

RIVM rapport 403505 005

**Kosteneffectiviteit van vaccinatie tegen
pneumokokken en meningokokken infecties
bij kinderen.**

J.M. Bos, H.C. Rümke , R. Welte,
M.J. Postma, E. Zwanepol, J.C Jager

september 2000

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van de Directie van het RIVM in het kader van project nr. 403505.

This investigation has been performed in order and for the account of the Board of directors of RIVM within the framework of project 403505.

Abstract

Objective: Assessment of the program costs, monetary benefits and quality adjusted life years connected to the following vaccination strategies: vaccination of infants against invasive pneumococcal infections and otitis media and vaccination of infants against meningococcal infections. The vaccines that are evaluated are a 7 valent conjugated pneumococcal vaccine and the 6-valent outer membrane vesicle (OMV) meningococcal vaccine.

Data & Methods: A decision analysis model is applied which links an epidemiological model with economic data. Only effects of vaccination on invasive infections were considered in the analysis. The perspective of the society was chosen and costs and effects were discounted at 4%. In the baseline analysis only direct costs were considered. However, indirect costs were included in the sensitivity analysis. The cost-effectiveness analyses correspond to the Dutch guidelines for farmaco-economic research. The cost-effectiveness ratios are expressed in costs per quality adjusted life years (QALY) gained.

Results: Pneumococcal vaccination renders 229 QALY per year. Meningococcal vaccination yields 480 QALY per year. When not corrected for quality of life, pneumococcal vaccination renders 189 life years gained. Meningococcal yields 386 life years gained. Pneumococcal vaccination prevents 8 deaths and 8 cases of severe sequelae per year. Meningococcal vaccination prevents 19 deaths and 8 cases of severe sequelae per year. Program costs of pneumococcal vaccination are € 12,201,569. Program costs of meningococcal vaccination are estimated as € 9,115,711. The cost-effectiveness ratios are € 38,440 per QALY gained for pneumococcal vaccination and € 11,407 per QALY gained for meningococcal vaccination.

Conclusions: Both meningococcal and pneumococcal vaccinations of infants are in the favourable category, according to categories set by the Institute of Medicine. Further research is necessary to assess the cost-effectiveness of pneumococcal vaccination against both invasive and non-invasive infections.

Inhoud

SUMMARY	9
SAMENVATTING	11
1. INLEIDING	13
1.1 Resistentie tegen antimicrobiële middelen	14
1.2 Vaccinatie	15
1.3 Epidemiologie van pneumokokkeninfecties	16
1.4 Epidemiologie van meningokokkeninfecties	17
1.5 Het Rijksvaccinatieprogramma en vaccinatie tegen meningitis	18
1.6 Inleiding in de kosteneffectiviteitsanalyse	19
1.7 Opzet en doel van het rapport	20
2. MATERIAAL EN METHODEN	23
2.1 Materiaal	23
2.2 Methode	24
2.3 Het kosteneffectiviteitsmodel	25
2.3.1 Vaccin gerelateerde parameters	26
2.3.2 Incidentie	27
2.3.3 Demografie	27
2.3.4 Het aantal verloren levensjaren	28
2.3.5 Blijvend letsel door pneumokokken- of meningokokkeninfecties	28
2.3.6 Kwaliteit van leven: DALY en QALY	29
2.3.7 Het aantal gewonnen levensjaren in QALY	30
2.3.8 Zorgvolume	31
2.3.9 Kosten	31
3. METHODE: KEA PNEUMOKOKKENVACCIN	33
3.1 Het epidemiologisch model	34
3.1.1 Waarden van vaccinparameters	34
3.1.2 Incidentie	36

3.1.3 Demografie	38
3.1.4 Het aantal verloren levensjaren	38
3.1.5 Blijvend letsel door invasieve pneumokokkeninfecties	39
3.1.6 Otitis Media en pneumokokken vaccinatie.	39
3.1.7 Kwaliteit van leven	41
3.1.8 Het aantal gewonnen levensjaren door interventie	41
3.1.9 Het aantal gezond jaar equivalenten en QALY	42
3.1.10 Zorgvolume	43
3.2 Kosten	44
3.3 Gevoeligheidsanalyses	44
4. METHODE: KEA MENINGOKOKKEN VACCIN	45
4.1 Het epidemiologisch model	46
4.1.1 Vaccin parameters	46
4.1.2 Incidentie van meningokokken infecties	48
4.1.3 Demografie	48
4.1.4 Het aantal verloren levensjaren	48
4.1.5 Blijvend letsel door invasieve meningokokkeninfecties	49
4.1.6 Kwaliteit van leven	50
4.1.7 Het aantal gewonnen levensjaren door interventie	50
4.1.8 Het aantal gezond jaar equivalenten en QALY	51
4.1.9 Zorgvolume	51
4.2 Kosten	51
4.3 Gevoeligheidsanalyses	52
5. RESULTATEN	53
5.1 Gevoeligheidsanalyses pneumokokken vaccin	53
5.2 Gevoeligheidsanalyses meningokokken vaccin	56
6. CONCLUSIE EN DISCUSSIE	59
LITERATUUR	63

BIJLAGE 1: PARAMETERWAARDEN EN AANNAMES	69
1. Parameterwaarden en aannames voor beide vaccins	69
2. Parameterwaarden en aannames voor meningokokken vaccin	73
3. Parameterwaarden en aannames voor pneumokokken vaccin	76
4. Parameterwaarden voor pneumokokken otitis media	81
BIJLAGE 2: KOSTENBEREKENINGEN	83
BIJLAGE 3: VERZENDLIJST	89

Summary

Objective: Assessment of the program costs, monetary benefits and quality adjusted life years connected to the following vaccination strategies: vaccination of infants against invasive pneumococcal infections and otitis media and vaccination of infants against meningococcal infections. Vaccination scheme includes vaccinations at the age of two, three, four and eleven months.

The vaccines that are evaluated are a 7 valent conjugated pneumococcal vaccine and the 6-valent outer membrane vesicle (OMV) meningococcal vaccine.

Data & Methods: A decision analysis model is applied which links an epidemiological model with economic data. Epidemiological data for both analyses are obtained from the Reference laboratory for Bacterial Meningitis (RBM) and SIG Healthcare Utrecht. Expert groups assess unknown parameters. A framework model is developed which can be used for economic evaluation of both pneumococcal and meningococcal vaccine.

All analyses are performed from a societal perspective. However, the baseline analysis includes only direct costs. Indirect costs are considered in the sensitivity analysis by applying the friction-cost method. Both future costs and health effects are discounted at 4%. Base year of costing is 1998. Vaccine costs per dose are assessed as € 11.3 for pneumococcal vaccine and € 7.3 for meningococcal vaccine. Life years gained are corrected for reduced quality of life. The cost-effectiveness ratios are expressed in costs per quality adjusted life years (QALY) gained. The cost-effectiveness analyses correspond to the Dutch guidelines for pharmacoeconomic research.

Results: Pneumococcal vaccination renders 229 QALY per year. Meningococcal vaccination yields 480 QALY per year. When not corrected for quality of life, pneumococcal vaccination renders 189 life years gained. Meningococcal yields 386 life years gained. Pneumococcal vaccination prevents 8 deaths and 8 cases of severe sequelae per year. Meningococcal vaccination prevents 19 deaths and 8 cases of severe sequelae per year. Program costs of pneumococcal vaccination are € 12,201,569. Program costs of meningococcal vaccination are estimated as € 9,115,711. The cost-effectiveness ratios are € 38,440 per QALY gained for pneumococcal vaccination and € 11,407 per QALY gained for meningococcal vaccination.

Conclusions: Both meningococcal and pneumococcal vaccinations of infants are in the favourable category, according to categories set by the Institute of Medicine.

Samenvatting

Doel: Het vaststellen van de programmakosten, monetaire baten en “quality adjusted” gewonnen levensjaren, verbonden aan volgende vaccinatiestrategieën: vaccinatie van jonge kinderen met een geconjugerd pneumokokken vaccin en vaccinatie van jonge kinderen met een meningokokken B vaccin. De vaccins die geëvalueerd worden zijn een 7-valent geconjugerd pneumokokken vaccin en een 6-valent meningokokken buitenmembraaneiwit vaccin.

Data & Methode: Scenarioanalyse is uitgevoerd om de effecten van vaccinatie te bepalen. Een epidemiologisch model is ontwikkeld en gekoppeld aan economische data. Voor beide analyses is gebruik gemaakt van epidemiologische data van het Referentie laboratorium Bacteriële Meningitis (RBM) en de Stichting Informatie-voorziening Gezondheidszorg (SIG Zorginformatie). Parameters waarvan geen Nederlandse waarden bekend zijn, zijn met behulp van experts geschat. Het op deze manier ontwikkelde model kan gebruikt worden voor economische evaluatie van beide vaccins. In de analyse van het pneumokokken vaccin zijn ook toekomstige baten door voorkoming van otitis media geïncorporeerd

Alle analyses zijn gedaan vanuit een maatschappelijk perspectief. In de basisanalyse worden alleen directe kosten meegenomen. In de gevoeligheidsanalyse is een berekening van de indirecte kosten gemaakt volgens de frictie-kosten methode. Zowel toekomstige kosten als gezondheidseffecten worden verdisconteerd met een percentage van 4%. In de basisanalyse zijn de kosten per vaccindosis € 7,3 voor het meningokokken vaccin en € 11,3 voor het pneumokokken vaccin. Gewonnen levensjaren als gevolg van interventie zijn gecorrigeerd voor verlies van kwaliteit van leven.

Kosteneffectiviteitsratio's zijn uitgedrukt in kosten per QALY. (quality adjusted life years) De studies zijn uitgevoerd volgens de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek van de ziekenfondsraad.

Resultaten. Het aantal gewonnen QALY door interventie bedraagt voor het pneumokokken vaccin 229 en voor het meningokokken vaccin 480. Door pneumokokken vaccinatie kan per jaar 8 sterfgevallen en 8 gevallen van ernstig blijvend letsel voorkomen worden. Meningokokken vaccinatie voorkomt per jaar 19 sterfgevallen en 8 gevallen van ernstig blijvend letsel. Indien niet gecorrigeerd wordt voor verlies van kwaliteit van leven, bedraagt het aantal gewonnen levensjaren door pneumokokken vaccinatie 189. Het aantal gewonnen levensjaren door meningokokken vaccinatie bedraagt 386.

De kosten van de vaccinatieprogramma's bedragen € 12.201.569 per jaar voor het pneumokokken vaccin en € 9.115.711 per jaar voor het meningokokken vaccin. De kosteneffectiviteitsratio's bedragen in de basisanalyse € 38.440 per QALY voor het pneumokokken vaccin en € 11.407 per QALY voor het meningokokken vaccin

Conclusie: Zowel meningokokken als pneumokokken vaccinatie bij jonge kinderen heeft een, in vergelijking met grenswaarden die in internationale publicaties gehanteerd worden, acceptabele kosteneffectiviteitsratio.

1. Inleiding

Sinds de introductie van het vaccin tegen *Haemophilus influenzae type b* (Hib), zijn *Neisseria meningitidis* en *Streptococcus pneumoniae* (hierna genoemd meningokokken en pneumokokken) de belangrijkste veroorzakers van meningitis. Samen veroorzaken deze bacteriën meer dan 80% van alle gevallen van bacteriële meningitis. Deze ziekte gaat gepaard met een hoge mortaliteit. Overlevenden van bacteriële meningitis hebben een grote kans op blijvende complicaties zoals doofheid, epilepsie, leerstoornissen of spasticiteit. De hoogste incidentie van bacteriële meningitis wordt aangetroffen bij zeer jonge kinderen.

De incidentie van pneumokokken meningitis is circa 1 à 2 per 100.000 in westerse landen (1). In ontwikkelingslanden wordt een incidentie gevonden die wel het tienvoudige kan bedragen. Infecties veroorzaakt door meningokokken gaan vaak gepaard met sepsis. Deze aandoeningen worden samen meningokokken ziekte genoemd. De jaarlijkse incidentie hiervan in westerse landen is ongeveer 4 per 100.000 (2). In ontwikkelingslanden wordt een vele malen hogere incidentie gevonden. Grote epidemieën zijn geen uitzondering (3, 4). In 1996 bijvoorbeeld werden in het door droogte getroffen West-Afrika meer dan 100.000 gevallen van meningitis gerapporteerd. Deze epidemie resulteerde in meer dan 10.000 doden (5).

Pneumokokken veroorzaken onder meer de volgende ziekten: pneumonie, meningitis en otitis media. De meeste slachtoffers van pneumokokkeninfecties worden gevonden bij jonge kinderen en ouderen. Pneumokokken worden in Nederland verantwoordelijk gehouden voor circa 70% van alle bacteriële pneumonieën, 25% van alle gevallen van meningitis en 50% van de gevallen van bacteriële otitis media (1). Pneumonie is de belangrijkste doodsoorzaak onder kinderen in derde wereld landen. Jaarlijks overlijden ongeveer 1 miljoen kinderen jonger dan vijf jaar aan deze aandoening. Otitis media is de meest voorkomende ziekte bij jonge kinderen. Op de leeftijd van twee jaar heeft ieder kind wel een episode van otitis achter de rug (6). Ondanks het feit dat otitis media geen levensbedreigende aandoening is, zijn door de hoge incidentie de kosten voor de maatschappij enorm (6). Er worden op dit moment 84 verschillende typen pneumokokken onderscheiden, van elkaar verschillend in de antigeenstructuur van het polysaccharide kapsel (7, 8). Pneumokokken komen voor in de neus- en keelholte en behoren tot de commensale bacteriële flora. Circa 70% van de Nederlandse bevolking is drager van de bacterie. Als pneumokokken zich weten te handhaven tegen de heersende immuniteit, is er sprake van een infectie (7, 8). Pneumokokkeninfecties worden behandeld met antimicrobiële middelen zoals penicilline (9).

Vaccins tegen pneumokokken infecties bestaan al enige tijd. Dit zijn polysaccharide vaccins die niet of nauwelijks werkzaam zijn bij kinderen jonger dan twee jaar. Het immuunsysteem van een jong kind is nog niet ver genoeg gerijpt om genoeg antilichaam respons te geven (6). Een manier om de immuunrespons van een vaccin te verhogen is om het polysaccharide te koppelen aan een eiwitmolecuul. Vaccins die op deze manier ontwikkeld zijn worden conjugaatvaccins genoemd. Op dit moment zijn er diverse geconjugeerde pneumokokken vaccins in ontwikkeling, die wel werkzaam zijn bij jonge kinderen.

Meningokokken zijn te onderscheiden in serogroepen, de belangrijkste zijn A, B, C en Y. Deze indeling in serogroepen is gebaseerd op verschillen in het kapselpolysaccharide. Het verschilt per land en regio welke serogroep het meest voorkomt. In Nederland zijn meningokokken B dominant (10). Zo'n 80% van alle meningokokkeninfecties in Nederland wordt veroorzaakt door meningokokken B. Ongeveer 20% van de meningokokken infecties worden veroorzaakt door serogroep C.

Naast deze serogroepen is er een onderscheid te maken in vele serotypen en serosubtypen. Deze onderverdeling in serotypen en serosubtypen is gebaseerd op verschillen in buitenmembraaneiwitten. Door het RIVM is een vaccin ontwikkeld tegen meningokokken B infecties (11). Het ontwikkelde vaccin bevat buitenmembraaneiwitten van zes verschillende serosubtypen meningokokken bacteriën en is zowel werkzaam tegen meningokokken B als tegen meningokokken C infecties. De eerste testresultaten geven een positieve indicatie voor bescherming (12, 13). Op het moment is men bezig met de verdere klinische ontwikkeling van dit vaccin.

1.1 Resistentie tegen antimicrobiële middelen

De laatste jaren wordt bij pneumokokken in toenemende mate resistentie gevonden tegen antimicrobiële middelen. In de Verenigde Staten worden percentages resistentie tegen penicillinen aangetroffen tot 35% (6, 14, 15). Echter ook tegen andere groepen antimicrobiële middelen wordt in toenemende mate resistentie aangetroffen (14). Het merendeel van de multiresistente pneumokokken isolaten is van een beperkt aantal serotypen, voornamelijk serotypen 6, 9, 14, 19 en 23 (6). Dit zijn tevens de serotypen die bij jonge kinderen het meeste voorkomen (10). Ook bij meningokokken wordt resistentie tegen antimicrobiële middelen gevonden (16). In Nederland is het ontstaan van penicilline resistentie bij bacteriën een veel minder groot probleem dan in de omringende landen. Dit komt vooral omdat Nederland sinds jaren een restrictief antibiotica beleid voert (17). In de toekomst zal echter penicillineresistentie bij pneumokokken en meningokokken ook in Nederland waarschijnlijk een rol gaan spelen, doordat bijvoorbeeld resistente bacteriestammen overslaan van het ene op het andere land (14, 18). Nu al wordt in Nederland resistentie tegen penicilline gevonden, zij het in een erg laag percentage (18). Het is daarom van belang om aandacht te besteden aan interventies om pneumokokken infecties te voorkomen.

1.2 Vaccinatie

Een manier om infecties te voorkomen is door middel van vaccinatie. Het huidige vaccin tegen pneumokokken infecties bestaat uit antigenen van 23 verschillende types pneumokokken. Deze samenstelling bevat kapselpolysacchariden van de meest voorkomende serotypes. Het vaccin is sinds 1984 in Nederland geregistreerd. Het biedt echter géén doeltreffende bescherming tegen otitis media en meningitis bij jonge kinderen (6, 8). De immuunrespons van polysaccharide vaccins is T-cel onafhankelijk. Daardoor worden geen geheugencellen geïnduceerd die nodig zijn voor een boosterrespons (6). Zoals in de inleiding vermeld is, geeft dit type vaccin onvoldoende immuniteit aan jonge kinderen, ouderen en patiënten met immunodeficiëntie (6). Een methode om een betere antilichaamrespons te krijgen is door het antigen te koppelen aan een eiwitmolecuul. Diverse geconjugeerde pneumokokken vaccins zijn momenteel in ontwikkeling (6, 19). Deze vaccins blijken wel een T-cel afhankelijke respons te induceren en beter immunogeen te zijn bij jonge kinderen en patiënten met immunodeficiëntie. Op dit moment lopen er diverse clinical trials met deze vaccins. Tabel 1 geeft een overzicht van de verschillende pneumokokken conjugaatvaccins.

Tabel 1. De verschillende pneumokokken conjugaat vaccins

Fabrikant:	Aantal serotypen:	Drager eiwit:	Serotypen:
Wyeth-Lederle	7	CRM 197	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
Wyeth-Lederle	9	CRM 197	1,4,5,6B,9V,14, 18C, 19F,23F
MSD	7	Meningokokken buiten membraaneiwit	4,6B,9V,14,18C,19F, 23F
Pasteur-Mérieux	11	Tetanus toxoïd	1,3,4,5,6B,7F,9V,14, 18C,19F,23F
RIVM/Dutch Nordic	4	Tetanus toxoïd	6B,14,19F,23F

Het 7 valente vaccin van Wyeth-Lederle blijkt veilig en immunogeen te zijn bij jonge kinderen (20). Resultaten van een fase 3 trial in Californië geven aan dat het vaccin beschermend werkt (21). Het 7 valente vaccin van Wyeth-Lederle is de basis van de hier uitgevoerde kosteneffectiviteits-analyse (KEA).

Vaccins tegen meningokokken A en C infecties bestaan al enige tijd. Deze vaccins zijn echter niet bruikbaar voor de Nederlandse situatie. In de volgende paragraaf zal hier verder op ingegaan worden. Op dit moment wordt door het RIVM een 6 valent meningokokken B buitenmembraaneiwit vaccin ontwikkeld.

Het zal echter nog een aantal jaar duren voordat dit vaccin verkrijgbaar zal zijn. De volgende serosubtypen zijn in het vaccin vertegenwoordigd: P1.7, 16, P1.5c, 10, P1.5, 2, P1.12, 13, P1.19, 15 en P1.7h, 4. Scenarioanalyse is uitgevoerd naar vaccinatie van jonge kinderen met het 6 valente meningokokken B buitenmembraaneiwit vaccin. De gebruikte aannames omtrent vaccinwerkzaamheid en serotype specifieke dekking zijn gebaseerd op de eerste testresultaten van dit vaccin (12). Aangezien er weinig exacte Nederlandse gegevens bestaan over epidemiologie en ziektegerelateerde behandeling van invasieve meningokokkeninfecties zijn door een tweetal expertgroups aannames gemaakt omtrent epidemiologie en wijze van behandeling van deze infecties. Uitgaande van deze aannames kan een goede schatting gegeven worden van de kosteneffectiviteit en de mogelijke invloed van de diverse parameters worden verkend.

1.3 Epidemiologie van pneumokokkeninfecties

Zoals in de inleiding reeds vermeld is, zijn de voornaamste door pneumokokken veroorzaakte ziekten pneumonie, meningitis en otitis media. De incidentiepiek van pneumokokken meningitis is seizoengebonden. De hoogste incidentie wordt in de wintermaanden gevonden. Kinderen jonger dan één jaar worden het vaakst het slachtoffer van een invasieve pneumokokkeninfectie. De incidentiepiek ligt hierbij in Nederland bij de leeftijd van 5 maanden. De incidentie daalt naar een laag niveau bij jonge volwassenen en volwassenen en stijgt vervolgens weer iets op hoge leeftijd (22).

