

Vaksinering – er det verdt pengene?

Sammendrag

Moderne vaksiner kan være meget kostbare, og samfunnet må vurdere vaksinasjon i forhold til annen forebygging og behandling. Økonomisk evaluering innebærer å kvantifisere kostnader og effekter av helsetiltak for å gi bedre grunnlag for prioriteringer. Hovedutfordringen er å få valide mål på helseeffektene, herunder bivirkninger og konsekvenser av flokkimmunitet og serotype-skifte. I denne artikkelen omtales metoder og metodevansker ved økonomisk evaluering av vaksinasjonsprogrammer, med vaksinasjon mot kikhoste og pneumokokksykdom som eksempler.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Torbjørn Wisløff

torbjorn.wisloff@kunnskapssenteret.no
Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004 St. Olavs plass
0130 Oslo

Tore G. Abrahamsen

Rikshospitalet-Radiumhospitalet
og
Universitetet i Oslo

Marianne A. Riise Bergsaker

Øistein Løvoll
Nasjonalt folkehelseinstitutt

Ivar Sønbo Kristiansen

Institutt for helseledelse og helseøkonomi
Universitetet i Oslo
og
Institutt for Sundhetstjenesteforskning
Syddansk Universitet
Odense

Hensikten med denne artikkelen er å peke på de spesielle utfordringer som reiser seg i forbindelse med evaluering av vaksinasjonsprogrammer. I artikkelen vil vi først beskrive hovedprinsippene i økonomisk evaluering, vise to eksempler der metoden er blitt anvendt på vaksiner og deretter drøfte noen

av de metodeproblemer man står overfor i økonomisk evaluering av vaksiner. Et gjennomgående element vil være en norsk økonomisk evaluering av pneumokokkvaksine (1).

Økonomisk evaluering

Det sentrale ved økonomisk evaluering er å kvantifisere kostnader og helseeffekter ved ulike behandlinger. Metodene har vært omtalt i Tidsskriftet tidligere (2–7). Vi vil her konsentrere oss om det som er spesifikt for vaksinasjonsprogrammer og drøfte enkelte sentrale begreper.

En økonomisk evaluering er oftest relevant bare for ett enkelt land eller én enkelt problemstilling. I praksis er det umulig å gjøre en ny klinisk effektstudie for hver ny økonomisk analyse. Man er derfor henvist til å analysere kostnader og effekter ved å simulere ulike behandlinger. Dette gjøres i en modell der man henter data om kostnader og effekter fra ulike kilder. Man utvikler typisk et beslutningstre der hver gren i treet representerer mulige beslutninger (f.eks. nytt behandlingsopplegg og tidligere behandlingsopplegg). Etter hver beslutning beskrives det kliniske hendelsesforløpet hos dem intervensjonene gjelder for (e-fig 1).

Ved sykdommer som følges over lengre tid, vil et beslutningstre bli uoversiktlig pga. de mange grenene. I slike tilfeller benytter man heller en såkalt Markov-modell (8). Dette er i prinsippet en modell hvor pasienter over tid beveger seg mellom forskjellige medisinske tilstander. Det spesielle med en Markov-modell er at den ikke har minne, hvilket betyr at sannsynligheten for å bevege seg til en ny tilstand er uavhengig av det som har skjedd tidligere. Figur 2 viser prinsippet for en Markov-modell som simulerer forløpet av pneumokokksykdom i en populasjon. Alle individer i populasjonen er på ethvert tidspunkt i én av flere helsetilstander som er gjensidig utelukkende. Hver helsetilstand er representert ved en rombe. Alle individer starter i tilstanden «frisk», hvilket i denne forbindelse betyr at man ikke har eller har hatt pneumokokksykdom. Individene følges år for år til alle er døde 100 år senere. Til hvert leveår knyttes kostnader. Hvert eneste år er individene utsatt for risiko for pneumokokksykdom og dessuten for alminnelig dødelighet. Ved å følge dem med og dem uten vaksine kan man tallfeste merkostnader og unngått pneumokokksykdom.

