

Hoe doelmatig is pneumokokkenvaccinatie in de huisartspraktijk?

Een systematisch literatuuronderzoek

E. HAK
G.A. VAN ESSEN
D.E. GROBBEE

Hak E, Van Essen GA, Grobbee DE, Buskens E, Hoepelman IM, Verheij ThJM. Hoe doelmatig is pneumokokkenvaccinatie in de huisartspraktijk? Een systematisch literatuuronderzoek. *Huisarts Wet* 1998;41(10):470-5.

Doel Nagaan of pneumokokkenvaccinatie van ouderen in de huisartspraktijk een zinvolle preventieve interventie zou kunnen zijn vanuit maatschappelijk perspectief. **Methoden** Systematisch literatuuronderzoek via Online Contents (1992-1997), Science Citation Index (1992-1997) en Medline (1966-1997). Effectiviteitsonderzoeken werden gegroepeerd naar vijf niveaus van validiteit en precisie. In de kosten-effectiviteitsanalyses werden directe prevalentie kosten vanuit maatschappelijk perspectief beschouwd.

Resultaten Van alle pneumokokkeninfecties vormt de pneumonie het grootste maatschappelijke gezondheidsprobleem, maar betrouwbare incidentiecijfers in de huisartspraktijk ontbreken. Door vaccinatie met het polysaccharide pneumokokkenvaccin is de antistofvorming ook bij patiënten met medisch risico voldoende. Gegevens over de mate van vermindering van morbiditeit en mortaliteit door vaccinatie zijn echter tegenstrijdig. De vaccinatie kan efficiënt plaatsvinden binnen de huisartspraktijk, maar zal jaarlijks meer dan 16 miljoen gulden kosten. Schattingen van de kosten-effectiviteitsratio, berekend voor de Nederlandse, Belgische en Amerikaanse situatie, lopen uiteen van kostenbesparing tot meer dan NLG 65.000,- per bespaard levensjaar. Gegevens over de meerwaarde van pneumokokkenvaccinatie bij ouderen ten opzichte van het huidige influenzaprogramma ontbreken.

Conclusie Hoewel pneumokokkenvaccinatie mogelijk zinvol is, lijkt het door tegenstrijdige informatie over de doelmatigheid te voorbarig om als beroepsgroep over te gaan tot geformaliseerde invoering van pneumokokkenvaccinatie in de huisartspraktijk.

Vakgroep Huisartsgeneeskunde, Universiteit Utrecht, Postbus 80045, 3508 TA Utrecht.

drs. E. Hak, epidemioloog; dr. G.A. van Essen, huisarts-onderzoeker; prof. dr. Th.J.M. Verheij, hoogleraar huisartsgeneeskunde. Julius Centrum voor Patiëntgebonden Onderzoek, Universiteit Utrecht.

prof. dr. D.E. Grobbee, hoogleraar klinische epidemiologie; dr. E. Buskens, arts-epidemioloog. Afdeling Infectieziekten & AIDS, Academisch Ziekenhuis Utrecht.

dr. I.M. Hoepelman, internist-infectioloog.

Correspondentie: drs. E. Hak, e-mail E.Hak@med.ruu.nl.

Inleiding

In 1997 verschenen rapportages over de doelmatigheid van pneumokokkenvaccinatie bij ouderen in Nederland, België en de Verenigde Staten.¹⁻³ Hoewel de preventie van ziekten veroorzaakt door de bacterie *Streptococcus pneumoniae* door middel van vaccinatie al mogelijk is sinds 1911, zijn er twee ontwikkelingen die de belangstelling voor deze interventie hebben doen toenemen. Enerzijds neemt wereldwijd de antibioticaresistentie van deze bacteriën snel toe,⁴ anderzijds is een kostenbesparend scenario mogelijk waarin de organisatie van de influenza- en pneumokokkenvaccinatie wordt gecombineerd door de huisarts.¹

Het preventiebeleid van de beroepsgroep huisartsen rust op drie pijlers:

- wetenschappelijk onderzoek waarin 'evidence' is voor de doelmatigheid van een preventieve interventie;
- goede toepasbaarheid van de interventie in de praktijk;
- efficiënte organisatie van de interventie met de huisarts als belangrijkste intermediair.⁵

Het doel van dit literatuuronderzoek is om na te gaan of pneumokokkenvaccinatie van alle patiënten >65 jaar in de huisartspraktijk een zinvolle preventieve interventie zou kunnen zijn vanuit maatschappelijk perspectief. Daartoe zal met behulp van beschikbare wetenschappelijke informatie getracht worden een antwoord te geven op de volgende – beleidsrelevante⁶ – vragen:

