



STUDIECENTRUM VOOR ECONOMISCH EN SOCIAAL ONDERZOEK

## VAKGROEP PUBLIEKE ECONOMIE

### **Een economische evaluatie van het pneumokokkenvaccin voor België**

**Geert Lombaert \***  
**Diana De Graeve \***  
**Herman Goossens \*\***

rapport 97/342

februari 1997

- \* Universiteit Antwerpen. Universitaire Faculteiten Sint-Ignatius. Departement voor Economisch en Sociaal Onderzoek  
\*\* Universiteit Antwerpen. Universitaire Instelling Antwerpen. Departement Geneeskunde

Universitaire Faculteiten St.-Ignatius  
Prinsstraat 13 - B 2000 Antwerpen

D/1995/1169/002

## *ABSTRACT*

---

Each year it is recommended - by national as well as international committees - to vaccinate a number of risk-groups (mainly elderly people) against pneumococcal infections. The arguments given are mainly medical: pneumococcal infections are dangerous and can be fatal. The increasing resistance of bacteria to antibiotics is an additional argument in favour of prevention by vaccination.

In this study we examined whether vaccination of professionally active and elderly adults in Belgium is also recommendable from an economic point of view. In order to make this evaluation we opted for a cost-effectiveness analysis, in which two alternatives were compared: vaccination versus 'no vaccination'. On the basis of a decision tree the medical costs and health effects for both options could be calculated and compared in an incremental way.

Preventing pneumococcal infections by quinquennial vaccination clearly benefits people's health. By vaccinating 1,000 working adults, for example, approximately 2 life-years can be gained in comparison with the 'no vaccination'-option. In order to realize additional health one needs, however, an additional budget: 450,000 Belgian francs (BF 1995) per life-year saved. Vaccinating 1,000 elderly people will lead to more than 9 life-years gained as well as a small monetary benefit: 5,000 BF per life-year saved. Vaccination of elderly people seems to be justified from an economic point of view and reimbursement of the vaccine has to be recommended for this group. Moreover, the vaccine-price in Belgium is fairly high in comparison with the price abroad and can perhaps be lowered.

Since there is uncertainty about the different parameters, an extensive sensitivity-analysis has been executed, which does not affect the general conclusion with respect to the elderly people. However, more accurate epidemiological data can be helpful in order to take decisions concerning the vaccination of working adults. This lack of good data is also clear from an overview of economic evaluation-studies, since these studies start from divergent assumptions concerning e.g. the effectiveness of the vaccine and the incidence of pneumococcal infections.

*Keywords:* Economic evaluation, Pneumococcal infections, Health, Vaccination

*JEL classification:* D61, I10

## ***DANKWOORD***

---

Voorliggende paper is het resultaat van een economische evaluatiestudie die werd mogelijk gemaakt door de medewerking van een aantal personen.

Dankzij Prof. Van Royen (Huisartsgeneeskunde UIA) kregen we zicht op de ambulante behandeling van pneumonieën. Dr. Nagler (Middelheimziekenhuis) en Dr. Peleman (UZGent) verleenden, net zoals het UZAntwerpen, bereidwillig hun medewerking door het bezorgen van facturatiegegevens. Zowel Drs. R. Baltussen (Universiteit Maastricht) als I. Duchesne (Ufsia) leverden kritische en constructieve commentaren bij een eerdere versie van de paper.

## *INLEIDING*

---

Sinds een aantal jaren stelt men een stijgende interesse voor het pneumokokkenvaccin vast en worden nieuwe vaccins ontwikkeld. Gezien de toenemende resistentie van pneumokokken tegenover diverse antibiotica, worden de behandelingsmogelijkheden van pneumokokkeninfecties immers steeds beperkter (Klugman, 1990 en Appelbaum, 1992). Ook in België verwacht men dat de antibioticaresistentie en het aantal ernstige infecties door pneumokokken zal toenemen (zie bvb. Ducoffre, 1993). Bovendien blijkt dat antibiotica geen invloed hebben op het verloop van de infectie gedurende de eerste dagen van de ziekte. Om het hoofd te bieden aan dit probleem, wordt de klemtoon steeds meer gelegd op preventie via vaccinatie.

Met name wordt pneumokokkenvaccinatie zowel op internationaal als nationaal niveau aanbevolen voor oudere mensen en diverse risico-groepen (CDC, 1989, Hoge Gezondheidsraad, 1996 en Peetermans, 1996). Pneumokokkeninfecties zouden bij deze groepen immers verantwoordelijk zijn voor een niet onbelangrijk aantal overlijdens per jaar. Ondanks dit toenemend pleidooi voor pneumokokkenvaccinatie, is in België nog niet voorzien in een terugbetaling van het pneumokokkenvaccin.

In deze bijdrage gaan we - via een economische evaluatie - na of er tevens economische argumenten zijn die pleiten voor het toedienen van het pneumokokkenvaccin aan 65-plussers enerzijds en volwassenen op beroepsactieve leeftijd (ook aangeduid als 'de beroepsactieve bevolking' of 'actieven') anderzijds. Deze economische evaluatie beoogt een hulpmiddel te zijn bij de beleidsplanning en toewijzing van middelen, gezien ze de beleidsmakers - die geconfronteerd worden met de schaarste van middelen - in staat stelt een meer rationele keuze te maken.

Om dergelijke economische evaluatie te kunnen uitvoeren, nemen we echter eerst een aantal medische aspecten onder de loep in de eerste paragraaf. In een tweede paragraaf wordt de noodzakelijke economische informatie beschreven. Vooraleer de eigenlijke kosten-effectiviteitsanalyse voor België uit te voeren (paragraaf 4), bespreken we voorafgaandelijk een aantal studies die in het buitenland reeds werden uitgevoerd. Een besluit rondt deze paper af.

## § 1. MEDISCHE INFORMATIE OMTRENT DE PNEUMOKOK

In deze paragraaf situeren we summier de pneumokokbacterie, om vervolgens de diverse infecties en diagnosestelling te beschrijven. Incidentiecijfers en behandelingsmogelijkheden van pneumokokkeninfecties komen ruim aan bod, net zoals de vaccinatie en de effectiviteit van het vaccin.

### *De pneumokok-bacterie*

De pneumokok of *Streptococcus pneumoniae* is een bacterie die behoort tot de streptokokken (zie o.m. NN, 1983: 75). De pneumokok is 'ingekapseld'; de oppervlakte van de bacterie is bedekt door een zogenaamd polysaccharisch kapsel dat de bacterie beschermt tegen immunologische verdedigingsmechanismen. De virulentie of het ziekmakend vermogen van de bacterie is afhankelijk van dit kapsel. Op basis van de antigeenstructuur van dit kapsel worden momenteel 84 verschillende types van elkaar onderscheiden en genummerd. Van deze types zijn 26 onder hen immunologisch niet verwant; ze vormen 26 serotypes. De overige 58 bezitten gemeenschappelijke antigenen en kunnen worden teruggebracht tot 20 serogroepen. In België werden tot op heden 64 types geïsoleerd (Verhaegen, 1995).

### *Pneumokokkeninfecties*

Heel wat mensen zijn 'drager' van de pneumokok, gezien pneumokokken voorkomen in hun keel. In dit verband spreekt men over een bacterie die behoort tot de commensale flora van de nasofarynx of neus- en keelholte. Zolang de antilichamen - die normaliter worden geproduceerd na contact met de bacterie en zich richten tegen de antigenen - erin slagen de pneumokokken in bedwang te houden leeft men 'in vrede' samen met de bacterie. Als drager van de pneumokok kan men de bacterie wel doorgeven aan anderen zonder zelf ziek te worden. Indien de pneumokok er echter in slaagt zich te handhaven tegenover de antistoffen die het lichaam aanmaakt bij besmetting is sprake van een infectie.

De pneumokok is verantwoordelijk voor verschillende infecties. De meest voorkomende zijn: pneumonie, meningitis en otitis media. Deze pneumokokkeninfecties treffen vooral jonge kinderen, ouderen en bepaalde risicogroepen zoals patiënten met chronische aandoeningen of een immunodeficiëntie (cfr. infra). De verschillende infecties worden veroorzaakt door andere antigeentypes (zie bvb. Ducoffre, 1995).

Indien de pneumokok afgedaald is naar de diepere luchtwegen ontwikkelt zich een longontsteking of *pneumokokkenpneumonie*. Een pneumokokkenpneumonie begint gewoonlijk vrij acuut, na een incubatie van één à drie dagen, en gaat gepaard met rillingen, hoge koorts (39 à 40 graden),

stekende en ademgebonden pijn aan de borstkas en de bovenbuik en een pijnlijke hoest waarbij etterige slijm wordt opgehoest, vaak met bloed vermengd (zie o.m. Jonghees, 1981).

Van de pneumonieën<sup>1</sup> is de pneumokokkenpneumonie de meest frequente en geeft ze vaak aanleiding tot hospitaalopnames. De pneumokokkenpneumonie zou 20 tot 60 % uitmaken van alle pneumonieën (Bartlett, 1995), en 30 tot 50 % van de pneumonieën bij volwassenen die gepaard gaan met hospitalisaties (Fedson, 1995). Voorts gaat een pneumokokkenpneumonie zelden gepaard met complicaties, al kwam dit voor het gebruik van antibiotica vaker voor (Musher, 1992). Empeem of opeenhoping van etter in een lichaamsholte zou in 2 % van de gevallen optreden, terwijl andere complicaties zoals endocarditis, pericarditis, peritonitis en hersenabces eveneens zelden voorkomen. De ziekte gaat wel gepaard met een relatief hoge sterftkans (cfr. infra).

De pneumokok kan ook andere plaatsen infecteren. Zo kan de pneumokok een hersenvliesontsteking of *pneumokokkenmeningitis* veroorzaken. Pneumokokken behoren tot de meest frequente oorzaken van meningitis (Ducoffre, 1995). Meningitis kan aanleiding geven tot belangrijke sequelen, in het bijzonder bij kinderen. Het kan hierbij gaan om gehoorvermindering, focale neurologische problemen zoals beroertes en mentale retardatie.

Indien de pneumokok het middenoor binnendringt, ontwikkelt zich een middenoorontsteking of *otitis media*. Bij kinderen manifesteert een pneumokokkeninfectie zich overigens het vaakst onder de vorm van een middenoorontsteking. De pneumokok is de belangrijkste oorzaak van een middenoorontsteking bij een kind en zou met name verantwoordelijk zijn voor de helft van de middenoorontstekingen (Giebink, 1993 en Verhaegen, 1995). Daarbij treden frequent sequelen op gezien otitis media nefaste gevolgen kan hebben voor de ontwikkeling van het gehoor.

Voorts kan de pneumokok aanleiding geven tot andere infecties, zoals sinusitis en mastoiditis.

### ***Diagnosestelling***

Om met zekerheid een pneumokokkeninfectie vast te stellen moet de pneumokok gekweekt worden uit het bloed van de patiënt (dit is: via een hemocultuur) of uit een normaal steriele plaats via een punctie (zoals het pleuraal, cerebro-spinaal of middenoorvocht). De plaats van isolatie hangt samen met het type infectie. Indien de pneumokok wordt geïsoleerd uit het cerebro-spinaal vocht, dan wijst dit op meningitis, terwijl een isolatie uit het middenoor een teken is van otitis media. Een kweek uit het bloed of het pleuraal vocht hangt op zijn beurt samen met een pneumokokkenpneumonie. Dergelijke diagnostisering wordt gekenmerkt door een hoge specificiteit, maar - in het geval van een pneumokokkenpneumonie - een lage sensitiviteit. Heel wat pneumokokkenpneumonieën gaan immers niet gepaard met de aanwezigheid van bacteriën in het bloed (bloedbesmetting of bacteriëmie). Het alternatief voor het vaststellen van een pneumokokkenpneumonie bestaat uit de uitvoering van een klinisch onderzoek en de bevestiging door radiografisch onderzoek (longfoto) en labogegevens (sputumanalyse). Het uitvoeren van een sputumanalyse of onderzoek van het sputum of opgehoeste fluïmen, biedt echter geen diagnostische zekerheid, gezien het gevaar bestaat op eventuele bezoedeling van het sputum met andere bacteriën. Een exacte diagnose

van een pneumokokkenpneumonie via een hemocultuur zou slechts bij ongeveer 20 à 25 % van de gevallen mogelijk zijn (zie bvb. Spika, 1990).

### ***Incidentie van infecties en mortaliteit***

Gezien we een incrementele analyse zullen uitvoeren (cfr. infra), zijn we enkel geïnteresseerd in de additionele kosten en effecten van vaccinatie in vergelijking met het alternatief 'niets doen'. Omdat het pneumokokkenvaccin niet geschikt is voor alle pneumokokkeninfecties - en met name middenoorontstekingen niet worden voorkomen door het vaccin (cfr. infra) - gaan we enkel dieper in op de infecties waarvoor het vaccin effecten resorteert (pneumonie of longontsteking en meningitis of hersenvliesontsteking). Voor België zijn er geen preciese cijfers voorhanden omtrent de incidentie van deze infecties. Op basis van extrapolaties uit buitenlandse, i.c. Amerikaanse studies enerzijds en registraties in België anderzijds, hebben we toch een redelijk goed beeld van het voorkomen van deze infecties.

De jaarlijkse incidentie van *pneumokokkenpneumonieën* blijkt het moeilijkst in te schatten omwille van de reeds vermelde moeilijkheden bij de diagnostisering ervan. Gezien niet alle pneumokokkenpneumonieën bacteriëmisch zijn, bekomt men via hemoculturen een onderschatting. Accurate schattingen zijn niet voorhanden (Williams, 1988) en er bestaat enige controverse over het aantal pneumonieën dat te wijten zou zijn aan de pneumokok. Hetzelfde geldt voor de mortaliteit<sup>2</sup>. Op basis van incidentiecijfers van Fedson (1993) kunnen we de jaarlijkse incidentie van bacteriëmische en niet-bacteriëmische pneumokokkenpneumonieën gelijkstellen met 1,3 per 1.000 voor de totale bevolking. Het risico op een infectie stijgt echter naarmate de leeftijd toeneemt en bedraagt 5,3 per 1.000 voor 65-plussers en 0,7 per 1.000 voor de overige bevolking (eigen berekening o.b.v. Fedson, 1993). Ondanks talrijke antibiotica loopt 5 % van de pneumokokkenpneumonieën fataal af. De mortaliteit ligt echter hoger bij bepaalde groepen en stijgt met de leeftijd. Bij 65-plussers ligt de mortaliteit dubbel zo hoog. Bij andere auteurs treft men afwijkende incidentiecijfers aan. Zo neemt Spika (1990) op basis van diverse studies aan dat de incidentie van pneumokokkenpneumonieën bij 65-plussers lager ligt en 2 per 1.000 bedraagt. Baltussen (1996) daarentegen komt bij de 65-plussers tot een incidentie van 4,7 per 1.000 (eigen berekening o.b.v. Baltussen, 1996).

Terwijl een longontsteking door pneumokokken vaker voorkomt op hogere leeftijd, komt *meningitis door pneumokokken* eerder voor bij kinderen. In Nederland werd op basis van verschillende registratiesystemen de incidentie van bacteriële meningitis geschat voor de periode 1977-1982 (Spanjaard, 1985). De auteurs schatten de incidentie van pneumokokkenmeningitis op 1,2 per 100.000 personen. Dit stemt overeen met de incidentiecijfers van andere auteurs, die het hebben over 1 à 1,5 per 100.000 (vb. Shann, 1990). Er is echter een duidelijk leeftijdsverschil: bij 0-4 jarigen bedraagt de incidentie immers 7 per 100.000, bij 5 à 49-jarigen 0,7 en bij +50-jarigen 1,3. Bij de 50-plussers is de pneumokok de belangrijkste oorzaak van meningitis (Spanjaard, 1985). Zowat 30 % van de

gevallen van pneumokokkenmeningitis vindt men bij de +50-jarigen. De globale sterfte van pneumokokkenmeningitis bedraagt 20 %, maar is hoger bij heel jonge en oudere mensen (Fedson, 1989). Exacte mortaliteitscijfers per leeftijdsgroep zijn echter niet voorhanden.

Echte cijfers over de incidentie van pneumokokkeninfecties in *België* zijn er niet<sup>3</sup>. Men schat dat er jaarlijks 20.000 pneumokokkeninfecties voorkomen in België. Ook in ons land is de frequentst voorkomende infectie de pneumonie of longontsteking die 90 % zou uitmaken van alle infecties (Vandepitte, 1993). Jaarlijks zouden 2.000 infecties fataal aflopen. Deze schatting is niet alleen gebaseerd op extrapolaties van buitenlandse cijfers, maar ook op gegevens uit Belgische surveillanciestudies.

Sinds 1983 wordt immers via een netwerk van peillaboratoria, verspreid over België, de evolutie van de voornaamste infectieuze aandoeningen - waaronder pneumokokkeninfecties - gevolgd. Sinds 1986 gaat het bij *Streptococcus pneumoniae* enkel om de registratie van de zogenaamde diepe isolaties of isolaties afkomstig uit normaal steriele plaatsen zoals bijvoorbeeld bloed, pleuraal, cerebro-spinaal (CSV) en middenoor-vocht (Ducoffre, 1993). Dit betekent dat het niet mogelijk is om - op basis van deze registratie - het aantal pneumokokkenpneumonieën te schatten. Het interessante aan deze surveillance is wel dat diverse gegevens worden geregistreerd: patiëntgegevens (geslacht, geboortedatum, postnummer, eventueel land van besmetting), oorsprong en week van analyse van het staal, diagnose en gebruikte techniek, type van stam en gevoeligheid voor antibiotica.

In 1994 namen 141 laboratoria deel; dit is 41 % van de erkende laboratoria voor microbiologie. De surveillance en registratie van *Streptococcus pneumoniae* laat op zich niet toe de preciese incidentie te schatten, maar enkel de tendensen aan te geven.

Algemeen stelt men vast dat tussen 1986 en 1994 het gemiddeld aantal geregistreerde kiemen per laboratorium en per jaar gestegen is van 3 naar 8 (Ducoffre, 1995). De stijging van het aantal bloedisolaties is het duidelijkst bij kinderen tot en met vijf jaar en - wellicht door de veroudering van de bevolking - bij volwassenen ouder dan 65 jaar. Met betrekking tot het aantal CSV-isolaties is er eerder een dalende trend merkbaar.

Mannen blijken voorts meer getroffen te worden door pneumokokkeninfecties dan vrouwen; bijna 60 % van de gevallen treft mannen (Ducoffre, 1995 en Verhaegen, 1995). Tevens varieert het aantal infecties naargelang het seizoen; er is een piek in de winter en de lente (Ducoffre, 1995).