Valg av analysemetode, perspektiv, nåverdieregning, effektmål og kostnadsbe-

regning kan ha stor innflytelse på resultatet av økonomiske analyser. Det er derfor nødvendig at man for hver usikker variabel både velger en punktverdi (base-case value) og innhenter et estimat for usikkerheten i punktverdien. Det er standard for økonomiske evalueringer å utføre enveis sensitivitetsanalyser for alle usikre variabler i modellen ved å variere hver enkelt opp og ned innenfor nevnte grenser. I tillegg er det de seneste årene også blitt vanlig å gjøre såkalte probabilistiske sensitivitetsanalyser med Monte Carlo-simuleringer (9). Dette vil si at man tilegner en sannsynlighetsfordeling til de angitte variablene basert på anslag på punkt-estimer og grenser for variasjon. Man trekker så ett tilfeldig tall fra angitt sannsynlighetsfordeling for hver variabel og regner ut kostnader og effekter for de alternativene man sammenlikner. Denne operasjonen utføres typisk 10 000 ganger for å finne frem til et anslag for hvilke verdier kostnader og effekter kan variere innenfor.

Diskontering kan være et vanskelig begrep, og vi har derfor forsøkt å illustrere dette med eksempler (e-ramme 1, e-ramme 2, e-fig 3) (10, 11). To eksempler på økonomisk evaluering finnes i ramme 3 (12) og ramme 4 (e-fig 4) (13). Tabell 1 og tabell 2 illustrerer helsegevinster og kostnader per vunnet leveår fra eksemplet i ramme 4.

Betydningen av gode kliniske data

Kvaliteten på en økonomisk evaluering er helt avhengig av gode grunnlagsdata om blant annet forekomst av den aktuelle infeksjonen, smittsomhet og forholdet mellom bærerskap og sykdom, sykdomsvarighet og forekomst av sekveler og død. I Europa har

Hovedbudskap

- Økonomisk evaluering av vaksiner krever kvantifisering av helseeffekter og kostnader i simuleringsmodeller
- Store og langvarige randomiserte studier er nødvendig for å få gode effektestimater
- Muligheten for serotypeskifte og flokkimmunitet kan ha stor innflytelse på resultatene
- Diskontering og tidspreferanser har stor innflytelse på resultatene av vaksineevaluering

det vært vanlig å utføre nasjonale evalueringer av nye vaksiner. I de fleste landene er det relativt homogene populasjoner og egne tradisjoner for diagnose og behandling. Ikke minst er de infeksjonsfremkallende mikrobenes epidemiologi rimelig begrenset når det gjelder forekomst av subgrupper, virulens og antibiotikafølsomhet. Generelt sett synes det som om oppfølgingsdata, slik som forekomst av sekveler, er vanskelig å få frem selv i såkalt utviklede land i Vest-Europa og Nord-Amerika.

Norge burde være et foregangsland når det gjelder epidemiologiske data som bakgrunn for innføring av vaksiner. Vi har et godt utbygd og oversiktlig helsevesen med gode muligheter for infeksjonsregistrering. Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) har ført oss et stykke på vei, men det er et vell av infeksjonsdata som ikke registreres der. Ved evalueringen av den sjuvalente pneumokokkvaksinen (1) manglet det nasjonale data over forekomst av pneumonier og otitter og over fordeling på etiologiske agenser. I stedet ble det brukt henholdsvis sykehusdata og resultater fra en dansk epidemiologisk undersøkelse (14). Enda mer problematisk var forekomst av senfølger av systemiske pneumokokkinfeksjoner, der det verken fantes nasjonale eller internasjonale data. Løsningen ble å få anslag fra et panel av nasjonale eksperter på området.

Betydningen av serotypeskifte

En forutsetning for at en vaksine skal ha beskyttende effekt mot en sykdom, er at de antistoffer og B- og T-celler som dannes, er rettet mot den mikroben som forårsaker sykdom. For enkelte sykdommer kan det være flere ulike varianter av mikroben, f.eks. ulike influensavirusstammer eller ulike serotyper av pneumokokker. De ulike variantene av mikroben kan være så forskjellige at vaksine rettet mot én variant ikke gir beskyttelse mot en annen. Dersom en vaksine bare er effektiv mot en viss andel av de ulike serotypene av f.eks. pneumokokker, kunne man vente at serotyper som ikke dekkes av vaksinen, blir mer vanlige (serotypeskifte). Dette ville gjøre vaksinen mindre klinisk effektiv.