- Wat is de omvang van het gezondheidsprobleem?
- Kan de interventie werken onder ideale omstandigheden ('efficacy')?
- Werkt de interventie in de praktijk ('effectiveness')?
- Wat kost de interventie (kostenanalyse)?
- Hoe wegen de kosten op tegen de baten (kosteneffectiviteit)?
- Welke meerwaarde heeft een dergelijke interventie ten opzichte van een gerelateerde interventie (incrementele analyse)?⁶

Methoden

Bibliografische bronnen

Relevante publicaties werden opgespoord in Online Contents (1992-1997) en Science Citation Index (1992-1997) met het sleutelwoord 'pneumococcal vaccin*'. De zoekstrategie bij Medline (1966-1997) bestond uit de volgende combinatie van MESH-termen: (pneumococcal-infections or pneumonia) and (bacterial-vaccine or vaccination or immunization or prevention). Selectiecriteria voor publicaties over de werking van het vaccin betroffen het onderwerp (polysaccharide pneumokokkenvaccin), de taal (Engels of Nederlands), het soort artikel (originele publicatie) en de importantie van het tijdschrift ('aim in sb'). In tweede instantie werden relevante geciteerde publicaties toegevoegd, die eerder waren verschenen of niet via onze zoekstrategie waren achterhaald.

Niveaus van 'evidence'

Effectiviteitsonderzoeken werden gegroepeerd naar vijf niveaus van validiteit en precisie:

- 1 experiment met kleine kans op fout-positieven en fout-negatieven;
- 2 experiment met grote kans op fout-positieven en fout-negatieven;
- 3 niet-experimenteel prospectief cohort- of patiënt-controle-onderzoek;
- 4 niet-experimenteel historisch cohortonderzoek;
- 5 serie patiënten zonder referentiepatiënten.⁷

Experimenten met vaccins worden opgezet om de effectiviteit onder optimale omstandigheden vast te stellen (niveaus 1-2).⁸ Veel van de bewijsvoering is echter gebaseerd op niet-experimenteel onderzoek waarbij achteraf, indien mogelijk, is gecorrigeerd voor eventuele onvergelykbaarheid in kans op ziekte bij gevaccineerden en niet-gevaccineerden (niveaus 3-5). Bij dit soort onderzoek is de kans op bias door selectie- of informatieverschillen uiteraard groter dan bij experimenten.⁹

Epidemiologische effectmaten

Met behulp van univariabele analyse (zo-

als kruistabel) of multivariabele analyse (bijvoorbeeld logistische regressie-analyse) werd het relatief risico (RR) bepaald als maat voor de relatieve samenhang tussen een factor (bijvoorbeeld ziekte, leeftijd of interventie) en het optreden van pneumokokkeninfecties. Het percentage reductie van infecties door vaccinatie van een groep patiënten (preventieve fractie) werd berekend als $1 - RR \times 100\%$ met bijbehorende 95%-betrouwbaarheidsintervallen.⁸

Kostenberekening en kosten-effectiviteit

Economische kosten van ziekten kunnen op twee manieren worden benaderd:

- de 'willingness-to-pay'-methode;
- de 'cost-of-illness'-methode.⁶

Meestal wordt bij doelmatigheidsstudies in Nederland gekozen voor de tweede benadering, waarbij geschat wordt welke directe (niet-)medische kosten en indirecte kosten door bijvoorbeeld productiviteitsverlies samenhangen met ziekte en preventie. Bij preventieprogramma's bij ouderen zijn deze indirecte kosten minder relevant. Daarnaast moet de tijdhorizon van de analyse worden gedefinieerd. Bij kortdurende acute ziekten zoals pneumonie wordt vaak voor prevalentie kosten gekozen, terwijl bij langdurige chronische ziekten gekozen wordt voor incidentie of 'life-time'-kosten. De keuze voor het meenemen van bepaalde schattingen van kostencomponenten in de analyse is verder afhankelijk van het perspectief (individueel, ziektekostenverzekeraar of maatschappij) van waaruit wordt gerekend.