Verhaegen (1995) vermeldt de oorsprong van 5.619 pneumokokkenstammen die werden geïsoleerd in 75 Belgische laboratoria en geeft daarbij een leeftijdsverdeling. Daaruit blijkt dat 73 % van de isolaties afkomstig zijn uit bloed en pleuraal vocht. Deze isolaten komen voornamelijk voor bij +60-jarigen, die instaan voor meer dan de helft ervan (Ducoffre, 1995). Twaalf procent van de stammen werd geïsoleerd uit het middenoor, bijna uitsluitend afkomstig van kinderen jonger dan 10 jaar (85,8 % of zes zevenden van de middenoor-isolaten). Uit het cerebro-spinaal vocht is 8 % van de isolaties afkomstig. Deze CSV-isolaten worden vooral aangetroffen



bij kinderen jonger dan 5 jaar (30,5 %) en 60-plussers (25,3 %). Tot slot werd 7 % van de stammen geïsoleerd uit vocht uit een andere lokalisatie.

Al deze cijfers bevestigen het reeds geschetste algemeen beeld: de pneumokok is een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit van bacteriële oorsprong, otitis media komt zo goed als uitsluitend voor bij kinderen jonger dan 10 jaar, meningitis vindt men bij jong en oud en het risico op een pneumonie neemt drastisch toe bij kinderen jonger dan 5 jaar en volwassenen vanaf 50 jaar.

### ***Behandeling en resistentieproblematiek***

De behandeling van pneumokokkenpneumonie en -meningitis bestaat hoofdzakelijk uit de toediening van antibacteriële geneesmiddelen.

Theoretisch omvat de ambulante behandeling van de *pneumokokkenpneumonie* behalve deze antibioticatherapie eveneens bedrust, koorts- en hoestwerende middelen en eventuele ademhalingsoefeningen om de fluïmen los te maken indien zich ademhalingsproblemen voordoen. Een pneumonie dient voorts op de voet gevolgd te worden, zodat eventueel tijdig kan besloten worden tot een ziekenhuisopname voor een aantal dagen. Men neemt aan dat er per 100 pneumoniepatiënten 20 dienen te worden gehospitaliseerd. Voor *meningitis* is hospitalisatie vanzelfsprekend steeds aangewezen.

Meestal treedt vrij snel een verbetering op met een drietal soorten antibiotica die vaak worden gebruikt. In de eerste plaats gaat het om de penicillines en penicilline-derivaten (bvb. penicilline G, amoxicilline en de associatie amoxicilline-clavulaanzuur). Pneumokokken zijn normaliter gevoelig voor deze penicillines. Gezien de resistentie echter langzaam toeneemt, worden ook andere antibiotica ingezet, met name tetracyclines en macrolide. Resistentie ten aanzien van antibiotica is het vermogen van een bacterie om - zonder schade - een concentratie van antibiotica te verdragen die hoger is dan deze die men in het organisme kan bereiken. Een bacterie ontwikkelt deze resistentie door verandering van de proteïnen (Klugman, 1990 en Appelbaum, 1992). Uit het overzicht van Appelbaum (1992) blijkt dat er een geografisch sterke variatie bestaat in resistentie. In Spanje bijvoorbeeld doet zich een alarmerende ontwikkeling voor gezien het aantal penicilline-resistente stammen tussen 1979 en 1989 gestegen is van 6 tot liefst 44 %.

In de internationale vergelijking scoort België vrij goed ten opzichte van bijvoorbeeld Spanje, Frankrijk en talrijke Oost-Europese landen. De resistentie van de pneumokokkenstammen ten opzichte van diverse soorten antibiotica wordt in België onderzocht en op de voet gevolgd door een nationaal referentielaboratorium, dat deel uitmaakt van het netwerk van de WHO (Verhaegen, 1995 en Ducoffre, 1995). Uit de analyse van 6.464 stammen, geïsoleerd tussen 1983 en 1995, blijkt dat de resistentie ten aanzien van penicilline in België tot en met 1993 schommelde rond 2 %, maar in de daaropvolgende jaren een plotse stijging kende tot 7 %. De resistentie ten aanzien van de macrolide erythromycine is in België echter sterk gestegen

van 5,2 % in 1986 naar 24,1 % in 1995, waardoor dit eigenlijk niet langer als alternatief voor penicilline kan aanbevolen worden (Verhaegen, 1995 en Peetermans, 1996). Ten aanzien van tetracycline is de resistentie gedurende deze periode min of meer stabiel gebleven en bedraagt ze ca. 15 %.

Al bij al is de resistentie-ontwikkeling - voornamelijk ten aanzien van penicilline - in België minder alarmerend. Toch dient men er rekening mee te houden dat men voor de behandeling van pneumokokkeninfecties ofwel steeds hogere dosissen zal voorschrijven, ofwel steeds meer een beroep zal moeten doen op andere en krachtigere antibiotica (bvb. derde generatie cefalosporines).

### *Vaccinatie als alternatief ?*

Precies omdat de behandeling van pneumokokkeninfecties steeds meer wordt bemoeilijkt door de ontwikkeling en toename van antibiotica-resistente en multi-resistente stammen, neemt de belangstelling en het pleidooi voor het pneumokokkenvaccin de jongste jaren sterk toe.

Het internationaal Adviescomité voor Immunisatiepraktijken ACIP beveelt vaccinatie tegen pneumokokken aan voor bepaalde risico-groepen. Het gaat om volwassenen van 65 jaar of meer, volwassenen met een verhoogd risico op een pneumokokkeninfectie wegens een chronische cardio-vasculaire of longaandoening, alcoholisme, diabetes, levercirrose, ..., personen vanaf 2 jaar met een immunodeficiëntie (bvb. aan milt of nier) en patiënten die besmet zijn met het H.I.V.-virus. Daarnaast is het tevens wenselijk om bejaarden die in een rust- of verzorgingstehuis verblijven en alle risico-patiënten die om eender welke reden gehospitaliseerd werden te vaccineren bij hun ontslag uit het ziekenhuis (CDC, 1989 en 1991). Deze aanbevelingen zijn gelijkaardig als deze bij influenza. In België bestaat er hieromtrent een consensus en wordt vaccinatie aanbevolen voor dezelfde groepen (Peetermans, 1996 en Hoge Gezondheidsraad, 1996).

Het eerste gebruik van het pneumokokkenvaccin dateert van 1911 en bevatte dode pneumokokken. Later werd het vaccin vervangen door een vaccin met gezuiverde kapselpolysacchariden, en werd een 4-valent vaccin geproduceerd. MacLeod toonde als eerste de effectiviteit van het tetravalente vaccin in de tweede wereldoorlog aan (zie o.m. Bruyn, 1991). Desondanks werd het vaccin in de jaren '50 van de markt gehaald door de ontdekking van de werkzaamheid van de penicilline. Begin jaren '60 wint preventie terug aan belang en gaandeweg wordt het vaccin verder uitgebreid tot het huidig beschikbare 23-valent vaccin dat sinds 1983 in diverse buurlanden op de markt is (Van den Oever, 1993 en Van Overbeke, 1985). In België werd het pas recentelijk (in 1995) op de markt gebracht en wordt het momenteel amper gebruikt<sup>4</sup>. Het 23-valent vaccin bevat antigenen van 23 verschillende types pneumokokken die afzonderlijk zijn geëxtraheerd, gezuiverd en gecombineerd in één produkt (telkens 25 microgram per type). De preciese samenstelling van het vaccin is bepaald door de verdeling

van de 84 pneumokokken-types en bevat de meest voorkomende kapseltypes. Dit gebeurt op basis van de aanbevelingen van de Wereldgezondheidsorganisatie en de surveillancenetwerken. In ons land maken deze 23 types zowat 95 % uit van de pneumokokken die verantwoordelijk zijn voor de ernstige infecties (Verhaegen, 1995). Er zijn twee vaccins beschikbaar in België, die identiek zijn qua samenstelling.

De vaccinatie (via een monodosis van 0,5 ml) gebeurt door een eenmalige intramusculaire of subcutane inspuiting en is niet seizoengebonden. Het vaccin is bedoeld om immuniteit op te bouwen doordat het antilichamen induceert die zich richten tegen de antigenen. Na ongeveer 2 à 3 weken reageert het gevaccineerde individu doorgaans reeds met een stijging van het aantal antilichamen en treedt aldus bescherming op tegen de 23 types uit het vaccin en immunologisch gelijkaardige serotypes (CDC, 1989). Meestal wordt aangenomen dat het vaccin bescherming biedt gedurende 5 jaar, gezien de antilichamen ongeveer 5 jaar aanwezig blijven.

Er zijn geen uitgesproken nevenwerkingen. De helft van de gevaccineerden ontwikkelt wel op de plaats van inspuiting mineure ontstekingsreacties zoals roodheid, verharding en pijn. Dit zijn verschijnselen die meestal zonder behandeling verdwijnen. In minder dan 1 % van de gevallen werd koorts geobserveerd, spierpijn of aanhoudende lokale reacties. Ernstige secundaire reacties zoals anafylactische reacties worden zelden geregistreerd (ongeveer 5 gevallen per miljoen toegediende doses). Voorts wordt revaccinatie binnen de drie jaar afgeraden, gezien dit aanleiding kan geven tot overgevoelighedsreacties. Het vaccin mag worden toegediend samen met bijvoorbeeld het griepvaccin, maar dan op een andere plaats (CDC, 1991).

### ***Effectiviteit van het vaccin***

Het vaccin biedt geen bescherming tegen alle pneumokokkeninfecties en bij alle personen. Voor de preventie van otitis media is het vaccin niet doeltreffend (Mäkelä, 1990). Bij 'immunodepressieve' patiënten en kinderen jonger dan 2 jaar wordt het vaccin onder de huidige vorm eveneens niet aanbevolen en wordt het verondersteld niet werkzaam te zijn omdat geen antistoffen worden ontwikkeld<sup>5</sup>.

De effectiviteit van het vaccin hangt voorts af van de receptiviteit van de 'gast' en de capaciteit om het defensiemechanisme te stimuleren. Over de werkzaamheid van het vaccin bestaat geen eensgezindheid en de effectiviteitsstudies blijken soms tegenstrijdige resultaten op te leveren. Tot op vandaag drukken bepaalde auteurs dan ook hun scepticisme uit ten aanzien van de effectiviteit van het vaccin (Hirschmann, 1994) of beweren ze dat er momenteel eigenlijk geen sterke aanbeveling is om risicopersonen te vaccineren wegens de beperkte effectiviteit van het vaccin (Gable, 1990 en Shann, 1990).

In de literatuur treffen we een drietal benaderingen of methodes aan om de effectiviteit van het vaccin te onderzoeken.

In de eerste plaats is er de prospectieve benadering in de vorm van *gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCTs - Randomised Controlled Trials)*. Deze benadering is - vanuit theoretisch oogpunt - te verkiezen boven de andere benaderingen. De belangrijkste trial is deze van Simberkoff (1986). Bij hoge-risico personen (veteranen van meer dan 55 jaar) vonden de auteurs geen verschil tussen de placebo- en vaccingroep met betrekking tot de incidentie van infecties. Met betrekking tot deze studie rijzen echter een aantal methodologische problemen. Voornamelijk het beperkt aantal personen in de trial en de niet-specifieke definitie van infecties (o.m. bronchitis) die wordt gehanteerd vormt voor diverse auteurs een belangrijk punt van kritiek (Fedson, 1993 en Fedson, 1994b). Fine (1994) komt in zijn meta-analyse van 9 gerandomiseerde gecontroleerde trials tot het besluit dat de resultaten van deze trials geen duidelijke uitspraak toelaten.

Een tweede soort studies zijn de indirecte en retrospectieve *cohortestudies* waarbij gevaccineerden vergeleken worden met niet-gevaccineerden. Daarbij wordt verondersteld dat minder vaccin-gerelateerde ziektes voorkomen bij de gevaccineerden dan bij de niet-gevaccineerden en dat de niet-vaccin-gerelateerde ziektes gelijk verdeeld zijn over beide groepen. Bolan (1986) vergeleek in zijn epidemiologische studie 249 gevaccineerden en 1638 niet-gevaccineerden op het punt van vaccin-gebonden ziektes. Hij stelde vast dat de effectiviteit 64 % bedroeg voor vaccin-gerelateerde types van bacteriëmieën en niet-significant verschillend is voor de diverse leeftijdsgroepen. De effectiviteit hangt wel af van eventueel onderliggende pathologieën. Butler (1993) vond in een indirecte cohortestudie over een periode van 14 jaar een gelijkaardig resultaat; met name een algemene effectiviteit ten aanzien van vaccin-gerelateerde pneumokokkeninfecties van 57 % (53 % voor het 14-valent vaccin en 60 % voor het 23-valent vaccin). Voor bepaalde risicopatiënten waarvoor vaccinatie wordt aanbevolen en immunocompetente 65-plussers, lag deze zelfs iets hoger. Bovendien stelden ze vast dat er na 5 jaar geen vermindering optreedt van de bescherming.

De meest aangehaalde studies zijn echter de *case-control studies*. Dit is eveneens een retrospectieve methode waarbij men de frequentie van vaccinatie vergelijkt tussen pneumokokkenpatiënten en een overeenstemmende controlegroep. Telkens werden als 'cases' patiënten gekozen met een duidelijke pneumokokkeninfectie (voornamelijk bacteriëmieën) om zodoende diagnostische problemen te vermijden. Deze studies bieden het voordeel dat ze - in tegenstelling tot gerandomiseerde gecontroleerde trials - minder duur zijn en bij kleinere aantallen reeds statistisch significante verschillen aangeven.

Slechts één van deze case-control studies komt tot het besluit dat het vaccin niet effectief is. Forrester (1987) vond in een beperkte case-control studie (89 cases - 89 controlesubjecten) bij oudere risico-patiënten geen significante verschillen tussen geïnfecteerden en niet-geïnfecteerden qua vaccinatiegraad. De auteurs suggereren dat de effectiviteit afneemt naarmate men ouder is en bij stijgende risico-factoren. Ten aanzien van deze studie worden echter opnieuw methodologische bezwaren geopperd.

Een viertal andere Amerikaanse case-control studies besluiten dat het vaccin wel effectief is bij de preventie van pneumokokkeninfecties. De puntschattingen die worden bekomen in

deze studies variëren tussen 56 % en 81 %. Bij immunocompetente +55-jarigen in Philadelphia (122 cases - 244 controlesubjecten) stelde Sims (1988) een reductie van 70 % vast voor pneumokokkenbacteriëmie, -meningitis, en andere bacteriologisch bevestigde pneumokokkeninfecties. Een andere case-control studie in Charlottesville (Farr, 1995) bevestigt dat 65-plussers en risico-personen goed reageren op het vaccin en een aanzienlijke bescherming optreedt ten aanzien van pneumokokkenbacteriëmieën (81 % effectiviteit). Shapiro (1984) observeerde voor 90 cases en evenveel controlesubjecten een reductie van 66 % bij hoge-risico patiënten en ouderen. Dezelfde auteurs publiceerden in 1991 de meest rigoureuze uitgevoerde en meest overtuigende case-controlstudie, opgezet in Connecticut bij +18-jarigen (Shapiro, 1991). De auteurs komen tot het besluit dat het vaccin over alle patiënten 56 % effectief is voor vaccin- en vaccin-gerelateerde types van pneumokokkenbacteriëmie (983 cases - 983 control). Ze stelden eveneens vast dat er geen bescherming optreedt tegen pneumokokkentypes die niet in het vaccin vervat zijn gezien de effectiviteit daalt tot 47 % voor alle antigeentypes (1054 cases - 1054 control). Het vaccin is voorts niet effectief voor immunodeficiënte personen, terwijl de effectiviteit op 61 % ligt voor immunocompetente personen (543 cases - 543 control). De effectiviteit daalt bij stijgende leeftijd van de patiënt en naarmate men verder van de vaccinatie verwijderd is, treedt voornamelijk bij oudere personen een lichte daling van de effectiviteit op. De bescherming door vaccinatie duurt volgens de auteurs een vijftal jaar (Shapiro, 1991).

We kunnen bijgevolg stellen dat het vaccin ongeveer 60 % effectief is bij het voorkomen van pneumokokkeninfecties die te wijten zijn aan serotypes die in het vaccin vervat zijn. Het vaccin is echter niet effectief bij immunodeficiënte patiënten omdat deze minder in staat zijn antilichamen aan te maken.

Het probleem bij alle effectiviteitsstudies is dat ze niet aantonen dat het vaccin effectief is bij het voorkomen van niet-bacteriële pneumokokkenpneumonieën, omwille van de moeilijkheid om deze te diagnostiseren. De vermelde studies analyseren steeds de effectiviteit ten opzichte van met zekerheid vaststelbare infecties. Er zijn weinig studies over de effectiviteit van het vaccin ten aanzien van pneumokokkenpneumonieën. In een studie uit de jaren '70 wordt de effectiviteit van het vaccin ten aanzien van de preventie van pneumokokkenpneumonieën geschat. Het gaat om een gerandomiseerde gecontroleerde trial van Austrian (1976) bij jonge volwassenen in Zuid-Afrika. Daaruit blijkt dat het vaccin niet alleen het aantal bacteriële pneumokokkenpneumonieën reduceert met 82 %, maar ook de vermeende pneumokokkenpneumonieën (via sputumanalyse gediagnostiseerd) met 79 % en tevens zorgt voor een reductie van 53 % van de radiografisch gediagnostiseerde pneumonieën (onafhankelijk van de oorzaak ervan).

In een aantal economische evaluatiestudies (cfr. infra) wordt - vaak impliciet - verondersteld dat het vaccin precies dezelfde effectiviteit heeft ten aanzien van niet-bacteriële pneumokokkenpneumonieën en dat het resultaat van Austrian (1976) niet alleen bij jonge mensen, maar ook bij oudere mensen geldig is.

## **§ 2. KOSTENGEGEVENS**

---

In deze paragraaf gaan we in op de directe medische kosten die verbonden zijn aan de beschouwde alternatieven. Zowel de behandelingskosten van pneumokokkeninfecties als de kosten van vaccinatie komen aan bod.

### ***Behandelingskosten***

Het bepalen van de medische kost van pneumokokkeninfecties is geen sinecure, gezien er hieromtrent geen systematisch verzamelde data beschikbaar zijn. We bespreken achtereenvolgens de behandelingskosten van een pneumokokkenpneumonie en -meningitis. Voor pneumokokkenpneumonieën moeten we rekening houden met zowel een ambulante als intramurale behandeling, terwijl meningitis steeds gepaard gaat met hospitalisatie.

De medische kosten worden daarbij telkens benaderd door het hanteren van gefactureerde kosten.