Etter innføringen av vaksine mot *Haemophilus influenzae* type b (Hib) i det norske barnevaksinasjonsprogrammet kom det et sterkt fall i antall meldte tilfeller av invasiv *Haemophilus influenzae*-infeksjon. I ettertid har det ikke kommet en økning av infeksjoner forårsaket av andre typer *Haemophilus influenzae*, og et serotypeskifte synes ikke å ha skjedd.

Etter innføringen av pneumokokkonjugatvaksine i det amerikanske barnevaksinasjonsprogrammet er det observert et sterkt fall i antall rapporterte tilfeller av invasiv pneumokokksykdom innenfor de serotyper som inngår i vaksinen. Imidlertid har man observert en viss økning i tilfeller av pneu-

mokokksykdom forårsaket av andre serotyper (15, 16). Noen studier kan imidlertid tyde på at serotypeskiftet var i gang allerede før vaksinen ble innført.

Det er vanskelig å kvantifisere betydningen av serotypeskifte fordi endringer i sykdomsforekomst kan ha mange andre årsaker enn vaksiner. Serotypeskifte kan imidlertid ha en markert negativ effekt på vaksiners effekt og dermed deres kostnadseffektivitet.

Flokkimmunitet

Etter innføring av vaksinasjon mot en smittsom sykdom i en befolkning har man sett at fallet i forekomsten av sykdommen i befolkningen er større enn vaksinasjonsdekningen skulle tilsi. Forklaringen synes å være at sykdommen sprer seg dårligere i en befolkning jo flere som er immune. Dette fenomenet kalles flokkimmunitet (herd immunity), og det er til stede enten immuniteten skyldes gjennomgått sykdom eller vaksinasjon. Før innføring av vaksinasjon forløp sykdommer som meslinger og kikhoste i epidemier med få års mellomrom. De aller fleste barna fikk sykdommene som små, og etter en epidemi måtte man ha en viss tilvekst av nye mottakelige barn for at en ny epidemi skulle kunne bre seg.

Sykdommens evne til å spre seg i en befolkning kan uttrykkes i det såkalte basale reproduksjonsantallet, R_0 . R_0 er det gjennomsnittlige antallet nye sykdomstilfeller