De kosteneffectiviteit van een preventieprogramma wordt vaak weergegeven als de ratio van:

- de nettokosten en -baten die samenhangen met het programma;
- de gezondheidswinst, zoals bespaarde ziektegevallen, levensjaren of 'quality-adjusted-life years' (QALYs).^{1-3,6}

Deze ratio kan bepaald worden aan de hand van een grootschalig experiment of met behulp van besliskundige modellering waarbij in de analyse gebruik wordt gemaakt van gegevens uit beschikbaar empirisch onderzoek.

Resultaten

Omvang gezondheidsprobleem

Het optreden van invasieve pneumokokkeninfecties – bacteriëmie en sepsis – is redelijk betrouwbaar vast te stellen. In de Verenigde Staten wordt geschat dat de jaarlijkse incidentie 15-30 per 100.000 personen in de open populatie betreft. Deze incidentiecijfers zijn driemaal zo hoog bij 65-plussers (RR=3) en 10 maal zo hoog bij kinderen <2 jaar (RR=10).^{10,11} Van alle pneumokokkeninfecties vormt de pneumokokkenpneumonie echter het grootste gezondheidsprobleem voor de maatschappij in termen van incidenties, behandelingskosten en gerelateerde sterfte.^{1-3,12}

Doordat de diagnose vaak lastig is, met name wanneer het een niet-bacteriële vorm betreft, zijn gepubliceerde incidentiecijfers onbetrouwbaar. Naar schatting komt deze ziekte gemiddeld bij 1-12/1000 personen per jaar voor; in Nederland zou 5-10 procent hiervan worden opgenomen in het ziekenhuis.^{1-3,13,14} Bij risicogroepen – patiënten met chronische long-, hart-, milt-, nier- en leveraandoeningen, en diabetes – en bij jonge kinderen zijn hogere incidentiecijfers gevonden. In Nederland blijkt uit cijfers uit de huisartspraktijk dat de incidentie met name hoog is bij oudere long- (14/1000) en hartpatiënten (8/1000), en bij patiënten met diabetes mellitus (5/1000).¹⁵

Uit een recent kosten-effectiviteitsonderzoek betreffende de influenzavaccinatie bij longpatiënten in het Huisartsen Netwerk Utrecht bleek dat 13/1000 gevaccineerde en 30/1000 niet-gevaccineerde oudere longpatiënten een pneumonie opliepen tijdens de influenza-epidemie van 1995/96.¹⁶ Op nationaal niveau wordt geschat dat jaarlijks 5.300 personen met pneumokokkenpneumonie worden opgenomen in het ziekenhuis.¹ Gerelateerde sterfte komt bijna alleen voor bij ouderen (meer dan 80 procent van de gerelateerde sterfte) en wordt geschat op 5 per 10.000 ouderen.^{1,2} Er zijn momenteel geen ziektespecifieke pneumokokkenpneumonie-gerelateerde mortaliteitscijfers beschikbaar in Nederland.

De gangbare behandeling bestaat bij pneumokokkenpneumonie uit een antibioticakuur. Een steeds belangrijker probleem bij deze antimicrobiële therapie is het optreden van resistentie van de bacterie.^{13,17} Men heeft in België en in mindere mate in Nederland met name resistentie tegen erythromycine (5 procent), doxycycline (8 procent), amoxiciline (10 procent) en penicilline (1 procent) waargenomen, waarschijnlijk als gevolg van overbehandeling door prescriptie op onjuiste indicatie of zelfmedicatie, en onjuist gebruik van antibiotica door te lange of te korte therapieduur of therapie-ontrouw.

Werking onder ideale omstandigheden

• *Indirecte protectie: antistofvorming.* Het 23-valente polysaccharidevaccin dat tegelijk met het influenzavaccin kan worden toegediend op verschillende lokaties (meestal beide bovenarmen), veroorzaakt bij gezonde volwassenen en bij personen met medische risicofactoren binnen 2-3 weken een tweevoudige stijging in antistoftiter, die vijf jaar blijft bestaan.¹⁸⁻²⁰ Bij immuungecompromiteerde personen (onder andere leukemie en niertransplantatie) is de respons minder. Bij ouderen en patiënten met nier- of miltaandoeningen en immuungecompromiteerden kan de beschermingsduur enkele jaren korter zijn.²⁰⁻²² Bijwerkingen zijn zelden systemisch, maar 30 tot 50 procent van de gevaccineerden krijgt last van lokale zwelling, pijn of erytheem.¹²

• *Directe protectie: reductie morbiditeit en mortaliteit.* In Online Contents en Science Citation Index werden 181 en 308 primaire publicaties over pneumokokkenvaccinatie gevonden, waarvan 4 over de directe protectie van het vaccin. In Medline werden totaal 364 artikelen opgespoord, waarbij 9 eerder verschenen publicaties over de directe protectie.