Ambulante behandelingskosten pneumokokkenpneumonie:

Om een precies zicht te krijgen op de concrete behandeling en medische kosten van een pneumokokkenpneumonie in de huisartsenpraktijk gingen wij niet uit van een theoretisch behandelingsschema zoals sommige auteurs doen (bvb. Lecomte, 1995). Daarentegen werd aan 6 huisartsen gevraagd de behandeling van 2 recente casussen van pneumonie in hun praktijk volledig te beschrijven<sup>6</sup>. Op deze manier werden 11 gedetailleerde casussen (met zowel volwassenen als bejaarden) verzameld. Daaruit leiden we af dat de antibioticakuur telkens 8 tot 15 dagen<sup>7</sup> duurde. In 5 gevallen werd de associatie amoxicilline-clavulaanzuur voorgeschreven. Tetracyclines werden even vaak voorgeschreven, terwijl de kuur 2 maal bestond uit macroliden. De kostprijs van deze antibioticakuur varieert tussen minimaal 498 Bef en maximaal 2.457 Bef met een gemiddelde van 1.266 Bef (prijzen uit het geneesmiddelenrepertorium: NN, 1996). In de helft van de gevallen worden echter ook nog andere geneesmiddelen voorgeschreven. Het gaat voornamelijk om geneesmiddelen in verband met het ademhalingsstelsel, die goed zijn voor gemiddeld 556 Bef bijkomende medische kosten en 65 Bef aan huurgeld voor een aërosoltoestel. De ziekteduur bedraagt 1 à 3 weken met een gemiddelde van 14 dagen. Gedurende de ziekte- en follow-up-periode vinden minimaal 2 tot maximaal 6 huisbezoeken en consultaties plaats (gemiddeld 3,3). De uitgaven voor deze arts-patiëntcontacten bedragen gemiddeld 2.080 Bef (prijzen november 1995).

Andere technische verstrekkingen in het kader van de ambulante behandeling zijn het laten uitvoeren van een radiologisch onderzoek (gemiddeld één RX thorax) en een sputumanalyse (bij 7 patiënten). De medische kosten voor deze verstrekkingen variëren samen tussen 950 en 1.350 Bef<sup>8</sup>. In geen van de casussen werd kinesitherapie voorgeschreven.

De totale medische kost van een ambulante behandeling bedraagt aldus ongeveer 4.900 à 5.300 Bef (in Bef 1995)<sup>9</sup>. In onderstaande tabel worden de gegevens samengevat.

**Tabel 1. Ambulante behandeling van pneumonieën: gemiddeld behandelingsprofiel op basis van 11 cases behandeld door 6 huisartsen (prijzen in Bef 1995).**

<i>Variabele</i>	<i>aantal</i>	<i>kosten (in Bef 1995)</i>	<i>remgeld (in Bef 1995)</i>	
			<i>wigw100</i>	<i>andere</i>
Duur van de ziekte	14 dagen			
Artsbezoeken en -consultaties	3,3	2.080	161	684
Antibiotica		1.266	190	317
Andere geneesmiddelen		621	409	434
RX-thorax	1	540	0	0
Sputum-analyse	0,63	602	75	225
Totaal		5.109	835	1.660

De medische kosten worden grotendeels terugbetaald door de mutualiteit of Hulpkas. Het remgeld of het deel dat de patiënt zelf draagt, hangt af van het statuut van de patiënt. Een WIGW (weduwen, invaliden, gepensioneerden en wezen) die geniet van een voorkeurregeling, betaalt gemiddeld 835 Bef van de medische kosten, terwijl andere rechthebbenden dubbel zoveel dragen. De niet-antibacteriële geneesmiddelen worden vaak niet terugbetaald en vormen een belangrijk deel van het remgeld, terwijl een RX-thorax geen kosten genereert voor de patiënt. Van de overige kosten betaalt een WIGW100 zowat 10 % uit eigen zak, en de andere rechthebbenden ongeveer 30 %.

Gezien 44 % van de WIGW's een voorkeurregeling geniet (berekening o.b.v. BIGE-Compendium Gezondheidsstatistiek, 1996), schatten we de gemiddelde bijdrage van een +65-jarige op ongeveer 1.300 Bef.

#### Intramurale behandelingskosten pneumokokkenpneumonie:

De ambulante behandeling van een pneumokokkenpneumonie volstaat echter niet altijd; met name één op vijf patiënten zou worden gehospitaliseerd. Voornamelijk bij bepaalde risicogroepen gaat men over tot hospitalisatie. Op basis van een onderzoek uit 1981-1982 in een streek van Finland stelt Mäkelä (1990) dat liefst 80 % van de 65-plussers dient te worden gehospitaliseerd bij een pneumonie. Dit percentage ligt bijzonder hoog in vergelijking met het percentage gehanteerd in een recente kosten-effectiviteitsstudie in Nederland. Baltussen (1996) baseert zich op een databank met gegevens over alle hospitaalopnames in 1994 in Nederland en komt voor de groep van 65-plussers tot een aanzienlijk lagere hospitalisatiegraad bij pneumokokkenpneumonie, variërend tussen 20 en 30 % (eigen berekening o.b.v. Baltussen, 1996). Wij zullen in het basisgeval uitgaan van hospitalisatiegraden van 10 en 30 % bij respectievelijk de actieve bevolking en de 65-plussers.

Deze behandeling in het ziekenhuis bestaat eveneens hoofdzakelijk uit een antibioticatherapie, het toedienen van andere geneesmiddelen en (kinesitherapeutische) ademhalingsoefeningen. In België is de associatie amoxicilline-clavulaanzuur de eerste keuze voor antimicrobiële behandeling, terwijl cefuroxime - een tweede generatie cefalosporine - het alternatieve antibioticum is (Sanford, 1994: 35).

Gezien het echter met betrekking tot de intramurale behandeling van een pneumokokkenpneumonie nog moeilijker, zomet onmogelijk, is om een universele behandeling en kostenprofiel te beschrijven, werden opnieuw concrete casussen en facturatiegegevens verzameld<sup>10</sup>. Dit gebeurde op 2 manieren.

*Eenzijds* werd gebruik gemaakt van een omvangrijke steekproef van zorgvuldig verzamelde facturatiegegevens (zie Closon, 1995). Op basis van steekproeven in 46 algemene en 4 universitaire ziekenhuizen in België wordt een databank (MBDS: Minimum Basic Data Set) bijgehouden met informatie over diagnoses en kostprijzen, gebaseerd op ruim 520.000 verblijfsdagen. De gegevens worden per ICD9-code geïnclassificeerd en steekproefsgewijze gecontroleerd om zodoende de betrouwbaarheid van de databank te garanderen. Op onze vraag werden de gegevens bezorgd voor de primaire diagnose van pneumokokkenpneumonie. Met betrekking tot deze diagnose bevat de steekproef 410 gevallen (322 uit algemene ziekenhuizen en 88 uit universitaire ziekenhuizen). In onderstaande tabel worden voor diverse kosten(componenten) zowel gemiddelde als mediaan samengevat voor het jaar 1994 (kosten werden o.b.v. de consumptieprijsindex omgerekend naar Bef 1995). Gezien de mediaan telkens gevoeliger kleiner is dan het gemiddelde en het dus rechtsscheve verdelingen betreft, is het nuttig tevens een aantal maten voor de distributie aan te geven (percentiel 10 en percentiel 90, waarbinnen 80 % van de gevallen gesitueerd is).

**Tabel 2. Hospitalisatie t.g.v. pneumokokkenpneumonie: aantal ligdagen en medische kosten op basis van 410 patiënten geselecteerd uit MBDS, 1994 met als primaire diagnose pneumokokkenpneumonie (prijzen in Bef 1995)**

	<i>gemiddelde</i>	<i>mediaan</i>	<i>P10</i>	<i>P90</i>
aantal gefactureerde ligdagen	11,97	9	5	22
totaal der kosten (excl. verblijfskosten)	57.337	35.753	15.220	104.640
honoraria	36.470	26.436	10.845	65.541
klinische biologie	11.793	8.055	2.596	22.930
radiologie	6.599	3.185	655	17.358
geneesmiddelen	18.256	8.084	1.807	37.536
antibiotica	10.497	5.087	730	20.081
andere	2.611	nb.	nb.	nb.

nb. = niet beschikbaar



De gemiddelde opnameduur bedraagt 12 dagen. De verpleegdagprijs in Belgische ziekenhuizen loopt sterk uiteen en varieert per 1/1/95 tussen 3.000 Bef en 10.000 Bef voor algemene ziekenhuizen, terwijl die ongeveer 12.000 Bef bedraagt in universitaire ziekenhuizen (cfr. terugbetalingsbarema's ZIV, 1/11/95). Als gemiddelde verpleegdagprijs voor Belgische ziekenhuizen nemen we 8.000 Bef (te vermeerderen met een bijkomende subsidie van de overheid ten belope van 25 %) zodat de verblijfskosten geraamd kunnen worden op gemiddeld 120.000 Bef. Deze verblijfskosten vormen meteen het leeuwendeel van de totale kost bij hospitalisatie, gezien het resterende deel gemiddeld 57.000 Bef bedraagt. Aan medische honoraria wordt gemiddeld 36.500 Bef besteed, terwijl geneesmiddelen gemiddeld 18.000 Bef aan kosten genereren waarvan ruim de helft op rekening van de voorgeschreven antibiotica. Binnen de honoraria vormt de kost voor prestaties in de klinische biologie een derde van het totaal, terwijl radiologie nog eens goed is voor bijna een vijfde. Alles samen betekent dit dat een hospitalisatie ten gevolge van een pneumokokkenpneumonie zowat 177.000 Bef bedraagt.

*Anderzijds* werd voor het schatten van de hospitalisatiekosten bij een pneumokokkenpneumonie samengewerkt met drie verschillende ziekenhuizen<sup>11</sup> om recente opnames voor pneumokokkenpneumonieën en de bijhorende eenheidsfacturen te bekomen. Het voordeel van deze gegevens is dat we een onderscheid kunnen maken naargelang de leeftijdsgroep en bepaalde kostencomponenten zoals bijvoorbeeld antibioticakosten in detail kunnen analyseren.

De procedure was hierbij telkens dezelfde: via het labo microbiologie werden recente positieve hemoculturen opgezocht (uit de periode 1994-1996), het medisch dossier opgevraagd en indien het duidelijke gevallen van pneumokokkenpneumonie betrof, werden via de boekhouding facturatiegegevens verzameld en geanalyseerd.

Het betreft zeer gedetailleerde facturen, opgedeeld in volgende posten: verblijf- en herscholingskosten, farmaceutische kosten (per geneesmiddelencategorie), diverse kosten, andere leveringen en honoraria geïnd voor rekening van de inrichting.

In totaal gaat het om 42 facturen. Ingedeeld volgens drie leeftijdsgroepen levert dit 10 facturen voor de -18-jarigen, 15 voor de 18- à 64-jarigen en 17 voor de 65-plussers. Gezien uit de analyse van deze facturen blijkt dat de intramurale kost sterk uiteenlopend is, elimineren we telkens de laagste en hoogste waarde vooraleer het gemiddelde te berekenen.

Tabel 3 bevat een aantal kengetallen.

Uit deze tabel blijkt dat er een duidelijk verschil is tussen de beschouwde leeftijdsgroepen, in het bijzonder tussen de 65-plussers en de -65-jarigen. De gemiddelde verblijfsduur bedraagt voor de 65-plussers meer dan het dubbele als deze voor de beroepsactieve volwassenen. De gemiddelde verpleegdagprijs ligt vrij hoog en situeert zich rond de 11.000 Bef. Dit heeft ongetwijfeld te maken met de oververtegenwoordiging van het aantal facturen afkomstig uit universitaire ziekenhuizen. Dit verklaart ook de iets hogere kost voor honoraria.

**Tabel 3. Hospitalisatie t.g.v. pneumokokkenpneumonie: 'getrimd' gemiddeld aantal ligdagen, leeftijd en medische kosten van 42 patiënten geselecteerd in 3 hospitalen op basis van een positieve hemocultuur (prijzen in Bef 1995)**

	<i>Totale groep</i>	<i>-18-jarigen</i>	<i>18- à 64-jarigen</i>	<i>+65-jarigen</i>
Aantal cases	36	8	13	15
Gemiddelde leeftijd	50,4 jaar	6,1 jaar	45,4 jaar	78,5 jaar
Aantal ligdagen	15,2 dagen	8,6 dagen	9,8 dagen	23,3 dagen
Verblijfkost	166.126 bef	108.604 bef	110.328 bef	245.163 bef
<b>Totale kost excl. verblijfkost</b>	<b>64.852 bef</b>	<b>40.463 bef</b>	<b>56.578 bef</b>	<b>85.029 bef</b>
Honoraria	44.152 bef	29.767 bef	35.395 bef	59.413 bef
Geneesmiddelen	18.584 bef	7.189 bef	18.643 bef	24.611 bef
Antibiotica	8.992 bef	5.700 bef	9.560 bef	10.257 bef
Andere kosten	2.116 bef	3.507 bef	2.541 bef	1.003 bef

De farmaceutische kosten liggen op hetzelfde niveau als in de MBDS-dataset. Voorts blijkt dat antibioticakosten de helft uitmaken van deze farmaceutische kosten. Uit de analyse van de facturen kunnen we tevens afleiden dat een aantal hospitalisatiekosten eigenlijk niet als additionele kosten kunnen worden beschouwd. Uit de analyse van de geneesmiddelen blijkt bijvoorbeeld dat bepaalde patiënten hoge kosten genereren voor cardiovasculaire middelen. Het gaat in dit geval om chronische hartpatiënten die deze middelen ook buiten het hospitaal dienen te gebruiken.

Op basis van beide reeksen van gegevens kunnen we besluiten dat de intramurale behandeling van een pneumokokkenpneumonie gepaard gaat met 10 dagen hospitalisatie voor actieven en 23 dagen voor 65-plussers. De kost voor de eerste groep belooft zowat 150.000 Bef terwijl deze voor de 65-plussers het dubbele bedraagt.

Het is tot slot duidelijk dat de hospitalisatiekost voor de behandeling van een pneumokokkenpneumonie het leeuwendeel uitmaakt van de totale medische kost. In de literatuur vinden we dan ook dat de hospitalisatiekost 90 % uitmaakt van het totaal der medische kosten en bij bejaarden zelfs 97 % (Fedson, 1985 en Fedson, 1990).

Tot hiertoe maakten we - met betrekking tot de intramurale kosten - geen onderscheid tussen het deel dat door de verzekeringsinstelling en de overheid gedragen wordt en de bijdrage van de patiënt. De MBDS bevat hierover geen informatie. De respectievelijke bijdragen kunnen we echter schatten op basis van de facturen afkomstig uit de drie ziekenhuizen. We benadrukken dat het hierbij gaat om voorzichtige schattingen. Op basis van 15 facturen schatten we dat het aandeel van een 18- à 64-jarige varieert tussen 2,5 % en 13 % en gemiddeld 5,5 % bedraagt (mediaan: 5,8 %). Bij de +65-jarige ligt het persoonlijk aandeel met gemiddeld 3,5 % nog wat lager (16 facturen waarbij het remgeld varieert tussen 1,5 % en 7 %, mediaan: 3 %). Uitgedrukt in Bef 1995, gaat het bijgevolg om 8.250 Bef voor de actieven en 10.500 Bef voor de +65-jarigen.

### Intramurale behandelingskosten pneumokokkenmeningitis:

Om de intramurale behandelingskosten voor pneumokokkenmeningitis te bepalen werden eveneens op twee manieren gegevens verzameld. Gezien het minder frequent voorkomen van meningitis is het aantal facturen veel beperkter. De MBDS-dataset bevat gegevens voor 21 gevallen (12 uit algemene en 9 uit universitaire ziekenhuizen) en via de drie ziekenhuizen werden 4 gevallen geselecteerd.

In volgende tabel geven we de gegevens voor de MBDS-dataset.

**Tabel 4. Hospitalisatie t.g.v. pneumokokkenmeningitis: aantal ligdagen en medische kosten op basis van 21 patiënten geselecteerd uit MBDS, 1994 met als primaire diagnose pneumokokkenmeningitis (prijzen in Bef 1995)**

	<i>gemiddelde</i>	<i>mediaan</i>	<i>P10</i>	<i>P90</i>
aantal gefactureerde ligdagen	16,14	14	5	26
totaal der kosten (excl. verblijfskosten)	123.158	96.466	32.887	268.540
honoraria	66.472	62.468	23.760	127.579
klinische biologie	21.082	16.066	4.363	43.887
radiologie	11.312	11.226	982	20.849
geneesmiddelen	50.404	27.057	6.292	132.159
antibiotica	32.693	12.912	4.559	99.777
andere	6.283	nb.	nb.	nb.

nb. = niet beschikbaar

De gemiddelde ligduur bedraagt 16 dagen, wat neerkomt op ongeveer 160.000 Bef. Opnieuw maakt de verblijfskost het gros uit van de totale kost die kan geschat worden op 280.000 Bef. Binnen de geneesmiddelen bedraagt het aandeel van de antibiotica bijna twee derden. Dit is hoger dan bij een pneumokokkenpneumonie en heeft te maken met andere en duurdere produkten die dienen te worden voorgeschreven bij meningitis: penicillineG (hoge dosis) of ampicilline plus cefotaxime of ceftriaxone (Sanford, 1994: 10)

De facturatiegegevens voor meningitis afkomstig uit de 3 ziekenhuizen betreffen slechts 4 patiënten waarvan twee ouderen en twee kinderen. De kosten lopen echter heel sterk uiteen en variëren van ruim 100.000 tot meer dan anderhalf miljoen Bef. Op basis van dergelijke verdeling is het onbetrouwbaar om hieruit concrete kostencijfers te lichten of een onderscheid te maken naargelang de leeftijdsgroepen.

Naar analogie met de intramurale behandelingskosten van een pneumokokkenpneumonie nemen we aan dat de actieven 5,5 % van de totale factuur of 15.400 Bef zelf betalen, terwijl de +65-jarigen 3,5 % of 9.800 Bef bijdragen.

Andere medische kosten bij een behandeling:

In een economische evaluatie moet idealiter rekening gehouden worden met de toenemende resistentie tegenover antibiotica. Antibioticaresistentie dient immers beschouwd te worden als een

belangrijke externaliteit waarvan het effect niet rechtstreeks en vaak pas in de toekomst zichtbaar is, maar ongetwijfeld gepaard gaat met een bijkomende kost. Coast (1996) stelt echter vast dat de antibioticaresistentie tot op vandaag niet wordt opgenomen in de praktijk van de economische evaluatie, niet in het minst omdat ze moeilijk kan worden gemeten. Ook wij zullen deze kost niet opnemen in de analyse.

Voorts kan een pneumokokkeninfectie gepaard gaan met sequelen. Dit geldt in het bijzonder voor otitis media en meningitis, die voornamelijk kunnen leiden tot gehoorvermindering. Het bepalen van de kosten van deze sequelen is echter niet eenvoudig. In geen enkele economische evaluatie van het pneumokokkenvaccin worden de kosten van sequelen opgenomen, die ook in onze studie niet aan bod zullen komen.

### *Kostprijs van vaccinatie*

De publieksprijs van het pneumokokkenvaccin bedraagt in België 723 Bef (Bef 1996). In tegenstelling tot bijvoorbeeld het griepvaccin is er tot op heden niet voorzien in enige terugbetaling van het pneumokokkenvaccin. Daardoor valt het volledige bedrag ten laste van de patiënt.