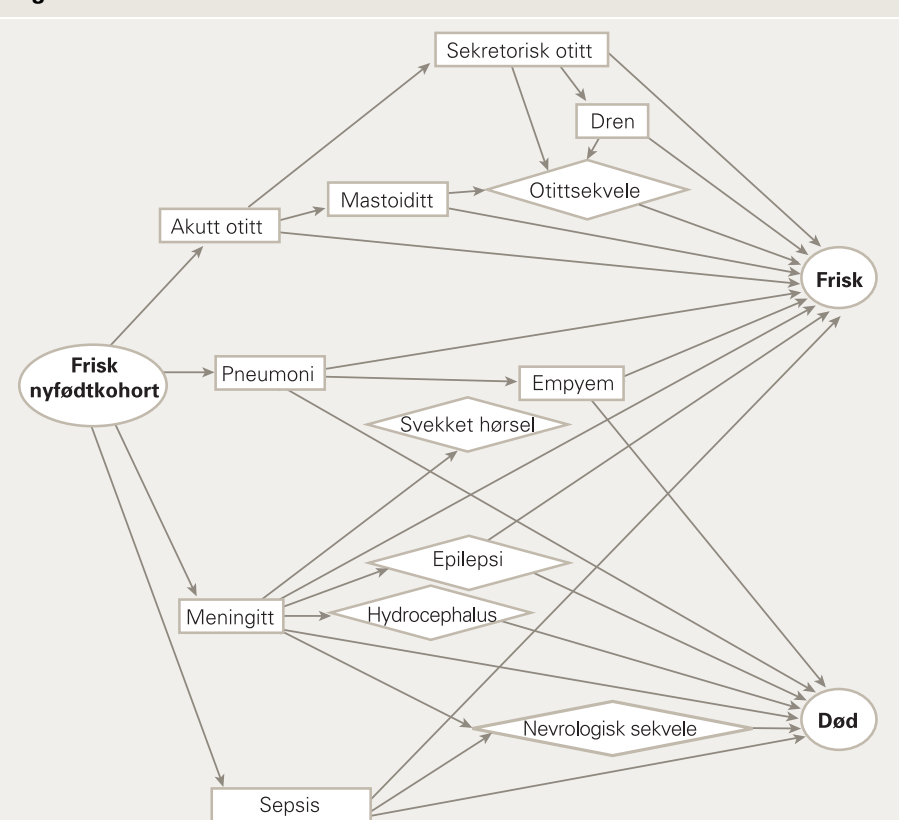
Ramme 3

Kikhostevaksine

I en svensk artikkel vurderte forfatterne hvorvidt det var kostnadseffektivt å gjeninnføre kikhostevaksinasjon i det svenske barnevaksinasjonsprogrammet (12). Denne modellanalysen hadde effektestimater fra én svensk studie. I tillegg bygde modellen på diverse epidemiologiske og demografiske data. Modellen baserte seg på at effekten av vaksinen varer i fem år. Hovedresultatene i analysen var at antall tilfeller av kikhoste i Sverige ville gå ned fra 21 190 til 4 075 over en seksårsperiode. Man forventet at dette samtidig skulle føre til 147 millioner svenske kroner i «forbedret samfunnsøkonomisk resultat». Fordi analysen ga positive resultater for både helsegevinster og kostnader, sier vi at vaksinasjonen representerer en *dominant* strategi. Dersom analyseresultatet er korrekt, er det ingen tvil om at kikhostevaksiner bør innføres.

som hver syk person smitter i sin smittsomme periode i en stor populasjon av smittmottakelige individer. R_0 bestemmes av smittsomheten, kontakthypigheten og smittevarigheten. Den vil variere fra sykdom

Figur 2



Markov-modell som beskriver forløpet for en fødselskohort med tanke på pneumokokksykdom

Ramme 4

Pneumokokkvaksine

I analysen ble kostnader og helseeffekter ved å innføre pneumokokkvaksinering av alle norske spedbarn beregnet. Vi sammenliknet her livstidsforløpet for en vaksinert fødselskohort (55 000 fødte) med en tilsvarende kohort uten vaksinering (1). Simuleringsmodellen fanget opp effekter på forekomst av pneumoni, invasiv pneumokokksykdom, otitt og sekvele etter disse sykdommene. Effektestimatene ble hentet fra studier i Finland (otitt) og USA (pneumoni og invasiv pneumokokksykdom). Estimaten fra USA ble justert med tanke på norsk serotypfordeling. Data for forekomst av invasiv pneumokokksykdom ble hentet fra MSIS, mens forekomst av pneumonier og otitter ble basert på henholdsvis sykehusdata og resultater fra en dansk epidemiologisk undersøkelse. Livskvalitet ved sekveler ble verdsatt med tall fra en amerikansk database (13).

Modellen fanget også opp muligheten for at vaksinering av barn reduserer forekomsten av invasiv pneumokokksykdom hos voksne (flokkimmunitet). Modellanalysen viste at vaksinasjon av én fødselskohort gir 69 vunne leveår eller 142 kvalitetsjusterte leveår (diskontert 4 %: henholdsvis 23,5 år og 52,1 år) (tab 1). Dersom man også inkluderte flokkimmunitet, ble den samlede leveårsgevinst 101 leveår (udiskontert)

Vaksinasjon av 55 000 spedbarn koster ca. 100 millioner kroner (med fire doser per barn). De samlede livstidskostnader for pneumokokkrelatert sykdom var i gjennomsnitt 6 200 kroner per barn uten vaksine og 6 600 kroner med vaksine (indirekte kostnader ikke inkludert). Tabell 2 viser merkostnad per vunnet (kvalitetsjustert) leveår ved å innføre spedbarnsvaksinering (både kostnader og helseeffekter diskontert). Kostnad-effekt-forholdet er mer gunstig om man trekker inn indirekte kostnader, dvs. at vaksinasjon reduserer produksjonsbortfallet ved pneumokokkrelatert sykdom og død. Dette forholdet blir også mer gunstig om man kvalitetsjusterer leveårene, fordi vaksinering forebygger otitter og alvorlige sekvele. Vaksinasjon er også mer kostnadseffektiv dersom man antar at tre vaksinedoser gir samme beskyttelse som fire.