In de jaren zeventig werden er drie gerandomiseerde en gecontroleerde experimenten uitgevoerd.²³⁻²⁵ Het 14-valente polysaccharide vaccin bleek in twee studies bij jonge gezonde volwassen medewerkers in Zuid-Afrika de incidentie van radiologisch vastgestelde pneumonieën statistisch significant te verminderen (*ta-*

bel). De hypothese van bescherming bij ouderen en risicogroepen voor niet-bacteriële vormen van pneumonie door vaccinatie werd echter niet bevestigd door twee later uitgevoerde experimenten.^{26,27}

In 1994 werd een meta-analyse uitgevoerd waarin de data van negen experimenten werden gepooled.²⁸ Ook in deze analyse kon de effectiviteit in een experimentele situatie bij risicogroepen niet worden aangetoond. Belangrijkste kritiek op de uitgevoerde experimentele onderzoeken betrof de geringe steekproefgrootte waardoor de kans groot was dat een eventuele reductie door vaccinatie niet statistisch significant kon worden vastgesteld.

Recent heeft een Finse groep resultaten gepubliceerd van een grootschalig experimenteel onderzoek, dat 15 jaar geleden werd uitgevoerd.²⁹ Volgens de auteurs leidde de vaccinatie tot een reductie van 60 procent bij het aantal radiologisch vastgestelde pneumonieën. De effectiviteit werd alleen vastgesteld in hoog-risicogroepen met chronische ziekten, maar het was onduidelijk of de gevaccineerde risicopatiënten vergelijkbaar waren met de niet-gevaccineerden met betrekking tot hun kans op ziekte (prognose).

Tenslotte verscheen recent een artikel in

the Lancet over een gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek naar de effectiviteit van pneumokokkenvaccinatie bij een hoog-risicogroep van personen die al eerder een pneumonie hadden doorgemaakt.³⁰ De incidentie van pneumonieën was niet significant lager in de vaccingroep dan in de placebogroep. De auteurs concluderen dat het vaccin ineffectief is. Er zijn echter een aantal kanttekeningen bij deze studie te maken.³¹ Allereerst is het onderzoek uitgevoerd bij een groep zeer geselecteerde patiënten, van wie een groot aantal mogelijk een defecte antistofvorming had of bij wie al een beschermende antistof titer was opgebouwd door de eerder doorgemaakte infectie. Daarnaast was de populatie-omvang gering (n=691), waardoor de kans op een fout-negatieve bevinding groot was en er geen subgroep analyses mogelijk waren. Ook bleef onbekend in welke mate de influenzavaccinatie een rol speelde.

Werking in de praktijk

- *Reductie van pneumokokkeninfecties.* De hypothese van effectiviteit van vaccinatie bij invasieve pneumokokkeninfecties bij risicogroepen wordt ondersteund door een aantal niet-experimentele studies (tabel). De schattingen van vaccinatie-effectiviteit in patiënt-controle-onderzoeken waarin een statistisch significante reductie

van invasieve infecties werd vastgesteld, varieerden van 56 tot 84 procent.³²⁻³⁶ De onderzochte studiepopulaties betroffen met name ouderen en patiënten met chronische long- en hartziekten en met diabetes mellitus. Bij immuuncompetente ouderen bleek de effectiviteit 75 procent.

- *Organisatie pneumokokkenvaccinatie en acceptatie patiënten.* De pneumokokkenvaccinatie kan efficiënt plaatsvinden binnen de huisartspraktijk.³⁷ De huisarts beschikt over de medische en demografische achtergronden van bijna 90 procent van de Nederlandse populatie en is daardoor goed in staat de risicopopulatie te selecteren, op te roepen en te vaccineren.^{38,39} De programmatische preventie van influenza heeft in Nederland geleid tot de hoogste vaccinatiegraad van risicogroepen (70 procent) in de Westerse wereld.⁴⁰ Evenals bij de influenzavaccinatie zal de compliantie bij de introductie van pneumokokkenvaccinatie waarschijnlijk afhangen van de mening van artsen en patiënten aangaande bijwerkingen en het wetenschappelijk bewijs voor effectiviteit.⁴¹

Kostenanalyse

- *Prevalente directe medische kosten vanuit maatschappelijk perspectief.* Vaccinatiekosten kunnen worden opgedeeld

Tabel Originele onderzoeken naar de effectiviteit van de 6 tot 23-valente polysaccharide pneumokokkenvaccins, gerangschikt naar jaar van publicatie.

