

人群流感疫苗接种的预防效果及卫生经济学评价现状

刘民 刘燕

【关键词】 流感疫苗; 预防效果; 卫生经济学评价
A review of preventive effect and health economic evaluation of influenza vaccination in people LIU Min, LIU Yan. School of Public Health, Peking University, Beijing 100083, China
【Key words】 Influenza vaccination; Preventive effect; Health economic evaluation

流感病毒每年在全世界范围内不同年龄人群中引起不同程度的呼吸系统疾病,而且它可能是引起急性呼吸系统疾病的最重要的原因。流感每年都会发生,除了高危人群,也有大量的研究是在关注健康人群的流感预防。本文将近年来国内外流感疫苗预防效果研究的主要进展以及老年人、成年人和儿童接种流感疫苗的卫生经济学评价做一综述。

1. 人群接种流感疫苗的预防效果:接种流感疫苗是预防流感的重要措施,除了疫苗接种的禁忌人群外,其他人群均可接种,尤其是儿童、老年人、慢性病患者及体弱多病者、医护人员等。该疫苗的免疫效果与接种对象的年龄及免疫应答能力有关。一般而言,青壮年免疫效果较好,老年人常因免疫功能减退而导致免疫效果较差;疫苗的接种效果还与疫苗株和当年流行株的匹配程度有关,匹配性越好,免疫效果就越好,反之,效果就差。

流感疫苗已经在世界范围内应用了几十年,是一种安全性和免疫效果都较好的疫苗。有很多研究显示,当疫苗株与流行株的抗原性非常接近时,免疫接种可保护 70.0%~90.0% 的 65 岁以下健康成年人免患流感,而对于 65 岁及以上的老年人,可使感染者减轻症状、降低因流感及肺炎而住院治疗或死亡的危险性。有研究建议^[1],要对高危儿童如患有慢性心肺系统疾病(包括哮喘)、慢性代谢性疾病(包括糖尿病)、慢性肾功能不全、血红蛋白病或者免疫抑制(包括因治疗或者 HIV 引起的病例)等进行常规流感疫苗免疫接种。

(1) 老年人接种流感疫苗可以降低群体流感发病率及减少流感并发症。尽管各个年龄段的人群对流感都普遍易感,但老年人和患有严重慢性病患者始终是罹患流感严重并发症甚至死亡的高危人群。世界卫生组织推荐流感疫苗每年应优先使用于这类人群。

英国于 2003 年进行的一项随机化对照研究^[2],在英国 65~74 岁健康老年人人群中接种流感疫苗。结果显示,两组人群的最初结局差异并无统计学意义,但是两组在自我报告单纯流感样疾病方面差异有统计学意义,疫苗组(4.6%)低于安慰剂组(8.9%)。北京市的研究显示^[3],接种流感疫苗可明显

地减少老年人群慢性病复发率和因病就诊率;>60 岁的老年人群接种组流感样疾病的发病率和就诊率均低于对照组。我国台湾 65 岁及以上老年人流感疫苗接种效果分析显示^[4],疫苗组和非疫苗组的累积住院率分别为 7.8% 和 18.4%;疫苗组和非疫苗组累计死亡率分别为 2.8% 和 8.5%。

接种流感疫苗可减少呼吸性疾病和充血性心衰等流感并发症。有分析表明,在社区居住的老年人接种疫苗后因肺炎或流感的住院率降低了 33.0%,死亡率降低 50.0%^[5]。美国在两个流感季节对 100 000 名以上的老年人做了一项观察性研究,得出的结论与前述基本一致^[1]。上述研究均证实了接种流感疫苗对老年人群有预防流感及流感并发症的效果。

(2) 成年人接种流感疫苗可以降低流感发病率及就诊率。在健康成年人中,流感是导致工作中病假的主要原因。有报道指出,流感疫苗可降低由流感引起的上呼吸道感染或流感样症状 25.0%~34.0% 的发病率,减少 32.0%~43.0% 的病假和 42.0%~44.0% 的就医次数^[6]。加拿大系统综述研究显示^[7],18 项符合入选标准的试验中有 15 项试验证明流感疫苗是有效的。在由实验室证实流感发生结局的试验中,对照组发病率是 1.3%~20.0%,接种疫苗组发病率是 0.3%~5.3%。