De kostprijs van een consultatie bij een geaccrediteerde huisarts bedraagt 580 Bef (cfr. terugbetalingsbarema's ZIV, 1/11/95). Indien iedereen een extra-bezoek brengt aan zijn of haar huisarts om het vaccin te ontvangen, bekomt men aldus een bedrag van 1.303 Bef voor de toediening van het vaccin. Dit beschouwen we als een maximaal bedrag, gezien vaccinatie wellicht niet steeds gepaard gaat met een bijkomend bezoek en kan gebeuren tijdens een gewone routineconsultatie. In dit geval vormt enkel de kostprijs van het vaccin de additionele kost. In het basisgeval nemen we - net zoals Baltussen (1996) - aan dat in de helft van de gevallen een bijkomend bezoek gebracht wordt aan de huisarts. De gemiddelde kostprijs bedraagt hierdoor 1.013 Bef. Van dit bedrag betaalt een actieve 806 Bef en een +65-jarige gemiddeld 779 Bef.

Zoals reeds eerder gesteld, zijn de nevenwerkingen van het pneumokokkenvaccin minimaal en beperkt tot een aantal lokale reacties en verschijnselen die geen behandeling vergen. In de andere evaluatiestudies van het pneumokokkenvaccin wordt meestal rekening gehouden met het feit dat 1 tot 5 % van de gevaccineerden de huisarts consulteert wegens nevenwerkingen van het vaccin. In het basisgeval nemen we aan dat 1 % van de gevaccineerden een bijkomende kost dient te dragen van 580 Bef voor een extra-bezoek aan de arts.

Tot slot merken we op dat - in vergelijking met andere landen - de prijs van het vaccin in België eerder hoog ligt. In de sensitiviteitsanalyse nemen we als onder- en bovengrenswaarde voor de vaccinprijs respectievelijk 450 Bef en 1.000 Bef.

### ***§ 3. BESPREKING ECONOMISCHE EVALUATIESTUDIES***

---

Vooraleer de analyse uit te voeren op basis van de hogervermelde medische en economische data, bespreken we een aantal belangrijke principes van een economische evaluatie en gaan we dieper in op reeds uitgevoerde economische evaluatiestudies van het pneumokokkenvaccin.

#### ***Enkele principes van economische evaluatiestudies***

Een economische evaluatie van medische interventies is een hulpmiddel bij de beleidsplanning en de allocatie van middelen. In dergelijke evaluatie worden immers de gevolgen van een interventie geïdentificeerd, geschat en gewaardeerd in termen van kosten en opbrengsten. Ze stelt de beslisser in staat een meer rationele keuze te maken en te oordelen of een interventie vanuit medisch en economisch standpunt de moeite waarde is (Ament, 1993: 310).

Enkel indien er een vergelijking gebeurt tussen twee of meer alternatieven (waarbij één van de alternatieven 'niets doen' kan zijn) en indien zowel de kosten als opbrengsten worden vergeleken, is sprake van een volledige economische evaluatie. Daarbij is het van belang dat er een 'incrementele' analyse gebeurt; dit is een analyse waarbij wordt gemeten wat de additionele kosten en opbrengsten zijn van een alternatief ten opzichte van een ander alternatief.

Een economische evaluatie kan vanuit verschillende perspectieven gebeuren: de patiënt, de ziekteverzekering, de overheid, de zorgverstrekker of de maatschappij. Het preciese standpunt van waaruit de evaluatie gebeurt, moet steeds verduidelijkt worden. Het standpunt van de maatschappij wordt beschouwd als het meest brede uitgangspunt omdat alle maatschappelijke kosten en opbrengsten in rekening worden gebracht (Drummond et al., 1987).

De kosten van een interventie zijn de gebruikte middelen. Vanuit maatschappelijk perspectief zijn diverse kosten relevant, waarbij een onderscheid wordt gemaakt tussen directe en indirecte kosten (cfr. tabel 5). De directe kosten omvatten enerzijds kosten die gemaakt worden binnen de gezondheidszorg en rechtstreeks samenhangen met de interventie en anderzijds kosten voor de patiënt en de familie veroorzaakt door de interventie (bvb. verplaatsingskosten, tijdsinzet voor verzorging en hulp door de familie). Indirecte kosten binnen de gezondheidszorg zijn de medische kosten die (zullen) gemaakt worden in de levensjaren die worden gewonnen door de interventie, en het productiviteitsverlies buiten de gezondheidszorg (Ament, 1993: 323).

**Tabel 5. Relevante kosten in een economische evaluatiestudie**

	<i>Directe kosten</i>	<i>Indirecte kosten</i>
<i>Binnen de gezondheidszorg</i>	Kosten van de medische interventie	Medische kosten in gewonnen levensjaren
<i>Buiten de gezondheidszorg</i>	Reis- en wachttijden, vrijwilligershulp familie, ...	Productiviteitsverlies

Bron: O.b.v. Ament en Rutten, 1993: 323

Evaluatiestudies omvatten vaak niet alle kosten; voornamelijk de indirecte kosten worden niet steeds berekend. Het is bijvoorbeeld niet eenvoudig om de indirecte medische kosten in de gewonnen levensjaren te berekenen en het is bovendien betwistbaar om dit te beschouwen als een kost van de interventie.

Theoretisch moeten de ingezette middelen gewaardeerd worden tegen hun opportunitetswaarde; dit is de waarde van de ingezette middelen in het beste alternatief. De marktprijs wordt vaak gebruikt als benadering van de opportunitetswaarde, maar kan hiervan afwijken in geval van marktimperfections. Het zijn verder de marginale kosten - en niet de gemiddelde kosten - die moeten opgenomen worden.

De opbrengst van een interventie is de gezondheidswinst die gerealiseerd wordt. De manier waarop de opbrengsten of effecten worden gemeten, bepaalt het type van economische evaluatie. De belangrijkste types zijn: kosten-effectiviteitsanalyse, kosten-batenanalyse en kosten-tiliteitsanalyse (Drummond et al., 1987). Bij een kosten-effectiviteitsanalyse (KEA) worden de opbrengsten gewaardeerd in termen van gezondheidseffecten of klinische eindpunten voor de patiënt (bvb. aantal gewonnen levensjaren, vermeden ziektes, ...). Bij een kosten-tiliteitsanalyse (KUA) krijgen deze gezondheidseffecten ook een meer kwalitatieve waardering (bvb. aantal Qaly's: Quality Adjusted Life Years of aantal levensjaren gecorrigeerd voor de kwaliteit van het leven). Een kosten-batenanalyse (KBA) drukt de effecten of opbrengsten uit in geld of monetaire termen. Dergelijke KBA laat toe de nettokosten of netto-baten van een interventie te berekenen, maar is controversieel omwille van de monetaire appreciatie van de gezondheidseffecten. Het onderscheid dat bij een monetaire waardering gemaakt wordt tussen bijvoorbeeld actieven en niet-actieven, mannen en vrouwen, ... maakt dat de KBA minder aanvaard wordt. De KEA is veruit de meest frequent gebruikte vorm van analyse.

Voor toekomstige kosten en opbrengsten kan rekening worden gehouden met de tijdsvoordeur van individuen door een verdiscontering toe te passen, zodat de toekomstige kosten én opbrengsten lager worden gewaardeerd dan de huidige. Vaak wordt daarbij een discontovoet van 5 % gehanteerd (Sloan, 1995).

In een economische evaluatiestudie bestaat heel wat onzekerheid omtrent bepaalde parameters, veronderstellingen en waarden door een tekort aan essentiële informatie. Deze onzekerheid noopt tot het uitvoeren van een sensitiviteits- of gevoeligheidsanalyse. Daarbij

gaat men na hoe het resultaat verandert bij wijziging van één of meer parameters of onderzoekt men met andere woorden de robuustheid van de conclusies (Ament en Rutten, 1993).

### *Bespreking economische evaluatiestudies*

Met betrekking tot het pneumokokkenvaccin werden 6 kosten-effectiviteits- en kosten-baten-analyses opgespoord, die uitgevoerd werden sinds 1975. Gezien het 23-valent vaccin pas in 1983 op de markt werd gebracht, betreft een aantal analyses nog het 14-valent vaccin. Drie van deze studies deden de analyse enkel voor oudere personen (Gable, 1990, Sisk, 1986 en Baltussen, 1996), terwijl de andere dit doen voor verschillende leeftijdsgroepen.

Er worden steeds twee alternatieven vergeleken (geen vaccinatie of curatieve antibioticabehandeling tegenover preventieve vaccinatie). Een aantal studies vergelijken echter wel verschillende vaccinatiestrategieën, zoals partiële vaccinatie of vaccinatie van hoge-risicogroepen (Patrick, 1981, Ament, 1986 en Baltussen, 1996). Opvallend is dat alle studies in hun analyse enkel rekening houden met de meest voorkomende vorm van pneumokokkeninfectie, namelijk pneumokokkenpneumonie.

De kosten omvatten gewoonlijk de directe medische kosten. Dit houdt in eerste instantie de vaccinatielasten in die bestaan uit de kost van het vaccin en de toediening ervan en de kost van de behandeling van nevenwerkingen. Deze vaccinatielasten worden daarna verminderd met de baten of behandelingskosten die precies worden vermeden of bespaard door vaccinatie. In één studie worden echter ook de medische kosten in de gewonnen levensjaren of de zogenaamde indirecte medische kosten opgenomen en bijgeteld in de vaccinatiestrategie (Willems, 1980). Zoals eerder gesteld, is dit vrij ongebruikelijk en betwistbaar. Bovendien is het niet eenvoudig om deze indirecte medische kosten te berekenen. Een andere vorm van indirecte kosten bestaat uit het geleden productiviteitsverlies gedurende de ziekteperiode. Slechts in één studie wordt hiermee rekening gehouden in de sensitiviteitsanalyse (Patrick, 1981).

Heel wat studies berekenen een baten-kosten ratio of de bijhorende netto-kost (kosten minus baten) per gevaccineerde (Gable, 1990, Patrick, 1981, Ament, 1986). In deze studies worden de effecten dus niet in termen van gezondheidswinst - zoals het aantal vermeden overlijdens of het aantal gewonnen levensjaren - uitgedrukt. Drie andere studies daarentegen drukken de additionele gezondheidseffecten ofwel uit in gewonnen levensjaren (Baltussen, 1996), ofwel in gewonnen gezonde levensjaren of Qaly's (Willems, 1980 en Sisk, 1986).

Gezien het pneumokokkenvaccin gedurende meerdere jaren bescherming biedt, treden een aantal kosten en effecten niet meteen op, maar pas in de toekomst. Voor deze toekomstige kosten en opbrengsten kan rekening worden gehouden met de tijdsvoordeur van individuen door een

verdiscontering toe te passen, zodat de toekomstige kosten én opbrengsten lager worden gewaardeerd dan de huidige. Verdiscontering gebeurt in vier studies, waarbij een discontovoet van 5 % of 6 % wordt gehanteerd (Patrick, 1981, Willems, 1980, Sisk, 1986 en Baltussen, 1996).

Ondanks de onzekerheid omtrent bepaalde parameters, veronderstellingen en waarden, stellen we vast dat één studie geen enkele vorm van sensitiviteitsanalyse toepast (Gable, 1990).

Geen enkele studie houdt rekening met het eventueel ontstaan van groepsimmunitet (herd immunity). Met betrekking tot het pneumokokkenvaccin kan dit vrij belangrijk zijn, maar zou deze pas optreden in een situatie waarbij 80 % of meer van de populatie gevaccineerd is.

De resultaten van deze economische evaluatiestudies lopen uiteen en een vergelijking is niet eenvoudig gezien de assumpties en het perspectief van analyse grondig verschillen. Toch is er een - logische - rode draad: het toedienen van het pneumokokkenvaccin wordt vanuit economisch oogpunt gunstiger naarmate men ouder wordt en meer risico's loopt.

Gable (1990) vindt zelfs een aanzienlijke besparing van 141 dollar (\$ 1987) per gevaccineerde vanaf de leeftijd van 50 jaar. De auteurs drukken het resultaat eveneens uit in een baten-kosten ratio en besluiten dat er per geïnvesteerde frank een return is van 3,6 frank. Dit besluiten ze op basis van een retrospectieve cohortstudie in de VS waarbij verzekeringsgegevens van 762 gevaccineerde en 1161 niet-gevaccineerde patiënten werden geanalyseerd. Op deze manier registreerden ze een daling van het aantal pneumonieën van 72 per 1000 naar 22 per 1000 of een reductie met 69 %. Dit is een ongewoon hoge en weinig waarschijnlijke incidentie. Bovendien beschouwen ze alle medische kosten in de 'pneumonie-episode' die wordt gelijkgesteld met een periode van liefst 28 dagen na de pneumoniediagnose. Voorts houden de auteurs geen rekening met een beschermingsduur over verscheidene jaren en voeren ze geen sensitiviteitsanalyse uit.

Baltussen (1996) illustreert voor de +55-jarigen een duidelijk verband tussen de beschouwde leeftijdsgroep en de kosten-effectiviteitsratio waarbij de kost daalt naarmate de leeftijd stijgt en er zelfs een kostenbesparing optreedt voor de 85-plussers. Ook voor de risico-patiënten vanaf 55 jaar vinden de auteurs een besparing. Voor de globale groep van 55-plussers dient echter ongeveer 7000 gulden geïnvesteerd te worden om een levensjaar te winnen. Voorts voeren de auteurs een uitgebreide ééndimensionele sensitiviteitsanalyse uit, waaruit blijkt dat volgende variabelen de belangrijkste effecten ressorteren: effectiviteit van het vaccin, beschermingsduur van het vaccin, toedieningskost van het vaccin, hospitalisatiegraad en de gehanteerde discontovoet. In een meerdimensionele analyse gaan ze voor de groep van 65 à 69-jarigen op exemplarisch wijze de gezamenlijke invloed van de voornaamste variabelen na. Baltussen besluit dat pneumokokkenvaccinatie vanuit economisch oogpunt aantrekkelijk is vanaf 65 jaar, zeker indien men behoort tot een risicogroep. Enerzijds merken de auteurs op dat ze 'conservatieve' schattingen hanteren, maar anderzijds wijzen ze erop dat de kosten-effectiviteitsratio minder gunstig zou zijn indien de levensjaren gewogen zouden worden volgens de kwaliteit van leven en dus Qaly's zouden worden gehanteerd.



Dit laatste gebeurt in de studie van Willems (1980). Ook hier wordt een duidelijk negatief verband vastgesteld tussen de leeftijdsgroep en de kosten-effectiviteitsratio, en dit niet alleen voor ouderen, maar voor alle volwassenen. De auteurs drukten de additionele gezondheidseffecten uit in Qaly's en nemen tevens de indirecte en verdisconteerde medische kosten in de gewonnen levensjaren op. Ze vonden over alle leeftijden heen een kost van 4.800 dollar (\$ 1978) per Qaly. Bij +65-jarigen echter bedraagt de kost voor het bereiken van een Qaly slechts 1.000 dollar, terwijl bij 45- à 64-jarigen en 25- à 44-jarigen respectievelijk 5.700 dollar en 22.900 dollar dient te worden neergelegd per gewonnen gezond levensjaar. De auteurs nemen in hun analyse aan dat de incidentie 2,2 per 1.000 bedraagt, het vaccin 60 % effectief is en een bescherming biedt gedurende 8 jaren.

Uit de sensitiviteitsanalyse blijkt dat een aantal variabelen een belangrijk effect ressorteren. Het gaat voornamelijk om de aangenomen duur van de immuniteit en de vaccinkost. Daarnaast zijn ook de effectiviteit en incidentie van pneumokokkenpneumonieën van belang.

Sisk (1986) heeft de studie van Willems (1980) herzien in het licht van de introductie van het 23-valent vaccin en illustreerde het belang van de assumpties door onder meer nieuwe gegevens te gebruiken voor de incidentie en effectiviteit. In tegenstelling tot Willems hebben de auteurs de indirecte medische kosten uitgesloten (al werden ze wel in de sensitiviteitsanalyse opgenomen) en hebben ze de analyse enkel uitgevoerd voor +65-jarigen. De voornaamste aanpassing ten opzichte van de analyse van Willems (1980) betreft de beschermingsduur die verondersteld wordt slechts 3 jaar te bedragen. Het resultaat is hierdoor veel minder gunstig: om één Qaly te bereiken dient bij +65-jarigen 6.154 dollar (\$ 1983) te worden geïnvesteerd. Indien de medische kosten worden ingesloten gaat het zelfs om 8.345 dollar per Qaly. Slechts wanneer de immuniteit 8 jaar zou bedragen, nadert men het break-even punt en bij een lagere vaccinatiemarkt - bijvoorbeeld door toediening van het vaccin via een publiek programma - treden besparingen op bij +65-jarigen.

Tot slot zijn er nog twee economische evaluatiestudies waarin overwogen wordt om enkel hoge-risicogroepen te vaccineren (de zogenaamde partiële vaccinatie). Ament (1986) besluit - op basis van vage berekeningen en schattingen - dat het hoe dan ook financieel niet aantrekkelijk is om over te gaan tot vaccinatie. Totale vaccinatie heeft volgens de auteurs geen enkele zin, terwijl vaccinatie van hoge-risicopersonen eveneens duurder is dan niet vaccineren. Uitgedrukt per Qaly moet voor de gehele bevolking 133.000 gulden (f 1986) worden geïnvesteerd om een Qaly te bereiken en bij de hoge-risicopersonen de helft (67.000 f per Qaly). Dit resultaat wordt bevestigd in de sensitiviteitsanalyse waarin de invloedrijkste parameters blijken te zijn: ziektekost, vaccinatiemarkt en incidentie. Bij deze studie dienen we op te merken dat de veronderstelde incidentie van pneumokokkenpneumonie overigens vrij laag ligt met 19 per 100.000 en een dubbel risico voor +50-jarigen. Er wordt geen verdiscontering toegepast, maar de vaccinatiemarkt wordt wel gespreid over 4 jaar of de veronderstelde beschermingsduur.

Voorts stellen de auteurs op basis van globale berekeningen (die ze niet vermelden) dat - zelfs indien rekening zou worden gehouden met de kosten ten gevolge van werkverzuim - de conclusies niet wijzigen.

Dit laatste contrasteert met de bevindingen van Patrick (1981) die een kosten-batenanalyse uitvoerde van het 14-valent vaccin bij +18-jarigen. Bij hoge-risicogroepen wordt vaccinatie volgens de auteurs immers kosten-besparend indien rekening wordt gehouden met het productiviteitsverlies (baten-kosten ratio van 2,32) en nadert men het break-even punt bij alle volwassenen (ratio van 0,77). Indien men zich beperkt tot de directe medische kosten, levert dit een baten-kosten ratio van 0,13 voor alle volwassenen en 0,34 voor hoge-risico groepen op.

In volgend overzicht illustreren we de uiteenlopende assumpties in de verschillende studies door exemplarisch de uitgangswaarden voor de incidentie en de vaccinprijs (in Bef 1995) weer te geven. De laatste kolom bevat het uiteindelijke resultaat, eveneens gestandaardiseerd naar eenzelfde basisjaar<sup>12</sup> (enkel medische kosten).

