

Woord vooraf

Na twee jaar rond dit onderwerp gewerkt te hebben, is het gewenste resultaat bereikt na ettelijke werkuren. Ik ben zeer tevreden over het resultaat dat uit het onderzoek gebleken is aangezien dit bijdraagt aan de maatschappij. Van op het moment dat ik de eerste tekst omtrent Nanomedicine had gelezen, geloofde ik in het potentieel van deze technologie. Het is aangenaam als dit voor gevoel dan ook bevestigd wordt op het einde van het onderzoek.

Het onderwerp was niet simpel om als econoom aan te werken aangezien het noodzakelijk was om een inzicht te krijgen in de technologie zodat ook de economische analyse optimaal gebeurde. Ik wil graag mijn promotor Dr. Rita Bosetti bedanken voor de goede opvolging en begeleiding van deze masterproef. Zonder haar deskundig advies was het moeilijk geweest om dit resultaat bereikt te hebben.

Het was niet simpel om de kostengegevens te verzamelen, een gegeven waar ik me op voorhand goed van bewust was. Dankzij de hulp van oncocoach Hilde Lenders en Dr. Jeroen Mebis is dit allemaal tot een goed einde gekomen. Ook wil ik mevrouw Annick Germeys bedanken om me de juiste contacten te bezorgen.

Ten slotte wil ik mijn grenzeloze bewondering uitdrukken naar mijn moeder, stiefvader en grootmoeder voor het onwankelbare vertrouwen dat deze mensen steeds in mij gehad hebben.

Ik hoop dat u geniet van het lezen van dit verslag.

Gilles

28 mei 2014

Samenvatting

Kanker is een ziekte waarbij er sprake is van aanhoudende celdeling waardoor er een "wildgroei" van weefsel ontstaat. Deze ongecontroleerde groei van weefsel is kwaadaardig en is schadelijk voor het omliggende weefsel. Op globaal niveau is kanker één van de belangrijkste doodsoorzaken en bijgevolg brengt deze aandoening een grote economische kost met zich mee. Voor een effectieve behandeling van kanker, een goede prognose en een degelijke levenskwaliteit is het belangrijk dat de ziekte in een zo vroeg mogelijk stadium vastgesteld kan worden. De methodes waarmee men momenteel deze ziekte bestrijdt hebben echter een lage effectiviteit. Deze lage effectiviteit is niet te wijten aan de geneesmiddelen zelf, maar aan de ineffektieve levering van deze therapeuten in de zieke weefsels. De levering van therapeuten wordt tegengewerkt door de zogenaamde biologische barrières. Doordat slechts een klein percentage van de therapeuten de gewenste locatie bereikt, wetenschappers spreken van 1 op 10,000 moleculen, zullen er veel gezonde cellen onherstelbaar beschadigd worden waardoor de patiënt veel neveneffecten zal ervaren. Het probleem van conventionele kanker therapeuten situeert zich dus niet in de therapeutische werking in se, maar wel in de ineffektieve levering van deze medicijnen op de gewenste locaties. Bijgevolg wordt er onderzoek gedaan naar nieuwe manieren om kankertherapeuten op een effectieve manier te leveren. Nanogeneeskunde blijkt een belangrijke stap in de juiste richting te zetten voor de effectieve en veilige behandeling van kanker. Momenteel zijn er reeds drie generaties van nanopartikels beschikbaar. Nanopartikels hebben verschillende toepassingsmogelijkheden zoals preventie en controle, vroegtijdige detectie, multifunctionele en gerichte therapieën, monitoring en verschillende andere toepassingen.

De kosten voor de behandeling van ziekten blijven jaar na jaar stijgen. Dit is niet anders voor kanker. Enerzijds is dit te danken aan het stijgend aantal kanker patiënten en anderzijds door de stijging van de behandelingskosten. De hoge kost van een therapie kan echter enkel gerechtvaardigd worden indien de methode doeltreffender is, een verminderde toxiciteit met zich meebrengt en zorgt voor een betere levenskwaliteit. Om deze vraag te beantwoorden is er nood aan economische analyses van deze nieuwe medische methodes. Een tool die een antwoord kan geven op welke medische interventie de grootste effectiviteit levert tegen de laagste kost, is kosten-effectiviteitsanalyse. Echter, deze tool wordt nog niet veel gebruikt in het gebied van nanogeneeskunde. Literatuuronderzoek heeft aangetoond dat er momenteel twaalf studies bestaan die een vergelijkende kosteneffectiviteitsanalyse doen van nanotechnologische kankerbehandelingen en conventionele chemotherapie voor de behandeling kanker. Dat dit soort economisch onderzoek nog in zijn kinderschoenen staat, is te merken aan de verschillende methodologische tekortkomingen waardoor de analyses een vertekend beeld geven. Door gebruik te maken van nanotechnologie voor de toediening van kankertherapeuten, zal de patiënt genieten van een betere levenskwaliteit in vergelijking met een behandeling met conventionele methodes. Er wordt echter zelden rekening gehouden met de levenskwaliteit in deze analyses. Verder is het ook belangrijk om zowel de directe als de indirecte kosten verbonden met de behandeling op te nemen in de analyse. Er is nood aan een kosten-effectiviteitsmodel dat alle relevante kosten opneemt in de analyse en de effectiviteitsresultaten corrigeert met de levenskwaliteit van de patiënt. Een kosten-effectiviteitsanalyse maakt een vergelijking tussen de kosten van twee of meer

medische alternatieven en kan aantonen dat de bijkomende kosten per extra effect op de gezondheid de moeite waard zijn.

In de kostenanalyse uitgevoerd op de Vlaamse markt, zijn de kosten bekeken uit het perspectief van de maatschappij. Bij dit perspectief worden alle relevante kosten opgenomen in de analyse, ongeacht wie ze draagt. De relevante directe kosten die in deze analyse zijn opgenomen, zijn de kosten van geneesmiddelen voor zowel de behandeling, de voorbehandeling en de behandeling van neveneffecten, de toedieningskosten en de monitoringskosten. De indirecte kosten opgenomen zijn de kosten verbonden aan het productieverlies van patiënten, transportkosten, kosten van ziekenhuisbezoeken van familie en vrienden van de patiënt en gedeelde intresten op vervroegde begrafeniskosten. Ook wordt er rekening gehouden met de niet-financiële kosten die voortkomen uit de behandeling van ovariële kanker in de vorm van kwaliteit-gecorrigeerde levensjaren. Patiëntendata werd overgenomen uit een uitgevoerde fase III klinische studie uit Italië waarin 77 patiënten Gemcitabine (GEM) toegediend kregen en 76 patiënten Caelyx (PLD) toegediend kregen.

De totale directe kosten bedragen €5.848,64 per patiënt behandeld met PLD tegenover een kost van €7.220,64 per patiënt behandeld met GEM. De aankoopkost van PLD was 6,5 maal groter dan deze van GEM, maar dit verschil werd grotendeels gecompenseerd door het verschil in toedieningskosten. De indirecte kosten van de PLD behandeling bedragen €2.352,15 per patiënt tegenover een kost van €2.492,33 per patiënt behandeld met GEM. Het productieverlies is niet meegenomen in deze indirecte kost per patiënt doordat deze €35.495 en €39.165,34 per patiënt bedraagt voor respectievelijk PLD en GEM. Indien deze kost meegenomen zou worden in de totale kost per patiënt, daalt de relevantie van de andere kosten aanzienlijk. De totale gemiddelde kost in de PLD behandelingsgroep is €8.200,79 per patiënt tegenover €9.829,86 in de GEM behandelingsgroep. Er werd rekening gehouden met de levenskwaliteit van de patiënten aan de hand van Quality adjusted life weeks. Door behandeling verhoogd kwaliteit-gecorrigeerde overleving met 23.28 QALWs (Quality adjusted life weeks) in de GEM patiëntengroep en met 30.77 QALWs in de PLD patiëntengroep. De kosteneffectiviteitsratio bedraagt €266,52/QALW voor de behandeling met PLD tegenover €417,22/QALW voor de behandeling met GEM.