北京市于 2004 年进行的医务人员队列研究结果显示^[8],接种后 1 个月内,对心脑血管疾病的保护率为 53.6%,减少了 85.7% 的就诊率;接种 1~3 个月内,对流感样疾病的保护率为 11.8%,减少了 13.4% 的就诊率;对呼吸系统疾病的保护率为 15.8%,减少了 13.1% 的就诊率;对心脑血管疾病和糖尿病的保护率为 15.0%,减少了 22.0% 就诊率。接种 3~6 个月内,分别减少了流感样疾病和呼吸系统疾病 17.3% 和 29.9% 的就诊率;对心脑血管疾病和糖尿病的保护率为 67.1%,减少了 75.5% 的就诊率。

(3) 儿童接种流感疫苗可以预防流感或者流感样疾病,降低流感相关门诊率和住院率,减少成年人旷工时间。儿童原本是不被列为接种对象的,但越来越多的研究显示,儿童感染流感患并发症的机会很大,并且在流感的传播过程中起着重要的作用。美国 O'Brien 等^[9]利用大波士顿地区 1994~2000 年监测数据进行儿童青少年与流感有关的门诊就诊和住院率分析显示,在流感季节,健康的 6~23 月龄儿童呼吸系统疾病门诊就诊率为 14.5/100 人月,流感归因超额门诊就诊率为 1.8/100 人月,健康儿童因呼吸系统疾病住院率为 10.4/万人月,流感高危儿童门诊就诊率为 28.7/100 人月,高危儿童住院率为 44.6/万人月。因此,2002 年的流感季节美国将 6~23 月龄的婴儿接种流感疫苗列入日常接种程序。有关儿童接种流感疫苗效果的研究也正逐步增多。加拿大系统综

述研究显示^[7], 15 项 RCT 试验中有 12 项试验显示疫苗对流感或者流感样疾病有预防作用, 在 15~71 月龄的儿童试验中, 疫苗最高功效为 93.0%。研究显示^[10], 2 岁以上儿童接种流感减毒活疫苗的有效率为 79.0%, 接种灭活疫苗的有效率为 65.0%, 两者差异无统计学意义。山西省于 2001-2002 年对 7 岁以下儿童所做的病例对照研究^[11], 结果显示, 接种组流感发病率为 13.6%, 对照组流感发病率为 43.8%, 差异有统计学意义。另有研究显示^[12], 流感疫苗预防儿童急性中耳炎的有效率为 43.7%, 疫苗组累积中耳积液比例 (58.0%) 要比非疫苗组 (74.5%) 少, 两组差异有统计学意义。研究提示, 提高儿科医生和家长对流感的认知将有助于扩大流感疫苗免疫接种的覆盖率。

2. 人群接种流感疫苗的卫生经济学评价: 每年的流感流行季节, 流感可在全球快速蔓延并造成巨大的经济负担和生产力的丧失。而流感疫苗的预防接种能有效减少医疗保健费用和由流感导致的生产力损失。因此接种流感疫苗在创造巨大的健康效益的同时, 也可提供潜在的经济效益。英国的 Scuffham 和 West^[13] 比较了欧洲国家 (英格兰和威尔士、法国、德国) 针对流感的六种不同策略 (即被动免疫、主动免疫、4 周神经氨酸苷酶抑制剂 NIs 化学预防、4 周离子通道抑制剂 ICIs 化学预防、早期 NIs 治疗、早期 ICIs 治疗) 的经济效果, 证实疫苗策略是最具有成本效益的。

(1) 老年人接种流感疫苗产生的经济效益最为可观。由于流感疫苗免疫接种降低了呼吸系统和心血管疾病的住院率, 从而产生的净医疗成本节省费用为 71 美元/人, 研究证实 65 岁及以上老年人中接种流感疫苗是最节约成本的^[14]。法国对流感疫苗所产生经济效益的分析表明, 平均每年可因流感疫苗的接种而节省 1149~2897 欧元, 德国的研究也得到了相似的结果, 可节省 2954~5638 欧元^[15]。英国在 65~74 岁健康老年人中使用流感疫苗, 分析显示, 避免一次全科医生门诊需增加的英国国民保健服务 (NHS) 费用为 2000 英镑, 避免一次住院需增加的 NHS 费用为 61 000 英镑, 避免一次死亡需增加的 NHS 费用为 1 900 000 英镑, 研究建议在最高危人群中接种流感疫苗, 尤其是更年老的 (如超过 80 岁) 以及需要别人看护的人群^[2]。