Eerste auteur	Niveau van evidence	Populatie	Uitkomstmaat	Reductie % (95%-BI)*
Austrian, 1976 ²³	1	mijnwerkers	pneumonie	82 (66-92)
Smit, 1977 ²⁴	1	mijnwerkers	pneumonie	92 (49-100)
Riley, 1977 ²⁵	2	volwassenen	bacteriëmie	86 p>0,05
Broome, 1981 ²⁷	2	volwassenen	pneumonie	geen reductie
Shapiro, 1984 ³²	3	volwassen patiënten	invasieve infectie	67 (13-87)
Simberkoff, 1986 ²⁶	2	medisch geïndiceerden	pneumonie	geen reductie
Forrester, 1987 ⁴⁵	3	patiënten	bacteriëmie	geen reductie
Sims, 1988 ³³	3	patiënten	invasieve infectie	70 (37-86)
Shapiro, 1991 ³⁴	3	patiënten	invasieve infectie	56 (42-67)
Butler, 1993 ³⁶	4	patiënten	bacteriëmie	57 (45-66)
Farr, 1995 ³⁵	3	patiënten	bacteriëmie	81 (34-94)
Koivula, 1997 ²⁹	1	alle ≥65	pneumonie	geen reductie
		≥65 medische indicatie	pneumonie	59 (6-82)
Örtqvist, 1998 ³⁰	2	patiënten met pneumonie	pneumonie	geen reductie

* 95%-betrouwbaarheidsinterval.

in een aantal componenten: de kosten van het vaccin en toebehoren, de vaccinatie door de huisarts, de behandeling van bijwerkingen en de implementatie, monitoring en het behoud van programmatische preventie van pneumokokkeninfecties door huisartsen.^{1,2} Uitgaande van een geschat bedrag voor de vaccinatiekosten ad NLG 42,-¹ en uitgaande van 2 miljoen 65-plussers schatten we dat in Nederland de totale kosten van pneumokokkenvaccinatie van alle ouderen meer dan 16 miljoen gulden per jaar zullen bedragen.

Extramurale kosten van diagnose en behandeling van pneumokokkenpneumonie bestaan uit consulten en visites van de huisarts en het (laten) uitvoeren van aanvullend onderzoek als laboratoriumonderzoek of thoraxfoto. Daarnaast zijn er kosten verbonden aan de behandeling van infecties door middel van antibiotica en eventuele aanpassing van de reguliere behandeling van de chronische aandoening van de patiënt. Intramurale kosten bestaan uit behandelingskosten en verpleegkosten in het ziekenhuis. De behandelingskosten hangen verder zeer af van de comorbiditeit van de patiënt.

Kosteneffectiviteit

Op dit moment zijn er geen resultaten van trials beschikbaar waaraan tevens een kosten-effectiviteitsanalyse is gekoppeld. Recent zijn er wel drie modelmatige kosten-effectiviteitsstudies verschenen.¹⁻³ In de Nederlandse en Belgische analyses werden de 'kosten-per-bespaard-levensjaar' bepaald.¹⁻²

Afhankelijk van verschillende uitgangswaarden als soort patiëntenpopulatie (alle ouderen of alle 55-plussers met risicoziekten), mate van effectiviteit en kosten van vaccinatie varieerde deze van NLG 560,- tot NLG 65.000,- per bespaard levensjaar. In België werd berekend dat de gemiddelde kosten per bespaard levensjaar bij vaccinatie van alle ouderen iets hoger waren en veel te hoog wanneer werd uitgegaan van ongunstige schattingen van modelparameters.² In de Verenigde Staten werd berekend dat vaccinatie van alle ouderen zelfs kostenbesparend zou zijn. Geschat werd dat er

NLG 17,- zou worden bespaard per gevaccineerde, maar in sensitiviteitsanalyses bleek dat bij ongunstige schattingen voor essentiële parameters de vaccinatie meer dan NLG 70.000 per QALY zou kosten.³