Voor de volledigheid van de analyse is het nodig om niet enkel het potentieel van nanotechnologie te bespreken, maar ook om aandacht te geven aan de gevaren en obstakels die de technologie zal tegenkomen. Een eerste mogelijk obstakel dat nanotechnologie kan tegenkomen, is een tekort aan economische steun van de grote farmaceutische producenten. Dit komt omdat 'Big' Pharma bedrijven vaak reeds een medicijn op de markt hebben met hetzelfde doel waardoor het nanotechnologische alternatief een bedreiging vormt voor dit bestaande medicijn. Het is belangrijk om aan te tonen aan grote farmaceutische bedrijven dat deze nieuwe nanotechnologie de kost per bijkomend gezondheidseffect waard is om voor te betalen. Een volgend obstakel is het onderwerp van nanotoxicologie. Er is momenteel een tekort aan literatuur die de toxicologie van nanotechnologie bestudeert. Dit is echter een belangrijk aandachtspunt omdat het vertrouwen van het publiek essentieel is voor de volledige ontwikkeling van het potentieel van nanotechnologie. De huidige regulering is ook niet aangepast aan nanotechnologische alternatieven. Door deze ineffectieve regulering duurt het lang voor nanogeneesmiddelen goedgekeurd kunnen worden. Het is belangrijk dat deze regulering duidelijker en uitgebreider wordt in de toekomst zodat dit proces

sneller en efficiënter afgehandeld kan worden zodat er minder kostbare tijd verloren gaat. In de farmaceutische sector is het patenteren van geneesmiddelen zeer belangrijk. Door de lange ontwikkelingsperiode van nanogeneeskunde is er het risico dat patenten reeds verlopen kort na de commercialisatie van het geneesmiddel. Er kan dus geconcludeerd worden dat de weg naar succes voor nanotechnologie een reeks aanpassingen en maatregelen van het huidige systeem vereist zodat er beter geanticipeerd kan worden op deze nieuwe technologieën.

Inhoudsopgave

Woord vooraf.....	
Samenvatting	
Hoofdstuk I : De probleemstelling	1
Hoofdstuk II : Het praktijkprobleem	3
Hoofdstuk III : Van nanotechnologie tot nanogeneeskunde.....	5
Hoofdstuk IV : Factoren die de levering van de therapeuten beïnvloeden	7
Epitheliale en endotheliale barrières.....	7
Opname door het reticulo endotheliale systeem.....	7
Interstitiële vloeistofdruk.....	8
Meervoudige medicijnresistentie.....	8
Hoofdstuk V : Generaties van nanotechnologie.....	9
Eerste generatie nanotechnologie	9
Tweede generatie nanotechnologie	11
Derde generatie nanotechnologie.....	13
Biomimetische nanotherapeuten.....	13
Hoofdstuk VI : Tekortkomingen huidige onderzoeken.....	15
Hoofdstuk VII: Toekomst van nanotechnologie.....	23
Gebrek aan financiële middelen.....	23
Gebrek aan vertrouwen	23
Nanotoxicologie.....	24
Ontoereikende regulering	24
Ineffectief patenteren	25
Conclusie.....	25
Hoofdstuk VIII: Kosteneffectiviteitsanalyse en beleidsbeslissingen.....	27
Inleiding.....	27
Identificeren van de relevante kosten.....	27
Directe kosten	27
Medicijnkosten.....	27
Toedieningskosten	28
Verwachtte medicijntoedieningskosten	29
Monitoringskosten.....	30

Verwachtte kost van nazorg	31
Bijkomende kosten voor training en opleiding van de arts	32
Indirecte kosten	32
Productieverlies van patiënten	33
Transportkosten van patiënt naar ziekenhuis en terug naar huis	33
Bezoekkosten ziekenhuis (verwanten en vrienden).....	34
Gederfde intresten van versnelde begrafenis­kosten	34
Administratieve kosten van ziektekosten­verzekering	34
Niet-financiële kosten	35
Hoofdstuk IX : Kosten en de kosteneffectiviteitsanalyse van conventionele versus nanotechnologie-gebaseerde kankertherapieën. Een gevalstudie van Pegylated Liposomal Doxorubicine versus Gemcitabine voor de behandeling van recidiverende of progressieve ovariële kanker	37
Inleiding.....	37
Methode.....	38
Patiëntenpopulatie	39
Data herkomst	39
Gebruik van beschikbare middelen.....	40
Klinische efficiëntie	42
Kostenanalyse vanuit een sociaal perspectief	42
Directe kosten.....	42
Medicijnkosten.....	42
Toedieningskosten	66
Verwachtte toedieningskosten	91
Monitoringkosten	91
Kosten van nazorg	102
Indirecte kosten	102
Productieverlies patiënten	102
Verwachtte kost van verzorgers.....	104
Transportkosten.....	104
Bezoekkosten	108
Gederfde intresten op vervroegde begrafenis­kosten	109
Niet-financiële kosten	114

Administratiekosten voor gezondheidsverzekering.....	115
Overzicht directe en indirecte kosten.....	115
Hoofdstuk X: Resultaten.....	119
Kosten	119
Quality adjusted life weeks	121
Kosteneffectiviteit.....	121
Statistische analyse	121
Lijst van geraadpleegde werken	123
Boeken.....	123
Brochure	123
PhD Thesis.....	123
Artikels	123
Websites	129
Bijlagen	131
Bijlage 1: Statistische analyses	131
Bijlage 2: berekening transportkost	146

Hoofdstuk I : De probleemstelling

"There's plenty of room at the bottom" – Richard Feynman (1959)

Op 29 december 1959 gaf Richard Feynman een lezing voor de *American Physical Society*. Met zijn lezing *"There's plenty of room at the bottom"* kwam hij met het idee om atomen te gebruiken als bouwstenen voor structuren. Daardoor werd hij de grondlegger van nanotechnologie. Nanotechnologie is een technologie die zich bezighoudt met materialen in de orde van grootte van nanometers (1 miljardste van een meter) en maakt het mogelijk om stoffen op moleculair niveau te hanteren en zo materialen nieuwe chemische, fysische, optische, mechanische en thermische eigenschappen te geven. Dit wordt gedaan door de oppervlakte-eigenschappen van de moleculen te wijzigen. Een fascinerende toepassing van nanotechnologie is het gebruik van nanodeeltjes op het gebied van de gezondheidszorg (Zhang et al., 2008; Sanvicens & Marco, 2008; Farokhzas & Langer, 2009; Kim, Rutka, & Chan, 2012). De toepassing van nanotechnologie in de gezondheidszorg noemt men ook wel *'nanomedicine'* of nanogeneeskunde.¹

In deze masterproef zal het gaan over de toepassing van deze nanogeneeskunde voor de behandeling van ovariële kanker. De huidige behandelingen voor kanker, chemotherapie, veroorzaken veel bijwerkingen voor de patiënt en leiden bijgevolg tot een verminderde levenskwaliteit of *"quality of life"*. Levenskwaliteit of *"quality of life"* kan gedefinieerd worden als: *"de door mensen zelf ervaren kwaliteit van hun leven die wordt bepaald door fysieke, psychische en sociale factoren, zoals door persoonlijke kenmerken, de kwaliteit van relaties, geestelijk evenwicht, de vervulling van levensdoelen, de mate van aanpassing aan de ontstane situatie in geval van ziekte, beperking of ouderdom en maatschappelijke participatie."*². Door gebruik te maken van nanotechnologie is het mogelijk om enkele van deze problemen te voorkomen. Met nanotechnologie is het mogelijk om de kankercellen te *"targetten"*. De *nanocarriers* die gebruikt worden in deze technologie gaan meer naar de zieke cellen en laten gezonde cellen onaangetast waardoor deze nanotechnologie ervoor zorgt dat de levenskwaliteit van de patiënt beter is. De toediening van de therapeuten in het lichaam gebeurt dan in *nanocarriers* die slechts 10-9 meter groot zijn. Nanodeeltjes hebben heel andere eigenschappen en gedragen zich dus ook anders dan deeltjes op grotere schaal (Bosetti & Vereeck, 2011; Bosetti, Marneffe, & Vereeck, 2013; Bosetti, 2014). Hierdoor kunnen de therapeuten efficiënter getransporteerd worden naar de kankerweefsels en zijn er minder bijwerkingen voor de patiënt (Bosetti & Vereeck, 2011; Bosetti, Marneffe, & Vereeck, 2013).

Het nadeel is dat deze technologie significant duurder is in aankoop prijs dan conventionele chemotherapie. Uiteraard is het belangrijk om niet alleen naar de aankoopkost te kijken, maar naar alle kosten die kanker met zich meebrengt. In de huidige onderzoeken zijn er verschillende methodologische tekortkomingen waardoor vaak niet alle relevante kosten in de analyse opgenomen worden en wat bijgevolg een vertekend beeld van de realiteit geeft (Bosetti, Marneffe, & Vereeck, 2013). De vraag die nu beantwoord dient te worden, is of deze

¹ IMEC nanotechnologie brochure

² <http://www.thesauruszorgenwelzijn.nl/kwaliteitvanleven.htm>

nanotechnologie te duur blijft voor de maatschappij indien alle kosten (directe en indirecte) in rekening gebracht worden. Dit zal onderzocht worden aan de hand van een kosten-effectiviteitsanalyse op de Belgische markt. In deze masterproef zal getracht worden om na te gaan of er op economisch vlak een toekomst is voor de toediening van kankertherapeuten door middel van nanotechnologie in Vlaanderen.