日本 Li 等^[15] 根据文献数据使用 Monte Carlo 模拟方法分析在日本老年人中接种流感疫苗和肺炎链球菌疫苗的成本效果。结果显示, 只进行流感疫苗接种的成本效果比为每获得一个寿命年需 516 332 日元, 同时接种流感疫苗和肺炎链球菌疫苗的成本效果比为每获得一个寿命年需 459 874 日元; 研究提示, 进行流感疫苗和肺炎链球菌疫苗联合接种比单纯流感疫苗接种更有效。我国台湾实验流行病学研究所做的成本效益分析显示^[4], 疫苗组每人节省费用为 57.71 美元, 疫苗组比非疫苗组多产出 3 倍的效益。北京市进行的类实验研究显示, 老年人接种流感疫苗的效益成本比为 4.97:1^[16]。美国对一个包括 400 万人的出生队列所做的研究发现^[17], 每年对 50 岁以上人群进行流感免疫接种估计可

获得 275 000 质量调整寿命年 (QALYs), 只对 65 岁及以上人群进行接种则可获得 220 000 QALYs, 50~64 岁人群的流感疫苗成本效果为 28 000 美元/QALYs, 65 岁及以上人群的成本效果为 980 美元/QALYs, 65 岁及以上老年人每接种一人可节省 17 美元。研究提示, 对 50 岁以上人群进行流感疫苗免疫接种是具有成本效益的。

(2) 成年人流感疫苗接种的经济效益与误工天数、就诊次数及医疗费用直接相关。健康成年人是社会的主要劳动力。该人群流感疫苗接种平均费用为 43.07 美元^[7]。在劳动年龄段的成年人中, 一代病例 (指征病例)、二代严重病例、二代非严重病例因流感造成的误工天数 (均数 ± 标准差) 分别为 (4.0 ± 2.8) d, (2.9 ± 2.5) d, (0.3 ± 0.6) d, 差异有统计学意义^[18]。英国的一项持续 3 年的随机双盲安慰剂对照试验显示^[19], 1997-1998 年, 疫苗株与主要流行株不同, 血清学证实当年接种疫苗可抵抗流感样疾病效率为 50.0%, 疫苗接种并没有减少流感样病例、就诊次数和误工天数, 与不接种疫苗者相比净社会支付费用为 65.59 美元/人; 而在 1998-1999 年, 疫苗株和流行株相符, 流感疫苗抵抗流感样疾病的效率为 86.0%, 接种流感疫苗可使流感样病例、就诊次数和误工天数分别减少 34.0%、42.0% 和 32.0%, 与未接种者相比净社会支付费用为 11.17 美元/人。在流感流行期间该人群每名接种者平均节省费用只有 4.0%~7.0%^[20], 如果疫苗接种费用低于 16 美元或者误工口超过 2.4 d, 则流感疫苗接种策略与其他策略相比是节约成本的^[14]。

在泰国^[21], 流感引起的生产力损失而造成的经济损失在 2340 万美元至 6290 万美元之间, 占流感所造成的全部经济损失的 56%。北京市进行的医务人员队列研究显示^[8], 接种疫苗 1、3 和 6 个月后, 人均接种效益分别为 192.26、124.90 和 277.80 元, 效益成本比分别为 2.65:1、1.72:1 和 3.83:1。美国 Rothberg 和 Rose^[22] 针对 50 岁以下健康工人的研究分析显示, 每获得一个质量调整寿命年的成本效果比率为 41 000 美元。