Ved probabilistisk sensitivitetsanalyse var det mindre enn 1 % sannsynlighet for at vaksinering er kostnadseffektiv under forutsetning av fire doser vaksine og at man ser bort fra indirekte kostnader og flokkimmunitet (e-fig 4).

til sykdom og også noe fra befolkning til befolkning. Eksempelvis er R_0 ca. 15 for meslinger, men bare 2–3 for influensa. For at en sykdom skal kunne bre seg og øke i forekomst, må R_0 være større enn 1. Dersom R_0 er mindre enn 1, vil spredningen begrenses og sykdommen dø ut. Dersom R_0 er lik 1, har vi en endemisk situasjon. Man kan ut fra R_0 beregne hvilken vaksinasjonsdekning, eller rettere sagt hvilken grad av immunitet, man må ha i befolkningen for at man skal kunne få kontroll med en sykdom, den såkalte flokkimmunitetsterskel (herd immunity threshold). Denne er definert som $1-1/R_0$. Jo høyere R_0 for en sykdom er, desto høyere flokkimmunitetsterskel eller vaksinasjonsdekning må man ha for å få kontroll. I denne beregningen må man også ta med vaksinens effektivitet, som aldri vil være 100 %. For å oppnå kontroll med meslinger i en befolkning må man ha et flokkimmunitetsnivå på over 90 %.

Når man gjør økonomisk evaluering av vaksiner, vil flokkimmuniteten kunne komme inn som en ekstra bonus med stor betydning for vaksinens kostnadseffektivitet. Innføringen av sjuvalent konjugert pneumokokkvaksine hos spedbarn i USA har, foruten betydelig fall i forekomst i de vaksinerte gruppene, ført til et fall i forekomsten av invasiv pneumokokksykdom hos grupper av voksne. Effekten har vært størst i aldersgrupper som kan passe med foreldre- og besteforeldregenerasjonen. Vi vet at for denne sykdommen er det et stort antall friske bærere, særlig gjelder det små barn. Mindre sykdom og færre bærere blant barn gir mindre smittepress mot voksne. Den norske analysen av pneumokokkvaksine viste at flokkimmunitet hadde avgjørende betydning for om vaksinen kan betraktes som kostnads-effektiv (1).

Diskusjon

Pasientrettighetsloven slår fast at «retten (til helsehjelp) gjelder bare dersom pasienten kan ha forventet nytte av helsehjelpen, og kostnadene står i rimelig forhold til tiltakets effekt». Den siste bisetningen betyr i praksis at samfunnet har behov for å kvantifisere kostnader og nytte av helsetiltak. Foreløpig er det bare for blåreseptordningen at dette prinsippet er satt i system. Når man tar i betraktning at vaksinering av et årskull for én sykdom kan koste 100 millioner kroner, er det naturlig at økonomisk evaluering også benyttes for vaksiner – og annen behandling for den saks skyld.

To spørsmål blir påtrengende når samfunnet bruker økonomisk evaluering for prioritering i helsepolitikken. For det første: Hva er helsevesenets målsetting? Her finner man for det meste uforpliktende og upresise formuleringer i offentlige dokumenter. Politiske diskusjoner om for eksempel nedlegging av sykehus bærer bud om at målsettingen er meget mer enn å maksimere befolkningens helse. Fordi økonomiske analyser av helse-

tiltak måler kostnadene ved å øke livskvalitet og livslengde, er de til lite eller ingen nytte dersom beslutningstakere skulle ha andre mål med helsevesenet. For det andre: Hvor mye skal samfunnet være villig til å betale for helseforbedringer? Dersom samfunnet ikke vil eller tør sette en grense her, vil økonomisk evaluering i praksis få liten praktisk betydning. I Norge er det foreslått at samfunnet i utgangspunktet ikke skal være villig til å betale mer enn 350 000 kroner eller 425 000 kroner for et (godt) leveår (11, 17). Det gjenstår å se hva norske helsemyndigheter mener om dette kjernespoersmålet.

Da regjeringen høsten 2005 foreslo å innføre pneumokokkvaksinering av spedbarn, kunne det virke som om medieoppmerksomhet snarere enn økonomisk evaluering var utslagsgivende. Etter vår oppfatning ville det være ønskelig at økonomisk evaluering fungerer som premissleverandør for helsepolitikken snarere enn som unnskyldning for beslutninger som i realiteten har en annen begrunnelse. Verdien av metoden må likevel vurderes i lys av den usikkerheten de økonomiske analyser er basert på (7). Med moderne dataprogrammer er det forholdsvis enkelt å utvikle analyser som er svært kompliserte. Resultatene blir likevel ikke mer pålitelige enn forutsetningene de hviler på.