Hoofdstuk II : Het praktijkprobleem

"Kanker is vechten tegen de ziekte én de chemotherapie" – Vlaamse Liga Tegen Kanker

Kanker is een ziekte waardoor abnormale cellen in het menselijke lichaam zich ongecontroleerd delen en zo andere weefsels en organen binnendringen. Deze cellen verspreiden zich in het lichaam door middel van de bloedstroom en het lymfesysteem, metastasering of uitzaaiing. Dit zijn kwaadaardige gezwellen die voorkomen op een andere plaats dan het oorspronkelijke gezwel. Vandaag zijn er meer dan honderd verschillende kankers bekend en eist de ziekte ieder jaar miljoenen slachtoffers. Om deze aandoening te begrijpen, is het noodzakelijk om te weten wat er gebeurt wanneer cellen kwaadaardig worden. Het lichaam bestaat uit veel cellen die groeien en delen op een gecontroleerde manier zodat het lichaam gezond blijft. Wanneer deze cellen oud of beschadigd zijn, dan sterven ze af en worden vervangen door nieuwe. Het kan gebeuren dat dit natuurlijk proces fout loopt. Het genetisch materiaal of DNA van de cel kan beschadigd zijn of veranderen. Dit zorgt dan voor mutaties die de normale deling en groei van de cel beïnvloeden. In dit geval zullen de oude of beschadigde cellen niet sterven en worden er geen nieuwe geproduceerd. Deze beschadigde cellen die blijven bestaan, vormen dan een tumor. (Bosetti, 2012)

De therapieën die momenteel gebruikt worden om kanker te behandelen, hebben een lage effectiviteit. Dit is niet te wijten aan de geneesmiddelen zelf, maar aan de ineffektieve levering van de therapeutische agenten in de zieke weefsels. Als de therapeuten intraveneus toegediend worden, komen deze agenten een aantal biologische barrières tegen die een negatieve invloed hebben op het effectief bereiken van de doelcellen. Ferrari (2005) stelt dat slechts tussen één en tien op honderdduizend moleculen in staat zijn om hun parenchymale doelen te bereiken. Dit heeft tot gevolg dat er veel gezonde cellen beschadigd worden. Dit veroorzaakt pijn en verlaagt de effectiviteit van de therapeutische werking. Een nieuwe aanpak in kankertherapie is het gebruik van nanotechnologie. Hier worden exact dezelfde geneesmiddelen gebruikt, maar worden ingesloten in een *nanocarrier* die veel efficiënter is in het bereiken van de zieke cellen. Hierdoor worden er minder gezonde cellen aangetast en zal het leed van de patiënt dus veel lager zijn en zullen er minder neveneffecten optreden. Als gevolg zal de levenskwaliteit van de patiënt ook significant beter zijn. Zoals eerder reeds vermeld, zijn deze *nanocarriers* zeer klein en complex, wat dus bijgevolg inhoudt dat de aankoopkost van deze methode enorm hoog is in vergelijking met de huidige methodes omdat het moeilijk is om deze complexe deeltjes te produceren. Ook is er nood aan nieuwe machines om deze *nanocarriers* te produceren waardoor de kosten nog meer zullen stijgen. De vraag is nu echter of deze nanotechnologie ook te duur blijft voor de maatschappij als alle kosten (directe en indirecte) in beschouwing worden genomen. Deze vraag kan beantwoord worden door een kosten-effectiviteitsanalyse uit te voeren zodat aangetoond kan worden of de kosten per extra effect (*quality-adjusted life year*) op de gezondheid de moeite zijn om voor te betalen.

De alsmaar stijgende kosten voor medische zorg zijn een groot probleem voor onze maatschappij. Deze stijging is te wijten aan twee redenen. Enerzijds is er sprake van een voortdurende vergrijzing van de bevolking en anderzijds is er het probleem van de continu stijgende kosten van

nieuwe medicijnen en technieken. Deze laatste kostenstijging kan echter gerechtvaardigd worden door een toename van de doeltreffendheid, een verminderde toxiciteit en een betere levenskwaliteit. Hiermee wordt er bedoeld dat de hogere kost afgewogen dient te worden met de voordelen die het gebruik van nieuwe nanogeneesmiddelen met zich kunnen meebrengen.

Het is bijgevolg zeer belangrijk om de beschikbare middelen optimaal toe te wijzen. Ziekenhuizen hebben ook te kampen met een enorm hoge bezettingsgraad. Dit is een probleem dat deels verholpen kan worden door de toepassing van nanotechnologie voor de toediening van kankertherapeuten, omdat er minder toedieningen per cyclus nodig zijn dan bij de conventionele chemotherapie.

Nanogeneeskunde is een relatief nieuw gebied van wetenschap en technologie. De term wordt echter niet overal op dezelfde manier gedefinieerd en de interpretaties van de term variëren nogal. Hieronder volgen twee definities.

*The field of nanomedicine is the science and technology of diagnosing, treating and preventing disease and traumatic injury of relieving pain, and of preserving and improving human health, using molecular tools and molecular knowledge of the human body.*³

*Nanomedicine is defined as the application of nanotechnology to health. It exploits the improved and often novel physical, chemical, and biological properties of materials at the nanometric scale. Nanomedicine has potential impact on the prevention, early and reliable diagnosis and treatment of diseases.*⁴

Nanogeneeskunde is een industrie met veel potentieel. Boisseau en Loubaton (2011) stellen dat het gaat over een industrie met verkoopcijfers van ongeveer 6,8 miljard dollar in 2004 en met meer dan 200 bedrijven en 38 producten wereldwijd. Jaarlijks wordt er een minimum van 3,8 miljard dollar geïnvesteerd in nanotechnologische R&D. Indien deze industrie blijft groeien, wordt er verwacht dat dit een significante impact zal hebben op de economie. De globale markt voor nanogeneeskunde werd gevalueerd op 53 miljard dollar in 2009 en wordt geschat te groeien met een samengestelde jaarlijkse groei van 13,5% zodat het 100 miljard behaald in 2014.⁵

Om dit aanzienlijke potentieel van nanogeneeskunde te kunnen benutten, is het echter noodzakelijk dat de toegepaste nanotechnologie kosteneffectief is. Deze kosteneffectiviteitsonderzoeken van nanotechnologie staan momenteel echter nog in kinderschoenen (Bosetti, Marneffe, & Vereeck, 2013). Als nanogeneeskunde niet de nodige kosten effectiviteit behaalt, zal de overheid deze therapieën nooit terugbetalen (mutualiteiten). Uiteindelijk zullen ze dus 'uitsterven', ongeacht hoe goed de technologie is en het potentieel dat mogelijk is.

³ European Science Foundation, Nanomedicine, an ESF-European Medical Research Councils (EMRC) forward look report, 2005

⁴ European Technology Platform on Nanomedicine, Nanotechnology for Health, Vision paper and basis for a strategic research agenda for nanomedicine, EC Publication Office, September 2005

⁵ BCC Research, Nanotechnology in medical applications: the global market, 2010

Hoofdstuk III : Van nanotechnologie tot nanogeneeskunde

Nanogeneeskunde is gericht op het verbeteren van bestaande geneesmiddelen, de ontwikkeling van reconstructieve geneesmiddelen en een vroegere diagnose

Nanotechnologie is de toepassing van nanowetenschap voor het gebruik van materialen of componenten op een schaal van 10^{-9} meter of één nanometer in producten. Deze technologie zal ons toestaan om "custom-made" materialen en producten te maken met nieuwe en verbeterde eigenschappen, nieuwe nanoelectronische componenten, nieuwe soorten van "slimme" geneesmiddelen en sensoren, en zelfs connecties tussen elektronica en biologische systemen te maken. Deze nieuw ontstane wetenschappelijke disciplines situeren zich op de rand tussen fysica, chemie, materiaalkunde, micro-elektronica, biochemie en biotechnologie.⁶

Nanotechnologie wordt gezien als één van de meest belangrijke ontdekkingen van de laatste eeuw (Hullman, 2006). *Nanomedicine* of nanogeneeskunde is het vakgebied dat therapeuten op schaal van nanotechnologie gebruikt. Miller (2003) definieert nanogeneeskunde als: "the monitoring, repair, construction and control of human biological systems at the molecular level, using engineered nanodevices and nanostructures". Vanuit de medische wereld wordt met veel interesse gekeken naar nanotechnologie en op nanodeeltjes-gebaseerde technologie. Die creëert namelijk heel wat nieuwe mogelijkheden voor zowel de diagnose, behandeling als preventie van ziektes. Zo probeert men nieuwe materialen en technieken te ontwikkelen om de diagnose en behandeling van ziektes effectiever, gericht en sneller te verrichten.⁷ Nanotechnologie biedt veel mogelijkheden voor de levering van doelgerichte medische procedures die bijkomende schade aan weefsels zal minimaliseren (Panchapakesan, 2005).

