26 211	25 664	25 136	24 632	24 166	23 764
Selektiivne vaktsineerimine	15 995	16 101	16 166	16 191	16 192	16 167	16 133	16 091	16 024	15 963	15 885	15 809	15 738	15 679	15 647
Vaktsineerimisest loobumine	4144	4479	4791	5086	5365	5619	5858	6090	6308	6536	6757	6967	7169	7363	7553
<b>Risk 20 korda suurem kui ülejäänud lastel</b>															
<b>TB juhtude arv</b>															
Universaalne vaktsineerimine	1,45	1,46	1,46	1,45	1,44	1,42	1,40	1,38	1,36	1,34	1,32	1,30	1,28	1,26	1,24
Selektiivne vaktsineerimine	1,53	1,61	1,69	1,75	1,81	1,87	1,92	1,96	2,01	2,05	2,10	2,14	2,18	2,22	2,25
Vaktsineerimisest loobumine	1,58	1,71	1,83	1,94	2,04	2,14	2,23	2,32	2,40	2,49	2,57	2,65	2,73	2,80	2,88
<b>Kulud kokku €</b>															
Universaalne vaktsineerimine	30 266	29 967	29 604	29 177	28 717	28 234	27 750	27 260	26 735	26 211	25 664	25 136	24 632	24 166	23 764
Selektiivne vaktsineerimine	15 959	16 031	16 061	16 053	16 021	15 963	15 897	15 824	15 726	15 635	15 529	15 424	15 326	15 240	15 181
Vaktsineerimisest loobumine	4144	4479	4791	5086	5365	5619	5858	6090	6308	6536	6757	6967	7169	7363	7553

## The costs and cost-effectiveness of BCG vaccination in Estonia

### Summary

**Objectives:** The aim of this health technology assessment was to analyse the costs and potential health effects of selective and no vaccination strategies compared to the current universal Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination programme.

**Methodology:** Literature reviews on the effectiveness and safety of the BCG vaccine for preventing tuberculosis (TB) and on the health effects and cost-effectiveness of changing vaccination policies were conducted using relevant databases. A budget impact analysis for different vaccination scenarios was carried out in the Estonian health-care context for the period 2018-2032.

**Results:** BCG vaccination policies have changed considerably over recent decades with a majority of Western European countries switching from universal vaccination of infants and children to selective vaccination, or they have discontinued with vaccination. On average, 1.4 TB cases are registered annually in 0-14 year olds in Estonia. If the current universal vaccination programme were replaced with a selective vaccination targeting children at high risk of TB, in 2032 an additional 1.5 TB cases would be registered; for the non-vaccination strategy an additional 1.64 TB cases would be registered. The cost per one TB case averted for the universal strategy compared to the non-vaccination strategy was €9,884 and compared to selective vaccination €4,856. In this, universal vaccination could save €3,900–4,300 annually in TB treatment costs compared to alternative scenarios, but the total costs of the universal programme are larger than for the selective or non-vaccination scenarios.

**Conclusions:** Although the universal BCG vaccination programme is more costly than its alternatives, its overall budget impact is modest. Several organizational challenges need to be addressed if the universal programme is replaced with selective BCG vaccination.

**Citation:** Reile R, Võrno T, Närska M, Pehme L. Väikelaste tuberkuloosivastase vaktsineerimise efektiivsus ja kulud Eestis. Tartu: Tartu Ülikooli premeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2016.