**Tabel 6. Vergelijking kosten-effectiviteitsstudies m.b.t. een aantal assumpties en resultaten**

	<i>Perspectief van analyse</i>	<i>Incidentie per 100.000</i>	<i>Vaccinprijs (in Bef 1995)</i>	<i>Resultaat (in Bef 1995)</i>
Willems, 1980	maatschappij	220	296 Bef	kost van 290.000 Bef/Qaly (*)
Patrick, 1981	verzekeraar	230	463 Bef	baten-kosten ratio van 0.13
Ament, 1986	verzekeraar	19	528 Bef	kost van 3.100.000 Bef/Qaly
Sisk, 1986	maatschappij	147 (+65-j)	337 Bef	kost van 468.000 Bef/Qaly
Gable, 1990	verzekeraar	7.200 (+50-j)	422 Bef	besparing van 6.611 Bef/gevacc
Baltussen, 1996	maatschappij	137 (55 à 59-j) à 929 (+85-j)	490 Bef	kost van 126.000 Bef/levensjaar voor alle +55-j

(\*) inclusief indirecte medische kosten in gewonnen levensjaren

Tot slot wijzen we erop dat het bij een allocatie van middelen van belang is om diverse medische interventies te vergelijken. Tengs (1995) ondernam recentelijk een verdienstelijke poging om op basis van informatie uit economische analyses de kosten-effectiviteitsratio van ruim 500 levensreddende interventies in de VS te standaardiseren om zodoende enige vergelijking mogelijk te maken. In dit overzicht wordt ook pneumonievaccinatie opgenomen en vergeleken tussen verschillende leeftijdsgroepen. Daaruit komt een duidelijke samenhang naar voren tussen de kosten-effectiviteitsratio en de beschouwde leeftijdsgroep. De ratio blijkt het meest kosten-effectief te zijn bij +65-jarigen waar een gewonnen levensjaar bereikt wordt tegen een kost van 1.800 à 2.200 dollar (dollars 1993). Voor kinderen tussen 2 en 4 jaar is het resultaat veel minder gunstig en kost een gewonnen levensjaar 160.000 à 170.000 dollar. In vergelijking met andere interventies ligt de ratio voor pneumonievaccinatie van +45-jarigen en hoge-risico groepen onder de mediaan.

Fedson (1994a) vergelijkt verschillende preventieve interventies voor oudere personen en stelt vast dat pneumokokkenvaccinatie één van de drie kostenbesparende interventies bij +65-jarigen is.

#### ***§ 4. KOSTEN-EFFECTIVITEITSANALYSE VOOR BELGIË***

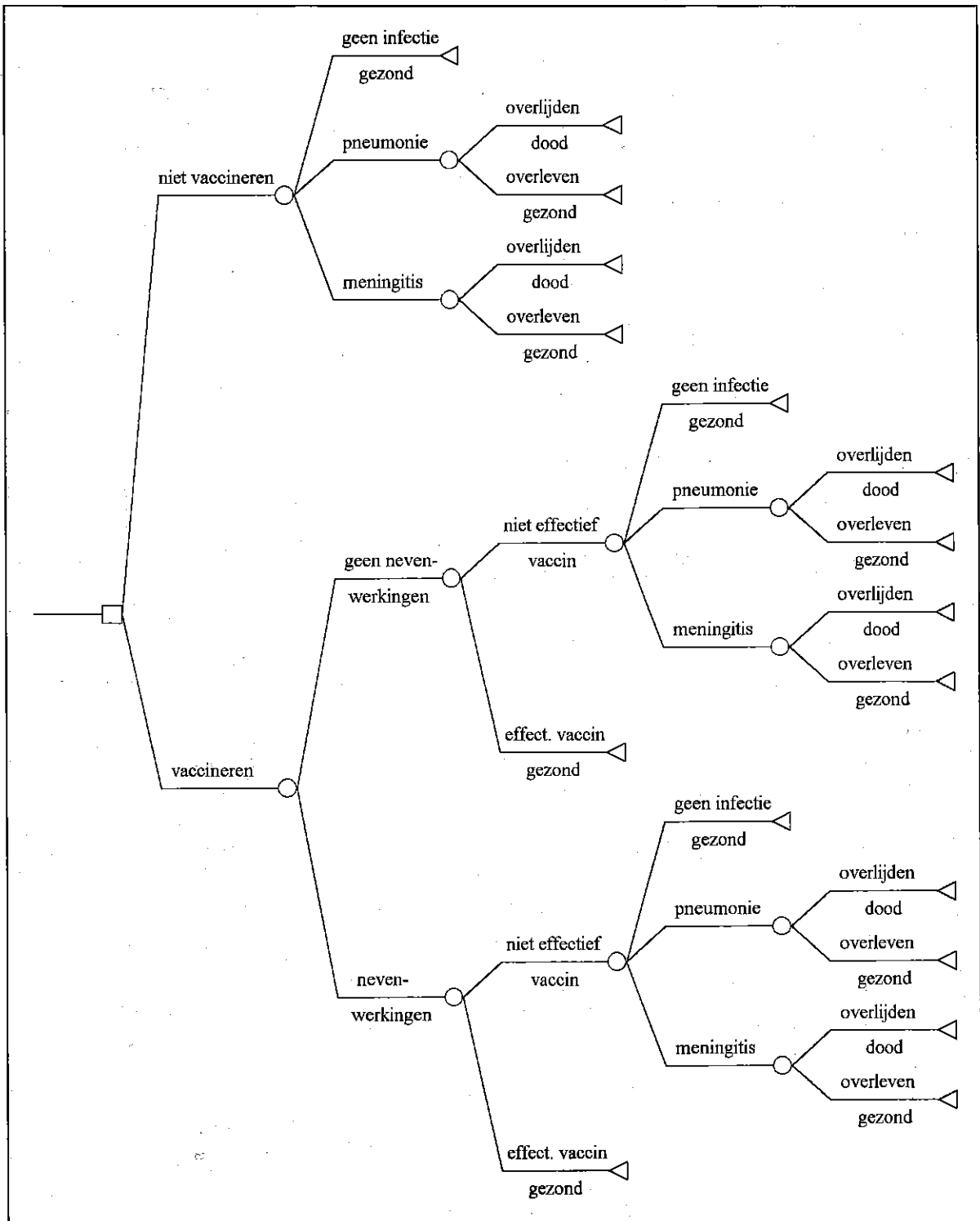
---

We opteren voor een kosten-effectiviteitsstudie waarbij twee alternatieven (vaccineren en niet-vaccineren) worden vergeleken op het vlak van medische kosten enerzijds en gezondheidseffecten anderzijds. De analyse gebeurt op incrementele wijze; dit betekent dat de additionele medische kosten en opbrengsten van vaccinatie worden berekend in vergelijking met het alternatief 'niets doen'. In eerste instantie maken we geen onderscheid tussen de verschillende betrokken actoren (individu, verzekeringsinstelling en overheid), maar voeren we de analyse uit vanuit globaal-maatschappelijk perspectief en trachten aldus alle maatschappelijke kosten en opbrengsten zoveel mogelijk in rekening te brengen, onafgezien van wie de kosten draagt en opbrengsten geniet.

#### ***Beslissingsboom***

Om de vergelijking tussen vaccineren en niet vaccineren duidelijk te structureren, maken we gebruik van een beslissingsboom (figuur 1). In deze boom wordt het verloop van een gevaccineerd versus een niet-gevaccineerd individu weergegeven. Op basis van de kansen in de kansknooppunten, en de kosten en gezondheidseffecten die verbonden zijn met elke tak van de boom, kunnen we vervolgens de uiteindelijke gezondheidseffecten en kosten voor beide alternatieven berekenen en vergelijken. Er zijn verschillende kansknooppunten waarvan de waarden onzeker zijn en die we zullen laten variëren in een sensitiviteitsanalyse.

**Figuur 1. Beslissingsboom**



In de paragrafen 1 en 2 werden incidentie- en kostengegevens beschreven. In tabel 7 vatten we de gekozen uitgangswaarden nogmaals samen.

We merken voorts op dat we - overeenkomstig andere evaluatiestudies - de ambulante kosten van een pneumokokkenpneumonie niet opnemen in het basisgeval, maar de impact ervan afzonderlijk zullen bekijken in de sensitiviteitsanalyse.

**Tabel 7. Basiswaarden kosten-effectiviteitsanalyse voor de actieven en de 65-plussers**

<i>Variabelen</i>	<i>actieve bevolking</i>	<i>+65-jarigen</i>
Incidentie van pneumokokkenpneumonie	0,7/1000	5,3/1000
Incidentie van pneumokokkenmeningitis	0,7/100.000	1,3/100.000
Kans op mortaliteit na pneumokokkenpneumonie	5 %	10 %
Kans op mortaliteit na pneumokokkenmeningitis	20 %	30 %
Kans op hospitalisatie bij pneumokokkenpneumonie	10 %	30 %
Intramurale kosten pneumokokkenpneumonie	150.000 Bef	300.000 Bef
Medische kosten pneumokokkenmeningitis	280.000 Bef	280.000 Bef
Vaccinprijs	723 Bef	723 Bef
Kans op nevenwerkingen	1 %	1 %
Kosten van nevenwerkingen bij vaccinatie	580 Bef	580 Bef
Effectiviteit vaccinatie	60 %	55 %
Beschermingsduur van het vaccin	5 jaar	5 jaar
Verdisconteringsvoet	5 %	5 %

### *Bepaling van de kosten-effectiviteitsratio*

In de onderstaande analyse worden de gezondheidseffecten uitgedrukt in het aantal gewonnen levensjaren. Om dit te berekenen werd een leeftijdsrepresentatieve cohorte van 100.000 gevaccineerden en een cohorte van 100.000 niet-gevaccineerden beschouwd en gevolgd gedurende de aangenomen beschermingsduur van het vaccin. Op basis van leeftijdsspecifieke cijfers over de sterftkans (NIS-statistieken van 1994), werd voor beide cohortes en voor elk jaar uit de beschouwde periode het aantal sterfgevallen berekend. Deze sterfgevallen werden vervolgens - op basis van de gemiddelde levensverwachting - telkens omgezet in het aantal verloren levensjaren per cohorte en per jaar. Het verschil tussen de verloren levensjaren van beide cohortes levert uiteindelijk het aantal gewonnen levensjaren op.

Daarnaast vergelijken we ook de directe medische kosten tussen een niet-gevaccineerd en een gevaccineerd individu.

In het basisgeval worden zowel de toekomstige kosten als effecten verdisconteerd tegen een discontovoet van 5 %. We gaan er immers van uit dat de behandelingskosten die nu dienen te worden gedragen zwaarder wegen dan dezelfde kosten die zich binnen 5 jaar zouden voordoen. Dezelfde tijdsvoorkeur geldt voor de effecten zoals het aantal geredde levensjaren: liever nu, dan binnen 5 jaar. Gezien de vaccinatiekosten meteen dienen te worden betaald, worden deze niet verdisconteerd.

Op basis van bovenstaande uitgangswaarden (tabel 7) bekomen we aldus de additionele kosten en het aantal geredde levensjaren door vaccinatie. In de kosten-effectiviteitsratio wordt de additionele kost voorts uitgedrukt per gered levensjaar.

### ***Resultaten basisgeval***

In onderstaande tabel vermelden we voor de actieve bevolking de medische kosten en het aantal verloren levensjaren voor beide alternatieven (vaccinatie tegenover niet-vaccinatie) in het basisgeval. Het verschil tussen de twee opties geeft de additionele kost en het additionele gezondheidseffect van vaccinatie. De gegevens worden telkens uitgedrukt per gevaccineerde.

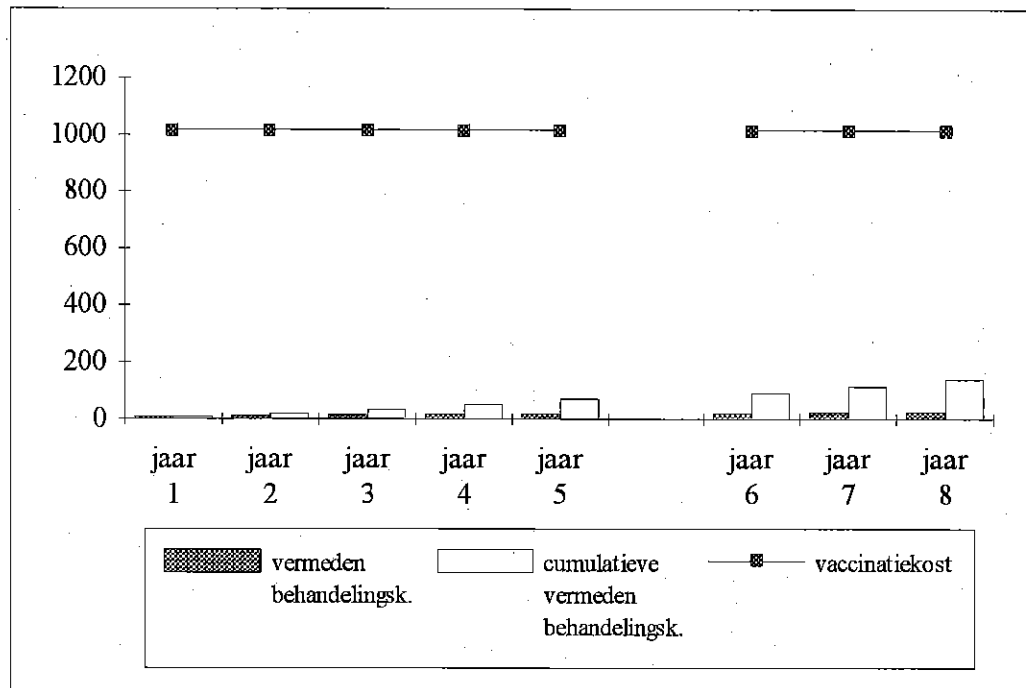
**Tabel 8. Basisresultaten actieve bevolking (per gevaccineerde)**

	<i>Aantal verloren levensjaren</i>	<i>Medische kosten (in Bef 1995)</i>
Vaccinatie (1)	0,23187	1.071 Bef
Geen vaccinatie (2)	0,23396	122 Bef
Additionele [(1)-(2)]	-0,00209	949 Bef

Indien een individu gevaccineerd wordt dan houdt dit een kost in van ongeveer 1.070 Bef, waarvan 95 % te maken heeft met de vaccinkost, de toediening ervan en de behandeling van neveneffecten. Indien men daarentegen beslist het individu niet te vaccineren dan is de verwachte kost veel lager (ongeveer 120 Bef). Vaccineren geeft dus aanleiding tot een additionele medische kost van 950 Bef per individu. Indien men beslist om over te gaan tot vaccinatie, verlaagt echter de kans op overlijden ten gevolge van een pneumokokkenpneumonie of -meningitis en gaan aldus minder levensjaren verloren. Ten opzichte van het niet vaccineren wordt met name een gezondheidswinst geboekt van 0,002 levensjaren (of 18 uren) per gevaccineerde. Anders uitgedrukt: per 480 gevaccineerden wordt 1 levensjaar gewonnen. Per gered levensjaar bij de actieve bevolking dient aldus ruim 450.000 Bef geïnvesteerd te worden.

Volgende figuur illustreert duidelijk dat - zelfs in de veronderstelling dat het vaccin 8 jaar bescherming biedt - op geen enkel ogenblik de geïnvesteerde vaccinatielast (per gevaccineerde) wordt teruggewonnen door het vermijden van behandelingskosten. Na acht jaar wordt bij de actieven minder dan 14 % van de vaccinatielast gecupereerd.

**Figuur 2. Vaccinatiekost en vermeden behandelingskost bij de actieven: evolutie tot 8 jaar na vaccinatie (in Bef 1995 en per gevaccineerde)**



De basisresultaten voor de groep van +65-jarigen vindt men terug in volgende tabel.

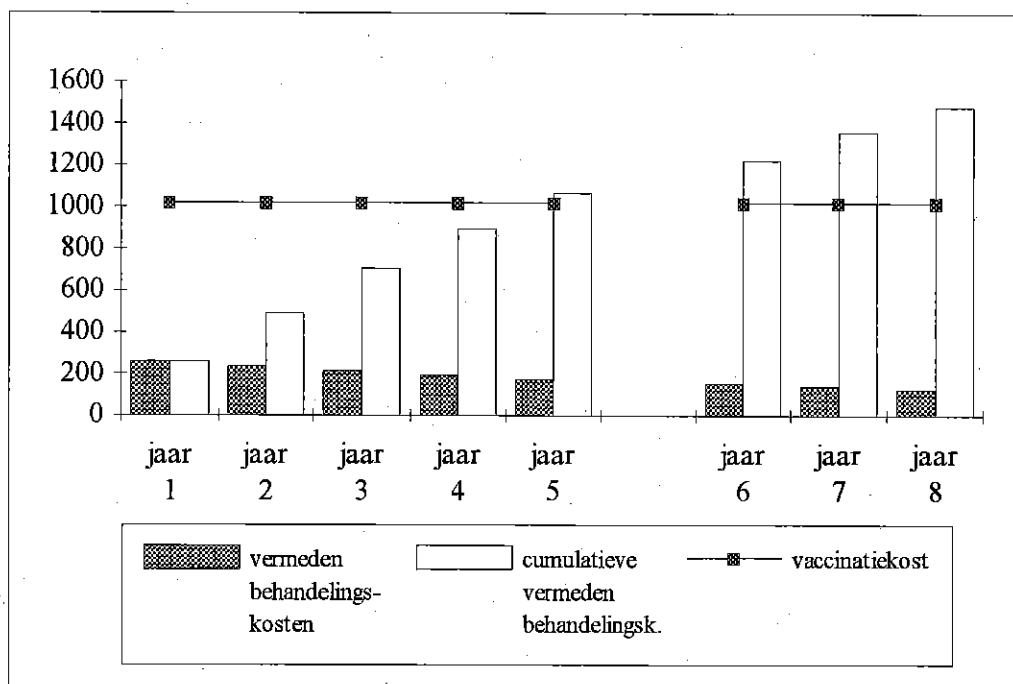
**Tabel 9. Basisresultaten +65-jarigen (per gevaccineerde)**

	<i>Aantal verloren levensjaren</i>	<i>Medische kosten (in Bef 1995)</i>
Vaccinatie (1)	1,38806	1.893 Bef
Geen vaccinatie (2)	1,39730	1.941 Bef
Additionele [(1)-(2)]	-0,00924	-48 Bef

Meteen is duidelijk dat de resultaten grondig verschillen van deze bij de beroepsactieve bevolking. Vaccinatie levert immers een geringe netto-besparing op van 48 Bef per gevaccineerde, en een aanzienlijke winst in het aantal geredde levensjaren (ongeveer 1 levensjaar per 100 gevaccineerden). Uitgedrukt per gered levensjaar gaat het om een netto-besparing van ongeveer 5.000 Bef.