Het verschil tussen nanogeneeskunde en conventionele geneesmiddelen is dat nanogeneeskunde volledig gebaseerd is op chemie van kleine moleculen. Het omvat niet enkel de therapeutische agent zelf, maar ook de manier waarop deze agenten hun doel bereiken. Dankzij nanogeneeskunde is het mogelijk om deze agenten te leveren aan specifieke gebieden, weefsels en cellen in het lichaam. Tevens is het ook mogelijk om de vrijgave van de therapeuten voorwaardelijk te maken aan een fysiologische conditie en om een specifieke taak te verrichten (Sherman, 2004).

Een voorbeeld van deze mogelijkheden voor de behandeling van ziektes door middel van nanotechnologie is het gebruik van nanopartikels voor de bestrijding van kankergezwellen. Nanopartikels worden al sinds lange tijd gebruikt in het gebied van kankerbehandeling (Hearth & Davis, 2008; Wang, Langer, & Farokhzad, 2012; Brannon-Peppas & Blanchette, 2012; Wang et al., 2008; Peer et al., 2007). De eerste nanopartikels zijn al sinds November 1995 op de farmaceutische markt (Peer et al., 2007; Barenholz, 2012). Momenteel zijn er reeds drie generaties van nanopartikels beschikbaar die hieronder besproken zullen worden. Een voorbeeld hiervan zijn nanopartikels die opwarmen indien ze bestraald worden met een laser. Het is de

⁶ <https://set.kuleuven.be/nanotechnologie/>

⁷ Nanotechnologie paper IMEC

bedoeling om deze partikels zo dicht mogelijk bij de tumorcellen te brengen en ze dan te verwarmen waardoor deze worden vernietigd. Door de selectieve behandeling van enkel de slechte cellen kan kanker op een meer effectieve en minder schadelijke manier worden behandeld.⁷

Wat is nu de reden voor deze recente opwindning rond nanogeneeskunde? Het antwoord is niet afhankelijk van slechts één factor, maar heeft zeker te maken met het feit dat recent succes in de toepassing van nanotechnologie in geneeskunde het bewustzijn in dit vakgebied verhoogd heeft. Deze verhoging in bewustzijn heeft op zijn beurt gezorgd voor een toename in financiering en dit heeft dan weer tot gevolg dat het tempo van ontdekkingen van complexere nanoschaal-systemen toegenomen is. Door deze opeenvolging van gebeurtenissen is de interesse rond nanotechnologie zeker toegenomen (Farokhzad & Langer, 2006).

Hoofdstuk IV : Factoren die de levering van de therapeuten beïnvloeden

Ondanks de eerste successen van nanogeneeskunde blijven de obstakels vrij groot

Er zijn verschillende factoren die een rol spelen bij het leveren van de actieve therapeuten bij de zieke weefsels. Het lichaam heeft verschillende natuurlijke barrières die ervoor zorgen dat ongewenste stoffen niet doordringen in ons systeem. Het is belangrijk dat partikels ontwikkeld worden die deze biologische barrières van het menselijk lichaam kunnen passeren zodat de gewenste locatie bereikt kan worden (Ferrari, 2005). In dit hoofdstuk worden kort de belangrijkste biologische barrières beschreven die kankertherapeuten tegenkomen op hun weg naar zieke weefsels.

Epitheliale en endotheliale barrières

Een eerste grote barrière die ervoor zorgt dat stoffen niet kunnen doordringen in het menselijke systeem is de bloed-hersenbarrière. Deze barrière zorgt ervoor dat de bloedsomloop gescheiden wordt van het buiten de cellen gelegen extracellulaire vocht van de hersenen.⁸ Eenmaal partikels de bloed-hersenbarrière zijn doorgelopen, verspreiden ze zich zeer snel doorheen de hersenen (Juillerat-Jeanneret, 2008).

Het is aangetoond dat passieve diffusie het belangrijkste mechanisme is waardoor moleculen toegang krijgen tot de bloed-hersenbarrière. De meeste chemotherapeutische agenten zijn te groot om via dit mechanisme toegang te krijgen tot deze barrière (Lee Koo et al., 2006). Het is in dit opzicht dat de kleine grootte van nanopartikels zeer handig is. Nanopartikels slagen erin de bloed-hersenbarrière te overbruggen door deze laatste te manipuleren. Het "bypassen" van de bloed-hersenbarrière is een alternatieve manier waardoor nanopartikels op de gewenste plaats kunnen komen. Dit kan door bijvoorbeeld transdermale toedieningen te gebruiken (Jain, 2012). Het is namelijk dankzij deze eigenschappen dat deze partikels wel toegang krijgen tot de bloed-hersenbarrière (Lee Koo et al., 2006).

Opname door het reticulo endotheliale systeem

Bij intraveneuze toediening van medicijnen is het onmogelijk om de levensduur van de medicijnen te verlengen. Partikels zullen snel verwijderd worden uit de bloedstroom door het proces van fagocytose. Door middel van fagocytose worden externe deeltjes, zoals bacteriën, medicijnen, maar ook nanopartikels, opgenomen en verwijderd uit het lichaam. In dit proces worden vaste deeltjes omsloten door het membraan van een cel zodat er een holte ontstaat in de cel. Op deze manier worden de omsloten vaste deeltjes buiten het cytoplasma veilig opgeslagen. Het is echter noodzakelijk dat medicijnen voldoende lang in de bloedstroom aanwezig zijn om effectief te zijn (Torchilin, 2006). De lever is het orgaan met de grootste fagocytische activiteit (Holmberg et al., 1990). Het reticulo endotheliale systeem (RES) waarin deze fagocytische cellen aanwezig zijn, is een deel van het immuunsysteem van de mens.

⁸ <https://www.hersenstichting.nl/alles-over-hersenen/de-hersenen/bloed-hersenbarriere>

Om dit proces van fagocytose te omzeilen, wordt het oppervlak van nanocarriers bedekt met polymeren (Ferrari, 2004). Hoe deze bedekking in zijn werk gaat, wordt kort besproken in het hoofdstuk over de eerste-generatie nanotechnologie.

Interstitiële vloeistofdruk

Naarmate kanker laesies groeien, ontwikkelen ze een verhoogde interne hydrostatische druk die convectieve extravasatie tegengaat van het vasculaire compartiment in de tumor. Hierdoor blijft enkel diffusie over als transportmechanisme voor therapeutische agenten in de tumor (Ferrari, 2005). Interstitiële vloeistofdruk is een fenomeen dat veel hoger is in tumorweefsel dan in gezonde weefsels. In kankerweefsels zal de hydrostatische druk toenemen naarmate de neoplastische laesies groeien (Ferrari, 2004). Door deze verhoogde druk zullen medicijnen sneller verwijderd worden uit het neoplasma en zullen de kankerweefsels minder lang blootgesteld worden aan de medicijnen dan de gezonde weefsels. Hierdoor verlaagt de therapeutische efficiëntie en verhoogt de toxiciteit (Wu et al., 2006).

Meervoudige medicijnresistentie

Wanneer cellen blootgesteld worden aan chemotherapeutische agenten, ontwikkelen deze cellen niet enkel weerstand tegen die specifieke agent, maar ook een weerstand tegen andere agenten. Dit komt doordat langdurig gebruik van het medicijn resistentie ontwikkelt. Hierdoor wordt de therapeutische efficiëntie van het medicijn gereduceerd en zal het lijden van de patiënten groter worden (Lee Koo et al., 2006; Ozben, 2006). Patiënten kunnen door dit fenomeen ook een terugval kennen. In meer dan 90% van de recidiverende gevallen ligt de oorzaak zelf bij het fenomeen van meervoudige medicijnresistentie. De oorzaken van deze barrière moeten we zoeken bij de zogenaamde 'eiwitpompen' die geactiveerd worden door de tumorcellen. Eiwitpompen regelen het in-en uitgaande 'verkeer' in de cel. Bijgevolg worden ook therapeutische agenten vroegtijdig uit de cellen verwijderd (Mitscher et al., 1999).

