

## **Analýza ekonomiky očkování proti varicele** (Varicella vaccination in England and Wales: cost-utility analysis)

M. Brisson, W J Edmunds  
Arch Dis Child, Vol. 88, 2003, č.12, s. 862-869  
Volně přeložil a značně zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

### **Souhrn:**

**Cílem** práce je vyhodnotit náklady na očkování proti varicele s přihlédnutím k výskytu zosteru.

**Metodika:** K prognóze očekávané incidence varicely a zosteru byl použit model výskytu varicely v různých věkových skupinách. Údaje z celonárodní i místní surveillace varicely posloužily k odhadu věku, v němž pacient s těmito nemocemi přichází k lékaři, k odhadu počtu hospitalizovaných a zemřelých. Podle očekávaného zdravotního dopadu těchto nemocí byla pomocí oficiálních údajů o nákladech-cenách odhadnuta účinnost očkování podle vynaložených nákladů.

**Výsledky:** Každoroční ztráty v Anglii a Walesu při onemocněních vyvolávaných virem varicely-zosteru (VZV) jsou značné. Odhadem dochází k 651 000 případům varicely a 189 000 případům zosteru, což má za následek ztrátu asi 18 000 „Quality adjusted life year (QALY)“, což je v tomto případě míra užitečnosti očkování vyjádřená počtem roků života/přežití, standardizovaných vzhledem ke kvalitě života. Model předpovídá, že i když hromadná vakcinace malých dětí významně sníží celkové ztráty vyvolané varicelou (Va), bude tento úspěch vykoupen signifikantním zvýšením nemocnosti zosterem. Lze očekávat, že očkování malých dětí povede během 80 let k celkovému poklesu 54 000 QALY-let a k čistému zisku poskytovatelů zdravotních služeb i společnosti. Tyto výsledky však úzce závisí na vlivu očkování na výskyt zosteru. Odhadovaná cena očkování mladistvých je asi £ 18 000/ QALY získaných ve zdravotnictví.

**Závěr:** Je nepravděpodobné, že by rutinní očkování malých dětí bylo hospodárné, naopak, může zvýšit celkovou nemocnost. Bezpečnější a nejhospodárnější vakcinační strategii je očkování mladistvých, má však nejmenší vliv na celkový dopad varicely.

Zahájení všeobecné vakcinace proti varicele v USA vyvolalo všude velký zájem o toto očkování. Byla provedena řada analýz jeho účinnosti podle vynaložených nákladů, všechny však sledovaly jen vliv očkování na výskyt varicely (Va). Infekce virem VZV však vyvolává dvě onemocnění. Po primoinfekci dojde k varicele, po reaktivaci viru k zosteru (pásovému oparu). Již dříve bylo zjištěno, že prožití varicely může následkem bústro specifické imunity vůči VZV snížit riziko jeho reaktivace (zosteru). Tento mechanismus má rozhodující úlohu v ochraně před zosterem. Matematický model, založený na tomto poznatku, předpovídá, že pokles cirkulace VZV v populaci následkem hromadného očkování proti varicele povede k významnému zvýšení případů zosteru, které může trvat až 50 let. To je důvodem přehodnocení vakcinace proti varicele a přihlédnutí k problematice zosteru. V této práci jsou prvně analyzovány náklady na očkování s ohledem na jeho užitečnost při předcházení varicele i zosteru.

## Metodika

Pro srovnání se situací kdy se neočkuje použili tři varianty očkovací strategie:

- (1) *Očkování malých dětí* – rutinní očkování 90 % malých dětí
- (2) *Výběrové očkování vnímavých* ve věku od 2 -11 let v prvním roce zahájení vakcinace s cílem dosáhnout 80 % promořenosti
- (3) *Očkování mladistvých* – rutinní očkování vnímavých ve věku 11 let s cílem dosáhnout 80 % promořenosti.

K předpovědi vlivu očkování na incidenci varicely a zosteru použili model přenosu VZV v různých věkových skupinách („realistic age structured (RAS) transmission dynamic model“). Epidemiologické parametry incidence a průměrného věku v době infekce čerpali z několika publikovaných studií. Model zohledňoval vliv kolektivní imunity, také vliv posunu věku v době nákazy.