Zoals vrijwel alle infectieziekten komt meningitis meer voor bij mannen. Vooral bij jonge kinderen is de man / vrouw ratio (M / V-ratio) hoog. Sommigen schrijven dit toe aan het grotere aantal schedelfracturen bij jongens.

Een sterk verminderde weerstand, die door verschillende ziekten en therapieën veroorzaakt kan worden, kan er toe leiden dat de bacterie de bloed-hersenbarrière passeert en meningitis veroorzaakt (7). Meningitis bij neonaten komt nauwelijks voor, antistoffen doorgegeven via de placenta en de moedermelk beschermen de jongste zuigelingen.

Deze immuniteit neemt echter in de eerste levensmaanden drastisch af. Dit heeft als gevolg dat de hoeveelheid invasieve infecties zeer sterk toeneemt (22). De symptomen van meningitis bij jonge zuigelingen zijn: hoofdpijn, koorts, depressies, overgeven en nekstijfheid. De gevolgen van meningitis veroorzaakt door pneumokokken zijn over het algemeen ernstiger dan de gevolgen van meningitis veroorzaakt door meningokokken of de Hib bacterie. De ziekte heeft een hoge mortaliteit. In de literatuur worden cijfers genoemd die variëren tussen de 15 en 21% (15, 23, 24).

Vaak hebben overlevenden hun hele leven last van complicaties, zoals doofheid, epilepsie of mentale retardatie (15, 22). Van alle gevallen van pneumonie wordt 30 tot 50% veroorzaakt door infectie met pneumokokken (1, 19).

De hoogste incidentie van pneumokokken infecties wordt gevonden bij kinderen op de leeftijd van 14 maanden. Een tweede forse incidentiepiek wordt gevonden bij ouderen. Pneumonie is een van de meest voorkomende doodsoorzaken bij personen ouder dan 65 jaar (26). Bij pneumonie is het vaak lastig vast te stellen welke bacterie de veroorzaker is. Bij een groot aantal kinderen manifesteert de ziekte zich middels koorts en benauwdheid. Het kind krijgt dan meestal een antibioticakuur en wordt door de arts naar huis gezonden, zonder dat bekeken wordt welke ziekteverwekker verantwoordelijk is voor de aandoening. Zelfs bij een ernstige pneumonie met ziekenhuisopname is het nog steeds moeilijk om de juiste diagnose te stellen. De bacterie moet gekweekt worden vanuit het bloed of het pleurale vocht. Slechts 20-30% van de pneumokokken pneumonieën gaat gepaard met een positieve bloedkweek. Alleen bij deze kleine groep kan dus op deze manier de juiste diagnose gesteld worden (7).

Een alternatief voor het maken van een bloedkweek is het maken van een longfoto of het doen van sputumonderzoek. Hierbij bestaat echter het gevaar van besmetting van het sputum met andere bacteriën. Het stellen van een exacte diagnose is in slechts 20 tot 25% van alle gevallen mogelijk (2,7).

Pneumokokken veroorzaken 40 tot 50% van alle gevallen van otitis media in Nederland (7). Uit een Nederlandse studie blijkt dat van een cohort van kinderen van 2 jaar minstens 80% één of meerdere episodes van otitis media met effusie doorgemaakt heeft voordat het kind de leeftijd van 4 jaar bereikt (27).

Voor niet-invasieve aandoeningen als bronchopneumonie en otitis media bestaan geen registratiesystemen. Met behulp van literatuur (1, 6, 27) is het mogelijk om een schatting te maken van het minimale aantal gevallen van otitis media in Nederland bij kinderen tussen twee en vijf jaar. Van het aantal gevallen van bronchopneumonie is echter geen beeld te vormen. Om deze reden is besloten om de kosten-effectiviteitsanalyse van het pneumokokken vaccin te richten op het voorkomen van invasieve pneumokokken infecties en otitis media. De in dit rapport gepresenteerde resultaten kunnen dus een onderschatting zijn van de werkelijke kosteneffectiviteitsratio van het pneumokokken vaccin.

1.4 Epidemiologie van meningokokkeninfecties

Invasieve infecties veroorzaakt door meningokokken zijn, evenals bacteriële meningitis veroorzaakt door pneumokokken, seizoensgebonden (20). De hoogste incidentie wordt gevonden in de wintermaanden. De meeste slachtoffers vallen onder jonge kinderen. De hoogste leeftijdspecifieke incidentie wordt in Nederland dan ook gevonden bij kinderen op de leeftijd van 17 maanden (2). Naast deze incidentiepiek is er nog een kleine piek bij kinderen op de leeftijd van 15 tot 17 jaar (10). In Nederland wordt ongeveer 80% van de invasieve meningokokkeninfecties veroorzaakt door serogroep B meningokokken.

Serogroep C meningokokken zijn verantwoordelijk voor ongeveer 20% van het totaal aantal invasieve meningokokkeninfecties..

Meningokokken A en Y worden in Nederland maar zelden gevonden. (ongeveer 2% van het totaal) Een vaccin bestaande uit serogroep C kapselpolysacchariden is dus niet geschikt als vaccin in Nederland. Dit in tegenstelling tot andere landen waar serogroep C veel voorkomt (2, 10). De mortaliteit van meningokokken meningitis is ongeveer 7,5% (2,15, 28). Invasieve meningokokkeninfecties gaan echter vaak gepaard met sepsis en de sterfte bij septische shock ligt aanmerkelijk hoger.

Van de patiënten die aan septische shock sterven, overlijdt 73% binnen twee dagen na binnenkomst in het ziekenhuis (28). Overlevenden van invasieve meningokokkeninfecties hebben, net als overlevenden van pneumokokken meningitis, vaak last van restverschijnselen als doofheid, leerstoornissen en epilepsie (2, 29). Door de hoge incidentie van sepsis bij invasieve meningokokkeninfecties zijn amputaties en littekens veel voorkomende restverschijnselen (2).

1.5 Het Rijksvaccinatieprogramma en vaccinatie tegen meningitis

Het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) is een vaccinatieprogramma voor kinderen tegen polio, difterie, tetanus, kinkhoest, Hib en vaccinaties tegen de bof, mazelen en rode hond (30). De vaccinaties worden gegeven op de leeftijd van 2, 3, 4 en 11 maanden. Het RVP bestaat naast Deze vaccinaties ook nog uit een serie vaccinaties tegen DTP (difterie, tetanus en polio) op de leeftijd van 4 en 11 jaar en uit vaccinaties tegen de bof, mazelen en rode hond op de leeftijd van 9 jaar.

Voor de invoering van Hib vaccinatie bij zuigelingen was deze bacterie de voornaamste verwekker van bacteriële meningitis. Nu worden er nog zelden Hib infecties gevonden bij deze leeftijdsgroep. Door het huidige RVP worden dus al veel gevallen van bacteriële meningitis voorkomen.

Als vaccinatie tegen pneumokokken- en meningokokkeninfecties gelijk met de andere RVP vaccinaties gegeven wordt, heeft dit vele voordelen. De effectiviteit zal hoog zijn, omdat de kinderen gevaccineerd zijn kort voor de leeftijd waarop zij de grootste kans hebben op een meningokokken- of pneumokokkeninfectie. Verder heeft een parallelle uitvoering van de verschillende vaccinaties logistieke voordelen en zal de bereidheid om gevaccineerd te worden waarschijnlijk groter zijn als alle vaccinaties tegelijkertijd gegeven worden.

De scenarioanalyse van meningokokkenvaccinatie van jonge kinderen zal dan ook uitgaan van een vaccinatieschema dat parallel loopt aan het RVP.

Het uitgevoerde kosteneffectiviteitsonderzoek naar de vaccinatie van jonge kinderen tegen invasieve pneumokokkeninfecties gaat ook uit van hetzelfde vaccinatieschema. Waarbij aangetekend kan worden dat Fins onderzoek (20) uitgewezen heeft dat het vaccineren met een conjugaat pneumokokkenvaccin op de leeftijd van 2, 3 en 4 maanden beter immunogeen was dan twee doses van hetzelfde vaccin op de leeftijd van 4 en 6 maanden.

1.6 Inleiding in de kosteneffectiviteitsanalyse

Steeds weer worden er nieuwe medische interventies ontwikkeld. Door de budgettering in de gezondheidszorg ontstaat dan ook steeds meer de behoefte om voor invoering van een interventie-strategie reeds een economische evaluatie hiervan uit te voeren. Op deze manier kan alvast een schatting gemaakt worden van de toekomstige kosten en gezondheidswinst die een interventie met zich meebrengt.

Een belangrijke methode om medische interventies te evalueren en de impact van toekomstige maatregelen in te schatten is het bepalen van de kosteneffectiviteit. Kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) is een methode om de gevolgen van medische interventies voor de gezondheid te vergelijken met de kosten hiervan. Kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) kan ook gebruikt worden om de economische en maatschappelijke gevolgen van verschillende medische interventies met elkaar te vergelijken. Hoewel KEA op dit moment een veel gebruikte methode is, bestaat er geen duidelijke consensus over alle aspecten van de methodiek. Dit maakt het moeilijk studies met elkaar te vergelijken. Verschillende auteurs hebben richtlijnen voor kosteneffectiviteitsanalyse ontwikkeld (31 - 35). Het uitvoeren van een KEA volgens de nu geldende richtlijnen houdt in ieder geval in dat bij iedere studie een duidelijk gedefinieerde referentiecasië meegenomen wordt. De in dit rapport besproken kosteneffectiviteitsanalyses zijn uitgevoerd volgens de richtlijnen zoals deze ontwikkeld zijn door de Ziekenfondsraad (35). Tevens dient duidelijk te zijn om welke tijdsperiode het gaat en welke kosten beschouwd worden.

De kosteneffectiviteit van een interventie wordt uitgedrukt in de kosteneffectiviteitsratio. Eenheden waarin de kosteneffectiviteitsratio uitgedrukt kan worden zijn bijvoorbeeld het aantal infecties voorkomen, het aantal sterfgevallen voorkomen of de kosten per gewonnen levensjaar. De kosten-effectiviteitsratio wordt zowel vergeleken met een situatie waarin de interventie helemaal niet plaatsvindt als met de daadwerkelijke situatie zoals die voor het moment van invoering van de interventie geldt. Het resultaat van eerste vergelijking (met non-interventie scenario) wordt de totale kosteneffectiviteitsratio genoemd. Het resultaat van de tweede vergelijking (met huidig scenario) wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio genoemd.

In een KEA wordt een onderscheid gemaakt tussen directe kosten en indirecte kosten. Directe kosten zijn ziektegebonden kosten, zoals kosten door ziekenhuisopname, medicatie of medische kosten door blijvende gevolgen van ziekte. Tot directe kosten worden ook de kosten van invoering van de te onderzoeken medische interventie gerekend. Indirecte kosten zijn kosten die niet direct gerelateerd zijn aan de ziekte. Voorbeelden van indirecte kosten zijn kosten die ontstaan door productieverlies door arbeidsverzuim of blijvende arbeidsongeschiktheid. Er bestaat nog geen consensus over het wel of niet meenemen van de indirecte kosten. In de basisanalyse van het gebruikte model voor kosteneffectiviteit worden dan ook geen indirecte kosten meegenomen. Toekomstige kosten en baten dienen verdisconteerd te worden. Verdiscontering is het toekennen van een lagere waarde aan gelden die in de toekomst gegenereerd of gespendeerd worden. Een simpel voorbeeld zal dit principe illustreren: € 100 in het heden wordt geprefereerd boven €100 over bijvoorbeeld 10 jaar. Immers, € 100 in het heden kan b.v. door middel van belegging uitgroeien tot een veel groter bedrag. Op dit moment wordt in Nederland gerekend met een discontovoet van 4% (36). Er is internationaal nog geen consensus over de verdiscontering van gezondheids-effecten. In het gebruikte model voor KEA worden zowel gezondheidseffecten als toekomstige kosten en baten verdisconteerd.

Gevoeligheidsanalyses worden uitgevoerd om te onderzoeken of parameters, waarvan de waarden niet exact bekend zijn, een grote invloed uitoefenen op de uitkomst van de kosteneffectiviteitsstudie. Op deze wijze kan bepaald worden of het model robuust is ten opzichte van deze parameter.

De kosteneffectiviteitsstudie moet tenslotte ook een discussie van de politieke en maatschappelijke implicaties van de uitkomsten bevatten. Ook moeten uitkomsten vergeleken worden met de kosteneffectiviteitsratio's van andere relevante interventies.

1.7 Opzet en doel van het rapport

De volgende onderzoeksvragen worden in dit rapport behandeld:

- Wat is de kosteneffectiviteit van vaccinatie tegen invasieve pneumokokkeninfecties en otitis media bij jonge kinderen met een geconjugerd 7 valent pneumokokkenvaccin?
- Wat is de kosteneffectiviteit van vaccinatie tegen invasieve meningokokken B en C infecties bij jonge kinderen met een geconjugerd 6 valent buitenmembraaneiwit meningokokkenvaccin?

De kosteneffectiviteit van deze vaccinatiestrategieën zal bepaald worden met behulp van scenarioanalyse waarin zowel epidemiologische gegevens als kosten beschouwd worden. Het model wat hiervoor gebruikt is zal in hoofdstuk 2 gepresenteerd worden. Voor beide studies wordt uitgegaan van hetzelfde model voor kosteneffectiviteit. De gebruikte parameters verschillen echter dusdanig van elkaar dat besloten is om de modellen apart te bespreken. In hoofdstuk 2 zal het algemene model in grote lijnen besproken worden, waarna in hoofdstuk 3 de details van het model voor pneumokokken-infecties besproken zullen worden. In hoofdstuk 4 zullen de details van het model voor meningokokkeninfecties besproken worden. Vervolgens worden de resultaten van de analyses in hoofdstuk 5 besproken. De discussie en conclusies worden besproken in hoofdstuk 6.

2. Materiaal en Methoden

Het model voor het berekenen van de kosteneffectiviteitsratio is gebaseerd op eerdere kosteneffectiviteitsmodellen van het RIVM (37, 38). Voor het bepalen van de kosteneffectiviteitsratio van het meningokokkenvaccin en het pneumokokkenvaccin wordt dezelfde modelmatige aanpak gebruikt. Deze algemene aanpak zal in dit hoofdstuk gepresenteerd worden. De specifieke parameters voor ieder model zullen in aparte hoofdstukken besproken worden. In paragraaf 2.1 wordt vermeld welke gegevens precies gebruikt zijn. In paragraaf 2.2 zullen de algemene kenmerken van het kosteneffectiviteitsmodel gepresenteerd worden, waarna in paragraaf 2.3 het model en de verschillende parameters uitgewerkt zal worden.

In hoofdstuk 3 zullen de parameters van het kosteneffectiviteitsmodel van pneumokokken vaccinatie bij jonge kinderen gepresenteerd worden. In hoofdstuk 4 wordt hetzelfde gedaan voor het kosteneffectiviteitsmodel van meningokokken vaccinatie bij jonge kinderen.

2.1 Materiaal

Epidemiologische gegevens van het Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis (RBM) (10), de Stichting Informatie-voorziening Gezondheidszorg (SIG Zorginformatie) en het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) (39) zijn gebruikt. Het RBM registreert gevallen van bacteriële meningitis in Nederland en bepaalt de verwekker en het serotype hiervan. Deze gegevens geven een goede indicatie van de incidentie van pneumokokken meningitis en invasieve meningokokken infecties op de kinderleeftijd. Er bestaan weinig Nederlandse gegevens over de gevolgen van invasieve pneumokokken en meningokokken infecties. Om de hoeveelheid zorg die deze ziekten consumeren in kunnen schatten zijn experts uit het veld geraadpleegd.^{1, 2}

Om het zorggebruik om te kunnen zetten naar kosten voor de maatschappij zijn data van het Centraal Orgaan Tarieven Gezondheidszorg (COTG) gebruikt. In het model zijn gewonnen levensjaren door vaccinatie gewogen voor de toestand waarin deze worden doorgebracht. Deze weging van het aantal gewonnen levensjaren is gedaan met behulp van gegevens van het RIVM (40).

¹ Overleg met sectie infectieziekten van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, 26 februari 1999.

² Sophia Kinderziekenhuis, overleg met Prof. Dr. R de Groot en Dr. E de Kleijn, 18 maart 1999.

2.2 Methode

Een aantal kenmerken van de methodologie zijn in het bijzonder van belang voor de uitkomsten. Deze kenmerken van de gekozen methodologie zullen hier besproken worden.

- **Perspectief:** alle analyses zijn gedaan vanuit een maatschappelijk perspectief.
- **Kosten:** In de basisanalyse worden alleen directe medische kosten meegenomen. Er zijn gevoeligheidsanalyses uitgevoerd met inclusie van indirecte kosten.
- **Bepaling van kosten voor medische verrichtingen** is gedaan aan de hand van COTG-tarieven voor intramurale zorg.
- **Epidemiologisch model:** het epidemiologisch model is statisch van aard.
- **Kosteneffectiviteitsratio:** de kosteneffectiviteitsratio wordt uitgedrukt in kosten per gewonnen levensjaar
- **Jaar van analyse:** voor kosten is als basisjaar 1998 aangenomen.
- **Tijdhorizon:** levensverwachting van pasgeborenen in Nederland (naar geslacht gewogen): 78 jaar
- **Discontering:** kosten worden gediscoteerd, gezondheidseffecten ook. Beide worden gediscoteerd met 4%.

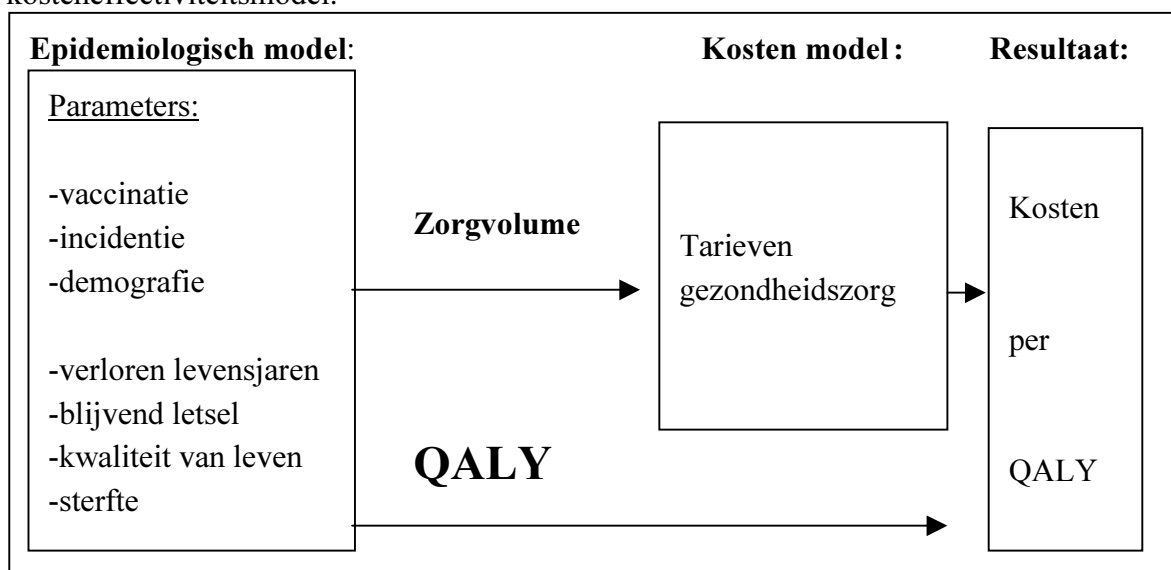
2.3 Het kosteneffectiviteitsmodel

Het gebruikte model kan worden opgedeeld in twee onderdelen: een epidemiologisch model en een kosten model. Het epidemiologisch model berekend de incidentie, de sterfte, het aantal verloren levensjaren en het percentage levenslange complicaties door een aandoening. Het epidemiologisch model bepaald ook de grootte van de te vaccineren doelgroep en alle vaccin gerelateerde parameters als vaccinwerkzaamheid, de vaccinatiegraad in de doelgroep, de serotype specifieke dekking van het vaccin en het percentage bijwerkingen.

Het epidemiologisch model berekent uit de vaccinparameters en incidentiegegevens van de ziekte het effect van de vaccinatie. Het effect dat vaccinatie heeft op de incidentie van de aandoening in de doelpopulatie wordt uitgedrukt in gewonnen levensjaren. Gewonnen levensjaren zijn levensjaren die gewonnen worden door vaccinatie ten opzichte van een situatie waarin geen vaccinatie plaatsvindt. Gewonnen levensjaren worden gewogen voor de situatie waarin ze doorgebracht worden. Deze gewogen gewonnen levensjaren worden ‘quality adjusted life years’ (QALY) genoemd. In paragraaf 2.3.6 zal dit begrip verder uitgewerkt worden.