Hoofdstuk V : Generaties van nanotechnologie

"Nanodeeltjes zullen in de toekomst een belangrijks rol spelen in medisch-wetenschappelijk onderzoek en nanogeneeskunde zal een grotere rol spelen in de dagelijkse medische praktijk" – Journal of Pediatric Research

De etymologische betekenis van nanotechnologie kan men vinden in het Griekse voorvoegsel 'nano', dat dwerg betekent. *Wanneer we over nanotechnologie spreken, hebben we het over technologie op een extreem kleine schaal. Een nanometer is een miljardste van een meter, ofwel 10 waterstofatomen op een rij. Het is de eenheidsmaat van atomen en moleculen.*⁹ Momenteel bestaan er reeds drie generaties van nanotechnologie. Elke generatie wordt hieronder besproken inclusief enkele voorbeelden per generatie.

Eerste generatie nanotechnologie

Een nanopartikel dat bestaat uit een biologisch actieve agent wordt gedefinieerd als *nanocarrier* van de eerste generatie (Ferrari 2008). Vaak worden de oppervlakten van deze *nanocarriers* bedekt met een "stealth" laag om de ontruimingstijd te verhogen (Ferrari, 2004; Ferrari, 2005). Medicijnen en nanopartikels die te snel uit het lichaam verwijderd worden, krijgen niet de kans om hun therapeutische werking te voltooien. Om de therapeutische effectiviteit te verhogen, is het belangrijk dat nanopartikels zo lang mogelijk in de bloedbaan blijven. Om deze doelstelling te bereiken, worden nanopartikels bedekt met stoffen die ervoor zorgen dat de nanopartikels minder snel herkend worden door het lichaam en bijgevolg minder snel verwijderd worden. De stof die het meest gebruikt wordt voor het bedekken van de *nanocarriers*, is Polyethyleen Glycol (PEG). De reden hiervoor is dat deze stof specifieke eigenschappen bezit waardoor het mogelijk is om deze chemisch te modificeren (Bosetti, 2009). Deze "stealth" laag zorgt ervoor dat de *carrier* minder snel uit het systeem verwijderd wordt door het proces van fagocytose wat zich voordoet in het RES (Torchilin, 2006). Het gebruik van PEG heeft echter een belangrijke beperking: het "accelerated blood clearance" (ABC) fenomeen. Als gevolg van dit fenomeen wordt een tweede dosis van gePEGyleerde liposomen uit de bloedsomloop verwijderd wanneer deze binnen een bepaalde periode na de eerste dosis toegediend wordt. Dit is te wijten aan een verbeterde accumulatie van gePEGyleerde nanopartikels in de lever. Verschillende studies hebben aangetoond dat het ABC fenomeen afhankelijk is van het tijdsinterval, de toediening van een derde dosis, de dichtheid van de PEG oppervlakte en PEG ketenlengte, deeltjesgrootte en oppervlakte van de lading, dosis van de lipide, de route van toediening, de structuur van de nanocarrier en het effect van het medicijn. Het is belangrijk om te vermelden dat geneesmiddelen tegen kanker het ABC fenomeen niet veroorzaken (Bosetti, 2014; Abu Lili, Kiwada, & Ishida, 2013).

Het succes van eerste generatie *nanocarriers* is te wijten aan het EPR-effect of het "enhanced Permeability and Retention Effect" (Ferrari, 2005; Ferrari, 2008). Partikels kunnen veel langer in circulatie blijven, hun halfwaardetijd is hoger en hun kans om het tumorweefsel te bereiken wordt verhoogd (Ferrari, 2005; Juillerat-Jeanneret, 2008). Het EPR-effect maakt gebruik van de eigenschap dat bloedvaten in kankerweefsel niet hetzelfde zijn als in gezond weefsel. Dit

⁹ IMEC nanotechnologie brochure

aangetaste weefsel vertoont namelijk gaten in de wanden die te wijten zijn aan de tumor en waardoor nanopartikels de bloedvaten kunnen binnendringen. Tumorvaten kunnen gaten vertonen die tot 1000 nanometer groot zijn (Danhier, Feron, & Pr at, 2010). Daarnaast werkt het lymfatisch systeem van kankerpatiënten ook niet meer optimaal. Hierdoor blijven de nanopartikels in de buurt van de tumor en worden therapeuten vrijgegeven in de buurt van de zieke cellen (Danhier, Feron, & Pr at, 2010). Studies hebben aangetoond dat eerste generatie nanotherapieën een dramatische stijging van therapeutische accumulatie in de tumor cellen hebben bereikt. Deze partikels bereiken dus meer zieke cellen dan conventionele geneesmiddelen.

Dankzij bovenstaande eigenschappen zijn *nanocarriers* van de eerste generatie in staat om beter de tumorlocatie te bereiken dan de "vrije therapeuten". Onder vrije therapeuten worden de conventionele toedieningsmethoden verstaan. Hier is de actieve agent dus niet ingebouwd in een *nanocarrier*, maar is deze als het ware "vrij" in het systeem. Door het inbouwen van de actieve componenten in deze *nanocarriers*, in plaats van ze vrij in het systeem van de patiënt te brengen, verhoogt men de kans dat de therapeut de tumor bereikt. Hierdoor zullen de neveneffecten voor de patiënt dan ook geminimaliseerd worden.

Ondanks de verbeteringen van eerste generatie nanopartikels hebben deze deeltjes toch nog heel wat beperkingen. Doordat niet alle tumorvaten zogenaamde 'gaten' vertonen, is het EPR mechanisme niet altijd even effectief. Verder wordt dit mechanisme ook beïnvloed door het type kanker en de stage van de ziekte. Door deze beperkingen is het EPR mechanisme redelijk inefficiënt (Parodi, Quattrocchi, & Van de Ven, 2013; Toledano et al., 2013).

Bosetti vermeldt in haar artikel "*on cancer nanotechnology*" (2009) dat het archetype van een *nanocarrier* van de eerste generatie een liposoom is. Dit is een microscopische bubbel bestaande uit een waterige kern ingesloten in een of meer lagen fosfolipide. Het is de simpelste, meest gebruikte vorm van nanovectoren. Zelfs in de laatste generatie nanopartikels worden liposomen nog steeds gebruikt (Brohstein et al., 2011).

Een andere *nanocarrier* van de eerste generatie is albumin-bound paclitaxel of Abraxane. "*Paclitaxel is een medicijn tegen kanker dat wordt gewonnen uit de taxusboom. In elke cel bevinden zich zogenoemde 'microtubili'. Dit zijn kleine, buisvormige structuren die de cel zelf aanmaakt. Ze zijn noodzakelijk voor de celdeling. Paclitaxel verstoort de aanmaak van deze microtubili door enerzijds de aanmaak ervan aan te wakkeren en anderzijds te verhinderen dat bestaande microtubili worden afgebroken. Hierdoor verstikt de cel als het ware in de aangemaakte microtubili en kan hij zich niet meer delen.*"¹⁰ In het nanopartikel Albumin-bound paclitaxel wordt deze paclitaxel ingesloten in albumine schaal waardoor standaard steroidale anti-inflammatoire voorbehandeling niet nodig is. Hierdoor komen er minder neveneffecten voor dan wanneer deze paclitaxel in vrije vorm toegediend wordt. Ook is het mogelijk om grotere dosissen paclitaxel toe te dienen indien deze ingesloten is in de albumine schaal (Ferrari, 2008).

De laatste categorie van eerste generatie *nanocarriers* zijn polymerische nanopartikels. Deze partikels hebben de vorm van polymeer-proteïne conjugaten. Bij dit soort van nanopartikels is het

¹⁰ <http://www.borstkanker.nl/paclitaxel>

mogelijk om medicijnmoleculen fysisch in te sluiten of een covalente binding aan te gaan met het partikel (Cho et al., 2008).

We kunnen concluderen dat *nanocarriers* van de eerste generatie de neveneffecten die patiënten ondervinden sterk reduceren, maar dat hun doeltreffendheid nog niet bevredigend is (Smith et al., 2002; Capri and Cattaneo, 2003; Ojeda et al., 2003).