Økonomiske evalueringer av vaksiner innebærer samme typer usikkerhet som evaluering av andre helsetiltak. I de fleste tilfeller er usikkerhet med henblikk på helseeffekt det viktigste enkeltbidrag til den samlede usikkerhet. Store, langvarige randomiserte studier med måling av både effekt og eventuelle bivirkninger står sentralt. Den norske evalueringen av pneumokokkvaksine (1) var i hovedsak bygd på tre kliniske studier av relativt kort varighet. Det er sterkt ønskelig at kliniske studier er bedre enn det som her var tilfellet. Ansvaret ligger hos så vel produsenter som myndigheter. Myndighetene bør stille strengere krav til klinisk dokumentasjon og i sterkere grad enn hittil selv finansiere studier for å sikre uavhengighet og relevans. Her spiller publikums legitime krav på dokumentasjon av bivirkninger en viktig rolle.

Verdien av å unngå symptomer og plager står sentralt i økonomisk evaluering. Kvalitetsjustering av leveår har hittil vært den mest anvendbare metoden, men måling av livskvalitet er en vanskelig og omstridt aktivitet (3). I likhet med det som er tilfellet i andre land mangler vi i Norge gode data om ressursforbruk i medisinsk behandling. Ofte er man henvist til å benytte ekspertanslag i kostnadsanalysen, men heldigvis betyr ikke dette så mye for den samlede usikkerhet i analysen.

Flokkimmunitet og serotypeskifte representerer spesielle utfordringer i økonomisk evaluering av vaksinasjonsprogrammer. Disse fenomenene kan ha betydelig innflytelse på resultatene når man evaluerer vaksiner og

Tabell 1 Helsegevinster (udiskonterte) ved å vaksinere en norsk fødselskohort (n = 55 000)

	Uten flokkimmunitet	Med flokkimmunitet
Unngåtte hjernehinnebetennelser blant vaksinerte barn	7,2	7,2
Unngåtte blodforgiftninger blant vaksinerte barn	5,2	5,2
Unngåtte lungebetennelser blant vaksinerte barn	49,7	49,7
Unngåtte mellomørebetennelser blant vaksinerte barn	3 063,1	3 063,1
Unngåtte dødsfall blant vaksinerte barn	0,8	0,8
Unngåtte hjernehinnebetennelser blant voksne	0	10,4
Unngåtte blodforgiftninger blant voksne	0	24,3
Vunne leveår	69	101
Vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY)	142	175

Tabell 2 Kostnad (i norske kroner) per (kvalitetsjustert) leveår avhengig av forutsetninger om flokkimmunitet, indirekte kostnader og hvorvidt tre eller fire doser vil være like effektivt. Både kostnader og helseeffekter er diskontert 4 % per år

		Kostnad per vunnet leveår (kr)		Kostnad per QALY ¹ (kr)	
Indirekte kostnader	Flokkimmunitet	Fire doser	Tre doser	Fire doser	Tre doser
Ikke inkludert	Ikke inkludert	2 602 000	1 538 000	1 174 000	694 000
Ikke inkludert	Inkludert	1 277 000	755 000	800 000	473 000
Inkludert	Ikke inkludert	1 040 000	Kostnadsbesparende	469 000	Kostnadsbesparende
Inkludert	Inkludert	488 000	Kostnadsbesparende	306 000	Kostnadsbesparende

¹ Kvalitetsjustert leveår (quality adjusted life years)

andre tiltak mot infeksjonssykdommer (18). For å fange opp disse fenomenene bør man fortrinnsvis benytte dynamiske simulering-modeller, som er mer kompliserte enn de statiske modellene som er omtalt foran. Når langtidseffektene av flokkimmunitet bygges inn i dynamiske modeller, blir de samlede helseeffekter større enn i statiske modeller og behandlingen i virkeligheten mer kostnads-effektiv enn de statiske modeller skulle tilsi (19).