De uitkomsten van het epidemiologisch model worden omgezet naar zorgvolume. Dit wil zeggen het aantal ziekenhuisopnames, huisartscontacten, medicijngebruik, kosten door vaccinatie etc. dat door een bepaalde aandoening veroorzaakt wordt. Het kostenmodel rekt de hoeveelheid zorgvolume om naar kosten. Het kostenmodel berekent zowel de kosten die veroorzaakt worden door een ziekte als de kosten van het vaccinatieprogramma tegen deze ziekte. Het kosteneffectiviteitsmodel is zowel geschikt voor berekening van de netto kosten als voor berekening van de kosteneffectiviteit.

In de toekomst gegenereerde of gespendeerde gelden en gewonnen levensjaren worden verdisconteerd met 4%. De nu volgende figuur geeft een schets van het kosteneffectiviteitsmodel.



Figuur 1. Schets van het kosteneffectiviteitsmodel

In de volgende subparagrafen zal besproken worden hoe de diverse parameters uit figuur 1 gevonden kunnen worden. Voor de parameters die gelijk zijn voor beide modellen zullen waarden gegeven worden. Tevens zullen in deze subparagrafen de algemene formules besproken worden waarmee bepaalde parameters berekend kunnen worden.

2.3.1 Vaccin gerelateerde parameters

Vaccin gerelateerde parameters zijn:

- Soort vaccin
- Vaccinatieschema
- Werkzaamheid van de vaccins
- Vaccinatiegraad in de doelgroep,
- Sero(sub)type specifieke dekking van de vaccins
- Percentage bijwerkingen van de vaccins.

De vaccins die het onderwerp zijn van deze kosteneffectiviteitsstudies zijn het 7 valente geconjugeerde pneumokokkenvaccin van Wyeth-Lederle en het 6 valente buitenmembraaneiwit meningokokkenvaccin van het RIVM.

Beide kosteneffectiviteitsstudies gaan uit van een vaccinatieschema dat uit vier vaccinaties bestaat. De eerste vaccinatie wordt gegeven als het kind twee maanden oud is. De tweede vaccinatie vindt plaats op de leeftijd van drie maanden. De derde vaccinatie wordt gegeven als het kind vier maanden oud is. De laatste vaccinatie ontvangt het kind een half jaar na de derde vaccinatie.

De aannames omtrent de werkzaamheid van beide vaccins en de duur hiervan zijn gebaseerd op voorlopige data. De vaccins die het onderwerp zijn van dit onderzoek zijn beide nog niet commercieel verkrijgbaar. Resultaten van fase 4 studies zijn nog niet beschikbaar. Bij beide vaccins wordt ervan uitgegaan dat het vaccin pas werkzaam is na drie doses

Omdat de werkzaamheid van de vaccins voor ieder model verschillend is, zal hier in hoofdstuk 3 en hoofdstuk 4 verder op ingegaan worden.

De vaccinatiegraad in de doelgroep is in beide modellen gelijk aan de vaccinatiegraad van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) gehaald worden. Als de vaccinaties gelijk met het RVP uitgevoerd worden, zal een gelijke vaccinatiegraad gehaald kunnen worden. Na drie vaccinaties is de vaccinatiegraad van het RVP 97%. In het RVP wordt bij vier vaccinaties een vaccinatiegraad van 95% gehaald (30). Dit wil dus zeggen dat uiteindelijk 95% van het aantal geboren en per jaar gevaccineerd is met de vaccinaties van het RVP.

De sero(sub)type specifieke dekking van een vaccin is de dekking die het vaccin aan de populatie kan geven op grond van de sero(sub)typen die in het vaccin verwerkt zijn en de sero(sub)typen die voorkomen in de populatie. Om dit voor ieder vaccin te berekenen is gebruik gemaakt van gegevens van het RBM. Er is voor ieder vaccin een vergelijking gemaakt tussen de serotypen die geïsoleerd werden door het RBM bij kinderen tot twee jaar tussen 1993 en 1996 (voor het pneumokokken vaccin) resp. 1997 (voor het meningokokken vaccin) en de serotypen die in het vaccin aanwezig zijn. Voor de waarden van deze serotype specifieke dekking verwijzen wij naar hoofdstuk 3 en hoofdstuk 4.

Deze gegevens, samen met de werkzaamheid van de vaccins bepalen de uiteindelijke effectiviteit van de vaccins in de Nederlandse populatie. In dit rapport wordt met de term vaccinwerkzaamheid de uiteindelijke werkzaamheid van het vaccin in de Nederlandse doelpopulatie van jonge kinderen bedoeld. Deze werkzaamheid is als volgt uit te drukken:

$$\text{Vaccineffectiviteit} = \text{werkzaamheid} * \text{sero(sub)type specifieke dekking} * \text{vaccinatiegraad}$$

Voor het percentage bijwerkingen van het pneumokokkenvaccin en het meningokokken vaccin is dezelfde aanname gebruikt. De aanname is gemaakt dat 1 op 1.000 patiënten last heeft van een bijwerking. De meest voorkomende bijwerking is lichte pijn en / of lichte koorts.

2.3.2 Incidentie

Zoals in paragraaf 2.1 reeds vermeld is zijn incidentiecijfers bepaald met behulp van gegevens van het RBM en SIG Zorginformatie. Voor de waarden voor de incidentie van invasieve pneumokokken infecties en invasieve meningokokken infecties verwijzen wij naar respectievelijk hoofdstuk 3 en hoofdstuk 4.

2.3.3 Demografie

Voor demografische gegevens is gebruik gemaakt van data van het CBS (39). Zowel het kosteneffectiviteitsmodel voor pneumokokkenvaccinatie als het kosteneffectiviteitsmodel voor meningokokkenvaccinatie gaan uit van vaccinatie van dezelfde doelgroep op dezelfde leeftijd. De demografische gegevens die gebruikt worden zijn dan ook gelijk voor de beide modellen. De doelpopulatie voor vaccinatie is het geboortecohort in Nederland. De volgende tabel geeft aan welke demografische gegevens gebruikt zijn. De gebruikte gegevens zijn een gemiddelde over de jaren 1990 tot 1997.

Tabel 2. Demografische gegevens voor de kosteneffectiviteitsmodellen (CBS)

	Man	Vrouw
Aantal geboorten	Totaal: 195.749	
Levensverwachting op leeftijd van ½ jaar	74,5 jaar	80,6 jaar
Levensverwachting op leeftijd van 1½ jaar	73,6 jaar	79,3 jaar
Levensverwachting op leeftijd van 2½ jaar	72,6 jaar	78,3 jaar

Tabel 3 Verdisconteerde levensverwachting van Nederlandse bevolking (*)

	Man	Vrouw
Levensverwachting op leeftijd van ½ jaar	24,6 jaar	24,9 jaar
Levensverwachting op leeftijd van 1½ jaar	24,56 jaar	24,86 jaar
Levensverwachting op leeftijd van 2½ jaar	24,52 jaar	24,82 jaar

(*) er is met 4% verdisconteerd

2.3.4 Het aantal verloren levensjaren

Het aantal verloren levensjaren door een bepaalde aandoening is het aantal jaren dat personen uit een bepaalde deelpopulatie nog geleefd zouden hebben als ze niet gestorven zouden zijn door deze bepaalde aandoening. Verloren levensjaren worden in dit model verdisconteerd. Het aantal sterfgevallen in een (deel)populatie wordt berekend door de incidentie van een aandoening in de deelpopulatie te vermenigvuldigen met de mortaliteit.

Het aantal sterfgevallen vermenigvuldigd met de gemiddelde levensverwachting van de deelpopulatie levert het aantal verloren levensjaren door deze aandoening in de deelpopulatie.

Aantal verloren levensjaren = aantal infecties * mortaliteit* verdisconteerde levensverwachting

De gemiddelde levensverwachting die gebruikt wordt is gewogen voor de man / vrouw ratio van de ziekte en gecorreleerd aan de leeftijd waarop de hoogste incidentiepiek plaatsvindt.

In hoofdstuk 3 en 4 zal specifiek ingegaan worden op het aantal verloren levensjaar dat de verschillende infecties veroorzaken.

2.3.5 Blijvend letsel door pneumokokken- of meningokokkeninfecties

Zoals in hoofdstuk 1 reeds vermeld is, zijn invasieve pneumokokken en meningokokken infecties vaak de oorzaak van lichamelijke en / of geestelijke handicaps. Doordat de incidentie en de aard van handicaps veroorzaakt door invasieve pneumokokkeninfecties en invasieve meningokokkeninfecties van elkaar verschillen zijn de waarden hiervoor apart uitgewerkt in respectievelijk hoofdstuk 3 en hoofdstuk 4.

2.3.6 Kwaliteit van leven: DALY en QALY

Bijven letsel veroorzaakt door invasieve pneumokokken en meningokokken infecties heeft een aanzienlijk verlies aan gezondheid en kwaliteit van leven tot gevolg. Voor verlies van kwaliteit van leven door bepaalde handicaps of ziekten zijn door het RIVM wegingsfactoren ontwikkeld (41). Bij het vaststellen van deze wegingsfactoren is de relatieve ernst van de ziekte beschouwd op het niveau van het fysieke, psychische en sociale functioneren van de patiënten. Een schaal van nul tot één wordt hiervoor gebruikt, waarbij nul staat voor “helemaal geen nadelige gevolgen” en één staat voor “zeer ernstige nadelige gevolgen.” Op deze manier wordt het mogelijk de functionele gevolgen van verschillende ziekten te vergelijken. Met behulp van deze wegings-factoren wordt het bovendien mogelijk om geleefde tijd te wegen voor de toestand waarin die tijd wordt doorgebracht (40-42). Een jaar geleefd met een ziekte met een wegings-factor van 0,70 (ernstige ziekte) komt overeen met een ‘ziektejaar equivalent’ van 0,70. Deze ziekte jaar equivalenten worden DALYs genoemd (disability adjusted life years). De criteria voor de wegingsfactoren van ziekte en gevolgen van ziekte zijn ontwikkeld met behulp van vragen-lijsten aan medische experts (40-42) De criteria zijn dus niet specifiek voor de patiënten-groep.

Een andere benadering is de ‘quality of life ‘ (QALY) benadering (43) deze is over het algemeen wel specifiek voor de patiëntengroep. Het bepaalt de verschillende wegings-factoren van ziekte en gevolgen van ziekte door middel van vragenlijsten aan de specifieke patiëntengroep.

De schaal bij de quality of life benadering is exact het omgekeerde van de schaal gebruikt voor de ‘disability adjusted life year’ benadering, hier staat nul dus voor de ‘ergst denkbare situatie veroorzaakt door de ziekte’ en één staat voor ‘geheel gezond.’ Een jaar met een kwaliteit van leven van nul, staat dus voor nul ‘quality adjusted life years.’ (QALYs) Het grote voordeel van deze laatste benadering is dat de kwaliteit van leven heel specifiek voor de patiëntengroep bepaald kan worden.

Dit is echter ook een nadeel, de ‘quality of life’ benaderingen zijn over het algemeen minder universeel, quality of life data van het ene onderzoek kunnen niet gebruikt worden om de kwaliteit van leven van een andere ziekte te bepalen of om kwaliteit van leven voor een zelfde patiëntengroep in een ander land of uit een andere leeftijdsgroep te bepalen. Dit gebrek aan uniformiteit maakt het vaak moeilijk om de resultaten van kosteneffectiviteitsonderzoeken (meestal uitgedrukt in kosten per QALY) te interpreteren en verschillende kosteneffectiviteitstudies met elkaar te vergelijken. De DALY benadering daarentegen is in principe meer universeel, omdat dit een minder specifieke benadering van de kwaliteit van leven is. Dit heeft echter ook het nadeel dat de DALY benadering over het algemeen een minder nauwkeurige benadering van de kwaliteit van leven geeft dan de QALY benadering.

In dit onderzoek is er voor gekozen om met behulp van de wegingsfactoren voor DALY het aantal QALY te benaderen. Deze keuze is gemaakt omdat voor Nederland de wegingsfactoren voor QALY bij jonge kinderen na meningitis en pneumonie niet ontwikkeld zijn. Daarentegen bestaan er wegingsfactoren voor DALY, die wel voor Nederland ontwikkeld zijn. Wij zijn van mening dat gebruik van deze wegingsfactoren een meer accurate benadering geeft van het aantal QALY in Nederland dan gebruik van buitenlandse data zou geven.

In de verschillende hoofdstukken 3 en 4 zullen de waarden voor kwaliteit van leven gepresenteerd worden.

2.3.7 Het aantal gewonnen levensjaren in QALY

Zoals in het begin van dit hoofdstuk al vermeld is, zijn gewonnen levensjaren jaren die gewonnen zijn in een deelpopulatie door vaccinatie ten opzichte van een situatie waarin helemaal geen vaccinatie plaatsvindt. Gewonnen levensjaren zijn verdisconteerd, ze worden berekend uit het aantal verloren levensjaren.

Ze worden gewogen voor de situatie waarin ze doorgebracht worden. Het totaal aantal QALY bestaat dan ook niet alleen uit het aantal gewonnen levensjaren door voorkoming van sterfgevallen. Het totaal aantal QALY is het aantal gewonnen levensjaren door voorkoming van sterfte plus het aantal gezond jaar equivalenten dat gewonnen wordt door voorkoming van blijvend letsel.

Het aantal gewonnen levensjaren door voorkoming van sterfte is als volgt uit te drukken:

$$\text{Aantal gewonnen levensjaren} = \text{aantal verloren levensjaren} * \text{vaccinwerkzaamheid}$$

Het aantal gezond jaar equivalenten door voorkoming van blijvend letsel door invasieve pneumokokken of meningokokken infecties is uit te drukken in de volgende formule:

$$\text{Aantal gezond jaar equivalenten} = \text{incidentie letsel} * \text{wegingsfactor} * \text{verdisconteerde levensverwachting}$$

Het totaal aantal QALY dat door vaccinatie gewonnen wordt is te berekenen met de volgende formule:

$$\text{Totaal aantal QALY} = \text{aantal gezond jaar equivalenten} + \text{aantal gewonnen levensjaren}$$

2.3.8 Zorgvolume

Zoals in het begin van hoofdstuk 2 vermeld werd, is voor het verkrijgen van bepaalde data de hulp ingeroepen van experts. Om te bepalen welke zorg een patiënt nodig heeft is door deze groep van experts voor ieder ziektebeeld een behandelplan ontwikkeld. Het doel van deze behandelplannen is om de kosten van ieder ziektebeeld vast te kunnen stellen. Deze behandelplannen geven dus niet de behandeling weer die iedere patiënt krijgt, maar geven meer een soort van gemiddelde behandeling. Van deze gemiddelde behandeling kunnen kosten bepaald worden. De behandelplannen zijn weergegeven in bijlage 2.

2.3.9 Kosten

In het kostenmodel wordt onderscheidt gemaakt tussen kosten die gemaakt worden door vaccinatie van de doelgroep en ziekte gerelateerde kosten. Ziekte gerelateerde kosten zijn bijvoorbeeld kosten door huisartsbezoek, ziekenhuisopname en medicijngebruik.

Onder ziekte gerelateerde kosten worden ook de kosten verstaan doordat patiënten blijvend letsel ondervinden na een invasieve pneumokokken of meningokokken infectie.

Kosten door blijvend letsel zijn bijvoorbeeld kosten door opname in een verpleegtehuis, hoorprotheses en medicijngebruik. Deze kosten worden allen directe kosten genoemd.

Indirecte kosten, bijvoorbeeld kosten veroorzaakt door arbeidsverzuim (productieverlies) worden niet mee berekend. In de gevoeligheidsanalyse is een berekening gemaakt van de indirecte kosten.

Er wordt gerekend met een discontovoet van 4%. (36) Het referentiejaar voor kosten is 1998. Voor de bepaling van kosten van medische hulp is gebruikt gemaakt van de in 1998 geldende tarieven. Indien voor bepaalde kosten geen tarief van 1998 beschikbaar was, zijn tarieven uit een vroeger jaar omgerekend naar een 1998 tarief met behulp van GDP prijs indices van het CBS.

De volgende soorten kosten worden in het model onderscheiden:

- Vaccinatiekosten
- Ziektegebonden kosten: directe medische kosten en toekomstige kosten door blijvend letsel.
- Indirecte kosten: kosten veroorzaakt door arbeidsverzuim van een van de ouders. In de gevoeligheidsanalyse is een berekening gemaakt met behulp van deze indirecte kosten.

In beide analyses zijn dezelfde waarden gebruikt voor de vaccinatiekosten. De waarden van de verschillende parameters zijn weergegeven in de volgende tabel.

Tabel 4. De vaccinatiekosten

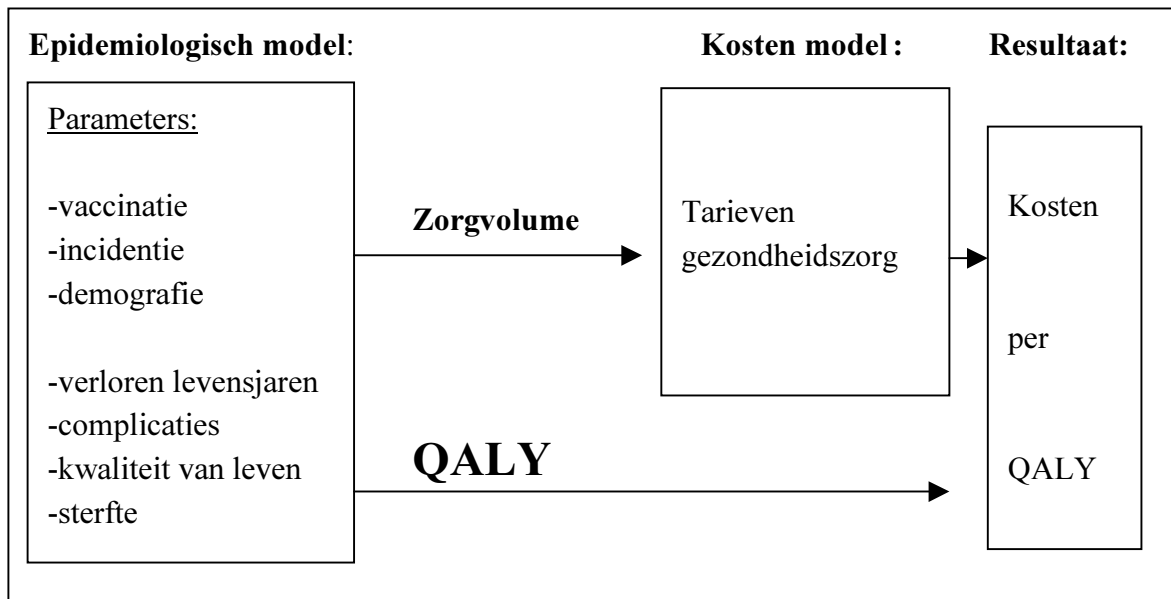
Parameter:	Waarde:
Kosten pneumokokken vaccin	€ 11,3 per dosis
Kosten meningokokken vaccin	€ 7,3 per dosis
Aantal doseringen	4
Toedieningskosten per dosis	€ 4,8
Kosten promotiecampagne	€ 45.380
Percentage en ernst bijwerkingen	0,1 % heeft zeer lichte bijwerking

De toedieningskosten per dosering zijn gebaseerd op aparte toediening van de vaccins, echter wel tegelijk met het DKTP programma. De ziektegebonden kosten zijn per infectie afhankelijk van het opgestelde behandelplan. Deze kosten zullen dan ook in detail behandeld worden in de hoofdstukken 3 en 4.

3. METHODE: KEA PNEUMOKOKKENVACCIN

In dit hoofdstuk zullen de specifieke onderdelen van het kosteneffectiviteitsmodel voor pneumokokkenvaccinatie besproken worden. Tevens zal duidelijk gemaakt worden waar de gebruikte methodiek afwijkt van het in hoofdstuk 2 gepresenteerde model.

De bespreking van de verschillende parameters wordt aan de hand van figuur 1 gedaan.



Figuur 1. Schets van het kosteneffectiviteitsmodel

3.1 Het epidemiologisch model

3.1.1 Waarden van vaccinparameters

Voor het bepalen van de kosteneffectiviteit van pneumokokkenvaccinatie bij jonge kinderen zijn de volgende vaccinparameters van belang:

- Het vaccinatieschema
- Duur van vaccinwerkzaamheid
- Effectiviteit van het geconjugeerde pneumokokkenvaccin
- Leeftijdspecifieke incidentie
- Vaccinatiegraad in de doelgroep
- Serotype specifieke dekking van het pneumokokkenvaccin
- Percentage bijwerkingen van het pneumokokkenvaccin

Het vaccinatieschema

Het vaccinatieschema bestaat uit vaccinaties op de leeftijd van 2, 3, 4 en 11 maanden.

Duur van vaccinwerkzaamheid

In de basisanalyse is aangenomen dat het pneumokokkenvaccin een bescherming geeft van 4 jaar. Aangenomen is dat de vaccinwerkzaamheid gedurende deze jaren hetzelfde blijft.