Při ekonomické analýze vycházeli z dat poskytovatelů zdravotní péče a společnosti. Brali v úvahu všechny přímé náklady (návštěva lékaře, hospitalizace, předpis léků). Nepřímé náklady zahrnovaly všechny ztráty vyvolané zdravotními a pracovními překážkami. Náklady a přínos očkování posuzovali za dobu 80 let po jeho zahájení. Analýzovali prospěšnost (hospodárnost) vynaložených nákladů a užitečnost očkování vyjádřenou počtem roků života/přežití, standardizovaných vzhledem ke kvalitě života („cost and cost-utility analysis / cost per quality adjusted life year – QALY“).

Efekt vakcinace a epidemiologické údaje o výskytu varicely a zosteru převzali z publikovaných zpráv. Přímé náklady na hospitalizované osoby s varicelou a zosterem, také údaje o průměrném počtu ročně aplikovaných ampulí specifického imunoglobulinu VZIG, cenu sérologických testů atd stanovili pomocí dat ze studie „Analýza nákladů na preskripci léků v Anglii“.

Model vycházel z průměrné ceny £30 za dávku vakcíny, £240 za ampulku s VZIG, £722 za hospitalizaci pacienta s varicelou a £2 a £35 za předepsané léky při varicele nebo zosteru.

Rutinní očkování malých dětí proti varicele by se provádělo ve věku 12-15 měsíců, současně s aplikací vakcíny MMR. Výběrové očkování dětí a očkování mladistvých by se týkalo jen vnímavých osob, při čemž se očekává, že anamnézu prožití varicely bude mít 97 % osob a u 70 % bude specifická.

## Výsledky

Jsou obsaženy v pěti tabulkách a třech grafech. V první tabulce je přehled odhadů incidence a počtu návštěv praktického lékaře, počtu hospitalizovaných včetně délky hospitalizace, počtu zemřelých, aplikace VZIG, trvání nepřítomnosti v práci a ztráty QALY na případ jak prvního, tak opakovaného onemocnění varicelou, nebo zosteru. Tyto odhady se liší podle pěti věkových skupin.

Druhá tabulka obsahuje odhady nákladů na vakcínu a její aplikaci, odhad věrohodnosti anamnézy o prožití varicely, na lékařské vyšetření, hospitalizaci atd, samostatně pro varicelu nebo pro zoster.

Třetí tabulka přehledně zachycuje současné ztráty vyvolávané varicelou nebo zosterem, čtvrtá přihlíží k očekávaným změnám během prvních 8 let po zahájení vakcinace ve všech sledovaných parametrech varicely nebo zosteru (incidence, lékařské vyšetření, hospitalizace, úmrtí, prodloužení života) a v přímých, nebo nepřímých nákladech. Pátá tabulka uvádí perspektivu výhodnosti tří analyzovaných vakcinačních strategií za 30 let po zahájení vakcinace proti varicele.

## Diskuse

Výsledky sledování prospěšnosti očkování kojenců proti varicele značně závisí na tom, jaký dopad bude mít očkování na incidenci zosteru. Zvýšený výskyt zosteru po očkování souvisí s protekčním efektem vakcíny a s trváním imunity po expozici VZV. Je-li ochrana před zosterem po expozici VZV delší než 10 let a vakcinace zabrání onemocnění varicelou, pak hromadné očkování kojenců asi nebude hospodárné a asi povede ke zvýšení nemocnosti vyvolané VZV.

Pokud dnes posuzujeme krátkodobý i dlouhodobý přínos očkování stejně, pak se očkování kojenců proti Va vyplatí tehdy, budou-li mít po uplynutí 60 let očkované osoby menší incidenci zosteru než osoby, které přirozeně prožily infekci VZV.

Po vyhodnocení všech uvedených strategických postupů je perspektivně z hlediska poskytovatele zdravotní péče nejehospodárnější očkování mladistvých, neboť vede k větší redukci závažných onemocnění, než očkování kojenců. Je také bezpečnější, neboť má malý vliv na věk v době nákazy a následnou incidenci zosteru. Hospodárnost této strategie závisí na hodnověrnosti údajů o QALY pro varicelu a zoster.