Uit volgende figuur blijkt dat de besparing tot stand komt in de loop van het vijfde jaar. Gedurende dat jaar overstijgen de gecumuleerde vermeden behandelingskosten de initieel geïnvesteerde vaccinatiekosten. Bij een kortere beschermingsduur van het vaccin (bvb. 4 jaar) zal vaccineren niet langer kostenbesparend zijn.

**Figuur 3. Vaccinatiekost en vermeden behandelingskost bij de 65-plussers: evolutie tot 8 jaar na vaccinatie (in Bef 1995 en per gevaccineerde)**



### Persoonlijke bijdrage van de gevaccineerde en aandeel van de overheid

Bij de beschrijving van de behandelings- en vaccinatiekosten maakten we telkens een onderscheid tussen de bijdrage van de patiënt (in de vorm van remgelden) en het aandeel van de overheid (RIZIV en Ministerie van Volksgezondheid). Dit stelt ons in staat na te gaan of de additionele kost dan wel de gerealiseerde besparing gelijkmatig verdeeld is over de betrokkenen.

De resultaten hiervan zijn samengebracht in de tabellen 10 en 11.

**Tabel 10. Aandeel patiënt en overheid, beroepsactieven (in Bef, per gevaccineerde)**

	<i>Vaccinatiekost</i>	<i>Vermeden medische kosten</i>	<i>Totale netto-kost</i>
Patiënt	807	-3	804
Overheid	212	-67	145
Totaal	1.019	-70	949



**Tabel 11. Aandeel patiënt en overheid, +65-jarigen (in Bef, per gevaccineerde)**

	<i>Vaccinatiekost</i>	<i>Vermeden medische kosten</i>	<i>Totale netto-kost</i>
Patiënt	780	-37	742
Overheid	239	-1.030	-790
Totaal	1.019	-1.067	-48

Deze tabellen maken duidelijk dat - rekening houdende met de huidige terugbetalingstarieven - de additionele kost van vaccinatie absoluut niet gelijkmatig verdeeld is. De patiënt geniet amper van de gerealiseerde besparingen. Slechts 4% van de vermeden medische kosten komt ten goede van de patiënt. Tegelijk echter draagt de patiënt het gros van de vaccinatiekost, gezien er geen enkele terugbetaling is van het vaccin.

Dit heeft tot gevolg dat de beroepsactieve patiënt 85% van de additionele kost op zich neemt. Bij de +65-jarige is het resultaat zowaar nog sterker: de overheid realiseert een aanzienlijke netto-besparing van 800 Bef per gevaccineerde. Die gevaccineerde moet echter zelf 750 Bef ophoesten. Indien een +65-jarige beslist om zich te laten vaccineren betaalt hij de overheid als het ware 750 Bef.

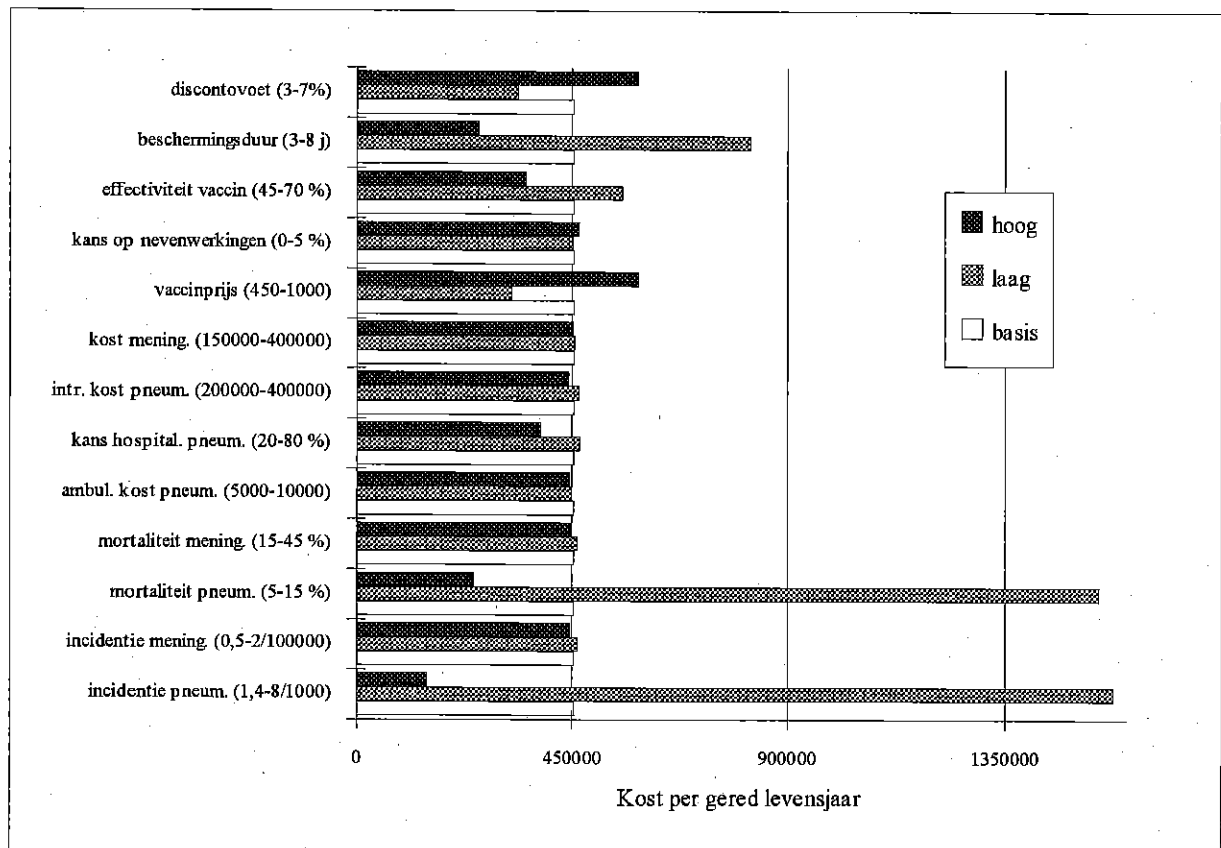
### **Eendimensionele sensitiviteitsanalyse**

Gezien de onzekerheid omtrent de gekozen waarden voor de diverse kansknoppunten en kostengegevens, is het aanbevolen om een grondige sensitiviteitsanalyse uit te voeren. Het gaat in eerste instantie om een unidimensionele gevoeligheidsanalyse waarbij telkens één parameter wordt gewijzigd en dus niet diverse parameters tegelijk. Het voordeel van dergelijke analyse is dat de lezer die niet akkoord gaat met de keuze van bepaalde waarden meteen kan nagaan welk resultaat volgens hem of haar het beste is.

Uit voorgaande bespreking van de medische gegevens, kostengegevens en economische evaluatiestudies distilleren we voor elke variabele in het model zowel onder- als bovengrenswaarden die we hanteren in de sensitiviteitsanalyse.

In figuur 4 geven we de resultaten van de sensitiviteitsanalyse voor de actieve volwassenen. Deze worden uitgedrukt als de kost per gered levensjaar.

**Figuur 4. Eendimensionele sensitiviteitsanalyse actieven**



Uit deze figuur leiden we af dat een aantal variabelen geen enkele of een uiterst geringe invloed hebben op het uiteindelijke resultaat. Het gaat onder meer om alle variabelen die te maken hebben met de infectie pneumokokkenmeningitis. De kost van een gered levensjaar blijft ongeveer 450.000 Bef bedragen indien men andere waarden aanneemt voor de incidentie, mortaliteit en medische kosten van pneumokokkenmeningitis. Ook wijzigingen in de medische kosten voor de intramurale behandeling van pneumokokkenpneumonie, de kans op hospitalisatie bij een pneumokokkenpneumonie en de kans op nevenwerkingen van het vaccin veranderen het resultaat niet grondig. Indien ambulante kosten voor de pneumoniebehandeling worden opgenomen in de analyse, blijft het resultaat zo goed als ongewijzigd.

Een aantal variabelen die gerelateerd zijn aan het vaccin - met name de kosten van vaccinatie, de effectiviteit van het vaccin en vooral de beschermingsduur van het vaccin - hebben een grotere impact op de kosten-effectiviteitsratio net zoals de gehanteerde verdisconteringsvoet. Indien we niet verdisconteren (niet opgenomen in de figuur), stijgt het aantal gewonnen levensjaren drastisch en daalt de netto-kost per gered levensjaar hierdoor tot minder dan 200.000 Bef.

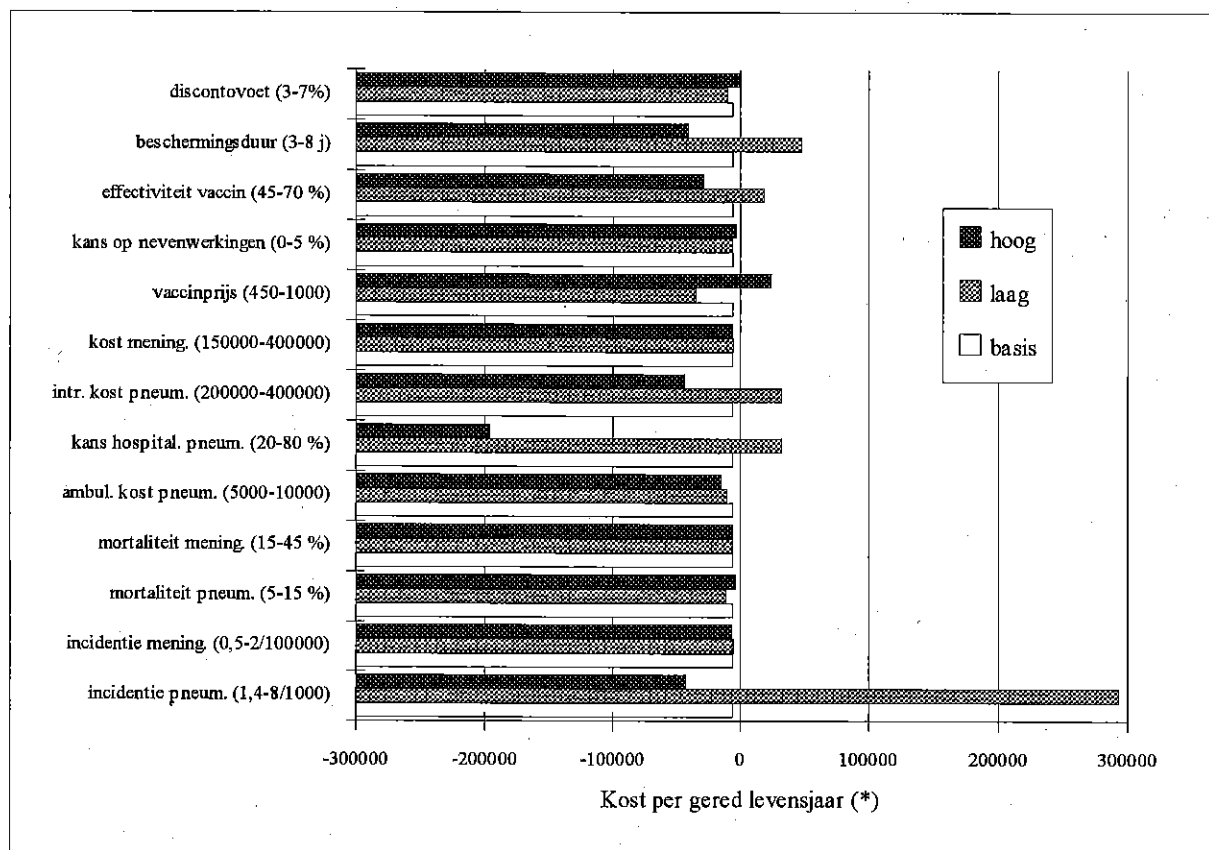
De grootste invloed gaat echter uit van de incidentie en sterftkans van pneumokokkenpneumonie. Indien bijvoorbeeld de kans op overlijden ten gevolge van een

pneumokokkenpneumonie verdubbelt, dan valt de kost per gered levensjaar terug naar ongeveer de helft of 245.000 Bef. Hetzelfde geldt voor de incidentie. Neemt men echter een veel lagere incidentiewaarde - bijvoorbeeld de waarde die wordt gehanteerd door Ament (1986) - dan bedraagt de kost voor een gered levensjaar meer dan anderhalf miljoen Bef.

Globaal kunnen we besluiten dat op geen enkel moment het break-even punt wordt bereikt en bij veranderende assumpties steeds een netto-kost optreedt per gered levensjaar. Het heeft bijgevolg geen zin om drempelwaarden te berekenen voor de actieven; deze zijn immers steeds gesitueerd buiten het aangenomen bereik van de onder- en bovengrenswaarden. Pas indien diverse parameters tegelijk worden gevarieerd, treden netto-besparingen op of houden de kosten en baten elkaar in evenwicht (cfr. infra).

Volgende figuur geeft de resultaten van de sensitiviteitsanalyse voor de +65-jarigen op eenzelfde manier weer voor de gekozen onder- en bovengrenswaarden die relevant zijn voor de bejaarden.

**Figuur 5. Eendimensionele sensitiviteitsanalyse +65-jarigen**



(\*) Indien het resultaat zich situeert aan de linkerkant van de nul-lijn, betreft het een besparing per gered levensjaar.

Bij een vluchtige blik valt meteen op dat vaccinatie van 65-plussers bijna steeds geringe netto-besparingen oplevert. Enkel indien de incidentie gevoelig daalt, bekomt men per gered levensjaar een aanzienlijke netto-kost. De drempelwaarde voor de incidentie van

pneumokokkenpneumonieën of de waarde waarbij de medische kosten en besparingen elkaar in evenwicht houden bedraagt 5,1 per 1.000. Een andere variabele met een belangrijke invloed op de kosten-effectiviteitsratio is de kans op hospitalisatie bij een pneumokokkenpneumonie. Indien we in navolging van Mäkelä (1990) aannemen dat 4 op 5 bejaarden met een pneumonie dient te worden gehospitaliseerd, vinden we een netto-besparing van bijna 200.000 Bef per gered levensjaar. Variabelen met een matige invloed op de kosten-effectiviteitsratio zijn: beschermingsduur van het vaccin en intramurale kost van een pneumoniebehandeling, terwijl de kostprijs van vaccinatie en de effectiviteit van het vaccin tevens een geringe invloed hebben. We merken hier terloops op dat we steeds zijn uitgegaan van een constant blijvende effectiviteit gedurende de periode van de aangenomen beschermingsduur. Bepaalde auteurs stellen daarentegen dat de effectiviteit geleidelijk daalt naarmate men verder verwijderd is van het moment van vaccinatie. Preciese cijfers hierover vonden we enkel voor de +65-jarigen. Met name Sisk (1996) vermeldt cijfers die erop wijzen dat gedurende het eerste jaar 66% van de infecties wordt vermeden bij +65-jarigen en dat deze effectiviteit geleidelijk daalt tot 29% in het zesde jaar. Indien we deze waarden inbrengen in de analyse (niet opgenomen in de figuur) wijzigt het resultaat nauwelijks en stellen we vast dat een besparing wordt gerealiseerd van 74 Bef per gevaccineerde, terwijl 912 levensjaren worden gered per 100.000 gevaccineerden.

De andere variabelen met betrekking tot het vaccin veranderen het resultaat nauwelijks; net zoals bij de actieven geldt dat de variabelen die verband houden met meningitis geen of weinig invloed hebben, net zoals de kans op nevenwerkingen, de gehanteerde verdisconteringsvoet en het insluiten van ambulante kosten. Indien geen verdiscontering wordt toegepast (niet opgenomen in de figuur) stijgt het aantal geredde levensjaren tot ruim 1.300 per 100.000 gevaccineerden en wordt ongeveer 175 Bef per gevaccineerde bespaard. Het eindresultaat blijft grosso modo gunstig in het voordeel van vaccinatie, gezien bijna steeds een netto-besparing optreedt bovenop de gezondheidswinst. Zelfs indien geen besparingen worden gerealiseerd, bekomen we een zeer gunstige kosten-effectiviteitsratio. Algemeen wordt immers gesteld dat interventies met een kost van minder dan 20.000 dollar per Qaly zinvolle interventies zijn (Laupacis, 1992: 476).

### **Gunstigste en ongunstigste geval**

Indien men echter diverse parameters tegelijk wijzigt, worden de resultaten veel sterker beïnvloed. Daarbij kiezen we nu eens de meest gunstige waarden ten voordele van vaccinatie (het zogenaamd gunstigste geval) en dan weer de minst gunstige waarden (ongunstigste geval). De resultaten van deze meerdimensionele sensitiviteitsanalyse kan men interpreteren als het bereik waarbinnen de kosten-effectiviteitsratio's van alle mogelijke parametercombinaties gelegen zijn. Men vindt ze in de tabellen 12 en 13.

**Tabel 12. Gunstigste, basis en ongunstigste geval voor de beroepsactieve bevolking**

	<i>Gunstigste</i>	<i>Basis</i>	<i>Ongunstigste</i>
Incidentie van pneumokokkenpneumonie	2,3/1000	0,7/1000	0,2/1000
Incidentie van pneumokokkenmeningitis	1/100.000	0,7/100.000	0,4/100.000
Kans op mortaliteit na pneumokokkenpneumonie	10 %	5 %	1 %
Kans op mortaliteit na pneumokokkenmeningitis	30 %	20 %	10 %
Ambulante kosten pneumokokkenpneumonie	10.000 Bef	0 Bef	0 Bef
Kans op hospitalisatie bij pneumokokkenpneumonie	40 %	10 %	5 %
Intramurale kosten pneumokokkenpneumonie	200.000 Bef	150.000 Bef	100.000 Bef
Medische kosten pneumokokkenmeningitis	400.000 Bef	280.000 Bef	150.000 Bef
Vaccinprijs	450 Bef	723 Bef	1.000 Bef
Kans op nevenwerkingen	0 %	1 %	5 %
Effectiviteit vaccinatie	75 %	60 %	50 %
Beschermingsduur van het vaccin	8 jaar	5 jaar	3 jaar
Verdisconteringsvoet	3 %	5 %	7 %
Vaccinatiekosten + nevenwerkingen	740 Bef	1.019 Bef	1.319 Bef
Vermeden medische kosten	-1.708 Bef	-70 Bef	-3 Bef
Additionele medische kost per gevaccineerde	-968 Bef	949 Bef	1.316 Bef
Geredde levensjaren per 100.000 gevaccineerden	3.006	209	6
Netto-kost per gered levensjaar	netto-besparing	450.000 Bef	22,2 mio Bef

Uit deze tabel kan men afleiden dat bij de beroepsactieve bevolking een aanzienlijke netto-besparing wordt gerealiseerd indien men voor alle parameters de meest gunstige waarden aanneemt. Het gaat om een besparing van bijna 1.000 Bef per gevaccineerde. Bovendien stijgt het aantal gewonnen levensjaren drastisch (tot 3 levensjaren per 100 gevaccineerden) in vergelijking met het basisgeval. In het 'slechtste geval' veroorzaakt vaccinatie een additionele kost van ruim 1.300 Bef, en wordt een uiterst geringe gezondheidswinst geboekt. De kosten-effectiviteitsratio stijgt tot ruim 22 miljoen Bef per gered levensjaar.