Honeycutt 等^[23] 于 2004 年在美国北卡罗来纳州进行的研究, 分析了三种以医院为基础的流感疫苗或肺炎链球菌疫苗免疫接种方案的成本并进行成本效果分析, 即常规程序接种 (standing orders programs, SOPs), 医生提醒方式 (physician reminders, PRs), 预印订单方式 (pre-printed orders, PPOs), 研究结果显示, 前述三种方案每个患者因接种疫苗的额外费用分别为 58、90 和 412 美元, 研究提示 SOPs 对于提高成年人疫苗接种率是符合成本效益的方式。

(3) 儿童接种流感疫苗的成本效益与疫苗本身的费用以及因儿童发病减少而减少的误工率所产生的经济效益密切相关。加拿大对 50 万名 6~23 月龄儿童进行队列研究显示^[24], 从第三方的角度看, 当流感罹患率超过 55.0%, 住院率超过 4.0%, 每剂流感疫苗费用少于 6.81 加拿大元时, 此项计划才是节约成本的, 每获得一个寿命年需 450 000 加拿大元; 从社会的角度看, 前述各指标分别为 28.0%、2.0%、

11.90加拿大元或者每接种一剂疫苗半数母亲需误工不超过1.6 h或者疫苗有效率超过74%时,此项计划才能达到收支平衡,每获得一个寿命年需170 000加拿大元。研究表明,只有在流感高罹患率及低免疫成本的前提下,对6~23月龄健康婴幼儿进行流感免疫接种才具有成本效益。西班牙在初级卫生保健中心对1000名学龄前和学龄儿童(3~14岁)进行单剂量灭活流感疫苗免疫接种^[23]。结果显示,流感疫苗费用为9.425欧元,门诊及治疗等费用为42.50欧元,每日住院费用为454.25欧元,母亲误工费29.2欧元。从提供者角度看,进行流感疫苗接种并不省钱(净收益为-1460.5欧元),但成本效果比是很合理的(避免一次急性呼吸道发热需5.80欧元,每节省一个QALYs需18.26欧元),流感疫苗免疫接种效益成本比为1.80:1,每获得一个QALYs需10 662欧元。

Salo等^[26]使用决定分析模型评估芬兰6月龄~13岁儿童流感疫苗的成本效果。研究显示,对5岁以下儿童每投入17万欧元疫苗接种费用则可以节省270万欧元的卫生保健费用;从卫生保健提供者的角度,假设疫苗的有效率为60.0%,对13岁以下儿童进行预防接种则每名接种儿童节省费用为5.7~12.6欧元。

香港作为近年几次流感的发源地和高发地区^[27],曾于2001年做过一次较大规模的研究和分析,但结果却与上述经济发达国家的结果不尽相同。其研究结果显示,流感疫苗的接种仅在疫苗株与流行株相匹配的时候显示出明显的成本效益(成本效益比为3.78:1),但对于所有年份的观察却看不到这种效果。研究结果产生差别的原因可能与亚热带地区流感季节难以界定而导致的患病率统计不精确有关,也与发展中国家工资水平较低、由流感导致的严重并发症和因流感加重的疾病与其他原因导致的相同疾病难以区分、医疗数据统计不完全等有关。

综上所述,尽管不同的国家和地区(包括发达国家和发展中国家)对流感疫苗免疫接种的预防效果和经济学评价的研究结果并不完全一致,不同的国家也会根据自己的国情制定相应的流感疫苗免疫接种计划,只要以上代价能得到社会的认可,则疫苗预防流感的措施就可以实施。

参 考 文 献

- [1] Nichol KL. The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus vaccines. *Vaccine*, 2003, 21: 1769-1775.
- [2] Allsup S, Haycox A, Regan M, et al. Is influenza vaccination cost effective for healthy people between ages 65 and 74 years? A randomised controlled trial. *Vaccine*, 2004, 22: 639-645.
- [3] 刘民, 刘改芬, 王岩, 等. 北京市老年人群流行性感冒疫苗免疫效果及成本效益评价. *中华流行病学杂志*, 2005, 26(6): 412-416.
- [4] Wang CS, Wang ST, Chou P. Efficacy and cost-effectiveness of influenza vaccination of the elderly in a densely populated and unvaccinated community. *Vaccine*, 2002, 20: 2494-2499.
- [5] Vu T, Farish S, Jenkins M, et al. A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. *Vaccine*, 2002, 20: 1831-1836.
- [6] Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, et al. Prevention and early