Meerwaarde ten opzichte van influenzavaccinatie

Bij virale luchtweginfecties zoals bij influenza kunnen pneumonieën als secundaire infectie optreden. Door de influenzavaccinatie wordt het totaal aantal pneumonieën bij ouderen gereduceerd.^{19,42,43} Tot op heden is er slechts één onderzoek uitgevoerd waarbij de incrementale effectiviteit van een gecombineerd influenza- en pneumokokkenvaccinatieprogramma ten opzichte van het influenzavaccinatieprogramma werd bepaald.²⁹ In dit onderzoek bleek echter dat minder dan 20 procent van de studiepulatie het influenzavaccin kreeg toegediend. In Nederland is de compliance van patiënten veel hoger, vooral onder hoogrisicogroepen met medische indicatie (>80 procent).^{40,44}

Beschouwing

De preventie van pneumokokkeninfecties door middel van vaccinatie is zonder meer toepasbaar binnen de huisartspraktijk en uitvoering door de huisarts lijkt het meest efficiënt, zoals ook gebleken is bij de influenzavaccinatie. De huidige informatie lijkt echter ontoereikend voor het betrouwbaar vaststellen van de doelmatigheid van een gecombineerd influenza- en pneumokokkenvaccinatieprogramma in de Nederlandse huisartspraktijk.

Een essentiële voorwaarde voor het bepalen van de doelmatigheid van een preventieve maatregel is het vaststellen van de effectiviteit binnen de doelgroep waarop de interventie is gericht. Het meest betrouwbare onderzoek om deze informatie te verkrijgen, is het placebogecontroleerde experiment waarbij de onderzoeker het vaccin of placebo aselect toewijst (niveaus 1-2). Een meta-analyse van negen experimentele studies ondersteunde de

hypothese van effectiviteit niet.³² De twee experimenten waarbij effectiviteit werd aangetoond, zijn uitgevoerd bij een selecte gezonde populatie mijnwerkers en de diagnostiek was niet optimaal.^{27,28} Ook de experimenten door *Koivula et al.*²⁹ en *Örtqvist et al.*³⁰ hebben belangrijke methodologische beperkingen, waaronder met name de selectie van onderzoekspersonen en de onduidelijkheid over de influenzavaccinatiegraad in de onderzochte groepen.

Van een aantal niet-experimentele onderzoeken (niveaus 3-4) bevestigt slechts een deel de hypothese van effectiviteit. Daarnaast kunnen niet-experimentele studies onderhevig zijn aan indicatie- en informatiebias, waardoor resultaten gunstiger of ongunstiger kunnen uitvallen dan in werkelijkheid het geval is.⁹

Een andere essentiële voorwaarde voor de bepaling van de doelmatigheid betreft het beschikken over betrouwbare kwantitatieve informatie met betrekking tot de grootte van het gezondheidsprobleem. Momenteel beschikt men in Nederland niet over accurate data over leeftijds- en ziektespecifieke incidentie van pneumokokkenpneumonieën in de huisartspraktijk en het ziekenhuis, en gerelateerde mortaliteit. De absolute winst die door vaccinatie behaald kan worden in termen van reductie van morbiditeit en mortaliteit is daardoor op dit moment niet nauwkeurig te bepalen.

De gepubliceerde modelmatige kosten-effectiviteitsonderzoeken zijn onvoldoende gebaseerd op betrouwbare gegevens over effectiviteit en incidentie van de ziekte. Dientengevolge werden de drie gepresenteerde studies gekenmerkt door een enorme spreiding in de gehanteerde uitkomstmaat. Het blijft daarmee onduidelijk of het nu gaat om een dure of een goedkope interventie. Wel geven deze analyses de mogelijkheid om te identificeren waarover betrouwbare gegevens zouden moeten worden verzameld. De onderzoekers geven aan dat het model met name gevoelig is voor schattingen van de effectiviteit, de incidentie van pneumokokkeninfecties en de vaccinatiekosten. Nader onderzoek

naar deze aspecten is daarmee noodzakelijk.

Hoewel er aanwijzingen zijn dat pneumokokkenvaccinatie mogelijk zinvol is, lijkt het te voorbarig om als beroepsgroep over te gaan tot geformaliseerde invoering van pneumokokkenvaccinatie in de huisartspraktijk. Het Nederlandse preventiebeleid zou gebaat zijn bij een goed opgezet experimenteel onderzoek van voldoende omvang in de huisartspraktijk, waarbij de doelmatigheid van een vaccinatieprogramma waarin de influenza en pneumokokkenvaccinatie worden gecombineerd, betrouwbaar kan worden vastgesteld.