Werkzaamheid van het 7 valente geconjugeerde pneumokokkenvaccin

In de basisanalyse is de werkzaamheid van het geconjugeerde pneumokokkenvaccin tegen invasieve infecties na drie doseringen 90%. Deze waarde voor werkzaamheid geldt alleen voor serotypen die in het vaccin aanwezig zijn, de effectiviteit van het vaccin tegen serotypen die niet aanwezig zijn in het vaccin is 0%. De werkzaamheid van het geconjugeerde pneumokokkenvaccin tegen invasieve infecties is 95% na vier doseringen. Hierbij geldt ook dat deze waarde voor werkzaamheid alleen geldt bij infecties met serotypen die in het vaccin voorkomen. Deze aannames zijn gebaseerd op voorlopige testresultaten. In een gevoeligheidsanalyse zal de invloed van een verminderde effectiviteit van het vaccin op de kosteneffectiviteitsratio bekeken worden. Resultaten van een studie in Californië (21) staven de gebruikte aannames omtrent de effectiviteit. Deze studie, een dubbelblinde trial met het 7 valente geconjugeerde pneumokokkenvaccin, gaf als uitkomst een werkzaamheid van meer dan 95% tegen invasieve pneumokokken infecties veroorzaakt door serotypen aanwezig in het vaccin. Het vaccin gaf tevens enige werkzaamheid tegen otitis media. In een Finse studie is recent de effectiviteit van het vaccin tegen otitis media bepaald, deze was 57% na vier doseringen. (44) Aangenomen is dat de werkzaamheid tegen invasieve pneumonie hetzelfde zal zijn als de werkzaamheid van het vaccin tegen meningitis.

Leeftijdspecifieke incidentie

De hoogste incidentie van pneumokokken meningitis ligt op de leeftijd van 5 maanden (10). Dit heeft grote consequenties voor de bescherming die het 7 valent geconjugerd pneumokokken vaccin tegen pneumokokken meningitis aan zuigelingen in het eerste levensjaar kan geven. Het vaccin wordt immers verondersteld werkzaam te zijn vanaf de derde dosering, dit is pas vanaf de vijfde maand. De gevolgen hiervan voor de bescherming in het eerste levensjaar zijn aan de hand van data analyse van een RBM bestand geschat.

Analyse van het RBM-databestand met gegevens van 1993 tot en met 1996 levert de volgende gegevens op: 22% van het totaal aantal gevallen van pneumokokken meningitis bij kinderen tussen 0 en 4 jaar vindt plaats in de eerste 4 maanden van het leven. Zo'n 44% vindt plaats tussen de leeftijd van 5 en 12 maanden. De resterende 34% vindt plaats tussen de leeftijd van 13 en 48 maanden. Dit betekent dat 22% van het totaal aantal gevallen van pneumokokken meningitis bij kinderen tussen 0 en 4 jaar niet te voorkomen is door vaccinatie. Van de 44% die plaats heeft bij kinderen tussen 5 en 12 maanden is een gedeelte te voorkomen. Immers, de kinderen hebben op deze leeftijd drie vaccinaties gehad en zijn dus gedeeltelijk beschermt. Pas vanaf de laatste maand van het eerste levensjaar heeft een kind de maximale bescherming die het vaccin kan geven.

Voor invasieve pneumonie geldt dit in veel mindere mate. De grootste incidentiepiek bevindt zich hier bij kinderen op de leeftijd van 14 maanden. Op deze leeftijd hebben kinderen volgens het schema vier vaccinaties gehad en zijn dus maximaal beschermd tegen invasieve pneumokokken infecties.

Vaccinatiegraad in de doelgroep

De vaccinatiegraad in de doelgroep is voor beide kosteneffectiviteitsmodellen gelijk, namelijk voor drie vaccinaties 97% en voor vier vaccinaties 95%.

(zie paragraaf 2.3.1)

Serotype specifieke dekking

De serotype specifieke dekking van het vaccin bedraagt 59%.

De vaccineffectiviteit in de doelpopulatie

Met behulp van de bovenstaande data en de formule uit paragraaf 2.3.1 kan de effectiviteit van het pneumokokkenvaccin in de doelpopulatie van jonge Nederlandse kinderen bepaald worden:

$$\text{Vaccineffectiviteit} = \text{werkzaamheid} * \text{serotype specifieke dekking} * \text{vaccinatiegraad}$$

Met de waarden voor het pneumokokkenvaccin ingevuld wordt dit na drie vaccinaties:

$$\text{Vaccineffectiviteit} = 90\% * 59\% * 97\% = 52\%$$

Na vier vaccinaties is de vaccinwerkzaamheid:

$$\text{Vaccineffectiviteit} = 95\% * 59\% * 95\% = 53\%$$

Het percentage bijwerkingen

In de basisanalyse geven het pneumokokkenvaccin en het meningokokkenvaccin evenveel kans op bijwerkingen, namelijk 0,1%. In de nu volgende tabel zullen alle waarden van aan het pneumokokkenvaccin gerelateerde parameters nog eens onder elkaar gezet worden:

Tabel 5. Waarden van vaccinparameters voor het pneumokokkenvaccin

Parameter:	Waarde:
Vaccinatieschema	Vaccinaties op 2,3,4 en 11 maanden
Duur van vaccineffectiviteit	4 jaar
Werkzaamheid van het vaccin	3 doses: 90%, 4 doses: 95%
Vaccinatiegraad in doelpopulatie	3 doses: 97%; 4 doses: 95%
Serotype specifieke dekking	59%
Vaccineffectiviteit	3 doses: 52%; 4 doses: 53%
Percentage bijwerkingen	0,1%

3.1.2 Incidentie

De twee belangrijkste ziekten die veroorzaakt worden door pneumokokken zijn meningitis en pneumonie. De incidentie van pneumokokken meningitis is geschat met behulp van gegevens van het RBM (10). Er zijn gegevens gebruikt van de jaren 1993 tot en met 1996 van aangiftes van meningitis bij kinderen tussen 0 en 4 jaar. De hoogste incidentie van pneumokokken meningitis wordt gevonden op de leeftijd van 5 maanden. De mortaliteit van pneumokokken meningitis is 15% (22).

De volgende tabel geeft het gemiddeld aantal registraties van pneumokokken isolaten bij het RBM tussen 1993 en 1996.

Tabel 6. Gemiddeld aantal registraties van pneumokokken meningitis tussen 0 en 4 jaar

Leeftijdscategorie:	Aantal:
0 - 4 maanden	12,5
5 – 12 maanden	25
13 maanden - 4 jaar	19,3
Totaal:	56,8

Uit onderzoek van het RBM (45, 46), is gebleken dat deze cijfers een onderschatting van het werkelijke aantal zijn. Ongeveer 80% van het werkelijke aantal gevallen van pneumokokken meningitis kan gerapporteerd worden. Deze onderrapportage wordt veroorzaakt doordat een aantal patiënten al voordat ze opgenomen worden in het ziekenhuis al antibiotica toegediend krijgen.

Hierdoor wordt een positieve uitslag van de bacteriekweek voorkomen. Verder wordt niet van ieder geval van bacteriële meningitis een kweek ingestuurd naar het RBM.

Tabel 7. Geschatte incidentie van pneumokokken meningitis tussen 0 en 4 jaar

Leeftijdscategorie:	Aantal:
0 – 4 maanden	15,1
5 – 12 maanden	30,2
13 maanden - 4 jaar	23,4
Totaal:	68,7

In hoofdstuk 1 is de problematiek rondom het stellen van een juiste diagnose bij pneumonie uitgelegd. Slechts een gering aantal van de gevallen van invasieve pneumonie is bacteriemisch. Het RBM registreert alleen bloed- of CSF-kweken. Als alleen gebruik gemaakt wordt van RBM gegevens krijgen we dus een forse onderschatting van het aantal gevallen van invasieve pneumokokken pneumonie. Voor deze analyse is uitgegaan van SIG-data. Zij registreren onder meer het aantal ziekenhuisopnames en de duur hiervan. Het aantal invasieve pneumokokken pneumonieën bij kinderen tussen 0 en 4 jaar en het gemiddeld aantal ziekenhuisverpleegdagen die deze ziekte in deze leeftijdscategorie veroorzaakt zijn bepaald aan de hand van deze data. Gezien de hierboven beschreven problematiek omtrent de diagnostisering van pneumokokken pneumonie is ook dit aantal een zeer voorzichtige schatting. Aangezien er geen gegevens bestaan omtrent de incidentie van bronchopneumonie, is er voor gekozen om bronchopneumonie niet mee te nemen in de analyse.

De hoogste incidentie van pneumokokken pneumonie bij kinderen ligt op de leeftijd van 14 maanden. Ook voor deze infectie geldt weer dat relatief meer mannen erdoor getroffen worden dan vrouwen. Uit studies is gebleken dat deze man / vrouw verhouding ongeveer 1,36 is (1). De mortaliteit van pneumonie is 5% (10, 28, 29).

De volgende tabel geeft het aantal gevallen van pneumonie weer dat geregistreerd wordt bij het SIG.

Tabel 8. Het aantal registraties van pneumokokken pneumonie bij jonge kinderen

Leeftijdscategorie	Aantal Man	Aantal Vrouw
0 – 1 jaar	15	12
1 – 4 jaar	60	51
Totaal:	75	63

3.1.3 Demografie

Voor beide kosteneffectiviteitsmodellen gelden de demografische gegevens uit hoofdstuk 2.3.3.

3.1.4 Het aantal verloren levensjaren

Het aantal verloren levensjaren door invasieve pneumokokkeninfecties is te berekenen met de volgende formule (hoofdstuk 2.3.4.) :

$$\text{Aantal verloren levensjaren} = \text{aantal infecties} * \text{mortaliteit} * \text{levensverwachting}$$

De gemiddelde levensverwachting van een persoon is te berekenen door de gemiddelde levensverwachting van een persoon te wegen met de man / vrouw verhouding van de ziekte. Zoals in hoofdstuk 1.4 reeds vermeld staat is de man vrouw verhouding bij pneumokokken meningitis bij kinderen ongeveer 1,55 (10).

Dit geeft de volgende waarden voor de verdisconteerde levensverwachting van een persoon met pneumokokken meningitis:

$$\begin{aligned} \text{Levensverwachting op } \frac{1}{2} \text{ jaar} &= 24,70 \text{ jaar} \\ \text{Levensverwachting op } 2\frac{1}{2} \text{ jaar} &= 24,62 \text{ jaar} \end{aligned}$$

Het aantal verloren levensjaren door pneumokokken meningitis is als volgt te berekenen:

Bij kinderen tussen 0 en 4 maanden:

$$\text{Aantal verloren levensjaren} = 15,1 * 0,15 * 24,70 = 55,95$$

Bij kinderen tussen 5 en 12 maanden:

$$\text{Aantal verloren levensjaren} = 30,2 * 0,15 * 24,70 = 111,89$$

Bij kinderen tussen 12 maanden en 4 jaar:

$$\text{Aantal verloren levensjaren} = 23,4 * 0,15 * 24,62 = 86,41$$

De berekening van het aantal verloren levensjaren door invasieve pneumokokken pneumonie geschiedt op dezelfde wijze als de voorgaande berekeningen. Hier hoeft echter geen gewogen levensverwachting uitgerekend te worden, aangezien er bekend is hoeveel van de isolaten man of vrouw is (zie tabel 8).

Dit geeft de volgende waarden voor het aantal verloren levensjaren door invasieve pneumokokken pneumonie:

Bij kinderen tussen 0 en 1 jaar:

$$\text{Aantal verloren levensjaren} = 15 * 0,05 * 24,60 + 12 * 0,05 * 24,90 = 33,39$$

Bij kinderen tussen 1 en 4 jaar:

$$\text{Aantal verloren levensjaren} = 60 * 0,05 * 24,52 + 51 * 0,05 * 24,82 = 136,85$$

3.1.5 Blijvend letsel door invasieve pneumokokkeninfecties

Een hoog percentage patiënten met pneumokokken meningitis heeft te kampen met blijvend letsel door de infectie. Literatuuronderzoek (15, 24, 25, 29) geeft de volgende schattingen van het percentage van de overlevenden dat te maken krijgt met restverschijnselen:

Tabel 9. De restverschijnselen van pneumokokken meningitis

% hoorstoornissen	% bilaterale hoorstoornissen	% mentale retardatie	% spasticiteit	% epilepsie
10,5	5,1	4,2	3,5	4,2

Hierbij zijn de volgende parameters gebruikt voor de karakterisering van de restverschijnselen: gehoorstoornissen zijn gedefinieerd als een gehoorverlies van minimaal 30 decibel. Mentale retardatie is gedefinieerd als een IQ lager dan 70. Voor het percentage overlevenden dat last heeft van epilepsie of spasticiteit geldt dat hierbij geen ingangscriteria zijn meegenomen voor de ernst van de aandoening.

3.1.6 Otitis Media en pneumokokken vaccinatie.

Er zijn geen specifieke incidentiegegevens van otitis media bekend. De aanname is gemaakt dat ieder kind tussen het tweede en vijfde levensjaar één episode van otitis media doormaakt (6). Er zijn jaarlijks dus zo'n 200.000 gevallen van otitis media zijn in de leeftijdsgroep van kinderen tussen twee en vijf jaar. Schattingen geven aan dat het in 50% van de gevallen door een virus veroorzaakt wordt en in 50% van de gevallen door een bacterie. Van de bacteriële otitis media wordt circa 50% veroorzaakt door pneumokokken. (1) Het voorkomen van gevallen van otitis media zal niet weerspiegeld worden in het aantal gewonnen levensjaren. Otitis media veroorzaakt immers geen mortaliteit. Het voorkomen van otitis media zal leiden tot een daling van het zorgvolume. Door het grote aantal gevallen van otitis media zullen de hierdoor gerealiseerde baten waarschijnlijk groot zijn. Een recente Finse studie geeft aan dat de vaccinwerkzaamheid van het 7-valente pneumokokken vaccin tegen otitis media circa 57% is. (37) Er wordt verondersteld dat de serotype specifieke dekking van het vaccin in dit geval iets lager ligt dan die bij invasieve pneumokokken infecties, namelijk 50% in plaats van 59%.

De volgende tabel geeft de epidemiologische parameters weer.

Tabel 10 Parameters van otitis media tussen tweede en vijfde levensjaar

Parameter	Waarde	Referentie
Aantal gevallen otitis	200.000	Aanname n.a.v. (6)
Aantal otitis media door pneumokokken infectie	50.000	Aanname n.a.v. (1, 6)
Serotype specifieke dekking	50%	Aanname n.a.v. Eskola (44)
Vaccinwerkzaamheid	57%	Eskola (44)
Vaccinatiegraad	95%	(30)

Met behulp van deze parameters kan het aantal gevallen van otitis media dat voorkomen kan worden door pneumokokken vaccinatie berekend worden. Het aantal voorkomen gevallen van otitis media per jaar is het aantal gevallen van pneumokokken otitis media vermenigvuldigd met de serotype specifieke dekking, de vaccinwerkzaamheid en de vaccinatiegraad in de populatie. Dit geeft de volgende waarde:

$\text{Aantal otitis voorkomen} = 50.000 * 50\% * 57\% * 95\% = 13.538$

Pneumokokken vaccinatie kan dus zo'n 7% van het totaal aantal gevallen van otitis media per jaar voorkomen. Dit percentage komt overeen met buitenlandse studies waarin gesteld wordt dat tussen de 6 en 7% van het totaal aantal gevallen van otitis media voorkomen kan worden door vaccinatie met het 7-valente pneumokokken vaccin (44, 47).

Om het zorggebruik in te kunnen schatten dat door deze gevallen van otitis media veroorzaakt wordt, zijn er behandelplannen opgesteld. De volgende tabel geeft deze behandelplannen weer.

Tabel 11. Behandelplannen van otitis media door pneumokokken

Percentage van het aantal gevallen van otitis media	Aantal huisartsconsult	Aantal OTC paracetamol	KNO	KNO + trommelvliesbuisjes	Aantal antibiotica
50%		100%			
25%	100%				40%
10%			100%	20%	

Er is vanuit gegaan dat 15% van de kinderen met otitis media geen behandeling nodig heeft.

Voor de kosten van de verschillende behandelwijzen verwijzen wij naar bijlage 1, sectie 4: parameterwaarden voor pneumokokken otitis media.

3.1.7 Kwaliteit van leven

Zoals in paragraaf 2.3.6 beschreven is, benaderd dit rapport de kwaliteit van leven van patiënten met meningitis en de mogelijke gevolgen hiervan door de wegingsfactoren voor DALY te gebruiken om het aantal QALY te benaderen. De gebruikte wegingsfactoren staan in de volgende tabel vermeld (40).

Tabel 12. *Wegingsfactoren voor ziekten en letsel door pneumokokken infectie*

Aandoening:	Wegingsfactor voor berekening aantal QALY
Pneumonie	0.9
Bacteriële meningitis	0,8
Hoorstoornis licht	0.89
Hoorstoornis ernstig	0.77
Spasticiteit	0.83
Epilepsie	0.89
Mentale retardatie	0.75

3.1.8 Het aantal gewonnen levensjaren door interventie

Met de formules die gepresenteerd zijn in paragraaf 2.3.7 zullen in deze paragraaf het aantal gewonnen levensjaren door interventie uitgerekend worden. Deze berekeningen zullen per ziekte gepresenteerd worden.

Het aantal gewonnen levensjaren door voorkoming van sterfte is als volgt uit te drukken:

$$\text{Aantal gewonnen levensjaren} = \text{aantal verloren levensjaren} * \text{vaccinwerkzaamheid}$$

Pneumokokken meningitis

De hoogste incidentiepiek van pneumokokken meningitis ligt op de leeftijd van 5 maanden. Doordat het vaccin pas na drie doseringen werkzaam is, is de doelpopulatie echter tussen 0 en 5 maanden niet beschermd. In deze leeftijdsgroep zijn dan ook geen gewonnen levensjaren door vaccinatie.

Het aantal gewonnen levensjaren door voorkoming van pneumokokken meningitis bij kinderen van 5 tot 11 maanden is:

$$\text{Aantal gewonnen levensjaren} = 58$$

Het aantal gewonnen levensjaren door voorkoming van pneumokokken meningitis bij kinderen tussen 1 en 4 jaar is op dezelfde wijze te berekenen:

Invasieve pneumokokken pneumonie

Aantal gewonnen levensjaren = 46

De incidentiepiek van invasieve pneumokokken pneumonie bij jonge kinderen ligt op de leeftijd van 14 maanden. De aanname is dan ook gemaakt dat er zich een verwaarloosbaar aantal gevallen van invasieve pneumokokken pneumonie voordoet bij kinderen jonger dan 5 maanden. Deze aanname heeft de volgende gevolgen:

- 30% van alle gevallen van invasieve pneumokokken pneumonie bij kinderen tussen 0 en 1 jaar oud wordt in het model door vaccinatie voorkomen.
- 38% van alle gevallen van invasieve pneumokokken pneumonie bij kinderen tussen 1 en 4 jaar oud wordt in het model door vaccinatie voorkomen.

Invullen van de formules voor het aantal gewonnen levensjaren geeft de volgende waarden:

Het aantal gewonnen levensjaren door voorkoming van invasieve pneumonie bij kinderen van 0 tot 1 jaar oud:

Aantal gewonnen levensjaren = 17

Het aantal gewonnen levensjaren door voorkoming van invasieve pneumonie bij kinderen van 1 tot 4 jaar oud:

Aantal gewonnen levensjaren = 73

3.1.9 Het aantal gezond jaar equivalenten en QALY

Gezond jaar equivalenten ontstaan doordat blijvend letsel voorkomen wordt door interventie. Hierdoor is er geen verlies aan kwaliteit van leven. Gezond jaar equivalenten worden verdisconteerd. Het aantal gezond jaar equivalenten is uit te drukken in de volgende formule:

Aantal gezond jaar equivalenten = incidentie letsel * wegingsfactor * verdisconteerde levensverwachting

Het netto aantal QALY dat door vaccinatie gewonnen wordt is te berekenen met de volgende formule:

Totaal netto QALY = aantal QALY met vaccinatie - aantal QALY zonder vaccinatie
--

Pneumokokkenvaccinatie van jonge kinderen tegen invasieve pneumokokken infecties geeft de volgende gezondheidswinst:

Totaal aantal QALY = 229

3.1.10 Zorgvolume

De hoeveelheid zorggebruik die geconsumeerd wordt door invasieve pneumokokken infecties is geschat door middel van door expert groups opgestelde behandelplannen. Deze behandelplannen zijn weergegeven in bijlage 2.

3.2 Kosten

De kosten die veroorzaakt worden door invasieve pneumokokken infecties zijn met behulp van de verschillende behandelplannen geschat. De kosten zijn bepaald op de manier zoals in paragraaf 2.3.9 weergegeven is. In bijlage 1 zijn de afzonderlijke waarden voor kosten vermeld. De formules die gebruikt zijn voor de berekening van de totale kosten zijn weergegeven in bijlage 2. In de gevoeligheidsanalyse is een berekening gemaakt met behulp van indirecte kosten. Parameters voor indirecte kosten worden weergegeven in bijlage 2.