### Validnost a omezení analýzy

Tato analýza rozšiřuje poznatky dříve provedených studií ve 3 oblastech. Nejvýznamnější je zařazení předpokládaného vlivu zosteru na hospodárnost vakcinace proti Va pomocí matematického modelu, založeného na současných údajích. Dále jsme užili jako hlavní měřítko výsledku vynaložené náklady na QALY. Hodnocení užitečnosti očkování podle počtu roků života/přežití, standardizovaných vzhledem ke kvalitě života, více odpovídá realitě než sledování delší doby přežití ve většině jiných studií, neboť cílem očkování proti Va je snížení nemocnosti působené VZV (úmrtnost následkem infekce VZV je malá). Konečně jsme vzali do úvahy efekt kolektivní imunity, jakým je zvýšení průměrného věku infekce VZV, které lze očekávat po zavedení očkování.

Největší potíž této analýzy hospodárnosti je nedostatek dat o nepřímých nákladech vyvolávaných varicelou a zosterem. Také matematický model má dvě omezení. Jedním je zjednodušení věkové struktury starých osob, což vede k podhodnocení celkových škod následkem zosteru v této věkové skupině. Výsledek tedy může nadhodnocovat hospodárnost očkování proti varicele. Ke zpřesnění předpovědí modelu je také žádoucí prohloubení znalostí o mechanismech, které vedou k vývoji zosteru.

Dosud neznáme žádná preventivní opatření proti zosteru, V USA probíhají studie, které mají zjistit, zda očkování starých osob sníží frekvenci a/nebo závažnost průběhu zosteru a postherpetické neuralgie. Budou-li výsledky příznivé, pak by optimální strategií prevence varicely, respektive zosteru, mohlo představovat očkování dětí i dospělých.

## Závěr

Očkování mladistvých je nejbezpečnější a nejehospodárnější strategií prevence zosteru. Rutinní očkování kojenců proti varicele není příliš hospodárné a může vést k vyšší celkové nemocnosti následkem nárůstu nemocných zosterem.

## Poznámky překladatele :

K zařazení tohoto článku do SMD mne vedly dva důvody. Jednak naše snaha o zavedení pravidelného očkování proti Va u nás, podložená v současnosti nejvyšší nemocností ze všech očkováním preventabilních dětských infekcí, jednak málo uvažovaný vliv této imunizace na incidenci zosteru a především na ekonomické dopady v příštích letech.

Autory upřednostňované očkování mladistvých je však podle mého názoru založeno na poněkud vratkých základech. Očkovat by se měly jen „vnímavé osoby“, tedy ty, které ještě neprožily infekci VZV. Při 95 % manifestnosti infekce VZV lze s dostatečnou přesností předpokládat, že naprostá většina infikovaných také onemocní. Jsou však tato onemocnění správně rozpoznána a hlavně řádně dokumentována. ? Varicele podobný exantém se může objevit i při jiných infekcích, proto pozitivní či negativní anamnéza o prožití Va není dosti spolehlivá. Přesvědčili jsme se o tom v roce 1993 kdy jsme v rámci studie s vakcínou proti Va firmy SKB Biologicals vybírali ze zhruba 10.000 středoškoláků v Ostravě a v Poradě 300 vnímavých osob ve věku od 13-17 let. Podle anamnézy Va neprožilo zhruba 1500 osob, protilátky proti VZV však nemělo jen vyhledaných 300. Autory předpokládaná pozitivní anamnéza o prožití Va u 97 % dětí a její 70 % specifická je příliš optimistická.

Asi by nebylo chybou očkovat i ty, kteří již byli exponováni VZV a u nichž by podání atenuovaného viru představovalo žádoucí bústr imunity. Z hlediska prevence zosteru by bylo optimální pravidelné očkování nejen malých dětí, ale do určité doby také očkování všech mladistvých. Takový postup si však nedovolí ani státy, které si ekonomicky stojí mnohem lépe než my. Vakcína je notně drahá a na první pohled nepřináší očkování proti varicele v současnosti žádné významné ekonomické výhody.