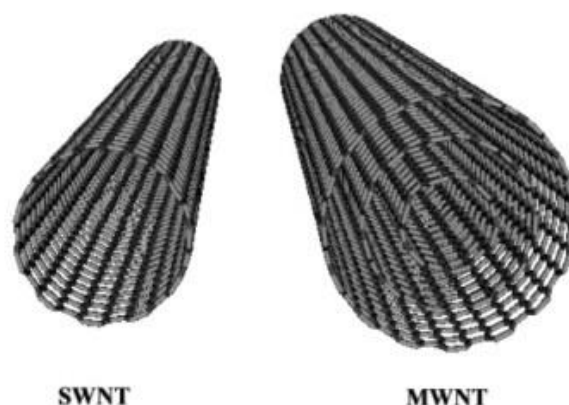
Tweede generatie nanotechnologie

De problemen van eerste generatie nanopartikels worden gedeeltelijk opgelost door de deeltjes te voorzien van zogenaamde "*targetting*" agenten. Dit proces noemt men ook "*bioconjugating*". De "*targetting ligands*" gaan specifiek op zoek naar de receptoren die aanwezig zijn op de tumorcellen. Meer gezonde cellen worden op die manier onaangetast gelaten en patiënten hebben een betere levenskwaliteit. *Nanocarriers* van de tweede generatie bezitten dus extra functionaliteiten op individuele partikels (Ferrari, 2008). Idealiter worden de functies van richten, beeldvorming, diagnose en therapie alle vier gecombineerd in deze tweede-generatie *nanocarrier* (Torchilin, 2006; Torchilin, 2008).

Een voorbeeld van tweede-generatie *nanocarriers* zijn *carbon nanotubes*. Dit zijn nanopartikels in de vorm van tubes die bestaan uit koolstofatomen. Deze tubes kunnen zowel enkelwandig als dubbelwandig zijn zoals te zien is in Figuur 1. Een belangrijke eigenschap van deze *nanocarriers* is hun hoge beeldverhouding (Lacerda et al., 2006; Prato, Kostarelos, & Bianco, 2008). Verder hebben deze *carbon nanotubes* de eigenschap om zeer licht te zijn en om een hoge mechanische kracht, hoge thermische geleiding en een groot oppervlak te vertonen (Prato, Kostarelos, & Bianco, 2008).

De oppervlakte van deze carbon nanotubes is aangepast met proteïnen voor opname in cellen. Vervolgens worden deze nanotubes verwarmd met gerichte infrarode straling en doden ze op deze manier de kankercellen waar de tubes zich in bevinden (Kam et al., 2005).

Figuur 1: Carbon nanotubes¹¹



¹¹ <http://www-ibmc.u-strasbg.fr/ict/article83.html?lang=fr>

Een ander voorbeeld van nanopartikels van de tweede generatie zijn dendrimeren. Dit zijn uiterst vertakte synthetische polymeren die bestaan uit een centrale kern en een intern gebied (Yih & Al-Fandi, 2006). Ze zijn zeer aantrekkelijk voor het leveren van medicijnen in aangetaste weefsels aangezien ze geactiveerd kunnen worden door een verlaagde pH-waarde (Cho et al., 2008; Alexis et al., 2008).

Ook nanoshells zijn nanopartikels van de tweede generatie. Deze nanoshells bestaan uit een diëlectrische kern die omgeven is door een metalen schaal die meestal uit goud bestaat. Door de dikte van de kern en de schaal te modificeren is het mogelijk om deze nanopartikels te optimaliseren zodat ze licht met een bepaalde golflengte absorberen. Nanoshells zijn aantrekkelijk om vaste tumoren te vernietigen aan de hand van foto-thermische therapie. De nanoshells worden dan verwarmd met NIR (*near-infrared light*) tot een temperatuur tussen de 55 en 70 graden Celsius waardoor de omliggende kankercellen verwijderd worden (Panchapakesan, 2005; Ferrari, 2008).

Een laatste voorbeeld van nanopartikels van de tweede generatie zijn keramische partikels. Poreuze keramiek-gebaseerde materialen zijn nuttig voor het insluiten van bioactieve agenten (Yih & Al-Fandi, 2006). Aangezien tumor cellen de eigenschap vertonen om hogere concentraties van lichtgevoelige medicijnen op te nemen dan normaal weefsel kan er gebruik gemaakt worden van fotodynamische therapie. Aan de hand van deze behandeling kunnen dan de kankercellen vernietigd worden met een minimaal verlies aan gezonde cellen. Een voordeel van deze therapie is dat gezonde cellen die toch beschadigd worden zich kunnen herstellen na de behandeling (Prasad et al., 2004).

Tweede generatie nanopartikels zijn al veel efficiënter dan eerste generatie nanopartikels, aangezien zieke cellen worden aangevallen volgens een actief "*targeting*" mechanisme. Inderdaad, deze deeltjes gaan 'actief' op zoek naar de kankercellen, waardoor meer gezonde cellen onaangetast blijven. Het actief "*targeting*" mechanisme is dus efficiënter dan het passieve EPR mechanisme. Desondanks deze verbetering in efficiëntie, hebben tweede generatie nanopartikels nog steeds het nadeel dat ze snel uit de bloedbaan verwijderd worden (Toledano et al., 2013; Torchilin, 2005). Dit wil zeggen dat deze nanopartikels nog steeds geen maximale efficiëntie bereiken.

Derde generatie nanotechnologie

Nanocarriers van de derde generatie bestaan uit verschillende partikels die ingebed zijn in elkaar. Ze bestaan uit een eerste stage micropartikel dat een nanopartikel bevat en dat gestuurd wordt naar de gewenste locatie. Pas wanneer dit micropartikel de gewenste locatie bereikt heeft komt het nanopartikel vrij. Op deze manier zal de therapeutische werking van het nanopartikel gemaximaliseerd worden. De redenering achter deze technologie is deze van de cumulatieve kans. Aangezien een medicijn verschillende sequentiële barrières zal moeten overkomen is de kans dat het einddoel bereikt wordt een cumulatieve kans dat al deze barrières overkomen zullen worden (Bosetti, 2009).

Het grootste probleem bij het efficiënt leveren van therapeuten of medicijnen is het overkomen van de vier verschillende barrières die eerder beschreven werden. Tot heden zijn er weinig derde-generatie *nanocarriers* beschreven in de literatuur. Een van de voorbeelden die beschreven is in de literatuur is een "*microbot*" voor het leveren van DNA- en medicijnmoleculen (Akin et al., 2007).

Bij deze aanpak worden de nanopartikels die contrastvloeistof of DNA agenten bevatten gedragen door *Listeria monocytogenes*. Deze stam van bacteriën is in staat om vast tumorweefsel te penetreren waar circulerende medicijnen een beperkte toegankelijkheid tot hebben (Akin et al., 2007). Op deze manier kunnen therapeuten geleverd worden op locaties waar dit anders niet mogelijk was.

Andere belangrijke nanopartikels van de derde generatie zijn de *silicon* partikels besproken door Tasciotti et al. (2008). In deze klasse van *multi-stage* leveringssystemen worden er nano-poreuze micropartikels van silicone gebruikt als drager van de eerste stage (Tasciotti et al., 2008). Deze silicone micropartikels kunnen vervolgens geladen worden met nanopartikels die op hun beurt ook weer met therapeuten geladen kunnen worden. De algemene doelstelling van dit multi-stage leveringssysteem is om rekening te houden met de verschillende barrières en om de therapeuten op de gewenste locatie vrij te laten (Tasciotti et al., 2008).

Biomimetische nanotherapeuten

De afgelopen jaren zijn er een aantal nieuwe ontwikkelingen geweest op het gebied van nanogeneeskunde, die hebben geleid tot de zogenaamde "*precision drug delivery systems*" of de levering van medicijnen op de juiste tijd op de juiste plaats. Optimalisatie binnen de nanogeneeskunde heeft plaatsgevonden door de toepassing van "biomimetische camouflage technieken". Door het imiteren van natuurlijke biologische processen kunnen menselijke problemen opgelost worden. De natuur biedt ons erg gesofisticeerde en verfijnde materialen. Bij biomimetische nanotherapeuten maakt men gebruik van deze natuurlijke processen en materialen in combinatie met technologieën op nanoschaal (Sanchez, arribart, & Guille, 2005). Op die manier combineert men passieve en actieve "*targeting*" mechanismen om een optimale efficiëntie te verkrijgen (Barthelat, 2007).