3.3 Gevoeligheidsanalyses

Gevoeligheidsanalyses zijn uitgevoerd op de volgende parameters:

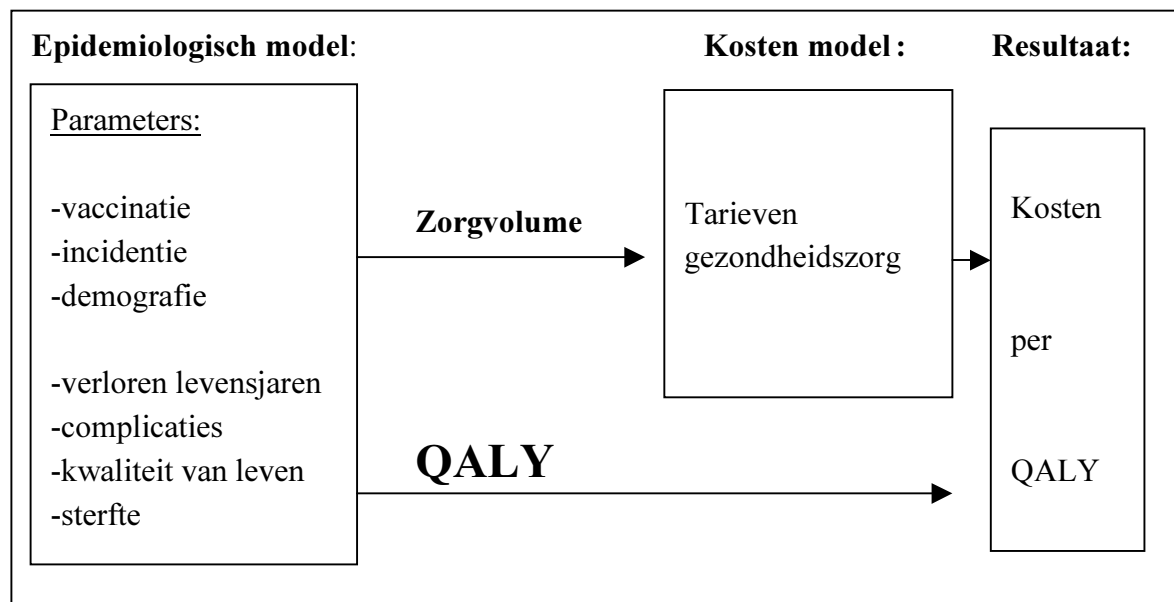
- vaccinkosten
- het vaccinatieschema
- werkzaamheid van het vaccin
- percentage blijvend letsel
- incorporatie van indirecte kosten

Tevens is een berekening gemaakt van de resultaten zonder rekening te houden met de kwaliteit van leven.

4. METHODE: KEA MENINGOKOKKEN VACCIN

In dit hoofdstuk zullen de specifieke onderdelen van het kosteneffectiviteitsmodel voor meningokokkenvaccinatie besproken worden. Tevens zal duidelijk gemaakt worden waar de gebruikte methodiek afwijkt van het in hoofdstuk 2 gepresenteerde model.

De bespreking van de verschillende parameters wordt aan de hand van figuur 1 gedaan



Figuur 1. Schets van het kosteneffectiviteitsmodel

4.1 Het epidemiologisch model

4.1.1 Vaccin parameters

Voor het bepalen van de kosteneffectiviteit van meningokokkenvaccinatie bij jonge kinderen zijn de volgende vaccinparameters van belang:

- Het vaccinatieschema
- Duur van vaccinwerkzaamheid
- Effectiviteit van het geconjugeerde meningokokkenvaccin
- Leeftijdspecifieke incidentie
- Vaccinatiegraad in de doelgroep
- Serotype specifieke dekking van het meningokokkenvaccin
- Percentage bijwerkingen van het meningokokkenvaccin

Het vaccinatieschema

Het vaccinatieschema bestaat uit vaccinaties op de leeftijd van 2, 3, 4 en 11 maanden.

Duur van vaccinwerkzaamheid

In de basisanalyse is aangenomen dat het meningokokkenvaccin een bescherming geeft van 4 jaar. Aangenomen is dat de vaccinwerkzaamheid deze 4 jaren hetzelfde blijft.

Werkzaamheid van het 6 valente geconjugeerde meningokokken buitenmembraaneiwit vaccin

De werkzaamheid van het geconjugeerde meningokokkenvaccin tegen invasieve infecties bedraagt 70% na drie doseringen. Deze werkzaamheid geldt voor serogroepen die in het vaccin aanwezig zijn, de werkzaamheid van het vaccin tegen serogroepen die niet aanwezig zijn in het vaccin is verondersteld 0% te zijn. De werkzaamheid van het geconjugeerde meningokokkenvaccin tegen invasieve infecties is 90% na vier doseringen.

Leeftijdspecifieke incidentie

De hoogste incidentie wordt gevonden bij kinderen op de leeftijd van 17 maanden. Door het gevolgde vaccinatieschema zijn de kinderen op deze leeftijd maximaal beschermd.

Vaccinatiegraad in de doelgroep

De vaccinatiegraad in de doelgroep is voor beide kosteneffectiviteitsmodellen gelijk, voor drie vaccinaties 97% en voor vier vaccinaties 95%. (zie paragraaf 2.3.1)

Serogroep specifieke dekking

De serogroep specifieke dekking van het 6 valent meningokokken buitenmembraaneiwit vaccin is 75% voor serogroep B en C. (13)

De vaccineffectiviteit in de doelpopulatie

Met behulp van de bovenstaande data en de formule uit paragraaf 2.2.1 kan de effectiviteit van het meningokokkenvaccin in de doelpopulatie van jonge Nederlandse kinderen bepaald worden:

$$\text{Vaccineffectiviteit} = \text{werkzaamheid} * \text{serogroep specifieke dekking} * \text{vaccinatiegraad}$$

Na drie vaccinaties bedraagt de waarde van de vaccineffectiviteit:

$$\text{Vaccineffectiviteit} = 70\% * 75\% * 97\% = 51\%$$

Na vier vaccinaties is wordt de waarde van de vaccineffectiviteit:

$$\text{Vaccineffectiviteit} = 90\% * 75\% * 95\% = 64\%$$

Het percentage bijwerkingen

In de basisanalyse geven het pneumokokkenvaccin en het meningokokkenvaccin evenveel kans op bijwerkingen, namelijk 0,1%. Aangenomen is dat de bijwerkingen mild zullen zijn en dat 1 maal de huisarts geconsulteerd wordt.

In de nu volgende tabel zullen alle waarden van aan het meningokokkenvaccin gerelateerde parameters nog eens onder elkaar gezet worden:

Tabel 13. Waarden van vaccinparameters voor het meningokokkenvaccin

Parameter:	Waarde:
Vaccinatieschema	Vaccinaties op 2,3,4 en 11 maanden
Duur van vaccinwerkzaamheid	4 jaar
Werkzaamheid van het vaccin	3 doses: 70%, 4 doses: 90%
Vaccinatiegraad in doelpopulatie	3 doses: 97%; 4 doses: 95%
Serotype specifieke dekking	75%
Vaccineffectiviteit	3 doses: 51%; 4 doses: 64%
Percentage bijwerkingen	0,1%

4.1.2 Incidentie van meningokokken infecties

De meest voorkomende infecties die door meningokokken veroorzaakt worden zijn meningitis en sepsis. Deze twee aandoeningen komen veel gezamenlijk voor. De incidentie van meningokokken meningitis en ernstige sepsis is geschat met behulp van gegevens van het RBM (10). Er zijn gegevens gebruikt van de jaren 1994 tot en met 1998 van aangiftes van meningitis bij kinderen tussen 0 en 5 jaar. De hoogste incidentie van deze aandoeningen wordt gevonden op de leeftijd van 17 maanden. De nu volgende parameters zijn met behulp van expert groups geschat. Van alle aangiftes van meningokokken meningitis bij het RBM, betreft het in 85% van de gevallen meningitis en/of lichte sepsis. In 15% van de gevallen betreft het ernstige sepsis. De mortaliteit van meningokokken meningitis en/of lichte sepsis is geschat op 5%. De waarde voor de mortaliteit van ernstige meningokokken sepsis is geschat op 35%.

In de onderstaande tabel worden de incidentiecijfers van meningokokkenziekte weergegeven. Dit zijn gegevens van het RBM. Onderzoek van het RBM wijst uit dat 80% van het totaal aantal gevallen van meningokokken meningitis geregistreerd wordt door het RBM. (45, 46) De nu volgende tabel geeft dan ook de waarden van het RBM gecorrigeerd met 20%.

Tabel 14. Aangiftes meningokokken meningitis tussen 0 en 5 jaar. (RBM 1993-1997)

Leeftijdscategorie:	Diagnose:	
	Meningitis:	Ernstige sepsis:
0 – 5 maanden	31	6
6 – 12 maanden	49	9
13 maanden - 5 jaar	204	36
Totaal:	284	51

4.1.3 Demografie

Voor beide kosteneffectiviteitsmodellen gelden de demografische gegevens uit hoofdstuk 2.3.3.

4.1.4 Het aantal verloren levensjaren

Het aantal verloren levensjaren door invasieve meningokokkeninfecties is te berekenen met de volgende formule (hoofdstuk 2.3.4.):

$$\text{Aantal verloren levensjaren} = \text{aantal infecties} * \text{mortaliteit} * \text{verdisconteerde levensverwachting}$$

De gemiddelde levensverwachting van een persoon is te berekenen door de gemiddelde levensverwachting van een persoon te wegen met de man / vrouw verhouding van de ziekte. Zoals in hoofdstuk 1.4 reeds vermeld is, is de man vrouw verhouding bij meningokokken meningitis bij kinderen ongeveer 1,55 (10).

Dit geeft de volgende waarden voor de verdisconteerde levensverwachting van een persoon met meningokokken meningitis:

Levensverwachting op ½ jaar = 24,70 jaar
Levensverwachting op 3 jaar = 24,64 jaar

Het aantal verloren levensjaren door meningokokken meningitis en/of lichte sepsis:
Bij kinderen tussen 0 en 5 maanden:

Aantal verloren levensjaren = $31 * 0,05 * 24,70 = 38,29$

Bij kinderen tussen 6 en 11 maanden:

Aantal verloren levensjaren = $49 * 0,05 * 24,70 = 60,52$

Bij kinderen tussen 12 maanden en 5 jaar:

Aantal verloren levensjaren = $204 * 0,05 * 24,64 = 251,33$

Het aantal verloren levensjaren door ernstige meningokokken sepsis:

Bij kinderen tussen 0 en 5 maanden:

Aantal verloren levensjaren = $6 * 0,35 * 24,70 = 51,87$
--

Bij kinderen tussen 6 en 11 maanden:

Aantal verloren levensjaren = $9 * 0,35 * 24,70 = 77,81$
--

Bij kinderen tussen 12 maanden en 5 jaar:

Aantal verloren levensjaren = $36 * 0,35 * 24,64 = 310,46$
--

4.1.5 Blijvend letsel door invasieve meningokokkeninfecties

Overlevenden van meningitis veroorzaakt door meningokokken hebben kans op blijvend letsel. Doordat meningokokken meningitis vaak gepaard gaat met sepsis vinden we als vaak voorkomende restverschijnselen vooral lichamelijke afwijkingen als amputaties en littekens (2, 15, 29). Verder veroorzaakt meningokokken ziekte neurologisch letsel, wat zich kan uiten in bijvoorbeeld epilepsie, mentale retardatie of spasticiteit. Deze afwijkingen komen niet veel voor. Al deze afwijkingen zijn dan ook gebundeld onder de noemer neurologische afwijkingen.

In de literatuur zijn geen waarden voor de Nederlandse situatie te vinden. Er is weinig over gevolgen van meningokokken B infectie gepubliceerd. De weinige publicaties die er zijn, zijn niet onderling vergelijkbaar omdat auteurs verschillende kwalificaties gebruiken voor de typen letsel. Om inzicht te krijgen in de gevolgen van meningokokken infectie in Nederland zijn een tweetal expertgroups geraadpleegd (zie hoofdstuk 2.1). De waarden die vervolgens in het onderzoek gebruikt zijn, zijn de volgende: 5 % van het totaal aantal overlevende kampt met lichamelijke klachten als littekens en amputaties. 4% van het totaal krijgt na de genezing te maken met neurologische afwijkingen.

4.1.6 Kwaliteit van leven

De waarden voor wegingsfactoren die gebruikt zijn voor het bepalen van het aantal QALY zijn weergegeven in de volgende tabel: (zie verder hoofdstuk 2.3.6)

Tabel 15. Wegingsfactoren voor ziekte door meningokokken infectie. (n.a.v. 40)

Aandoening:	Wegingsfactor
Episode van ernstige sepsis	0,40
Episode van bacteriële meningitis en / of lichte sepsis	0,80
Motorische beperkingen na bacteriële meningitis	0.83
Cognitieve beperkingen na bacteriële meningitis	0.75

De gewonnen levensjaren die overlevenden van meningitis doorbrengen met last van restverschijnselen zijn gewogen met de bovenstaande factoren. Tevens is het aantal infecties gewogen met de bovenstaande waarden voor de kwaliteit van leven bij meningitis of ernstige sepsis.

4.1.7 Het aantal gewonnen levensjaren door interventie

Het aantal gewonnen levensjaren door interventie wordt berekend volgens de methode van hoofdstuk 2.3.7.

Het aantal gewonnen levensjaren door voorkoming van meningokokken ziekte bij kinderen van 5 tot 12 maanden is dan als volgt uit te drukken:

$$\text{Aantal gewonnen levensjaren} = 136,1 * 0,51 = 69,36$$

Het aantal gewonnen levensjaren door voorkoming van meningokokken meningitis bij kinderen tussen 1 en 5 jaar is op dezelfde wijze te berekenen:

$$\text{Aantal gewonnen levensjaren} = 493,9 * 0,64 = 316,7$$

4.1.8 Het aantal gezond jaar equivalenten en QALY

Het aantal gezond jaar equivalenten is berekend met de methode uit hoofdstuk 2.3.7.

Het netto aantal QALY door meningokokken vaccinatie wordt dan:

$$\text{Netto aantal QALY} = 480$$

4.1.9 Zorgvolume

Ook hier is de hoeveelheid zorggebruik die geconsumeerd wordt door meningokokken ziekte geschat door middel van door expert groups opgestelde behandelplannen. Deze behandelplannen zijn weergegeven in bijlage 2.

4.2 Kosten

De kosten die veroorzaakt worden door meningokokken ziekte zijn met behulp van de hierboven besproken behandelplannen geschat. De kosten zijn bepaald op de manier zoals in paragraaf 2.3.9 weergegeven is. In bijlage 1 zijn de afzonderlijke waarden van de parameters voor het bepalen van de directe kosten weergegeven. In deze bijlage is ook de data die gebruikt is om in de gevoeligheidsanalyse de indirecte kosten te schatten te vinden. In bijlage 2 staan de formules voor de berekening van de directe kosten vermeld.

4.3 Gevoeligheidsanalyses

Gevoeligheidsanalyses zijn uitgevoerd op de volgende parameters:

- kosten van het vaccin
- het vaccinatieschema
- werkzaamheid van het vaccin
- percentage blijvend letsel
- incorporatie van indirecte kosten

Tevens is een berekening gemaakt van de resultaten zonder rekening te houden met de kwaliteit van leven.

5. Resultaten

De resultaten van de basisanalyse zijn weergegeven in de volgende tabel:

Tabel 16. De resultaten van de basisanalyse

Vaccin:	Vaccin-kosten per dosis	Kosten per vaccinatie Programma	Baten	Aantal gewonnen levensjaren in QALY	Kosten per QALY
Pneumokokken	€ 11,3	€ 12.201.569	€ 2.523.211	229	€ 38.440
Meningokokken	€ 7,3	€ 9.115.711	€ 3.267.358	480	€ 11.407

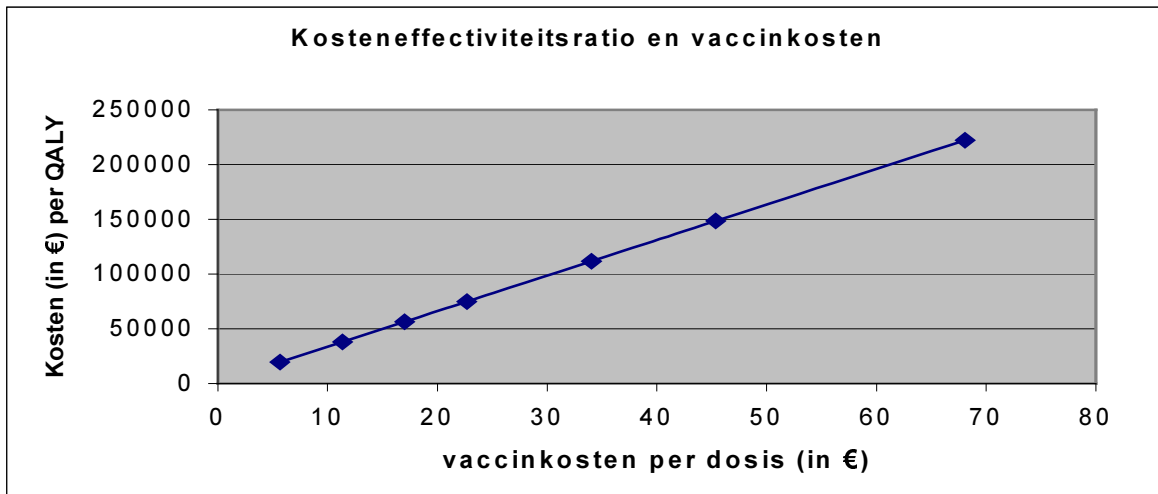
In de basisanalyse voorkomt pneumokokken vaccinatie 8 sterfgevallen en 8 gevallen van blijvend letsel per jaar. Meningokokken vaccinatie voorkomt 19 sterfgevallen en 8 gevallen van blijvend letsel per jaar.

5.1 Gevoeligheidsanalyses pneumokokken vaccin

In deze paragraaf zijn de resultaten van de gevoeligheidsanalyses van het pneumokokken vaccin gegeven. Op de volgende parameters zijn gevoeligheidsanalyses uitgevoerd:

- vaccinkosten per dosis
- de serotype specifieke dekking van het vaccin
- werkzaamheid van het vaccin
- percentage blijvend letsel
- kwaliteit van leven
- kosteneffectiviteitsratio met inclusie van indirecte kosten.

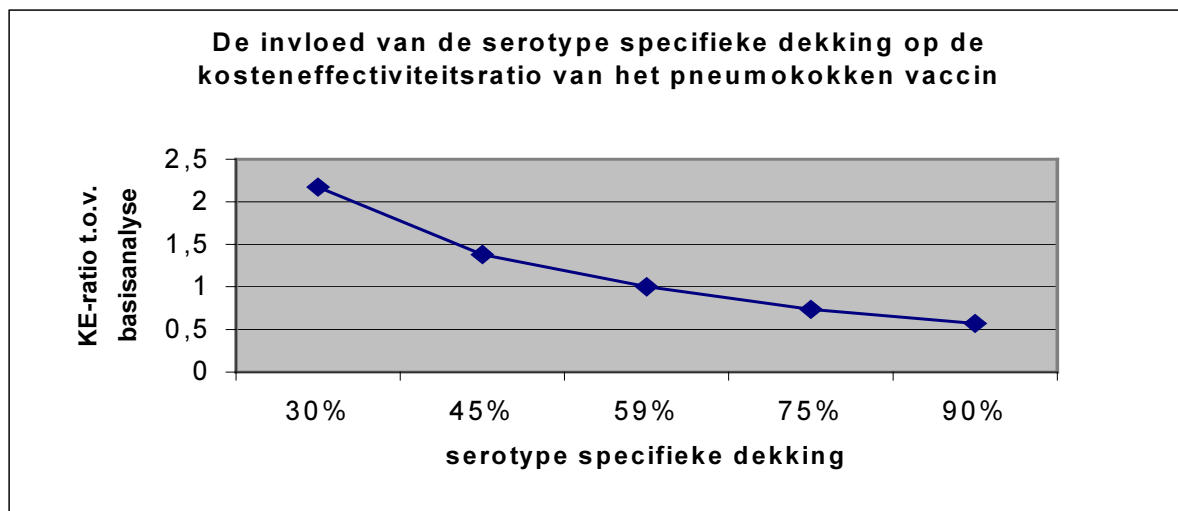
De volgende grafiek geeft de relatie weer tussen de hoogte van de vaccinkosten en de kosteneffectiviteitsratio.



Figuur 2. De invloed van de vaccinkosten op de kosteneffectiviteitsratio van het pneumokokken vaccin.

Halvering van de kosten van het pneumokokken vaccin t.o.v. de basisanalyse (de vaccinkosten bedragen dan € 5,7 per dosis) geeft een kosteneffectiviteitsratio van € 20.029 per QALY. Een verhoging van de kosten van het pneumokokken vaccin met 50% (de vaccinkosten bedragen dan € 17 per dosis) geeft een kosteneffectiviteitsratio van € 56.850 per QALY.