**Tabel 13. Gunstigste, basis en ongunstigste geval voor de +65-jarigen**

	<i>Gunstigste</i>	<i>Basis</i>	<i>Ongunstigste</i>
Incidentie van pneumokokkenpneumonie	8/1000	5,3/1000	1,4/1000
Incidentie van pneumokokkenmeningitis	2/100.000	1,3/100.000	0,5/100.000
Kans op mortaliteit na pneumokokkenpneumonie	15 %	10 %	5 %
Kans op mortaliteit na pneumokokkenmeningitis	45 %	30 %	15 %
Ambulante kosten pneumokokkenpneumonie	10.000 Bef	0 Bef	0 Bef
Kans op hospitalisatie bij pneumokokkenpneumonie	80 %	30 %	20 %
Intramurale kosten pneumokokkenpneumonie	400.000 Bef	300.000 Bef	200.000 Bef
Medische kosten pneumokokkenmeningitis	400.000 Bef	280.000 Bef	150.000 Bef
Vaccinprijs	450 Bef	723 Bef	1.000 Bef
Kans op nevenwerkingen	0 %	1 %	5 %
Effectiviteit vaccinatie	70 %	55 %	45 %
Beschermingsduur van het vaccin	8 jaar	5 jaar	3 jaar
Verdisconteringsvoet	3 %	5 %	7 %
Vaccinatiekosten + nevenwerkingen	740 Bef	1.019 Bef	1.319 Bef
Vermeden medische kosten	-10.834 Bef	-1.067 Bef	-66 Bef
Additionele medische kost per gevaccineerde	-10.094 Bef	-48 Bef	1.253 Bef
Geredde levensjaren per 100.000 gevaccineerden	3.882	924	63
Netto-kost per gered levensjaar	netto-besparing	netto-besparing	2 mio Bef

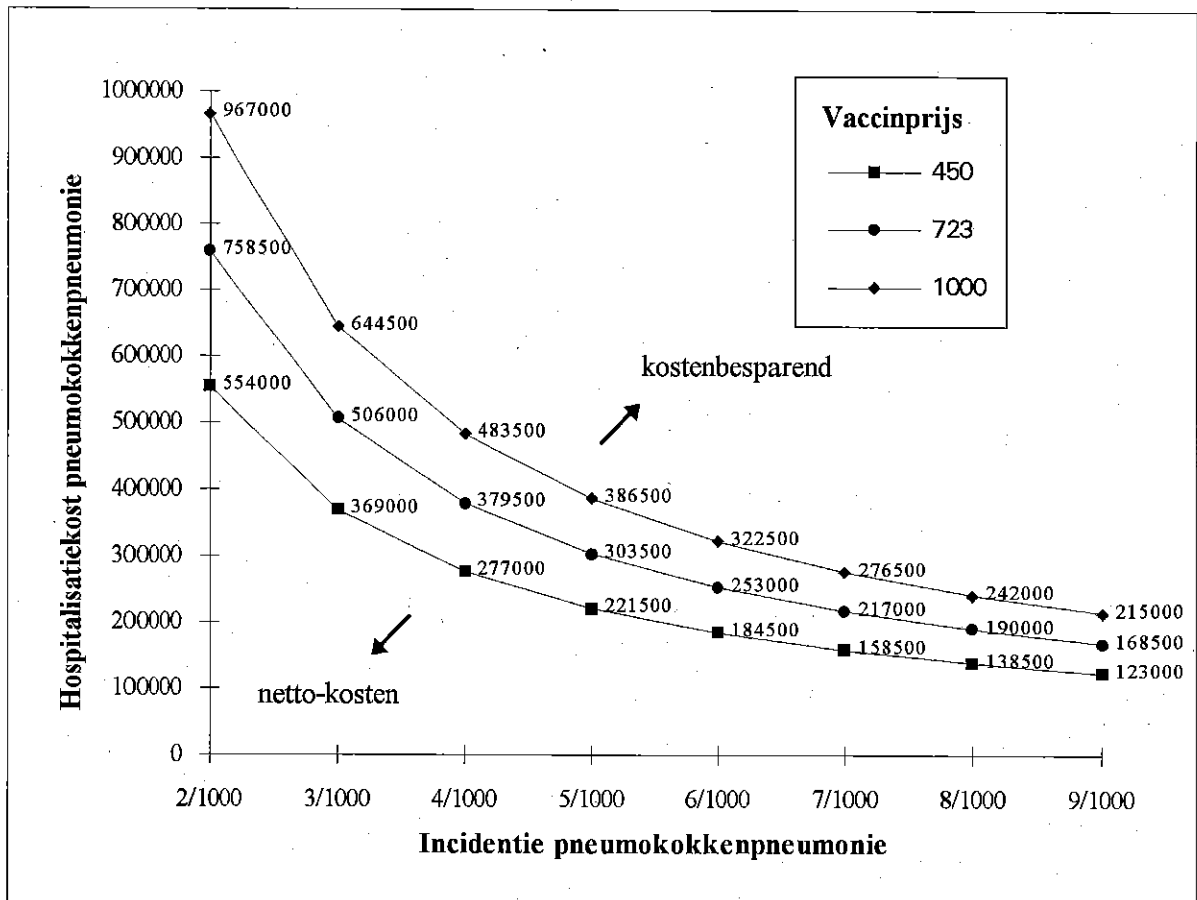
Bij de +65-jarigen wordt in het beste geval een enorme besparing van ruim 10.000 Bef geboekt per gevaccineerde. Bovendien worden per 100 gevaccineerden bijna 4 levensjaren gered. In het 'slechtste geval' daarentegen genereert vaccinatie een additionele kost van ruim 1.250 Bef per gevaccineerde en worden slechts 63 levensjaren gewonnen per 100.000 gevaccineerden. Daardoor stijgt de netto-kost per gered levensjaar tot 2 miljoen Bef.

### **Meerdimensionele drempelanalyse +65-jarigen**

We wezen er reeds op dat het weinig zin heeft om drempelwaarden te berekenen voor de actieven. Met betrekking tot de +65-jarigen daarentegen geldt dat alle gekozen basiswaarden kunnen beschouwd worden als drempelwaarden, gezien voor deze waarden geldt dat de kosten en baten elkaar ongeveer in evenwicht houden (cfr. resultaten basisgeval).

We kunnen echter ook gecombineerde drempelwaarden berekenen voor de +65-jarigen. We illustreren dit in onderstaande figuur voor 3 parameters die een belangrijke invloed bleken te hebben in de eendimensionele analyse. Elke lijn verbindt - gegeven een bepaalde vaccinprijs (450, 723 of 1000 Bef) - de break-even punten (omslagpunten waarbij de kosten en baten elkaar in evenwicht houden) van gecombineerde drempelwaarden van de incidentie van pneumokokkenpneumonie (horizontale as) en de hospitalisatiekost van een pneumokokkenpneumonie (verticale as). Elke lijn verdeelt de figuur in twee delen: voor de combinaties onder elke lijn geldt dat vaccinatie netto-kosten genereert, terwijl de combinaties erboven kostenbesparend zijn.

**Figuur 6. Gecombineerde drempelwaarden bij +65-jarigen**



Het gaat hier duidelijk niet om een lineair verband. Hoe hoger de vaccinprijs, hoe steiler de helling van de drempelwaarden. Dit houdt in dat de hospitalisatiekost onevenredig dient te stijgen bij een steeds verlagende incidentie opdat besparingen zouden optreden. Indien - bij een vaccinprijs van 723 Bef - de incidentie bijvoorbeeld daalt van 3 per 1.000 naar 2 per 1.000 dient de hospitalisatiekost met de helft toe te nemen (van 506.000 Bef tot 758.500 Bef) opdat de kosten en baten elkaar in evenwicht houden. Hoe lager de vaccinprijs, hoe groter het gebied waarvoor geldt dat vaccineren kostenbesparend is.

## **BESLUIT**

---

Deze bijdrage omvat een economische evaluatie van het pneumokokkenvaccin, een vaccin dat recentelijk op de markt werd gebracht in België. Uit de medische literatuur blijkt dat de pneumokok-bacterie verantwoordelijk is voor diverse infecties, waaronder voornamelijk long-, hersenvlies- en middenoorontstekingen. Zowel nationaal als internationaal wordt het gebruik van het pneumokokkenvaccin steeds meer aanbevolen voor bepaalde risicogroepen zoals +65-jarigen. De groeiende resistentieproblematiek vormt een bijkomend medisch argument ten voordele van vaccinatie.

In deze studie onderzochten we - voor België - welke gezondheidswinst en medische kosten het vaccineren tegen pneumokokken van +65-jarigen enerzijds en actieven anderzijds met zich meebrengt ten opzichte van het alternatief waarbij niet overgegaan wordt tot vaccinatie. Daarbij werd geopteerd voor een kosten-effectiviteitsanalyse. Als basis voor de analyse werd een beslissingsboom ontworpen. De medische parameterwaarden in de boom - voornamelijk morbiditeit, mortaliteit en effectiviteit - werden vastgelegd op basis van internationaal gepubliceerde literatuur, terwijl de kostengegevens specifiek werden verzameld voor de Belgische context. De gehanteerde kosten betreffen telkens gefactureerde kosten.

Uit de economische evaluatie blijkt duidelijk dat het vaccin voor 65-plussers zowel een gezondheids- als geringe monetaire baat oplevert. De aanbeveling van de Hoge Gezondheidsraad om 65-plussers te vaccineren blijkt dus ook vanuit economisch oogpunt meer dan verantwoord. Voor de beroepsactieve bevolking brengt vaccinatie eveneens gezondheidswinst met zich mee, maar dit tegen een additionele medische kost. Per gered levensjaar moet grosso modo 450.000 Bef (in Bef 1995) geïnvesteerd worden.

Een opvallende vaststelling echter is dat het hoofdzakelijk de patiënt is die de additionele kost van vaccinatie dient te dragen.

In een uitgebreide sensitiviteitsanalyse bleek dat - bij veranderende parameterwaarden - vaccinatie voor de +65-jarigen hoe dan ook gunstig blijft. De kosten-effectiviteitsratio voor de actieven is het sterkst onderhevig aan onzekere waarden. Voornamelijk met betrekking tot een aantal epidemiologische gegevens is er nood aan accurate cijfers. Dit mag ook blijken uit het overzicht en de bespreking van andere evaluatiestudies omtrent het pneumokokkenvaccin. De aangenomen incidentie bijvoorbeeld varieert met een factor groter dan 10. De moeilijke diagnosestelling van een pneumokokkeninfectie heeft hier ongetwijfeld mee te maken. Dat de onbeschikbaarheid van accurate medische gegevens een zwak punt vormt van deze studie, mag duidelijk zijn voor de lezer.

Uit het overzicht van buitenlandse studies onthouden we tevens dat de methodologische uitgangspunten sterk kunnen uiteenlopen. Dit bemoeilijkt de vergelijking tussen de studies, die uiteenlopende resultaten opleveren.

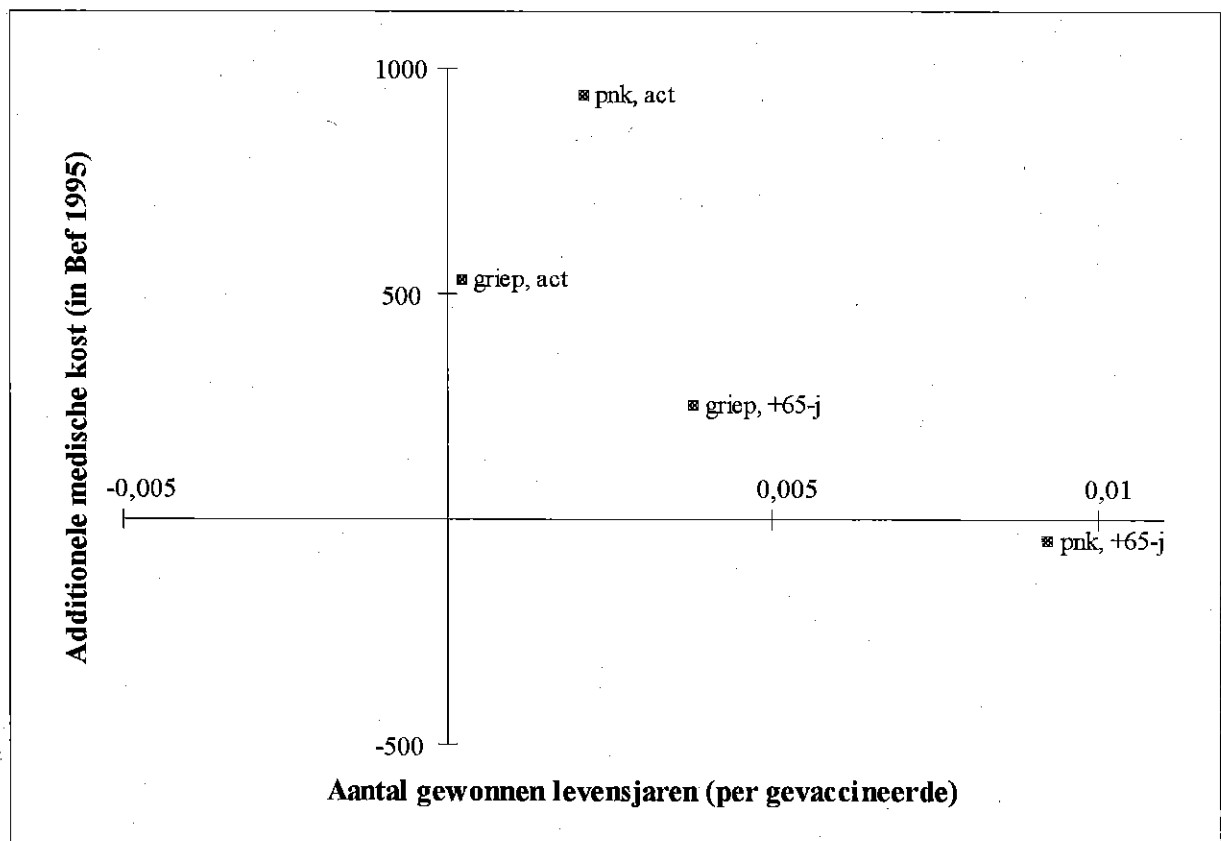


Tot hiertoe is in België in geen enkele terugbetaling voorzien van het vaccin en blijkt het vaccin weinig succes te kennen. In vergelijking met andere landen ligt de vaccinprijs overigens vrij hoog in België. In de andere studies en landen varieert de vaccinprijs tussen 40% en 70% van de prijs die we kennen in België. Zoals in de sensitiviteitsanalyse werd geïllustreerd, mag de vaccinprijs beschouwd worden als een belangrijke factor.

Op basis van deze gegevens mag men ongetwijfeld stellen dat - bij de recente invoering van het pneumokokkenvaccin - de farmaceutische industrie erin geslaagd is een hoge publieksprijs te bedingen. Tegelijk mag men op basis van deze resultaten besluiten dat een terugbetaling van het pneumokokkenvaccin bij de groep van +65-jarigen aangewezen is.

Tot slot vergelijken we het resultaat van deze kosten-effectiviteitsstudie met het resultaat van het griepvaccin, uitgevoerd volgens een gelijkaardige methodologie (Lombaert, 1997). Uit volgende figuur blijkt duidelijk dat - zoals verwacht - voor beide vaccins het gunstigste resultaat werd bereikt voor de +65-jarigen. Het pneumokokkenvaccin scoort binnen de beschouwde groep telkens beter dan het griepvaccin; het redden van een levensjaar kan immers telkens gerealiseerd worden tegen een lagere additionele kost.

**Figuur 7. Vergelijking van de kosten-effectiviteit tussen het pneumokokken- en het griepvaccin**



## LITERATUURLIJST

- Ament, A.J.H.A., Sprenger, M., Botman, M.J. et al. (1986). Kosten-batenanalyse van vaccinatie tegen pneumokokkenpneumonie, *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 130 (9): 407-410.
- Ament, A.J.H.A. & Rutten, F.F.H. (1993). Evaluatie. In: R.M. Lapré & Rutten, F.F.H. (red). (1993). *Economie van de gezondheidszorg. Leerboek voor universitair en hoger beroepsonderwijs*. Utrecht: Lemma. p.309-339.
- Appelbaum, P.C. (1992). Antimicrobial Resistance in Streptococcus pneumoniae: An Overview, *Clinical Infectious Diseases*, 15: 77-83.
- Austrian, R., Douglas, R.M., Schiffman, G. et al. (1976). Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination, *Transactions of the Association of American Physicians*, 89: 184-194.
- Baltussen, R.M.P.M., Ament, A.J.H.A. & Leidl, R.M. (1996). *Economic Aspects of Vaccinating the Elderly against Pneumococcal Pneumonia* (RE 96.01). Maastricht: University of Limburg, Department of Health Economics.
- Bartlett, J.G. & Mundy, L.M. (1995). Community-acquired pneumonia, *The New England Journal of Medicine*, 333 (24): 1618-1624.
- Bolan, G., Broome, C.V., Facklam, R.R. et al. (1986). Pneumococcal Vaccine Efficacy in Selected Populations in the United States, *Annals of Internal Medicine*, 104 (1): 1-6.
- Bruyn, G.A.W. & Van Furth, R. (1991). Pneumococcal Polysaccharide Vaccines: Indications, Efficacy and Recommendations, *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 10 (11): 897-910.
- Butler, J.C., Breiman, R.F., Campbell, J.F. et al. (1993). Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Efficacy. An Evaluation of Current Recommendations, *The Journal of the American Medical Association*, 270 (15): 1826-1831.
- CDC. (1989). Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee: Pneumococcal polysaccharide vaccine, *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 38: 64-68, 73-76.
- CDC. (1991). Update on Adult Immunization. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP), *Morbidity and Mortality Weekly Report - Recommendations and Reports*, 40 (RR 12): 42-44.
- Closon, M.C. & Even-Adin, H. (1995). Drugs Utilisation in Relation to Clinical Activities as an Instrument for Drugs Budgeting: the Belgian Experience. In: H. Robays et al. (eds). *Pharmacoeconomics. Proceedings European Symposium. Gent, 18-20 May 1994*. Noordwijk: European Society of Clinical Pharmacy. p.216-238.
- Coast, J., Smith, R.D. & Millar, M.R. (1996). Superbugs: should antimicrobial resistance be included as a cost in economic evaluation? *Health Economics*, 5: 217-226.
- Drummond, M.F., Stoddart, G.L. & Torrance, G.W. (1987). *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford: University Press.
- Ducoffre, G., Walckiers, D., Glupczynski, Y. et al. (1993). Evolution des infections à pneumocoques en Belgique de 1986 à 1991, *Acta Clinica Belgica*, 48.3: 148-155.
- Ducoffre, G. (1995). *Surveillance van infectieuze aandoeningen door een netwerk van laboratoria voor microbiologie, 1994 + retrospectieve 1983-1993*. Brussel: IHE.
- Farr, B.M., Johnston, B.L., Cobb, D.K. et al. (1995). Preventing Pneumococcal Bacteremia in Patients at Risk. Results of a Matched Case-Control Study, *Archives of Internal Medicine*, 155: 2336-2340.