- treatment of influenza in healthy adults. *Vaccine*, 2000, 18: 957-1030.
- [7] Langley JM, Faughnan ME. Prevention of influenza in the general population. *JAMC*, 2004, 171(10): 1212-1222.
- [8] 刘民, 刘改芬, 赵伟, 等. 医务人员接种流感疫苗的效果及效益研究. *中国全科医学*, 2006, 9(9): 708-711.
- [9] O'Brien MA, Uyeki TM, Shay DK, et al. Incidence of outpatient visits and hospitalizations related to influenza in infants and young children. *Pediatrics*, 2004, 113(3): 585-593.
- [10] Ramet J, Weil-Olivier C, Sedlak W. Influenza vaccination: The paediatric perspective. *Vaccine*, 2007, 25: 780-787.
- [11] 王丽萍. 流感疫苗预防接种疗效观察. *临床医药实践杂志*, 2003, 12(1): 59.
- [12] Principi N, Esposito S. Pediatric influenza prevention and control. *Emerging Infectious Diseases*. www.cdc.gov/eid, 2004, 10(4): 574-580.
- [13] Scuffham PA, West PA. Economic evaluation of strategies for the control and management of influenza in Europe. *Vaccine*, 2002, 20: 2562-2578.
- [14] Nichol KL, Nordin J, Mullooly J. Influence of clinical outcome and outcome period definitions on estimates of absolute clinical and economic benefits of influenza vaccination in community dwelling elderly persons. *Vaccine*, 2006, 24: 1562-1568.
- [15] Li C, Hachiro U, Shinichiro Y, et al. Cost effectiveness analysis of influenza and pneumococcal vaccinations among elderly people in Japan. *Kobe J Med Sci*, 2006, 52(4): 97-109.
- [16] 刘民, 刘改芬, 王岩, 等. 北京市人群流感疫苗接种的效果效益评价研究. *中国全科医学*, 2005, 8(15): 1238-1241.
- [17] Maciosck MV, Solberg LI, Coffield AB, et al. Influenza vaccination health impact and cost effectiveness among adults aged 50 to 64 and 65 and older. *Am J Prev Med*, 2006, 31(1): 72-79.
- [18] Davis MM, McMahon SR, Santoli JM, et al. A national survey of physician practices regarding influenza. *Vaccine*. *J Gen Intern Med*, 2002, 17: 670-676.
- [19] Gupta RD, Guest JF. A model to estimate the cost benefit of an occupational vaccination programme for influenza with inluvac in the UK. *Pharmacoeconomics*, 2002, 20: 475-484.
- [20] O'Reilly FW, Stevens AB. Sickness absence due to influenza. *Occup Med*, 2002, 52: 265-269.
- [21] Simmernana JM, Lertindumrong J, Dowell SF, et al. The cost of influenza in Thailand. *Vaccine*, 2006, 24: 4417-4426.
- [22] Langberg MB, Rose DN. Vaccination versus treatment of influenza in working adults: a cost-effectiveness analysis. *Am J Med*, 2005, 118(1): 68-77.
- [23] Honeycutt AA, Coleman MS, Anderson WL, et al. Cost-effectiveness of hospital vaccination programs in North Carolina. *Vaccine*, 2007, 25: 1484-1496.
- [24] Skowronski DM, Woolcott JC, Tweed SA. Potential cost-effectiveness of annual influenza immunization for infants and toddlers: Experience from Canada. *Vaccine*, 2006, 24: 4222-4232.
- [25] Navas F, Salleras L, Dominguez A. Cost-effectiveness analysis of inactivated virosomal subunit influenza vaccination in children aged 3-14 years from the provider and societal perspectives. *Vaccine*, 2007, 25(16 special issue): 3233-3239.
- [26] Salo H, Kilpi T, Sintonen H, et al. Cost-effectiveness of influenza vaccination of healthy children. *Vaccine*, 2006, 24: 4934-4941.
- [27] Fitzner KA, Shortridge KF, McGhee SM, et al. Cost-effectiveness study on influenza prevention in Hong Kong. *Health Policy*, 2001, 56: 215-234.

(收稿日期: 2007-09-20)

(本文编辑: 尹廉)