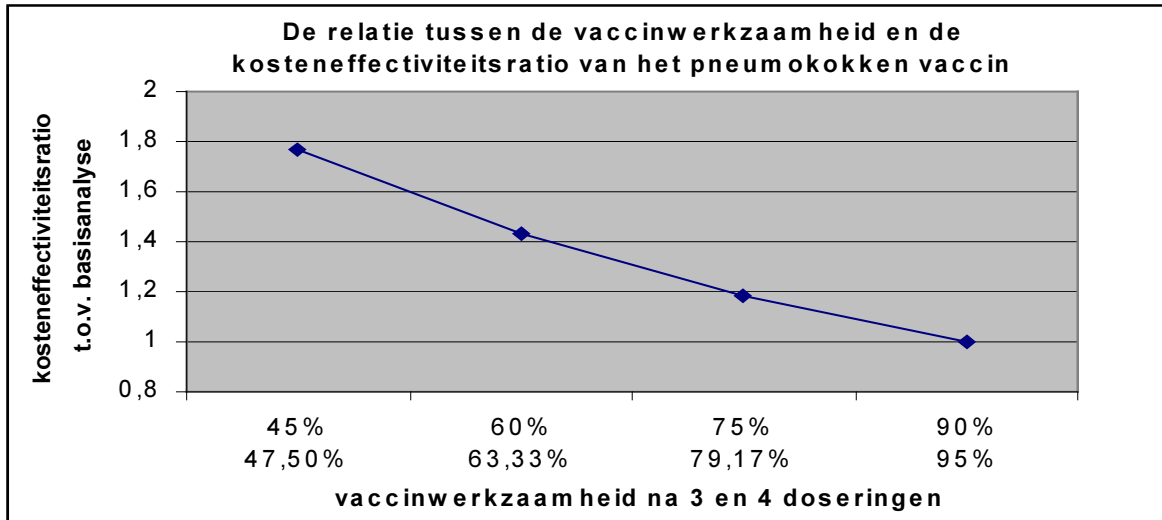
De volgende grafiek geeft de invloed weer van het percentage stammen dat opgenomen is in het vaccin (m.a.w. de serotype specifieke dekking) op de kosteneffectiviteitsratio van het pneumokokken vaccin. De kosteneffectiviteitsratio is uitgedrukt als percentage van de basisanalyse.



Figuur 3. De invloed van de serotype specifieke dekking van het pneumokokken vaccin op de kosteneffectiviteitsratio t.o.v. de basisanalyse.

Verlaging van de serotype specifieke dekking tot 30% leidt tot een kosteneffectiviteitsratio van € 86.075 per QALY. Verhoging van de serotype specifieke dekking tot 90% leidt tot een kosteneffectiviteitsratio van € 21.466 per QALY voor het pneumokokken vaccin.

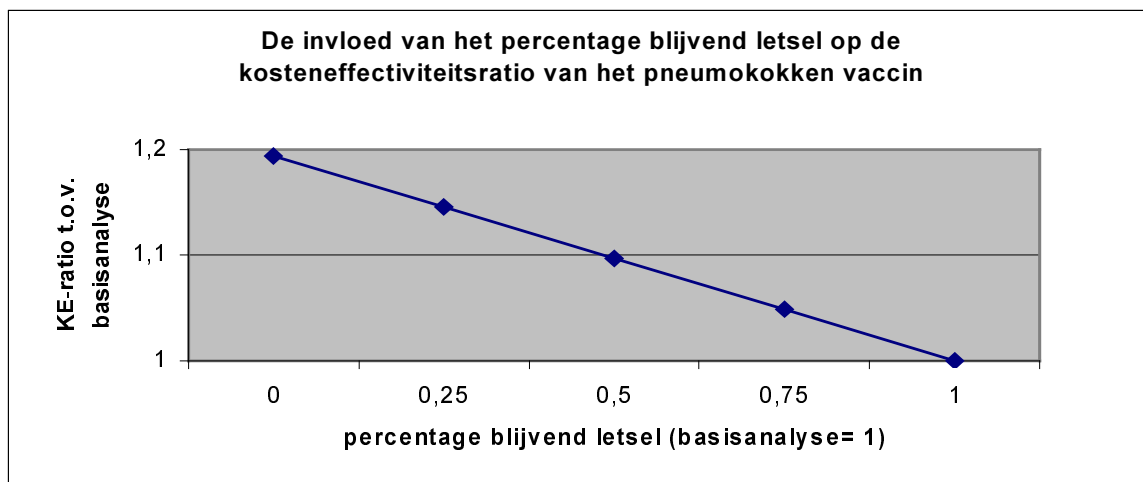
De volgende grafiek geeft de relatie weer tussen de vaccinwerkzaamheid en de kosteneffectiviteitsratio van het pneumokokken vaccin.



Figuur 4. De invloed van de vaccinwerkzaamheid op de kosteneffectiviteitsratio van het pneumokokken vaccin.

Halvering van de vaccinwerkzaamheid na 3 en 4 doseringen heeft tot gevolg dat de kosteneffectiviteitsratio stijgt tot € 69.360 per QALY.

De volgende figuur geeft de invloed van het percentage blijvend letsel door meningitis op de kosteneffectiviteitsratio van het pneumokokken vaccin.



Figuur 5. Gevoeligheidsanalyse op het percentage patiënten met blijvend letsel na pneumokokken meningitis.

Bij een percentage blijvend letsel van 0% bedraagt de kosteneffectiviteitsratio van het pneumokokken vaccin € 45.355 per QALY.

Als kwaliteit van leven niet meegenomen wordt in de analyse, wordt de kosteneffectiviteitsratio € 47.337 per QALY. Het aantal gewonnen levensjaren bedraagt dan 189.

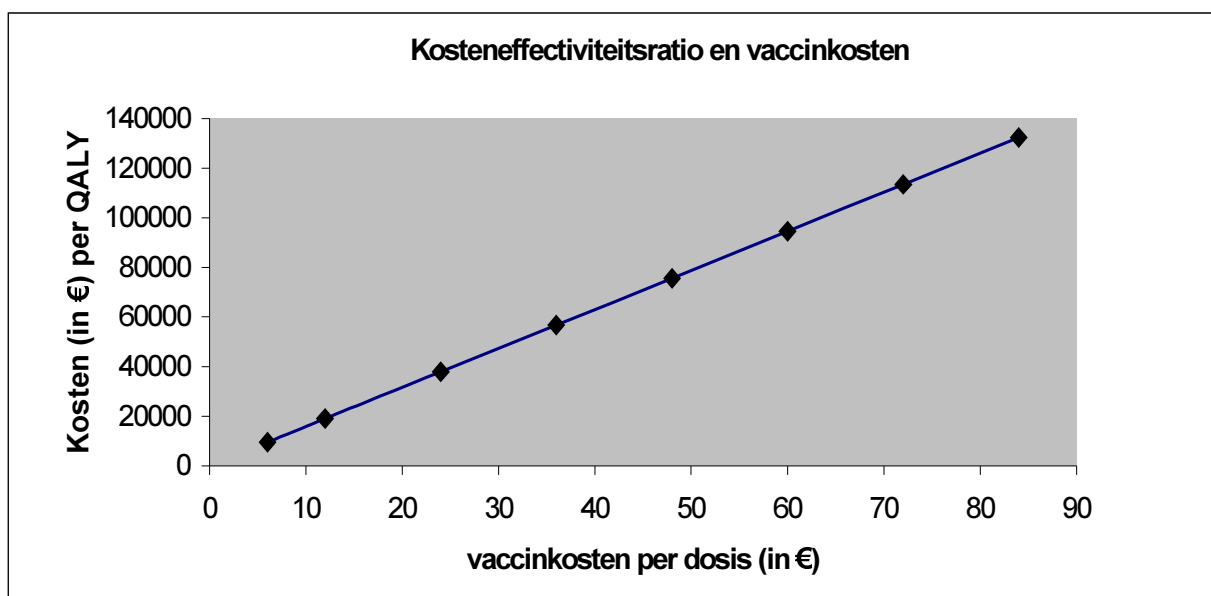
Met inclusie van indirecte kosten bedraagt de kosten-effectiviteitsratio € 38.015 per QALY.

5.2 Gevoeligheidsanalyses meningokokken vaccin

In deze paragraaf zijn de resultaten van de gevoeligheidsanalyses van het meningokokken vaccin gegeven. Op de volgende parameters zijn gevoeligheidsanalyses uitgevoerd:

- vaccinkosten per dosis
- de serotype specifieke dekking van het vaccin
- werkzaamheid van het vaccin
- percentage blijvend letsel
- kwaliteit van leven
- kosteneffectiviteitsratio met inclusie van indirecte kosten.

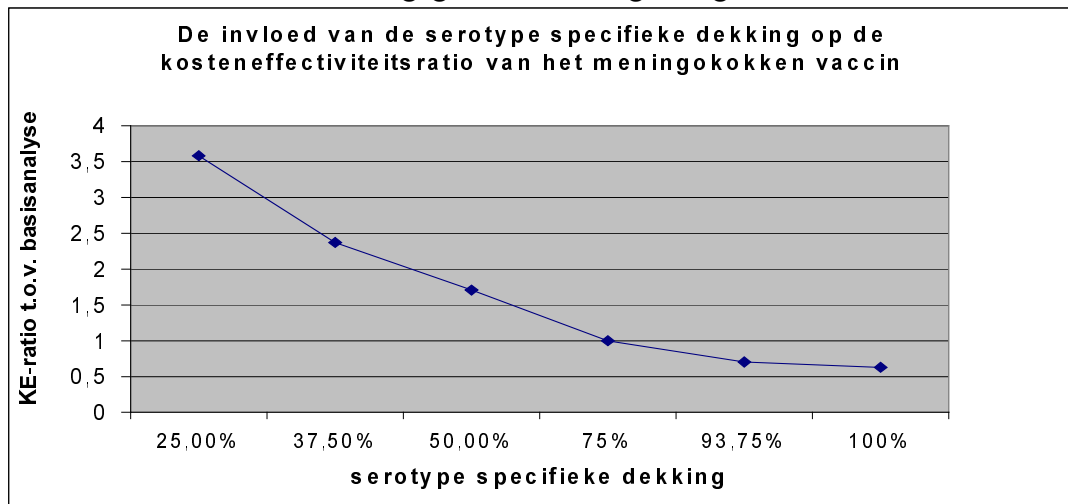
De volgende grafiek geeft de relatie weer tussen de hoogte van de vaccinkosten en de kosteneffectiviteitsratio.



Figuur 6. De invloed van de vaccinkosten op de kosteneffectiviteitsratio van het meningokokken vaccin.

Halvering van de kosten van het meningokokken vaccin t.o.v. de basisanalyse (de vaccinkosten bedragen dan € 3,6 per dosis) geeft een kosteneffectiviteitsratio van € 5.693 per QALY. Een verhoging van de kosten van het meningokokken vaccin met 50% (de vaccinkosten bedragen dan € 10,9 per dosis) geeft een kosteneffectiviteitsratio van € 17.120 per QALY.

De invloed van de serotype specifieke dekking van het meningokokken vaccin op de kosteneffectiviteitsratio is weergegeven in de volgende grafiek.



Figuur 7. De invloed van de serotype specifieke dekking van het meningokokken vaccin op de kosteneffectiviteitsratio. De kosteneffectiviteitsratio is uitgedrukt als percentage van de basisanalyse.

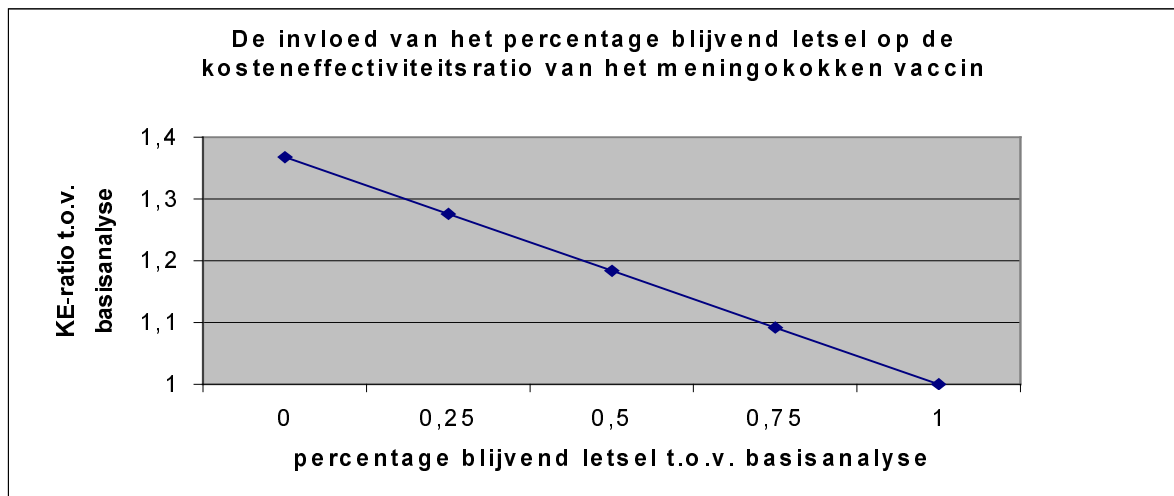
Halvering van de serotype specifieke dekking van het vaccin geeft een meer dan tweevoudige stijging van de kosteneffectiviteitsratio. De waarde van de kosteneffectiviteitsratio bedraagt dan € 30.395 per QALY voor het meningokokken vaccin. Verhoging van de serotype specifieke dekking tot 100% geeft een daling van de kosteneffectiviteitsratio tot € 6.660 per QALY.

De invloed van de vaccinwerkzaamheid op de kosteneffectiviteitsratio van het meningokokken vaccin is uitgezet in de volgende tabel.

Tabel 17. De invloed van de vaccinwerkzaamheid op de kosteneffectiviteitsratio.

Werkzaamheid na 3 doses:	Werkzaamheid na 4 doses:	KE-ratio: (€ / QALY)
23,33	45	€ 33.405
46,67	67,5	€ 18.289
70	90	€ 11.407

De invloed van het percentage patiënten met blijvend letsel is uitgezet in de volgende grafiek



Figuur 8. De gevoeligheidsanalyse van het percentage blijvend letsel.

Bij een percentage blijvend letsel van 0% bedraagt de kosteneffectiviteitsratio van het meningokokken vaccin € 16.492 per QALY.

Als niet gecorrigeerd wordt voor kwaliteit van leven bedraagt de kosten-effectiviteitsratio € 14.129. Het aantal gewonnen levensjaren bedraagt dan 399.

Met inclusie van indirecte kosten bedraagt de kosten-effectiviteitsratio € 11.362 per QALY.

6. Conclusie en discussie

In de basisanalyse heeft vaccinatie van zuigelingen met het 7-valent geconjugeerd pneumokokken vaccin een kosteneffectiviteitsratio van € 38.440 per QALY. Het aantal gewonnen levensjaren door deze interventie bedraagt per jaar 229 QALY. Vaccinatie van zuigelingen met het 6-valente buitenmembraaneiwit meningokokken vaccin heeft een kosteneffectiviteitsratio van € 11.407 per QALY. Het aantal gewonnen levensjaren door de interventie bedraagt per jaar 480 QALY. Alleen de effecten op de incidentie van invasieve aandoeningen en otitis media zijn in beschouwing genomen.

De gevoeligheidsanalyses laten zien dat enkele parameters een grote invloed hebben op de kosteneffectiviteitsratio. De parameters die op de kosteneffectiviteitsratio van beide vaccinaties de grootste invloed hebben zijn: de kosten van het vaccin en de serotype specifieke dekking. Het verband tussen de kosten van het vaccin en de kosteneffectiviteitsratio is bij beide vaccins lineair. Halvering of verhoging van de vaccinkosten geeft een evenredige daling of stijging van de kosteneffectiviteitsratio.

Halvering van de kosten van het pneumokokken vaccin t.o.v. de basisanalyse (de vaccinkosten bedragen dan € 5,7 per dosis) geeft een kosteneffectiviteitsratio van € 23.633 per QALY. Een verhoging van de kosten van het pneumokokken vaccin met 50% (de vaccinkosten bedragen dan € 17 per dosis) geeft een kosteneffectiviteitsratio van € 61.046 per QALY.

Halvering van de kosten van het meningokokken vaccin t.o.v. de basisanalyse (vaccinkosten bedragen dan € 3,6 per dosis) geeft een kosteneffectiviteitsratio van € 6.447 per QALY. Een verhoging van de kosten van het meningokokken vaccin met 50% (de vaccinkosten bedragen dan € 10,9 per dosis) geeft een kosteneffectiviteitsratio van € 17.835 per QALY.

Het verband tussen de serotype dekking en de kosteneffectiviteit van de vaccins is niet-lineair. Dit is te verklaren doordat deze parameter op zowel op de teller als op de noemer van de kosteneffectiviteitsratio effect heeft.

In de gevoeligheidsanalyses is de invloed bepaald van de werkzaamheid van de vaccins na drie en vier doseringen. Bij het pneumokokken vaccin heeft variatie van de vaccinwerkzaamheid alleen een grote invloed op de kosteneffectiviteitsratio als zowel de vaccinwerkzaamheid na drie als na vier doseringen veranderd. Ondanks het feit dat de incidentiepiek van pneumokokken meningitis op de leeftijd van vijf maanden ligt, heeft variatie van de vaccinwerkzaamheid na drie doses weinig effect op de kosteneffectiviteitsratio. Dit is te verklaren doordat de periode die tussen de derde en vierde vaccinatie zit erg klein is. De incidentie is gedurende deze tijdsperiode erg hoog, maar de totale prevalentie van invasieve pneumokokken infecties is de periode tussen één en vier jaar veel hoger.

Bij het meningokokken vaccin heeft variatie van de vaccinwerkzaamheid ook alleen een grote invloed op de kosteneffectiviteitsratio als de vaccinwerkzaamheid na drie en na vier doseringen veranderd. Variatie van de vaccinwerkzaamheid na drie doseringen heeft weinig invloed op de kosteneffectiviteitsratio van het meningokokken vaccin. De grootste incidentiepiek van meningokokken meningitis en sepsis bevindt zich op de leeftijd van 17 maanden. Dit, samen met het feit dat de periode tussen de derde en de vierde vaccinatie kort is, verklaart het geringe effect van de werkzaamheid na drie doseringen op de kosteneffectiviteitsratio van het meningokokken vaccin.

De in het model berekende effecten van pneumokokken- en meningokokkenvaccinatie zijn mogelijk een onderschatting van de werkelijke situatie. De aanname is gemaakt dat beide vaccins pas werkzaam zijn na drie dosis. In werkelijkheid kan het natuurlijk zijn de vaccins reeds na een of twee dosis bescherming geven.

Uit de gevoeligheidsanalyse blijkt dat het percentage patiënten met blijvend letsel zowel bij het pneumokokken vaccin en het meningokokken vaccin een geringe invloed heeft op de kosteneffectiviteitsratio.

Als indirecte kosten meegenomen worden in de berekening, zien we dat dit eigenlijk geen noemenswaardige invloed heeft op de kosteneffectiviteitsratio van beide vaccins. Dit is logisch omdat alleen rekening gehouden is met productieverlies door arbeidsverzuim door een van de ouders. Dit betekent dat de ouder alleen zijn / haar werk hoeft te verzuimen als de aanwezigheid van de ouder dringend gewenst is. Bijvoorbeeld bij een afspraak met een behandelend arts. Bezoekuren vallen immers ook na werktijd.

Indien geen rekening gehouden wordt met verlies van kwaliteit van leven is de kosteneffectiviteitsratio € 14.564 per gewonnen levensjaar voor meningokokken vaccinatie en € 47.337 per gewonnen levensjaar voor het pneumokokken vaccin.

Om de effecten van vaccinatie te bepalen is in beide kosteneffectiviteitsmodellen voor een statisch epidemiologisch model gekozen. Dit wil zeggen dat eventuele effecten van vaccinatie op het percentage dragerschap in de populatie ('herd immunity') niet meegenomen zijn. Voor een wijd verspreid organisme als de pneumokokken bacterie heeft dit waarschijnlijk geen invloed op de uitkomst. De invloed van vaccinatie op het 'herd immunity' effect zal klein zijn. Immers 70% van de bevolking is drager van de pneumokokken bacterie. Dit is een zo grote hoeveelheid dat dragerschap van pneumokokken in eerste instantie nauwelijks verminderd zal worden door de vaccinatie van een klein deel van de populatie.

Er bestaan aanwijzingen dat meningokokken vaccinatie het percentage dragerschap in de populatie kan terugdringen. Onderzoek (48) laat zien dat een combinatie van preventieve antibioticatherapie en vaccinatie een reductie geeft in de hoeveelheid dragerschap van meningokokken geeft van 72%. Het is niet bekend of vaccinatie alleen ook een 'herd immunity' effect geeft. Dit heeft uiteraard op lange termijn implicaties voor de incidentie van door meningokokken veroorzaakte aandoeningen. Een eventuele aanbeveling voor verder onderzoek is dan ook om de effecten van vaccinatie met behulp van een dynamisch model te onderzoeken.