Řada autorů se shoduje na tom, že závažnou otázkou hromadného očkování proti varicele je trvání povakcinační imunity a bústru na jejím udržování. Snížení incidence varicely mezi dětmi povede k omezení expozice exogennímu VZV, což může mít za následek zvýšený výskyt zosteru u dospělých osob. V zemích, které zavedly hromadné očkování dětí proti varicele je třeba zvážit potřebu očkování starých osob jako prevenci vzniku zosteru. (Thomas S L, Wheeler J G, Hall A J: [Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. Lancet 2002; 360, 678-82](#)).

Po 20 letech zůstalo ještě séropozitivních 25 ze 26 osob, očkových v dětství proti varicele. Při vyšetření za 7-13 let po očkování přetrvávaly hladiny protilátek proti varicele u více než 80 % dospělých. K přirozenému bústru imunity dochází po expozici viru VZV od nemocných v rodině, kolektivu, nebo náhodně. Imunita může být také udržována subklinickou reaktivací latentního viru, vedoucí k endogenní expozici antigenům VZV. Sledování dětí s leukemií ukázalo, že incidence zosteru u očkových (2 %) byla mnohem nižší než u kontrolní skupiny dětí s leukemií, které prožily přirozenou infekci VZV (15 %). Je několik hypotéz vysvětlujících nižší incidenci zosteru po očkování než po prožití přirozené infekce VZV. Jedna je založena na atenuaci vakcinálního viru, druhá vychází z toho, že infekci vakcinálním virem jen vzácně provází varicelový exantém na kůži, takže virus zřídka pronikne do sensorických nervů a příslušných ganglií. Zjevná souvislost exantému s incidencí zosteru umožňuje předpokládat, že u očkových bude zoster méně častý než u osob, které prožily infekci divokým virem VZV. Problém persistence vakcinálního VZV v organismu očkových by mohl být zcela vyřešen očkováním vakcínami, obsahujícími pouze fragmenty viru, potřebné k navození imunity. Na jejich vývoji se již pracuje. (Breuer J.: [Vaccination to prevent varicella and shingles. J Clin Pathol 2001; 54, 743-747](#)) (Gershon A A: [Varicella vaccine –are two doses better than one ? N Engl J Med, 2002, 347, 1962-1963](#))

Incidence zosteru klesne asi v době, kdy se očkové osoby dožijí věku s častým výskytem zosteru. Bude to projev méně časté reaktivity vakcinálního viru proti divokému VZV. K ověření celkového efektu očkování proti varicele je nutné sledovat a hlásit nejen

výskyt varicely, ale i zosteru. (Brisson M, Edmunds W J, Gay N J., Miller E: *Varicella Vaccine and Shingles. JAMA, 2002, 287, 2211*).

Na více pracovištích byla zahájena studie s vakcínou obsahující vyšší titry vakcinálního viru Oka/Merck, kterou jsou očkovány osoby starší 55 let. Jejím cílem je zjištění, zda tento postup povede k prevenci nebo ke zmírnění průběhu zosteru. V příštích 50-60 letech od zahájení hromadného očkování dětí proti varicelle by mohlo očkování starších osob překonat nedostatek přirozené reexpozice VZV a následného bústru imunity. (Seward J F, Jumaan A O., Galil K, Wharton M: *Reply: Varicella Vaccine and Shingles. JAMA, 2002, 287, 2211-2212*).

Byli jsme kdysi v popředí zemí, které chránily své občany očkováním před závažnými nebo častými infekcemi. Dnešní stav dosti výmluvně zachycuje zpráva, že v USA zahájili rutinní očkování proti Va u zdravých osob ve věku 13 a více měsíců již v roce 1995. Přitom děti ve věku 1-13 let dostávají jednu dávku živé atenuované vakcíny, starší osoby jsou očkovány dvěma dávkami v intervalu dvou měsíců. Bylo distribuováno přes 30 milionů dávek vakcíny a proočkovanosť v roce 2002 dosáhla údajně 75 % ze všech osob příslušného věku. (Gershon A A: *Varicella vaccine – are two doses better than one ? N Engl J Med, Vol. 347, 2002, č. 24, s. 1962-3*)