Literatuur

- Baltussen RMPM, Ament AJHA, Leidl RM, Van Furth R. Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal pneumonia in The Netherlands. *Eur J Public Health* 1997;7:153-61.
- Lombaert G, De Grave D, Goossens H. Een economische evaluatie van het pneumokokkenvaccin voor België. Antwerpen: SESO, 1997.
- Sisk JE, Moskowitz AJ, Whang W, et al. Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal bacteremia among elderly people. *JAMA* 1997;278:1333-9.
- Jernigan DB, Cetron MS, Breiman RF. Minimizing the impact of drug-resistant streptococcus pneumoniae (DRSP). A strategy from the DRSP Working Group. *JAMA* 1996;275:206-9.
- Van den Bosch WJHM. Prioriteiten voor preventieonderzoek: ook prioriteiten bij implementatie. *TSG* 1996;6:285-6.
- Haddix AC, Teutsch SM, Shaffer PA, Dunet DO, editors. Prevention effectiveness. A guide to decision analysis and economic evaluation. New York: Oxford University Press, 1996.
- Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A, et al. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1992;102: S305-11.
- Chen RT, Orenstein WA. Epidemiologic methods in immunization programs. *Epid Rev* 1996;18:99-117.
- Grobbee DE, Hoes AW. Confounding and indication for treatment in evaluation of drug treatment for hypertension. *BMJ* 1997;315:1151-4.
- Breiman RF, Spika JS, Navarro VJ, et al. Pneumococcal bacteremia in Charleston County, South Carolina: a decade later. *Arch Intern Med* 1990;150:1401-5.
- Bennett NM, Buffington J, LaForce FM. Pneumococcal bacteremia in Monroe County, New York. *Am J Public Health* 1992;82:1513-6.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on immunization practices (ACIP). *MMWR* 1997;46:1-24.
- Hoepelman IM, Sachs APE, Visser MR, Lamers JWW. Angelsaksische richtlijnen voor de behandeling van thuis opgelopen pneumonie ook in Nederland toepasbaar. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:1597-1601.
- Bohte R, Van Furth R, Van den Broek PJ. Aetiology of community-acquired pneumonia: a prospective study among adults requiring admission to hospital. *Thorax* 1995;50:543-7.
- Van der Velden J, De Bakker DH, Claessens AAMC, Schellevis FG. Een nationale studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Basisrapport: morbiditeit in de huisartspraktijk. Utrecht: Nivel, 1991.
- Hak E, Van Essen GA, Buskens E, et al. Is immunising all chronic lung patients in the community cost-effective? Evidence from a general practice-based clinical prospective cohort study. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:120-5.
- Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an overview. *Clin Infect Dis* 1992;15:77-83.
- Musher DM, Lucher M, Watson DA, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccine in young adults and older bronchitis: determination of IgG responses by ELISA and the effect of adsorption of serum with non-type-specific cell wall polysaccharide. *J Infect Dis* 1990;161:728-35.
- CDC. Recommendations of the immunization practices advisory committee: pneumococcal polysaccharide vaccine. *MMWR* 1989;38:64-76.
- Fedson DS, Musher DM. Pneumococcal vaccine. In: Plotkin SA, Mortimer EA Jr, editors. *Vaccines*. 2nd edition. Philadelphia, PA: Saunders, 1994. p. 517-63.
- Mufson MA, Krause HE, Schiffman G, Hughey DF. Pneumococcal antibody levels one decade after immunization of healthy adults. *Am J Med Sci* 1987;293:279-89.
- Hilleman MR, Carlson AJ, McLean AA, et al. *Streptococcus pneumoniae* polysaccharide vaccines: age and dose responses, safety, persistence of antibody, revaccination, and simultaneous administration of pneumococcal and influenza vaccines. *Rev Infect Dis* 1981;3:S31-42.
- Austrian R, Douglas RM, Schiffman G, et al. Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination. *Trans Assoc Am Physicians* 1976;89:184-9.
- Smit P, Oberholzer D, Hayden-Smith S, et al. Protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines. *JAMA* 1977;238:2613-6.
- Riley ID, Tarr PI, Andrews M, et al. Immunisation with a polyvalent pneumococcal vaccine. *Lancet* 1977;i:1338-41.
- Simberloff MS, Cross AP, Al-Imbrahim M, et al. Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in high-risk patients: results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med* 1986;315:1318-27.
- Broome CV. Efficacy of pneumococcal vaccines. *Rev Infect Dis* 1981;3:S82-96.
- Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:2666-77.
- Koivula I, Stén M, Leinonen M, Mäkelä PH. The efficacy of pneumococcal vaccine in the elderly. A randomized, single-blind population-based trial. *Am J Med* 1997;103:281-90.
- Örtqvist A, Hedlund J, Burman L, et al. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. *Lancet* 1998;351:399-403.
- Hak E, Van Essen GA, Grobbee DE, Verheij ThJM. Effectiveness of pneumococcal vaccine [Letter]. *Lancet* 1998;351:1283.
- Shapiro ED, Clemens JD. A controlled evaluation of the protective efficacy of pneumococcal vaccine for patients at high risk of serious pneumococcal infections. *Ann Intern Med* 1984;101:325-30.
- Sims RV, Steinmann WC, McConville JH, et al. The clinical effectiveness of pneumococcal vaccine in the elderly. *Ann Intern Med* 1988;108:653-7.
- Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991;325:1453-60.
- Farr BM, Johnston BL, Cobb DK, et al. Preventing pneumococcal bacteremia in patients at risk: results of a matched case-control study. *Arch Intern Med* 1995;155:2336-40.
- Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccine vaccine efficacy: an evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993;270:1826-31.
- McDonald P, Friedman EHI, Banks A, et al. Pneumococcal vaccine campaign based in general practice. *BMJ* 1997;314:1094-8.
- Hak E, Hermens RPMG, Van Essen GA, et al. Population-based prevention of influenza in Dutch general practice. *Br J Gen Pract* 1997;47:363-6.
- Hak E, Van Essen GA, Stalman W, et al. Een griepmodule in een huisartsinformatiesysteem: Een onderzoek naar de doeltreffendheid bij selectie, oproep en monitoring van risicopatiënten. *Huisarts Wet* 1996;39:449-52.
- Hak E, Van Essen GA, Lafeber RA, et al. Invoering van programmatische preventie van influenza in de huisartsenpraktijk: evaluatie 1995-1996. In: NHG/LHV rapport 'Preventie: maatwerk' 1995-1996, 1997.
- Van Essen GA, Kuyvenhoven MM, De Melker RA. Implementing Dutch College of General Practitioners' guidelines for influenza vaccination: an intervention study. *Br J Gen Pract* 1997;47:25-9.
- Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, et al. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995;123:518-27.
- Fedson DS, Wajda A, Nicol P, et al. Clinical effectiveness of influenza vaccination in Manitoba. *JAMA* 1993;270:1956-61.
- Hak E, Van Essen GA, Stalman WAB, De Melker RA. Improving influenza vaccination coverage among high-risk patients: a role for computer-supported prevention strategy? *Fam Pract* 1998;