Omdat beide onderzochte vaccins nog in ontwikkeling zijn, bestaan er nog geen gegevens omtrent de duur van de werkzaamheid. Voor het pneumokokkenvaccin zal een langere werkingsduur waarschijnlijk weinig invloed hebben op de incidentie van invasieve pneumokokkeninfecties, aangezien de incidentie van pneumokokken meningitis bij kinderen ouder dan vijf jaar erg laag is. Natuurlijk geldt dat de invloed van een verkorting van de werkingsduur grote gevolgen zal hebben voor de kosteneffectiviteitsratio van beide vaccins.

Een tweede incidentiepiek rond de leeftijd van vijf jaar doet zich voor bij meningokokken infecties. Een langere werkingsduur van dit vaccin zal dus grote invloed hebben op de incidentie van meningokokkeninfecties bij jonge kinderen. Bij vervolgonderzoek zal dit in een gevoeligheidsanalyse uitgezocht kunnen worden.

De aanname is gemaakt dat de vaccinwerkzaamheid van begin tot eind van de werkingsduur op hetzelfde niveau blijft. Vermindering van de werking van het vaccin naarmate de vaccinaties langer geleden zijn, zal weinig invloed hebben op de uitkomsten. De incidentiepieken bevinden zich bij beide aandoeningen immers op zo'n jonge leeftijd de laatste vaccinatie nooit meer dan een half jaar geleden plaatsgevonden heeft.

Een vergelijking met andere, in Nederland gangbare, interventies laat zien dat vooral meningokokken vaccinatie van alle zuigelingen in Nederland een acceptabele kosteneffectiviteitsratio heeft. De volgende tabel schetst de uitkomsten van kosteneffectiviteitsanalyses van een aantal van de in Nederland bestaande interventies.

Tabel 18. De kosteneffectiviteitsratio van een aantal medische interventies

Soort interventie:	Kosteneffectiviteitsratio:	Bron:
Behandeling en preventie van coronaire hartziekten door verlaging van de plasma-cholesterolspiegel	€ 9.076 – 36.302 per QALY	37
HIV-screening van zwangere vrouwen	€ 227 per gewonnen levensjaar	49
Influenza vaccinatie van alle personen boven 65 jaar	€ 1820 per gewonnen levensjaar	50
Pneumokokken vaccinatie van ouderen	€ 6.806 per gewonnen levensjaar	51

In een prepublicatie van een binnenkort te verschijnen studie van het IOM worden grenzen aan de hoogte van de kosteneffectiviteitsratio. Volgens de aldaar heersende indeling is de kosteneffectiviteitsratio van beide vaccinatiestrategieën acceptabel.

De uitkomsten van de kosteneffectiviteitsanalyse van vaccinatie van zuigelingen met het pneumokokken vaccin zijn waarschijnlijk een onderschatting van de werkelijke kosteneffectiviteits-ratio. De in dit onderzoek berekende waarde voor kosteneffectiviteit houdt nl. geen rekening met de invloed van vaccinatie op de incidentie van bronchopneumonie.

Het ziektebeeld veroorzaakt door bronchopneumonie is over het algemeen mild van aard, maar de indruk bestaat dat de incidentie van deze aandoeningen onder jonge kinderen zeer hoog is.

Het verdient dan ook aanbeveling om in een vervolgonderzoek de effecten van vaccinatie op de incidentie van bronchopneumonie te bepalen.

Literatuur

1. Eskola J, Takala AK, Kela E et. al
Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland.
JAMA 1992;268:3323-3327
2. Kornelisse RF. Bacterial meningitis and sepsis in children.
Academisch proefschrift
Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam 1996
3. Lee RV, Stancioff AS
Meningococcal vaccination
JAMA 1998;280(6):515
4. Epstein PR
Climate, ecology, and human health
Consequences. 1997;3:3-19
5. Hart CA, Cuevas LE
Meningococcal disease in Africa.
Ann Trop Med Parasitol 1997;91:777-85
6. Kayhty H, Eskola J
New vaccines for the prevention of pneumococcal infections.
Emer Inf Dis 1996;2:288-289
7. Pneumokokken infecties en pneumokokken vaccinaties
Boerhave cursus voor postacademisch onderwijs in de geneeskunde
R. van Furth (red.)
Leiden: Rijksuniversiteit Leiden, 1998
8. Lombaert G, de Graeve D, Goossens G
Een economische evaluatie van het pneumokokkenvaccin voor België.
SESO rapport 1997 nr. 97/342
9. Ziekenfondsraad
Farmacotherapeutisch Kompas 1998: p.666
Utrecht: Roto Smeets 1998
10. Netherlands Reference Laboratory for Bacterial Meningitis
Bacterial Meningitis in the Netherlands; annual report 1997-1999
Amsterdam, University of Amsterdam 1999

11. van Alphen AJW, Rümke HC
Een totaal meningitis vaccin: waar zijn we?
Infectieziekten Bulletin 1998;9:6
12. De Kleijn ED, De Groot R, Labadie J et al.
Immunogenicity and safety of a hexavalent meningococcal outer-membrane-vesicle vaccine in children of 2-3 and 7-8 years of age.
Vaccine 2000;18:1456-1466
13. Cartwright K, Morris R, Rümke H et al.
Immunogenicity and reactogenicity in UK infants of a novel meningococcal vesicle vaccine containing multiple class 1 (PorA) outer membrane proteins.
Vaccine 1999;17(20-21):2612-19
14. Douglas Campbell G, Silberman R
Drug resistant Streptococcus Pneumoniae
Clin Infect Dis 1998;26:1188-1195
15. Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL
Outcomes of bacterial meningitis in children; a meta-analysis
Pediatr Inf Dis J 1993;12:389-394
16. Liassine N, Gerviax A, Hegi R, Strautman G, Auckenthaler R
Antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens in the oropharynx of healthy children.
Eur J Clin Inf Dis 1999;18:217-20
17. Ziekenfondsraad
Farmacotherapeutisch Kompas 1998 p.654
Utrecht: Roto Smeets 1998
18. Hermans PW
Penicillin resistant Streptococcus Pneumoniae in the Netherlands; results of a one year survey.
J Infect Dis 1997;175(6):1413-22
19. Zangwill KM, Vadheim CM, Vannier AM, Hemenway LS, Greenberg DP, Ward JI
Epidemiology of invasive pneumococcal disease in southern California: implications for the design and conduct of a pneumococcal conjugate efficacy trial.
J Infect Dis 1996;174(4):752-759

20. Åhman H, Kayhty H, Tamminen P et. al.
Pentavalent pneumococcal oligosaccharide conjugate vaccine is well tolerated and able to induce an antibody response in infants.
Pediatr Inf Dis 1996;15:134-139
21. Black S, Shinefield H, Ray P et al.
Efficacy of heptavalent Pneumococcal vaccine (Wyeth-Lederle) in 37.000 infants: impact on pneumonia, otitis media, and an update on invasive disease-results of the the northern california Kaiser Permanente Vaccine Efficacy Trial
Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 1999:379
22. P. Bol
Epidemiology of bacterial meningitis
Academisch proefschrift
Amsterdam:Universiteit van Amsterdam 1987
23. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD et. al.
Bacterial meningitis in the United States in 1995; active surveillance team.
N Engl J Med 1997;337:970-976
24. Walling AD
The epidemiology of bacterial meningitis.
J Am Board Fam Pract 1991;4:307-311
25. Tunkel AR, Scheld WM
Issues in the management of bacterial meningitis.
Am Fam Physician 1997;56:1355-1362
26. Fedson DS
Pneumococcal vaccination in in the United States and 20 other developed countries, 1981-1996.
Clin Inf Dis 1998;26:1117-1123
27. Zielhuis GA, Rach GH, Van den Broek P
The occurrence of otitis media with effusion in Dutch preschool children
Clin Otolaryngol 1990;15(2):147-153
28. Schildkamp RL, Lodder MC, Bijlmer HA, Dankert J, Scholten RJPM.
Clinical Manifestation and Course of Meningococcal Disease in 562 Patients.
Scand J Infect Dis 28: 47-51, 1996.

29. Erickson L, De Wals P
Complications and sequelae of meningococcal disease in Quebec, Canada, 1990-1994.
Clin Inf Dis 1998;26(5):1159-1164
30. Inspectie voor de Gezondheidszorg
Rijksvaccinatieprogramma 2000
Den Haag: Inspectie voor de Gezondheidszorg, december 1999
31. Siegel JE, Weinstein MC, Russel LB, Gold MR
For the panel on cost-effectiveness in health and medicine, Recommendations for reporting cost-effectiveness analyses.
JAMA 1996;276:1339-1341
32. Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russel LB
For the panel on cost-effectiveness in health and medicine, Recommendations of the panel on cost-effectiveness in health and medicine.
JAMA 1996;276:1253-1268
33. Russel LB, Gold MR, Siegel JE, Daniels N, Weinstein MC
For the panel on cost-effectiveness in health and medicine, the role of cost-effectiveness analysis in health and medicine.
JAMA 1996;276:1172-7
34. Gardner JW, Sandborn JS
Years of potential life lost (YPLL) – What does it measure?
Epidemiology 1990;1:322-329
35. College voor zorgverzekeringen
Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek
Amstelveen: College voor zorgverzekeringen 1999
36. Ministerie van Financiën
Handboek Financiële informatie en administratie Rijksoverheid (HAFIR)
Den Haag: Ministerie van Financiën 1996
37. Reinders A, Postma MJ, Sprenger MJW
Kosteneffectiviteitsanalyse van vaccinatie tegen influenza in Nederland
Bilthoven: RIVM rapport nr. 4310501007, september 1996

38. Bos JM, van Gennep M
Kosteneffectiviteitsanalyse van influenzavaccinatie; een evaluatie van het nieuwe beleid.
Afstudeeronderzoek vakgroep Sociale Farmacie en Farmaco-epidemiologie, juni 1998.
39. Levensverwachting van personen in Nederland
Vandemecum gezondheidsstatistiek 1997
Voorburg: Centraal Bureau voor de Statistiek 1997
40. VTV 1997 III: Gezondheid en levensverwachting gewogen
Eindredactie: P.J. van der Maas, P.G.N. Kramers
Bilthoven: RijksinstituuT voor Volksgezondheid en Milieu 1997
41. Stouthard MEA, Essink-Bot ML, van Bonsel G et al.
Wegingsfactoren voor ziekte in Nederland.
Amsterdam: Instituut voor Sociale Geneeskunde AMC 1997
42. Murray CJL, Lopez AD (eds.)
The global burden of disease study: a comparative assesment of mortality and disability from disease, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020.
Harvard School of Public Health, on behalf of the WHO and the World Bank, 1996.
43. Ormel J, Lindenberg S, Steverink N, Vonkorff M
Quality of life and social production functions: A framework for understanding health effects.
Soc Sci Med 1997;45(7):1051-1063
44. Eskola J, Kilpi T
Efficacy of a heptavalent pneumococcal vaccine (PncCRM) against serotype-specific, culture confirmed pneumococcal acute otitis media (AOM) in children.
Abstracts of the 39th ICAAC , September 26-29 1999, San Francisco, page 16
45. L Spanjaard, Bol P, Ekker W, Zanen HC
De incidentie van bacteriële meningitis in Nederland; vergelijking van drie registratiesystemen, 1977-1982
Ned Tijdschr Geneeskd 1985;129:355-9
46. L Spanjaard, A. van der Ende, L. Schuurman, J Dankert
Is de incidentie van sepsis en meningitis door streptococcus pneumoniae in Nederland toegenomen?
Infectieziektenbulletin 1998;9:221-223

47. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, et. al
Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine in children
Pediatr Infect Dis J 2000;19:187-95
48. Neal KR, Irwin DJ, Davies S, Kaczmarek EB, Wale MC
Sustained reduction in the carriage of *Neisseria meningitidis* as a result of a
community meningococcal disease control programme.
Epidemiol Infect 1998;121(3):487-93
49. M.J Postma, E.J Beck, S Mandalia, L Sherr, M.D.S Walters, H. Houweling,
J.C. Jager
Universal HIV screening of pregnant women in England: cost
effectiveness analysis.
BMJ 1999;318:1656-60
50. M.J. Postma, J.M Bos, M. van Genep, J.C. Jager, R. Baltussen, M Sprenger
Economic evaluation of influenza vaccination. Assessment for the Netherlands.
Pharmacoeconomics 1999;16 Suppl. 1:33-40
51. R. Baltussen, A. Ament, R. Leidl, R van Furth
Kosteneffectiviteit van pneumokokkenvaccinatie van ouderen
Ned Tijdschr Geneesk 1997;141(45);2188-92

Bijlage 1: Parameterwaarden en aannames

1. Parameterwaarden en aannames voor beide vaccins

- Grootte van de doelpopulatie

omschrijving: het gemiddeld aantal kinderen dat geboren wordt per jaar.

afkorting: N_v

waarde: 195.749 personen gemiddeld per jaar

bron: gemiddelde waarde van CBS, vademecum gezondheidsstatistiek 1990- 1997.

- vaccinatiegraad bevolking na drie vaccinaties

omschrijving: het percentage van het aantal geboortes per jaar dat drie vaccinaties ontvangt van net pneumokokken of het meningokokken vaccin

waarde: 0,97

bron: Inspectie voor de Gezondheidszorg, zie referentie 30

- vaccinatiegraad bevolking na vier vaccinaties

omschrijving: het percentage van het aantal geboorten per jaar dat vier vaccinaties ontvangt tegen pneumokokken.

waarde: 0,95

bron: Inspectie voor de Gezondheidszorg, zie referentie 30

- Kosten toediening vaccin

omschrijving: De kosten die veroorzaakt worden door de toediening van het pneumokokken of meningokokken vaccin. Ook dit zijn kosten per dosering.

waarde: Hfl. 10,4

bron: RVP

- Kosten veroorzaakt door bijwerkingen van vaccinatie

omschrijving: Kosten veroorzaakt doordat een patiënt met bijwerkingen zich meldt bij de huisarts.

waarde: Hfl. 33,90

bron: Rutten FFH, van Ineveld BM, van Ommen R, van Hout BA, Huijsman R.
Kostenberekening bij Gezondheidszorgonderzoek
Rijswijk 1993, uitgeverij Jan van Arkel
Waarden gecorrigeerd naar 1998 prijsniveau

- Kosten huisartsconsult

omschrijving: De kosten van een bezoek aan de huisarts voor een particulier of ziekenfondspatient.

waarde: Hfl. 32, -

bron: Rutten FFH, van Ineveld BM, van Ommen R, van Hout BA, Huijsman R.
Kostenberekening bij Gezondheidszorgonderzoek
Rijswijk 1993, uitgeverij Jan van Arkel
Waarden gecorrigeerd naar 1998 prijsniveau

- Kosten ziekenhuisopname standaardzorg

omschrijving: De kosten voor een dag in het ziekenhuis, inclusief behandeling en medicatie.

waarde: Hfl. 725, -

bron: Rutten FFH, van Ineveld BM, van Ommen R, van Hout BA, Huijsman R.
Kostenberekening bij Gezondheidszorgonderzoek
Rijswijk 1993, uitgeverij Jan van Arkel
Waarden gecorrigeerd naar 1998 prijsniveau

- Kosten ziekenhuisopname intensieve zorg

omschrijving: De kosten voor een opnamedag intensive care voor jonge kinderen.

waarde: Hfl. 2569,-

bron: COTG 1998

Bij de kosten voor ziekenhuisopnames t.g.v. pneumokokken meningitis en meningokokken meningitis en / of sepsis horen, afhankelijk van het opgestelde behandelplan (zie bijlage 1) de volgende waarden:

- Kosten voor dagverpleging kinderarts standaard zorg.

omschrijving: De kosten die gedeclareerd worden door de behandeld kinderarts indien één van zijn patiënten in het ziekenhuis ligt.

waarde: Hfl. 25 per dag.

bron: COTG 1998

- Kosten voor dagverpleging kinderarts intensieve zorg.

omschrijving: De kosten die gedeclareerd worden door de behandeld kinderarts indien één van zijn patiënten in het ziekenhuis ligt.

waarde: Hfl. 144,- per dag voor de eerste vijf dagen, daarna Hfl. 72,- per dag

bron: COTG 1998

- Kosten voor jaarkaart polikliniek kinderarts

omschrijving: Kosten voor poliklinisch bezoek aan kinderarts.

waarde: Hfl. 209,-

bron: COTG 1998

- Kosten voor meebehandelende artsen bij gecompliceerde pneumokokken meningitis en ernstige meningokokken sepsis:

waarden:

neuroloog:	Hfl. 111
anesthesioloog:	Hfl. 120
neurochirurg:	Hfl. 50,5
plastisch chirurg:	Hfl. 48,5
KNO-arts:	Hfl. 43

bron: COTG 1998

- Kosten voor meningokokken of pneumokokken gerichte diagnostiek bij meningokokken meningitis of pneumokokken meningitis.

Omschrijving: De kosten veroorzaakt door specifieke diagnostiek voor meningokokken of pneumokokken.

Waarde: Hfl. 2000,-

Bron: aanname expertgroup

- Kosten voor antibiotica I.V.

omschrijving: De kosten voor een 10-daagse amoxicilline zijn als standaard genomen voor het bepalen van deze kosten.

waarde: Hfl. 294, -

bron: Farmacotherapeutisch Kompas 1998

- Kosten voor aanvullende diagnostiek bij gecompliceerde meningitis

omschrijving: kosten voor het maken van een EEG-scan

waarde: Hfl. 78,5

bron: Diagnostisch Kompas 1998

2. Parameterwaarden en aannames voor meningokokken vaccin

- Kosten van het meningokokken vaccin per dosis.

omschrijving: De kosten per dosis meningokokken vaccin

waarde: Hfl. 16,-

bron: aanname RIVM

- Mortaliteit meningokokken meningitis bij jonge kinderen

omschrijving: het percentage van het aantal kinderen (tussen 0 en 4 jaar) met meningokokken meningitis dat overlijdt t.g.v. deze ziekte.

waarde: 0,05

bron: literatuuronderzoek (1, 6, 7).

- Mortaliteit meningokokken sepsis bij jonge kinderen

omschrijving: het percentage van het aantal kinderen (tussen 0 en 4 jaar) met ernstige meningokokken sepsis dat overlijdt t.g.v. deze ziekte.

waarde: 0,35

bron: aanname expertgroep

- Incidentie van meningokokken meningitis bij kinderen tussen nul en vier jaar.

omschrijving: de incidentie van meningokokken isolaten bij jonge kinderen in 1996

waarde:

Leeftijdscategorie:	Aantal CSF-isolaten:
0-1 jaar	58
1-4 jaar	92
Totaal:	150

bron: RBM 1993-1996

- Serotype specifieke dekking van het meningokokken vaccin.

omschrijving: het percentage van het aantal gevallen van meningokokken ziekte dat veroorzaakt wordt door serotypen die in het vaccin aanwezig zijn. Deze dekking geeft een beeld van de maximale bescherming die het vaccin kan geven.

waarde: 0,75

bron: aanname RIVM vaccinontwikkeling

- maximale bescherming die het meningokokken vaccin biedt na drie vaccinaties

omschrijving: de vaccinwerkzaamheid vermenigvuldigt met de serotype specifieke dekking van het vaccin. Het vaccin biedt tegen de serotypen die in het vaccin zitten na drie doseringen voor 70% bescherming. Deze serotypen veroorzaken 75% van het totale aantal gevallen van ziekte bij kinderen van nul t/m vier jaar.

waarde: $0,70 * 0,75 = 0,51$

bron: aanname RIVM

- maximale bescherming die het meningokokken vaccin biedt na vier vaccinaties

omschrijving: De werkzaamheid vermenigvuldigt met de serotype specifieke dekking van het vaccin. Het vaccin biedt tegen de serotypen die in het vaccin zitten na drie doseringen voor 90% bescherming. Deze serotypen veroorzaken 75% van het totale aantal gevallen van ziekte bij kinderen van nul t/m vier jaar.

waarde: $0,90 * 0,75 = 0,68$

bron: aanname RIVM

- Percentage blijvend letsel bij overlevenden van meningokokken meningitis

omschrijving: De kans dat een patiënt met meningokokken meningitis hier blijvend letsel van ondervindt. Meegenomen in de analyse zijn doofheid, bilaterale doofheid mentale retardatie, spasticiteit en verlamming

waarde: lichamelijke afwijkingen: 5%
neurologische afwijkingen: 4%

bron: aanname expertgroup, literatuuronderzoek

- Kosten voor gebruik van beademingsapparatuur bij septische shock

Omschrijving: De aanname is gemaakt dat de helft van de kinderen opgenomen met ernstige sepsis 5 dagen beademing nodig heeft.

Waarde: Hfl. 428 voor de eerste dag,
Daarna Hfl. 207 per dag.

Bron: aanname expertgroup

- Kosten van medicatie bij ernstige sepsis door meningokokken

Omschrijving: door de verscheidenheid aan symptomen die sepsis kan veroorzaken (variërend van b.v. orgaanfalen tot het afsterven van complete ledematen), zal een verscheidenheid aan medicatie gebruikt worden. Deze richtkosten is inclusief het gebruikt van antibiotica.