Økonomisk evaluering av vaksiner er preget av usikkerhet. Betyr dette at det er mer usikkerhet i økonomisk evaluering enn i de kliniske vurderinger? Svaret er nei. Hvis klinikere anfører at de har god dokumentasjon for en vaksine, tenker de i praksis på kliniske effekter i et korttidsperspektiv, ikke på kostnadsaspektet. Dersom man skulle velge å treffe beslutninger på dette grunnlaget, har man utelatt potensielt essensielle elementer i beslutningsgrunnlaget.

Vi mener at økonomisk evaluering av vaksiner tilfører en ny dimensjon i evalueringen av vaksineprogrammer, både fordi den fan-

ger opp flere av de elementer som bør inngå i beslutningene om vaksinering, og fordi økonomisk evaluering håndterer usikkerhet på en mer systematisk måte enn kliniske vurderinger alene. Dette betyr ikke at en økonomisk evaluering kan eller skal diktere beslutninger. Enten det er helsemyndigheter eller politikere som fatter beslutninger, vil det alltid inngå et viktig element av verdiløst. Målsettingen med økonomisk evaluering av vaksiner er ikke å diktere beslutninger, men å sørge for et bedre grunnlag for å fatte de riktige beslutningene.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatterne bruker pneumokokkvaksine som ett av eksemplene på økonomisk evaluering, og studien ble initiert av Wyeth Lederle. Torbjørn Wisløff mottok honorar for statistiske analyser, og Ivar Sønbe Kristiansen og Torbjørn Wisløff har fått reisestøtte for å presentere studien på internasjonale konferanser.

e-fig 1, e-fig 3, e-fig 4, e-ramme 1 og e-ramme 2 finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Litteratur

1. Wisløff T, Abrahamson TG, Bergsaker MA et al. Cost effectiveness of adding 7-valent pneumococcal conjugate (PCV-7) vaccine to the Norwegian childhood vaccination program. *Vaccine* 2006; 24: 5690–9.
2. Kristiansen IS. Økonomiske analyser av helsetiltak: om kostnad-nytte- og kostnad-effekt-analyser som hjelpemiddel for bedre ressursbruk. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1990; 110: 2377–81.
3. Nord E. Kvalitetsjusterte leveår – muligheter, begrensninger, alternativer. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1992; 112: 2668–70.
4. Nord E. Veiledende verdittall for kostnad-nytte-analyser av helsetjenester. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1996; 116: 3246–9.
5. Kristiansen IS, Andersen CK. Bør samfunnet prioritere kostbare sykdommer? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 551.
6. Nord E. Helseøkonomi – kort innføring i nytte-kostnads-analyser. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 2719–22.
7. Kristiansen IS, Stavem K, Linnestad K et al. Evaluering av medisinske metoder – kan vi stole på kostnad-effekt-analyser? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 657–60.
8. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993; 13: 322–8.
9. Ades AE, Claxton K, Sculpher M. Evidence synthesis, parameter correlation and probabilistic sensitivity analysis. *Health Econ* 2006; 15: 373–81.
10. Olsen JA. Time preferences for health gains: an empirical investigation. *Health Econ* 1993; 2: 257–65.
11. Veileder i samfunnsøkonomiske analyser. Oslo: Finansdepartementet, 2005.
12. Nordlund A, Kornfalt R, Lithman T. Vaccination mot kikhosta – en helseøkonomisk vinst. *Läkartidningen* 1996; 93: 1252–6.
13. Harvard Centre for Risk Analysis. www.hsph.harvard.edu/cearegistry/ (24.8.2006).
14. Stangerup SE, Tos M. Epidemiology of acute suppurative otitis media. *Am J Otolaryngol* 1986; 7: 47–54.
15. Black S, Shinefield H, Fireman B et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187–95.
16. Black SB, Shinefield HR, Hansen J et al. Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 1105–7.
17. Kristiansen IS. Hvor mye bør samfunnet være villig til å betale for helseforbedringer? Verdien av liv og helse. Oslo: Helseøkonomisk forskningsprogram, Universitetet i Oslo, 2003: 55–68.
18. Brisson M, Edmunds WJ. Economic evaluation of vaccination programs: the impact of herd immunity. *Med Decis Making* 2003; 23: 76–82.
19. Welte R, Postma M, Leidl R et al. Costs and effects of chlamydial screening: dynamic versus static modeling. *Sex Transm Dis* 2005; 32: 474–83.

Manuskriptet ble mottatt 15.6. 2006 og godkjent 7.9. 2006. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.