15:138-43.

- 45 Forrester HL, Jahnigen DW, LaForce FM. Inefficacy of pneumococcal vaccine in a high-risk population. *Am J Med* 1987;83:425-30. ■

Abstract

Hak E, Van Essen GA, Grobbee DE, Buskens E, Hoepelman IM, Verheij ThJM. Usefulness of pneumococcal vaccination in elderly in Dutch general practice. A systematic review. *Huisarts Wet* 1998; 41(10):470-5.

Aim We tried to get insight into the usefulness of a large-scale pneumococcal immunization program among elderly in Dutch general practice.

Design Systematic review of the literature.

Methods We searched for relevant publications on six different aspects of usefulness in Online Contents (1992-1997), Science Citation Index (1992-1997) and Medline (1966-1997). Effectiveness studies were ranked according to level of validity and precision. Cited cost-effectiveness analyses determined prevalent direct costs from a societal perspective.

Results Among all pneumococcal infections, pneumonia has most impact on public health, but valid and precise data on incidence rates in general practice are lacking. Pneumococcal polysaccharide vaccines induce a protective antibody response in patients at risk. Until now, data on clinical vaccine effectiveness are controversial. Immunization of elderly pa-

tients can efficiently be carried out in the GP's office, but annual costs will exceed 16 million guilders. Cost-effectiveness estimates calculated for the situation in the Netherlands, Belgium and United States range from savings to more than NLG 65.000,- per live-year saved. Data on the incremental effectiveness and costs of pneumococcal vaccination as opposed to influenza vaccination alone are not available yet.

Conclusion Evidence for usefulness of large-scale immunization of elderly against pneumococci is conflicting and its introduction in Dutch general practice seems therefore premature.

Correspondence E. Hak, Msc, Department of General Practice, Utrecht University, PO Box 80045, 3508 TA Utrecht, The Netherlands.