- Fedson, D.S. (1985). Improving the Use of Pneumococcal Vaccine Through a Strategy of Hospital-based Immunization: a Review of its Rationale and Implications, *Journal of the American Geriatrics Society*, 33 (2): 142-150.
- Fedson, D., Henrichsen, J., Mäkelä, P.H. et al. (1989). Immunization of Elderly People with Polyvalent Pneumococcal Vaccine, *Infection*, 17 (6), 437-441.
- Fedson, D.S., Harward, M.P., Reid, R.A. et al. (1990). Hospital-Based Pneumococcal Immunization. Epidemiologic Rationale From the Shenandoah Study, *The Journal of the American Medical Association*, 264 (9): 1117-1122.
- Fedson, D.S. (1993). Pneumococcal Vaccination in the Prevention of Community-Acquired Pneumonia: An Optimistic View of Cost-Effectiveness, *Seminars in Respiratory Infections*, 8 (4): 285-293.
- Fedson, D.S. (1994a). Influenza and Pneumococcal Vaccination of the Elderly: Newer Vaccines and Prospects for Clinical Benefits at the Margin, *Preventive Medicine*, 23: 751-755.
- Fedson, D.S., Shapiro, E.D., LaForce, F.M. et al. (1994b). Pneumococcal Vaccine After 15 Years of Use. Another View, *Archives of Internal Medicine*, 154: 2531-2535.
- Fedson, D.S. (1995). Influenza and pneumococcal vaccination in Canada and the United States, 1980-1993: What can the two countries learn from each other? *Clinical Infectious Diseases*, 20: 1371-1376.
- Fine, M.J., Smith, M.A., Carson, C.A. et al. (1994). Efficacy of Pneumococcal Vaccination in Adults. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials, *Archives of Internal Medicine*, 154: 2666-2677.
- Forrester, H.L., Jahnigen, D.W. & LaForce, F.M. (1987). Inefficacy of Pneumococcal Vaccine in a High-Risk Population, *The American Journal of Medicine*, 83: 425-430.
- Gable, C.B., Holzer, S.S., Engelhart, L. et al. (1990). Pneumococcal Vaccine. Efficacy and Associated Cost Savings, *The Journal of the American Medical Association*, 264 (22): 2910-2915.
- Giebink, G.S., Koskela, M., Vella, P.P. et al. (1993). Pneumococcal Capsular Polysaccharide-Meningococcal Outer Membrane Protein Complex Conjugate Vaccines: Immunogenicity and Efficacy in Experimental Pneumococcal Otitis Media, *The Journal of Infectious Diseases*, 167: 347-355.
- Hirschmann, J.V. & Lipsky, B.A. (1994). The Pneumococcal Vaccine After 15 Years of Use, *Archives of Internal Medicine*, 154: 373-377.
- Hoge Gezondheidsraad. (1996). *Aanbevelingen voor vaccinatie tegen pneumokokken d.d. 10/6/1996*. (Informatie vanwege het Ministerie van de Vlaamse Gemeenschap. Departement Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur).
- Jefferson, T., Mugford, M., Gray, A. et al. (1996). An exercise on the feasibility of carrying out secondary economic analyses, *Health Economics*, 5 (2): 155-165.
- Jonghees, L.B.W. & Vandenbroucke, J. (1981). *Codex Medicus*. Amsterdam-Brussel: Elsevier.
- Klugman, K.P. (1990). Pneumococcal Resistance to Antibiotics, *Clinical Microbiology Reviews*, 3 (2): 171-196.
- Laupacis, A., Feeny, D., Detsky, A. et al. (1992). How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations, *Canadian Medical Association Journal*, 146 (4): 473-481.
- Lecomte, P. (1995). *L'évaluation socio-économique comme instrument de prise de décision: application à un vaccin pneumococcique*. Namur: Fac. des sciences économiques et sociales. (Licentiaatsverhandeling).
- Lombaert, G. & De Graeve, D. (1997). Vaccineren tegen griep: nuttige preventie of dure interventie? Bijdrage te verschijnen in het congresboek van het Vlaams Preventiecongres.

- MacFarlane, J.T., Colville, A., Guion, A. et al. (1993). Prospective study of aetiology and outcome of adult lower-respiratory-tract infections in the community, *The Lancet*, 341: 511-514.
- MacFarlane, J. (1994). An overview of community-acquired pneumonia with lessons learned from the British Thoracic Society study, *Seminars in Respiratory Infections*, 9 (3): 153-165.
- Mäkelä, P.H., Jokinen, C. & Pyhälä, R. et al. (1990). Use of Vaccines for Respiratory Infections. Strategies for Influenza and Pneumococcal Vaccines, *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, Suppl. 70: 141-148.
- Musher, D.M. (1992). Infections caused by Streptococcus Pneumoniae: Clinical Spectrum, Pathogenesis, Immunity, and Treatment, *Clinical Infectious Diseases*, 14: 801-809.
- NN. (1983). *De Medische Encyclopedie: een praktisch naslagwerk over gezondheid, ziekte en welzijn*. (Grote Nederlandse Larousse Encyclopedie). Utrecht: Oosthoek's Uitgeversmaatschappij.
- NN. (1996). *Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium 1996*. Brussel: Belgisch Centrum voor Farmakotherapeutische Informatie.
- Patrick, K.M. & Woolley, F.R. (1981). A Cost-Benefit Analysis of Immunization for Pneumococcal Pneumonia, *The Journal of the American Medical Association*, 245 (5): 473-477.
- Peetermans, W., Bachez, P., Peleman, R. et al. (1996). Belgian Consensus on Pneumococcal Vaccine, *Acta Clinica Belgica*, 51 (5): 350-356.
- Sanford, J.P., Gilbert, D.N., Gerberding, J.L. et al. (1994). *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. Texas: Antimicrobial Therapy Inc.
- Shann, F. (1990). Modern vaccines. Pneumococcus and influenza, *The Lancet*, 335: 898-901.
- Shapiro, E.D. & Clemens, J.D. (1984). A controlled evaluation of the protective efficacy of pneumococcal vaccine for patients at high risk of serious pneumococcal infections, *Annals of Internal Medicine*, 101: 325-330.
- Shapiro, E.D., Berg, A.T., Austrian, R. et al. (1991). The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine, *The New England Journal of Medicine*, 325 (21): 1453-1460.
- Simberkoff, M.S., Cross, A.P., Al-Ibrahim, M. et al. (1986). Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients: Results of a Veterans Administration Cooperative Study, *The New England Journal of Medicine*, 315: 1318-1327.
- Simberkoff, M.S. (1993). Pneumococcal Vaccine in the Prevention of Community-Acquired Pneumonia: a Skeptical View of Cost-Effectiveness, *Seminars in Respiratory Infections*, 8 (4): 294-299.
- Sims, R.V., Steinmann, W.C., McConville, J.H. et al. (1988). The Clinical Effectiveness of Pneumococcal Vaccine in the Elderly, *Annals of Internal Medicine*, 108: 653-657.
- Sisk, J.E. & Sanders, C.R. (1983). Analyzing the cost-effectiveness and cost-benefit of vaccines, *World Health Forum*, 4: 83-88.
- Sisk, J.E. & Riegelman, R.K. (1986). Cost Effectiveness of Vaccination Against Pneumococcal Pneumonia: An Update, *Annals of Internal Medicine*, 104: 79-86.
- Sisk, J. (1996). Preliminary Results on Cost-Effectiveness of Vaccination Against Pneumococcal Bacteremia. (unpublished draft)
- Sloan, F.A. (ed.) (1995). *Valuing Health Care. Costs, Benefits, and Effectiveness of Pharmaceuticals and Other Medical Technologies*. Cambridge: University Press.
- Spanjaard, L., Bol, P., Ekker, W. et al. (1985). The incidence of bacterial meningitis in the Netherlands - a comparison of three registration systems, 1977-1982, *Journal of Infection*, 11: 259-268.

- Spika, J.S., Fedson, D.S. & Facklam, R.R. (1990). Pneumococcal Vaccination. Controversies and Opportunities, *Infectious Disease Clinics of North America*, 4 (1): 11-27.
- Tengs, T.O., Adams, M.E., Pliskin, J.S. et al. (1995). Five-hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness, *Risk Analysis*, 15: 369-390.
- Van den Oever, R., De Graeve, D., Hepp, B. et al. (1993). Pharmacoeconomics of Immunisation. A Review, *PharmacoEconomics*, 3 (4): 286-308.
- Vandepitte, J. (1993). Who is afraid of the pneumococcus ?, *Acta Clinica Belgica*, 48,3: 143-147.
- Van Overbèke, M., Vandepitte, J., Blogie, M. et al. (1985). Pneumokokkeninfecties en vaccinatie, *Tijdschrift voor Geneeskunde*, 41 (9): 555-560.
- Verhaegen, J., Glupczynski, Y., Verbist, L. et al. (1995). Capsular Types and Antibiotic Susceptibility of Pneumococci Isolated from Patients in Belgium with Serious Infections, 1980-1993, *Clinical Infectious Diseases*, 20: 1339-1345.
- Willems, J.S., Sanders, C.R., Riddiough, M.A. et al. (1980). Cost effectiveness of vaccination against pneumococcal pneumonia, *The New England Journal of Medicine*, 303 (10): 553-559.
- Willems, J.S. & Sanders, C.R. (1981). Cost-Effectiveness and Cost-Benefit Analyses of Vaccines, *The Journal of Infectious Diseases*, 144 (5): 486-493.
- Williams, W.W., Hickson, M.A., Kane, M.A. et al. (1988). Immunization Policies and Vaccine Coverage Among Adults. The Risk for Missed Opportunities, *Annals of Internal Medicine*, 108: 616-625.

---

## EINDNOTEN

<sup>1</sup> Pneumonieën worden opgedeeld naargelang de plaats waar ze worden opgelopen: buiten het ziekenhuis (community-acquired) of binnen het ziekenhuis (nosocomiaal). Voorts worden ze opgedeeld volgens het micro-organisme dat de pneumonie veroorzaakt. Indien de ziekteverwekker Mycoplasma of een virus is, spreken we over een atypische pneumonie. Deze komt vaker voor bij jonge mensen en in epidemische vlagen (om de 4 à 5 jaar). Indien de pneumonie daarentegen veroorzaakt wordt door een bacterie is sprake van een typische pneumonie. Meestal gaat het om de pneumokok. De typische pneumonie is ernstiger dan de atypische.

<sup>2</sup> MacFarlane (1994) illustreert in een overzichtartikel dat er heel wat verschillen bestaan tussen diverse studies over de oorzaken van pneumonieën, gezien vaak een andere definitie voor pneumonieën en andere criteria voor de diagnosestelling worden gebruikt. Hij stelt dat dit het duidelijkst is voor de pneumokokken, waar de geschatte incidenties zeer uiteenlopend zijn. MacFarlane meent dat pneumokokkenpneumonieën vaker voorkomen dan meestal wordt aangenomen en de meest voorkomende oorzaak van een pneumonie is. De moeilijkheid is echter de preciese oorzaak van een pneumonie vast te stellen. Voor de V.S. wordt vaak aangenomen dat er jaarlijks 400.000 pneumokokkenpneumonieën voorkomen en 40.000 mensen overlijden ten gevolge van de infectie, waarvan de grote meerderheid bij ouderen (Williams, 1988 en Fedson, 1994a).

<sup>3</sup> De Vlaamse wetgeving omtrent de profylaxe van overdraagbare ziekten (decreet van 5 april 1995 en besluit van 19 april 1995) voorziet in de verplichte aangifte van bepaalde besmettelijke aandoeningen, maar niet van pneumokokkeninfecties. Omwille van de epidemiologische relevantie wordt pneumokokkenmeningitis bijvoorbeeld vaak gemeld, maar de aangifte is zeer onvolledig en geeft daarom geen reëel beeld van de incidentie. Uit de jaaroverzichten blijkt dat tussen 1985 en 1994 jaarlijks gemiddeld 7 gevallen van pneumokokkenmeningitis werden gemeld. Uit de gegevens kunnen we duidelijk afleiden dat de overlijdens ten gevolge van deze infectie voornamelijk ouderen betreffen.

Bovendien stelt zich het eerder genoemde diagnostisch probleem waardoor we - in het bijzonder voor de pneumokokkenpneumonieën - te kampen hebben met een onderschatting. Met betrekking tot het aantal overlijdens bijvoorbeeld stellen we vast dat er in 1988 slechts 4 overlijdens werden toegeschreven aan

pneumokokkenpneumonie tegenover 2348 aan andere types van pneumonieën. In 1989 werden er 8 overlijdens duidelijk gediagnostiseerd als gevolg van een pneumokokkenpneumonie. Deze registratie leidt tot een duidelijke onderschatting van de werkelijke mortaliteitsgraad.

<sup>4</sup> Eigenlijk betreft het een hercommercialisatie van het pneumokokkenvaccin, gezien sinds 1977 reeds een 14-valent vaccin beschikbaar was in België maar het van de markt werd gehaald wegens een teleurstellend laag gebruik. Wegens de lage coverage die er momenteel is, dient geen rekening te worden gehouden met het gebruik bij de berekening van de incidentiecijfers.

<sup>5</sup> Voor kinderen jonger dan 2 jaar wordt daarom gewerkt aan de ontwikkeling van een nieuw vaccin dat otitis media zou kunnen voorkomen. Het gaat om een zogenaamd 'conjugate vaccin', waarbij polysaccharide gekoppeld wordt aan een proteïne in plaats van gebruik te maken van zuivere polysaccharides. Dit nieuwe vaccin zou maximaal 7 serotypes kunnen bevatten (Bruyn, 1991 en Giebink, 1993).

<sup>6</sup> Het gaat hier niet over patiënten met een microbiologisch bevestigde pneumokokkenpneumonie, maar wel om patiënten bij wie het klinisch onderzoek een pneumokokkenpneumonie doet vermoeden.

<sup>7</sup> Musher (1992) schrijft dat de optimale duur van de behandeling variabel is en niet afhangt van de leeftijd van de patiënt maar vooral van de ernst van de infectie. Over het algemeen zou een antibioticatherapie van 10 dagen volstaan.

<sup>8</sup> De kost van een RX-thorax (Rizivcode 452690) bedraagt 540 Bef, terwijl een sputumanalyse verschillende prestaties inhoudt (codes 126814, 126836, 550336 en bij een positieve kweek - of zowat de helft van de gevallen - ook een antibiogram of code 550734). Bij een sputumanalyse dient men voorts rekening te houden met het forfaitair honorarium dat wordt aangerekend bij prestaties binnen de klinische biologie (code 591312 of 591334). De kost van de sputumanalyse varieert tussen 654 en 1.258 Bef.

<sup>9</sup> In zijn licentiaatsverhandeling schetst Lecomte (1995) een theoretisch model voor de thuisbehandeling van een pneumonie en berekent hij een indicatieve en theoretische waarde voor de behandelingskost: 18.131 Bef (Bef 1995). Het lijkt er echter sterk op dat Lecomte (1995) in zijn studie een behandelingsschema hanteert dat niet met de werkelijkheid overeenstemt. Vooral het opnemen van een reeks van 10 tot 15 kinesitherapeutische sessies en 8 bezoeken van de arts stroken niet met de realiteit.

<sup>10</sup> We stelden reeds dat enkel de medische kosten in de economische evaluatie worden betrokken. Dit benaderen we dus door gefactureerde kosten te gebruiken als een weerspiegeling van de verbruikte middelen. Het is niet zeker dat deze gefactureerde kosten ook de reële additionele kosten zijn.

<sup>11</sup> Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Universitair Ziekenhuis Gent en Algemeen Ziekenhuis Middelheim

<sup>12</sup> Voor het omzetten van de resultaten naar een gelijke munt van eenzelfde basisjaar, maakten we in eerste instantie gebruik van de wisselkoersen voor vreemde munten (Statistical Abstract of the United States, 1995) en vervolgens van de consumptieprijsindex. Uit een secundaire analyse blijkt overigens dat de preciese methode om de prijzen te uniformiseren weinig verschil maakt (Jefferson, 1996).

## LIJST VAN RECENTE SESO-RAPPORTEN

**DUCHESNE I. en W. NONNEMAN**, A neo-classical demand model for higher education in Belgium, October 1995, 52 p. (95/327)

**DE BORGER B. en S. WOUTERS**, Transport externalities and optimal pricing and supply decisions in urban transportation : a simulation analysis for Belgium, October 1995, 52 p. (95/328)

**VAN HOOYDONK C.**, A TSP-procedure to test for the order of integration of a time series by means of (A)DF, PP and KPSS tests, October 1995, 44 p. (95/329)

**VERKOOIJEN W., PLASMANS J. en H. DANIELS**, Long-run exchange rate determination : a neural network study, November 1995, 44 p. (95/330)

**BRUGGEMAN A.**, Disaggregating annual real GDP data into quarterly figures, November 1995, 48 p. (95/331)

**VERHETSEL A.**, Ruimtelijke patronen van de socio-economische ontwikkeling 1991-2010, Gewestplanscenario versus structuurplanscenario, december 1995, 69 p. (95/332)

**KERSTENS K.**, Technical efficiency measurement and explanation of French Urban Transit Companies, December 1995, 40 p. (95/333)

**SCHROYEN F.**, Redistribution and friends : on bilaterally incentive compatible tax schemes, January 1996, 28 p. (96/334)

**CORTENS I. en W. NONNEMAN**, Het redement van onderwijs in België : enkele empirische bevindingen op basis van regionale gegevens, februari 1996, 26 p. (96/335)

**DE BORGER B.**, Optimal pricing of public final and intermediate goods in the presence of externalities, February 1996, 27 p. (96/336)

**SCHELLEKENS P.**, Does central bank independence reduce inflation at no real cost ? A survey article, March 1996, 25 p. (96/337)

**GENTIL G. and Tom PAUWELS**, EVOTRANS : een simulatieprogramma voor het gedesaggregeerd goederenvervoer, juli 1996, 56 p. (96/338)

**VAN HOOYDONK C. en A. VAN POECK**, Measuring exchange market pressure for the Belgian Franc 1975-1994 : a principal components analysis, July 1996, 22 p. (96/339)

**BRUGGEMAN A.**, Computing Quarterly GDP data : a question of economics ?, December 1996, 41 p. (96/340)

**DE GRAEVE D., DUCHESNE I.**, Equity in Health and in Medical consumption in Belgium, February 1997, 41 p. (97/341)

**LOMBAERT, G., DE GRAEVE, D., GOOSSENS, H.**, Een economische evaluatie van het Pneumokokkenvaccin voor België, februari 1997, 46 p. (97/342)