Er bestaan op dit moment vijf verschillende soorten biomimetische nanotherapeuten die zich momenteel in de fase van preklinisch onderzoek bevinden. De eerste resultaten zijn alvast veelbelovend (Parodi, Quattrocchi, & Van de Ven, 2013; Toledano et al., 2013; Hu et al., 2011;

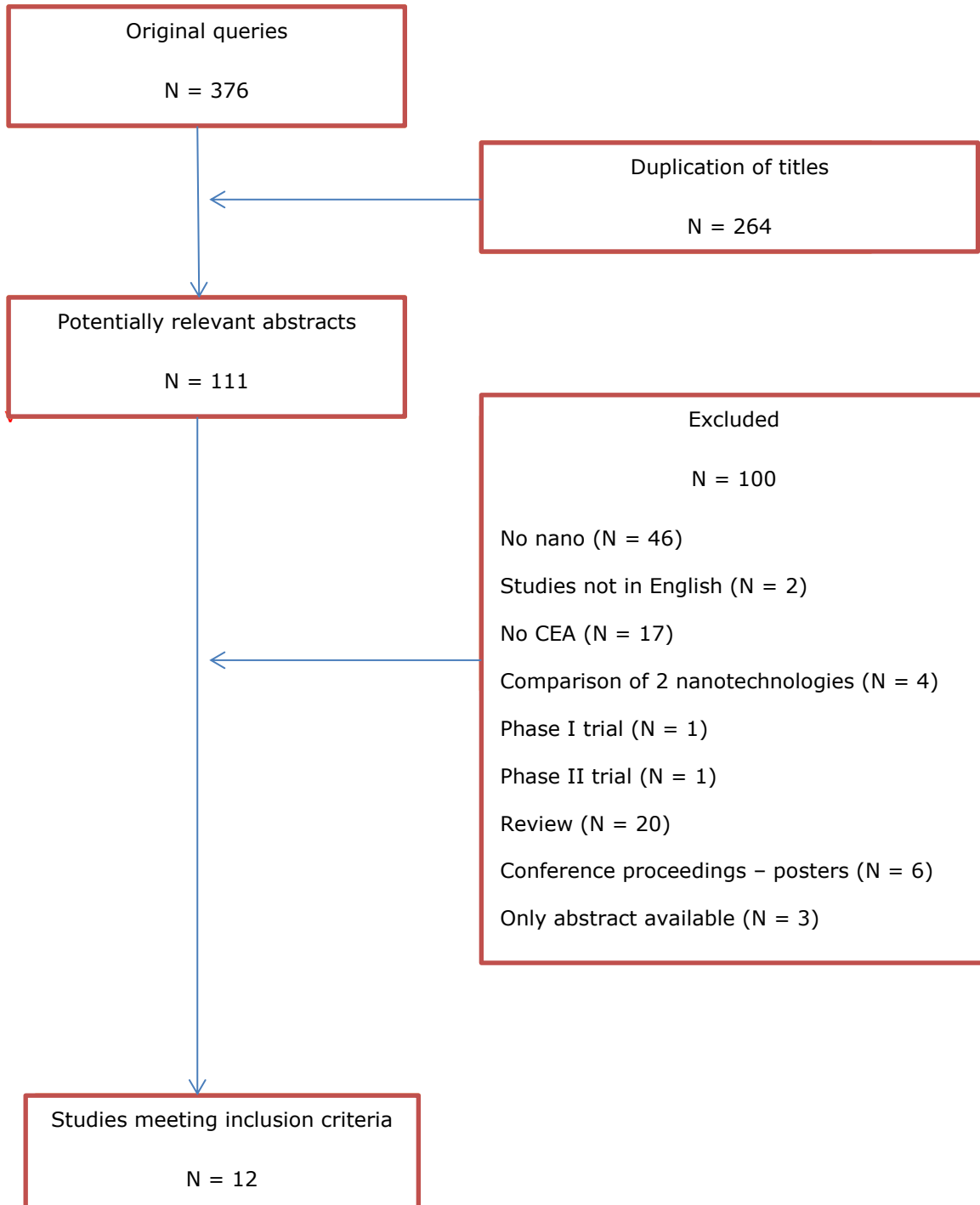
Brohnstein et al., 2011; Zhu et al., 2007). Deze biomimetische nanotherapeuten zijn aangewezen voor de behandeling van kanker (LeukoLike Vectors, geproduceerd door het camoufleren van nanoporeuze silicone deeltjes met cellulaire membranen van geïsoleerde leukocyten; NanoGhosts geproduceerd uit de membranen van mesenchymale stamcellen), cardiovasculaire aandoeningen (Glycoliposomen gemodificeerd met P-slectine), HIV/aids (cel-afgeleide liposomen gemodificeerd met CCR5), en andere ziekten (erythrocyte membraan gecamoufleerd polymere nanodeeltjes). De eerste studies hebben een hoge effectiviteit tegen deze ziektes aangetoond (Parodi, Quattrocchi, & Van de Ven, 2013; Toledano et al., 2013; Hu et al., 2011; Brohnstein et al., 2011; Zhu et al., 2007). Klinische studies zullen de effectiviteit van deze therapeuten in een klinische setting moeten aantonen.

Hoofdstuk VI : Tekortkomingen huidige onderzoeken

"Economisch onderzoek naar nanotechnologie-gebaseerde technologieën staat nog in zijn kinderschoenen" – R. Bosetti

Alhoewel onderzoek naar nanogeneeskunde al tientallen jaren bezig is en de eerste nanotherapeut al sinds 1995 op de markt is, staat het economisch onderzoek naar nanogeneeskunde nog steeds in zijn kinderschoenen (Bosetti, Marneffe, & Vereeck, 2013). Allereerst heb ik een literatuurstudie gedaan naar het aantal economische studies in verband met nanogeneeskunde. De volgende criteria werden gebruikt om literatuur te selecteren: 1) nanogeneeskunde moet vergeleken worden met chemotherapie; 2) fase III klinische studies; 3) studies moeten geschreven zijn in het Engels en 4) enkel studies gepubliceerd in internationale tijdschriften worden in beschouwing genomen. De literatuurstudie werd gedaan in verschillende databanken, namelijk ISI Web of Science, Pubmed, Scopus, Embase en de Cochrane Library. De volgende "keywords" werden gebruikt in verschillende combinaties: "cost-effectiveness analysis" of "cost-utility analysis" en één van de volgende "ovarian cancer, Kaposi Sarcoma, multiple myeloma, non-nasopharyngeal head and neck cancer, aggressive non-Hodgkin's lymphoma, breast cancer, acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia, liposomal doxorubicin, Doxil, Caelyx, liposom*, nano*, liposomal daunorubicin, DaunoXome, Myocet, Genexol-PM, Eligard, Ontak, NanoTherm, ThermoDox, Regin-G, Albumin-bound paclitaxel, Abraxane, Nab-paclitaxel, Oncaspar". De literatuurstudie heeft geleid tot 12 studies die de vergelijking maken tussen de conventionele chemotherapieën en de nanotechnologie voor de behandeling van kanker zoals te zien is in Figuur 2. Deze studies vertonen echter allemaal verschillende methodologische tekortkomingen.

Figuur 2: Flowchart van literatuuronderzoek



Negen studies werden reeds beschreven in de systematische review "Assessing the need for quality-adjusted cost-effectiveness studies of nanotechnological cancer therapies" van Bosetti et al. (2013). De auteurs bespreken in dit artikel de resultaten van Smith et al. (2002), Capri en Cattaneo (2003), Ojeda et al. (2003), Vanni et al. (2006), Porter en Rifkin (2007), Fountzilias et al. (2006), Limat et al. (2005), Gradishar et al. (2005) en Dranitsaris et al. (2008). Bosetti et al. (2013) geven een duidelijk overzicht van deze artikels en bespreken de onvolmaaktheden van elk onderzoek. Elk van deze negen artikels concludeert dat nanotherapieën kosteneffectief zijn voor de behandeling van eierstokkanker, borstkanker en "*multiple myeloma*", maar niet voor andere types van kanker. Deze studies hebben echter enkele serieuze methodologische tekortkomingen. Typerend voor deze studies is dat de resultaten niet "*quality adjusted*" zijn, ook al worden zowel de lengte als de kwaliteit van het leven verbeterd door gebruik te maken van nanotechnologie voor het toedienen van medicijnen. Er wordt bijna nooit gecorrigeerd met de levenskwaliteit van de patiënten. Deze verbetert nochtans aanzienlijk indien er gebruik wordt gemaakt van nanotechnologie. In de analyses wordt enkel rekening gehouden met de gefragmenteerde directe medische kosten en worden de indirecte kosten verwaarloosd. Deze indirecte kosten vertegenwoordigen echter een groot deel van de economische lasten op zowel de patiënt als op de gemeenschap. Dit gegeven speelt in het voordeel van de nanotechnologie, aangezien deze minder neveneffecten veroorzaakt. De inclusie van deze indirecte kosten is dus noodzakelijk om een complete analyse te verkrijgen zodat beleidsbeslissingen kunnen genomen worden op basis van correcte gegevens.

Ook is er het probleem dat de kostendefinities zeer uiteenlopend zijn, zodat vergelijking van de artikels praktisch onmogelijk is. Bosetti et al. (2013) concluderen dat de economische analyse van nanotechnologie-gebaseerde therapeuten nog steeds in kinderschoenen staat. Door deze incomplete economische analyse kunnen er mogelijk inefficiënte beleidsmaatregelen genomen worden. Er is nood aan een duidelijke taxonomie van de kosten die opgenomen dienen te worden in studies (Bosetti, Marneffe, & Vereeck, 2013).