Waarde: Hfl. 2000,-

Bron: aanname expertgroup

- Mortaliteit meningokokken meningitis bij jonge kinderen
 - omschrijving:* het percentage van het aantal kinderen (tussen 0 en 4 jaar) met meningokokken meningitis dat overlijdt t.g.v. deze ziekte.
 - waarde:* 0,05
 - bron:* referentie 23, 24
- Mortaliteit ernstige sepsis door meningokokken bij jonge kinderen
 - omschrijving:* het percentage van het aantal kinderen (tussen 0 en 4 jaar) met meningokokken meningitis dat overlijdt t.g.v. deze ziekte.
 - waarde:* 0,35
 - bron:* aanname expertgroep

3. Parameterwaarden en aannames voor pneumokokken vaccin

- Kosten van het pneumokokken vaccin per dosis.
 - omschrijving:* Kosten per dosis pneumokokken vaccin
 - waarde:* Hfl. 25,-
 - bron:* aanname RIVM
- Mortaliteit pneumokokken pneumonie
 - omschrijving:* het percentage van het aantal personen met pneumokokken pneumonie dat overlijdt t.g.v. deze ziekte.
 - waarde:* 0,05
 - bron:* Örtqvist et al.
Deaths in bacteremic pneumococcal pneumonia,
a comparison of two populations
Chest 1993;103:710-716
Bol P.
Epidemiology of bacterial meningitis

ac. proefschrift 1987, A'dam

- Incidentie van pneumokokken meningitis bij kinderen tussen nul en vier jaar.

omschrijving: de incidentie van pneumokokken isolaten bij jonge kinderen in 1996

waarde:

Leeftijdscategorie:	Aantal CSF-isolaten:
0-1 jaar	38
1-4 jaar	25
Totaal:	63

bron: RBM 1996

- Mortaliteit pneumokokken meningitis

omschrijving: het percentage van het aantal personen met pneumokokken meningitis dat overlijdt t.g.v. deze ziekte.

waarde: 0,15

bron: o.a. Baraff LJ
Outcomes of bacterial meningitis in children:
a meta-analysis
Pediatr. Inf. Dis. J 1993;12:389-394

- Man / vrouw ratio bij pneumokokken meningitis

omschrijving: de incidentie bij mannen gedeeld door de incidentie bij vrouwen van pneumokokken meningitis.

waarde: 1,55

bron: o.a. Eskola J et al.
Epidemiology of invasive pneumococcal infections
in children in Finland
JAMA 1992;268:3323-3327

- Man / vrouw ratio bij pneumokokken pneumonie

omschrijving: de incidentie bij mannen gedeeld door de incidentie bij vrouwen van pneumokokken meningitis.

waarde: 1,36

bron: Eskola J et al.
Epidemiology of invasive pneumococcal infections
in children in Finland
JAMA 1992;268:3323-3327

- Vaccin werkzaamheid van het pneumokokken vaccin na drie doses

waarde: 0,70

bron: aanname RIVM

- Vaccin werkzaamheid van het pneumokokken vaccin na vier doses

waarde: 0,90

bron: aanname RIVM

- Serotype specifieke dekking van het pneumokokken vaccin.

omschrijving: het percentage van het aantal gevallen van pneumokokken ziekte dat veroorzaakt wordt door serotypen die in het 7-valent geconjugeerde vaccin aanwezig zijn. Deze dekking geeft een beeld van de maximale bescherming die het vaccin kan geven.

waarde: 0,59

bron: aanname RIVM op basis van RBM cijfers.

- maximale bescherming die het pneumokokken vaccin biedt na drie vaccinaties

omschrijving: de vaccinwerkzaamheid vermenigvuldigt met de serotype specifieke dekking van het vaccin. Het vaccin biedt tegen de serotypen die in het vaccin zitten na drie doseringen voor 70% bescherming. Deze serotypen veroorzaken 59% van het totale aantal gevallen van ziekte bij kinderen van nul t/m vier jaar.

waarde: $0,70 * 0,59 = 0,58$

bron: RIVM/ RBM

- maximale bescherming die het pneumokokken vaccin biedt na vier vaccinaties

omschrijving: de vaccinwerkzaamheid vermenigvuldigt met de serotype specifieke dekking van het vaccin. Het vaccin biedt tegen de serotypen die in het vaccin zitten na vier doseringen voor 90% bescherming. Deze serotypen veroorzaken 59% van het totale aantal gevallen van ziekte bij kinderen van nul t/m vier jaar.

waarde: $0,90 * 0,59 = 0,75$

bron: RIVM/ RBM

- Percentage blijvend letsel bij overlevenden van pneumokokken meningitis

omschrijving: Het percentage overlevenden die op latere leeftijd last heeft van gevolgen (sequelea) van meningitis. Meegenomen in de analyse zijn doofheid, bilaterale doofheid mentale retardatie, spasticiteit en verlamming.

waarde:

Categorie:	% van de overlevenden:	Afkorting:
Doofheid	10,5	% _{df}
Bilaterale doofheid	5,1	% _{bd}
Mentale retardatie	4,2	% _{mr}
Spasticiteit	3,5	% _{sp}
Epilepsie	4,2	% _e

bron: Barraff LJ Pediatr. Inf Dis. J. 1993.

- Kosten lange termijn gevolgen van meningitis, veroorzaakt door doofheid en bilaterale doofheid. (Verdisconteert met de levensverwachting.)

omschrijving: De kosten veroorzaakt door het gebruik van een hoortoestel en jaarlijks twee visites aan een KNO-arts.

afkorting: **K_H**

waarde: kosten hoortoestel: Hfl. 1500,-
bezoek KNO-arts: Hfl. 69,-
vervangingstermijn hoortoestel: na vijf jaar.

bron: COTG / audiologische centra

- Kosten veroorzaakt door lange termijn gevolgen van pneumokokken meningitis veroorzaakt door spasticiteit en mentale retardatie.

omschrijving: De kosten veroorzaakt doordat een patiënt mentaal geretardeerd of spastisch is. Deze kosten bestaan uit kosten veroorzaakt door opname in verpleegtehuis deelname speciaal onderwijs en jaarlijks twee bezoeken aan neuroloog.

afkorting: **K_{mentaal+fysiek}**

waarde: Kosten verpleegtehuis: Hfl. 1.641.000 per patient
Kosten speciaal onderwijs: Hfl. 271.080 per patient
Kosten bezoek neuroloog: Hfl. 68,- per bezoek.

bron: Preventie van congenitale syfilis: Economische evaluatie met cijfers van de Streeklaboratoria voor de Volksgezondheid. P Groteke, MJ Postma, PM Grosheide, JC Jager, MAE Conyn-van Spaendonck, JG Loeber.
RIVM Rapport nr. 199003042
COTG 1998.

- Kosten veroorzaakt door de lange termijn gevolgen van meningitis: Kosten veroorzaakt door epilepsie.

omschrijving: Kosten veroorzaakt doordat patiënt voor de rest van het leven anti-epileptica zal moeten innemen en twee maal per jaar een bezoek af zal moeten leggen aan de neuroloog. Als middel om de kosten van medicatie te bepalen is gekozen voor levenslang carbamazepine. Dit is een goedkoop en veelgebruikt middel bij epilepsie.

waarde: Kosten medicatie: Hfl. 30,55 per maand
Kosten bezoek aan neuroloog: Hfl. 68,- per keer

bron: COTG / farmacotherapeutisch kompas 1998

- Kosten ziekenhuisopname door pneumokokken pneumonie.

omschrijving: De kosten voor een dag ziekenhuisopname veroorzaakt door pneumonie. Er is voor gekozen om hier een gemiddelde kosten te gebruiken aangezien er verder geen gegevens zijn omtrent het zorggebruik van deze groep. Deze kosten is tot stand gekomen door de totale uitgaven in de ziekenhuissector in 1993 te delen door het aantal verpleegdagen van dat jaar.

waarde: Hfl. 1162,-

bron: Financieel overzicht zorg (FOZ) 1998

4. Parameterwaarden voor pneumokokken otitis media

- Vaccin werkzaamheid en serotype specifieke dekking van het 7 –valente pneumokokken vaccin tegen otitis media na vier vaccinaties.

Waarde: vaccinwerkzaamheid: 57%
Serotype specifieke dekking: 50%

Bron: 44, 47

- Kosten huisarts consult

Omschrijving: Geschat is dat 25% van de gevallen van pneumokokken otitis media leidt tot 1 huisarts consult.

Waarde: Hfl. 32,-

Bron: Rutten FFH, van Ineveld BM, van Ommen R, van Hout BA, Huijsman R.
Kostenberekening bij Gezondheidszorgonderzoek
Rijswijk 1993, uitgeverij Jan van Arkel
Waarden gecorrigeerd naar 1998 prijsniveau

- Kosten KNO-arts

Omschrijving: De aanname is gemaakt dat 5% van de gevallen van pneumokokken otitis media een KNO-arts consult behoeft.

Waarde: Hfl. 73,-

Bron: COTG 1998

- Kosten antibiotica kuur na otitis media infectie

Omschrijving: Circa 10% van de kinderen met otitis media behoeft therapie met amoxicilline.

Waarde: Hfl. 10,-

Bron: Farmacotherapeutisch Kompas

- Kosten trommelvliesbuisjes:

Omschrijving: De kosten veroorzaakt doordat kinderen met otitis media trommelvliesbuisjes geïmplanteerd krijgen. Naar schatting 20% van de kinderen die met otitis media bij de KNO-arts komt krijgt busjes geïmplanteerd De aanname is gemaakt dat het in 10% van de gevallen een enkelzijdig implantaat betreft en in 90% van de gevallen dubbelzijdig.

Waarde: Hfl. 85,20 per trommelvliesbuisje
Hfl. 67,- voor anesthesioloog.

Bron: COTG 1998

- Kosten OTC paracetamol medicatie:

Omschrijving: De kosten veroorzaakt doordat een kind met otitis media paracetamol suppositoria gebruikt. Geschat is dat 50% van de kinderen met otitis media 2 paracetamol supp. 240 mg. gebruikt.

Waarde: Hfl. 0,60

Bron: Farmacotherapeutisch Kompas

Bijlage 2: Kostenberekeningen

In deze bijlage worden de formules behorende bij de kostenberekeningen verder uitgewerkt. De waarden voor de verschillende parameters zijn gegeven in bijlage 1.

Kosten door preventie.

Kosten veroorzaakt door preventie zijn onder te verdelen in de volgende categorieën:

Aanschaf vaccin	K_{vaccin}
Promotiecampagne	K_{promo}
Toediening vaccin	K_{vt}
Bijwerkingen	K_{bw}

De totale kosten voor preventie kunnen als volgt uitgedrukt worden:

$$K_{\text{prev.}} = K_{\text{vaccin}} + K_{\text{promo}} + K_{\text{vt}} + K_{\text{bw}}$$

Deze kosten zijn afhankelijk van het aantal personen dat gevaccineerd wordt. Zo zijn de kosten van de aanschaf respectievelijk de toediening van het vaccin:

$$K_{\text{vaccin}} = N_v * k_{\text{vaccin}}$$

$$K_{\text{vt}} = N_v * k_{\text{vt}}$$

De kosten voor bijwerkingen zijn (aanname: 1/1000 patiënten heeft bijwerking en bezoekt huisarts.)

$$K_{\text{bw}} = N_v * K_h * 0,001$$

Berekening van de ziektegebonden kosten van invasieve pneumokokken infecties.

De kosten van ziekte veroorzaakt door pneumokokken infecties kunnen onderverdeeld worden in kosten door meningitis en kosten door invasieve pneumonie. Beide ziektebeelden worden verschillend behandeld. De verschillende behandelingen worden hieronder weergegeven.

Niet gecompliceerde pneumokokken meningitis:

Soort verrichting:	Aantal maal:
Dagverpleging	10 dagen
Infuus aanbrengen	1
Ziekenhuisopname standaard zorg	2 dagen
Ligdag tarief kinderarts I.C.	2
Ligdag tarief kinderarts	10
Consult huisarts	1
Consult kinderarts	1
Antibiotica IV	Kuur 10 dagen
Poliklinische followup	2
Parenterale voeding	Zie bijlage 1

Gecompliceerde pneumokokken meningitis:

Soort verrichting:	Aantal maal:
Consult huisarts	1 keer
Ziekenhuisopname intensive care	14
Ziekenhuisopname standaard zorg	7
Infuus aanbrengen	1 keer
Antibiotica IV	Kuur van 10 dagen
Tarief kinderarts ligdag I.C	14
Tarief kinderarts ligdag standaard	7
<i>Tarieven meebehandelende specialisten:</i>	
Neuroloog	1
Anesthesioloog	1
Neurochirurg	1
Plastisch chirurg	1
Beademing	50% van de gevallen
Parenterale voeding	Zie bijlage 1
Aanvullende diagnostiek	Zie bijlage 1
Poliklinische follow-up	2

De kosten voor pneumonie zijn berekend door gebruikt maken van een gemiddelde kosten per ligdag. In het model is immers alleen gebruikt gemaakt van SIG data. Deze geven alleen een gemiddelde opnameduur. Omtrent de ernst van de infecties zijn verder geen gegevens.

Kosten van blijvend letsel door invasieve pneumokokken infecties.

De totale kosten die veroorzaakt worden door de gevolgen van pneumokokken meningitis op latere leeftijd ($K_{gev.}$) zijn als volgt opgebouwd:

Kosten door doofheid	K_{df}
Kosten door bilaterale doofheid	K_{Bdf}
Kosten door mentale retardatie	K_{mr}
Kosten door spasticiteit	K_{sp}
Kosten door epilepsie	K_e

De totale kosten voor de gevolgen van pneumokokken meningitis ($=K_{gev\ pneu}$) zijn als volgt uit te drukken:

$$K_{gev\ pneu} = K_{df} + K_{bdf} + K_{mr} + K_{sp} + K_e$$

Om het berekenen van deze afzonderlijke kosten te vergemakkelijken is besloten doofheid en bilaterale doofheid samen te voegen en om mentale retardatie en spasticiteit samen te voegen. Dit heeft als consequentie dat de aanname gemaakt wordt dat mensen met bilaterale doofheid dezelfde kosten veroorzaken als mensen met doofheid en dat mensen met spasticiteit dezelfde kosten veroorzaken als mensen met mentale retardatie. Kosten veroorzaakt door doofheid (uni- & bilateraal) worden nu K_{DF} genoemd. Kosten veroorzaakt door mentale retardatie en kosten veroorzaakt door spasticiteit worden samen $K_{mentaal+fysiek}$ genoemd. Deze samenvoeging van verschillende oorzaken van kosten is gedaan omdat er geen duidelijke definities zijn van de verschillende ziektebeelden, als er een strenge onderverdeling gemaakt zou worden tussen de verschillende ziektebeelden zal er ook ruis op treden. Dit alles leidt tot een onderschatting van de totale kosten veroorzaakt door gevolgen van meningitis op latere leeftijd.

De kosten van de verschillende lange termijn gevolgen zijn als volgt berekend:

$$K_{DF} = (\%_{df} + \%_{Bdf}) * I_{pm} * K_H$$

$$K_H = K_{hoortoestel} * (L_v / \text{Levensduur hoortoestel}) + K_{kno} * L_v * 2$$

$$K_{\text{mentaal+fysiek}} = (\%_{mr} + \%_{sp}) * (K_{\text{verpleeghuis}} + K_{\text{spec. onderwijs}}) + (\%_{mr} + \%_{sp}) * L_v * 2 * K_{\text{neuro}}$$

$$K_e = \%_e * L_v * (K_{\text{neuro}} * 2 + K_{\text{med.}})$$

met:

K_{DF}	kosten veroorzaakt door lange termijn gevolgen door doofheid én bilaterale doofheid.
$\%_{df}$	percentage van de overlevenden die last hebben van doofheid
$\%_{Bdf}$	percentage van de overlevenden die last hebben van bilaterale doofheid
I_{pm}	incidentie van pneumokokken meningitis bij kinderen van nul tot vier jaar
K_H	kosten veroorzaakt doordat een individu doof is.
$K_{hoortoestel}$	kosten van een hoortoestel
L_v	verdisconteerde levensverwachting van een persoon die meningitis gehad heeft
K_{kno}	kosten van een bezoek aan de KNO-arts
$K_{\text{mentaal+fysiek}}$	kosten veroorzaakt door de lange termijn gevolgen door spasticiteit én mentale retardatie.
$\%_{mr}$	percentage van de overlevenden die last hebben van mentale retardatie
$\%_p$	percentage van de overlevenden die last hebben van spasticiteit
$K_{\text{verpleeghuis}}$	kosten veroorzaakt door levenslange opname in verpleegtehuis
$K_{\text{spec. onderwijs}}$	kosten veroorzaakt doordat iemand speciaal onderwijs volgt.
K_{neuro}	kosten veroorzaakt door bezoek aan neuroloog
K_e	kosten veroorzaakt door de lange termijn gevolgen door epilepsie.
$\%_e$	percentage van de overlevenden die last hebben van epilepsie
K_{med}	kosten veroorzaakt door medicijngebruik

In bijlage 1 zijn de waarden van de verschillende parameters besproken.

Kosten veroorzaakt door invasieve meningokokken infecties.

De kosten van ziekte veroorzaakt door meningokokken infecties kunnen onderverdeeld worden in kosten door bacteriële meningitis en kosten veroorzaakt door ernstige sepsis. Beide ziektebeelden worden verschillende behandeld. De verschillende behandelingen worden hieronder weergegeven.

Bacteriële meningitis en / of lichte sepsis door meningokokken:

Soort verrichting:	Aantal maal:
Consult huisarts	1
Meningokokken gerichte diagnostiek	1
Ziekenhuisopname standaard zorg	15 dagen
Infuus aanbrenge	1
Antibiotica IV	Kuur van 10 dagen
Tarief kinderarts ligdag standaard	15

Ernstige sepsis door meningokokken:

Soort verrichting:	Aantal maal:
Consult huisarts	1
Ziekenhuisopname intensive care	5 dagen
Ziekenhuisopname standaard zorg	13 dagen
Infuus aanbrenge	1
Medicatie incl. Antibiotica IV	Vast tarief, zie bijlage 1
Tarief kinderarts ligdag I.C	5
Tarief kinderarts ligdag standaard	13
Kosten voor beademing	Zie bijlage 1
<i>Meebehandelende specialisten:</i>	
Zie gecompliceerde pneumokokken meningitis	
Kosten voor aanvullende diagnostiek:	
CT- / MRI-scan	Zie bijlage 1
Meningokokken gerichte diagnostiek	Zie bijlage 1

Indirecte kosten.

In de gevoeligheidsanalyse is een berekening gemaakt van de kosteneffectiviteitsratio met indirecte kosten. De indirecte kosten zijn berekend met de frictie-kosten methode. De volgende waarden zijn hierbij gebruikt:

Tijdsbesteding:	Aantal maal:	Reden:	Gemiddeld produktiviteitsverlies per uur:
1 ½ uur	1	Huisartsbezoek	Hfl. 23,82 (*)
4 uur	1	Ziekenhuisopname	Hfl. 23,82 (*)
4 uur	1	KNO-arts bezoek, trommelvliesbuisjes plaatsen	Hfl. 23,82 (*)
2 uur	2	Poliklinische followup	Hfl. 23,82 (*)

Bron: CBS data

(*) gecorrigeerd voor leeftijd.

Bijlage 3: Verzendlijst

1	Hoofdinspecteur voor de Gezondheidszorg (plaatsvervanger), drs. P.H. Vree
2-3	Directeur-Generaal van de Volksgezondheid, prof. H.J. Schneider
4-5	Inspecteur Infectieziekten van de Inspectie Gezondheidszorg, J.K. van Wijngaarden, arts
6	Voorzitter van de Gezondheidsraad, prof. J.J. Sixma
7	Secretaris Werkgroep RVP, Gezondheidsraad, J. Sekhuis, arts
8	Ministerie van VWS, mw. drs. M. Esveld
9	Landelijke Vereniging van GGD's
10	Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding, drs. J.E. van Steenbergen
11	WHO, Global Programme for Vaccines and Immunisation, dr. M.A. Kane
12	WHO, European Regional Office
13	Instituut voor Medische Technology Assessment, Erasmus Universiteit Rotterdam, prof. F.F.H. Rutten
14	Cochrane Vaccine Fields, prof. T. Jefferson
15	Universitaire Instellingen Antwerpen, dr. P. van Damme
16	University of Ulm, prof. R. Leidl
17	Depot Nederlandse Publikaties en Nederlandse Bibliografie
18	Directie RIVM
19	Directeur Sector Volksgezondheid RIVM, prof. D. Kromhout
20	Directeur Sector Vaccins, prof. B. van der Zeijst
21	Hoofd Centrum voor Zorgonderzoek, prof. G.A.M. van den Bos
22	Hoofd Centrum voor Volksgezondheid Toekomstverkenningen, dr. D. Ruwaard
23	Hoofd Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie, drs. J. Kool
24	dr. Loek van Alphen
25	drs. M.I. Dijkman
26-40	medewerkers CZO
41-46	Auteurs
47	SBD/Voorlichting & Public Relations
48	Bureau Rapportenregistratie
49	Bibliotheek RIVM
50-64	Bureau Rapportenbeheer
65-80	Reserve exemplaren