Sinds de publicatie van het artikel van Bosetti et al. (2013) zijn er dus nog drie onderzoeken gedaan die de kosteneffectiviteit van nanotherapie en chemotherapie vergelijkt (Figuur 2).

Lazzaro et al. (2013) en Alba et al. (2013) maken beiden de vergelijking tussen conventionele Paclitaxel en Nab-paclitaxel (nanotechnologie) voor de behandeling van borstkanker. Het resultaat van beide onderzoeken is dat de nanotechnologische behandeling meer kosteneffectief is dan de conventionele behandeling van borstkanker.

In de eerste analyse (Lazzaro et al., 2013) wordt kosten-effectiviteitsonderzoek uitgevoerd in Italië. De auteurs besluiten in hun onderzoek dat nab-paclitaxel significant minder neveneffecten veroorzaakt. Daarnaast vertonen patiënten behandeld met de nanotechnologische therapie een langere periode tot het verder vorderen van de ziekte, een hogere respons, hebben ze geen nood aan voorbehandeling (geen risico op allergische reacties) en een kortere toedieningstijd. Tenslotte heeft de therapie in uitgezaaide kanker zelfs aangetoond te leiden tot een langere overleving. De methodologie van de kosten-effectiviteitsstudie vertoont echter een aantal tekortkomingen. De analyse is niet gebaseerd op een klinische studie. Kosteneffectiviteitsresultaten zijn gebaseerd op

assumpties (Markov model). Klinische studies genieten altijd de voorkeur aangezien deze leiden tot "echte" kosten. Markov modellen daarentegen leiden enkel tot voorspellingen. Verder zijn kosten gebaseerd op het ziekenhuis perspectief. Bijgevolg worden alleen directe behandelingskosten in beschouwing genomen. Indirecte kosten worden dus volledig genegeerd. Een voordeel van de studie is dat er gebruik wordt gemaakt van kwaliteit-gecorrigeerde levensjaren. In dit laatste opzicht verbetert nab-paclitaxel 0.165 QALYs (0.265 levensjaren). De extra kosten voor deze therapie zijn echter €2,506 per patiënt. Dit komt neer op een incrementele kosten-effectiviteitsratio (ICER) van €15,189. Sensitiviteitsanalyses bevestigen deze cijfers. De auteurs besluiten dat nab—paclitaxel erg kosteneffectief blijft.

In de tweede analyse (Alba et al., 2013) wordt kosteneffectiviteitsonderzoek uitgevoerd in Spanje. Net zoals de vorige studie vertoont ook deze studie een aantal belangrijke methodologische tekortkomingen. Net als de eerste analyse, is deze studie gebaseerd op een Markov model in plaats van op een klinische studie. Kosten zijn dus enkel geschat. Verder worden kosten berekend vanuit een ziekenhuis perspectief en zijn de indirecte kosten volledig genegeerd. Uit deze studie blijkt nab-paclitaxel kosteneffectief met een totale kost van €11,088 per levensjaar en €17,808 per levens-gecorrigeerde levensjaar. Het voordeel van deze studie is dat levenskwaliteit van patiënten in rekening wordt gebracht. De auteurs besluiten dat nab-paclitaxel kosteneffectief is. Nab-paclitaxel is zelfs kostenbesparend (€711 per patiënt), als chemotherapie wekelijks wordt toegediend.

Een laatste kosten-effectiviteitsonderzoek wordt uitgevoerd door Raimundo et al. (2013). Een vergelijking tussen liposomische doxorubicine en paclitaxel wordt in deze studie gemaakt voor de behandeling van Kaposi Sarcoma, een veelvoorkomende kanker bij aids patiënten. Ook bij deze studie zien we weer dezelfde methodologische tekortkomingen. De studie maakt ook hier weer gebruik van schattingen in plaats van werkelijke waarden. Een Markov model wordt gebruikt om de kosteneffectiviteitsanalyse uit te voeren, waardoor kosten enkel geschatte waarden zijn gebaseerd op assumpties. Enkel directe behandelingskosten worden in rekening gebracht aangezien kosten worden berekend vanuit het ziekenhuis perspectief. Indirecte kosten worden dus volledig genegeerd. Uit deze analyse blijkt nanotherapie duurder te zijn dan chemotherapie, namelijk \$18,125 en \$12,347, respectievelijk. De auteurs concluderen dat paclitaxel (chemotherapie) kosteneffectiever is (\$21,661) dan nanotherapie (\$39,404). De studie nam echter geen levenskwaliteit in beschouwing maar enkel de "response rate". Daarenboven, was het resultaat gebaseerd op effectiviteit van verschillende effectiviteitsstudies en assumpties.

Een overzicht van alle studies kan u vinden in Tabel 1. De bedoeling van dit literatuuronderzoek was om te onderzoeken of na het reeds bestaande artikel van Bosetti et al. (2013) er nog extra artikels over kosteneffectiviteitsanalyse in verband met nanogeneeskunde uitgevoerd zijn. In 2013 zijn er inderdaad nog drie artikels bij gekomen. Net zoals in de vorige artikels hebben ook deze nieuwe artikels een aantal methodologische tekortkomingen. Vooral het feit dat de indirecte kosten, zoals productiekosten, worden genegeerd is een nadeel in huidige kosteneffectiviteitsonderzoeken dat niet in het voordeel speelt van nanogeneeskunde. Dit zal in de toekomst met de ontwikkeling van nieuwe generatie nanotechnologieën, zoals biomimetische nanotherapeuten, steeds meer in het nadeel spelen van nanogeneeskunde aangezien deze

therapeuten waarschijnlijk zullen leiden tot niet alleen een betere levenskwaliteit maar ook een grotere overlevingskans. Indien indirecte kosten niet in beschouwing worden genomen zullen deze "dure" therapieën waarschijnlijk niet kosteneffectief zijn. Het uitvoeren van complete kosteneffectiviteitsstudies, dit wil zeggen alle directe en indirecte kosten worden in beschouwing genomen, is dus belangrijk voor nanogeneeskunde en wordt belangrijker met de ontwikkeling van nieuwe generatie nanotherapieën. Indien dit niet het geval is, zal kosteneffectiviteitsanalyse leiden tot ineffectieve oplossingen voor de economie.

Tabel 1: Overzicht kosteneffectiviteitsstudies

Studie (jaar)	Land	Type Kanker	Behandeling	Variabele	Economisch resultaat	Kosten inbegrepen	Methodologische tekortkomingen
Smith et al. (2002)	VK en VSA	Ovariële kanker	PLD Topotecan	Behandelingskost per patiënt	US\$12,325/patiënt goedkoper in VSA, US\$2909 in VK US\$12,325/patiënt goedkoper in VSA, US\$2909 in VK	Directe medische kosten: Aankoopkosten, toedieningskosten en kosten van neveneffecten	QALY's niet geëvalueerd Indirecte kosten genegeerd Deskundig advies om gegevens uit klinisch onderzoek aan te vullen
Capri en Cattaneo (2003)	Italië	Ovariële kanker	PLD Topotecan	Behandelingskost per patiënt	€8,812/patiënt €15,788/patiënt	Directe medische kosten: Aankoopkosten, toedieningskosten en kosten van neveneffecten	QALY's niet geëvalueerd Indirecte kosten genegeerd Deskundig advies om gegevens uit klinisch onderzoek aan te vullen
Ojeda et al. (2006)	Spanje	Ovariële kanker	PLD Topotecan	Behandelingskost per patiënt	€9614.72/patiënt €11,824.69/patiënt	Directe medische kosten: Aankoopkosten, toedieningskosten en kosten van neveneffecten	QALY's niet geëvalueerd Indirecte kosten genegeerd Deskundig advies om gegevens uit klinisch onderzoek aan te vullen
Vanni et al. (2006)	Brazilië	Kaposi's Sarcoma	PLD DNX Conventional chemotherapeutical blend	Gemiddelde kost per respondent	US\$10,271/ respondent US\$16,260/ respondent US\$1268/Respondent	Directe medische kosten: Aankoopkosten, toedieningskosten en kosten van neveneffecten (hematopoiëtische toxiciteiten)	QALY's niet geëvalueerd Indirecte kosten genegeerd
Porter en Rifkin (2007)	VSA	Multiple Myeloma	PLD Standard Doxorubicin	Behandelingskost per patiënt	US\$34,442/patiënt US\$35,846/patiënt	Directe medische kosten: Aankoopkosten, toedieningskosten, kosten van testen, transfusies, gelijktijdige medicatie en kosten van neveneffecten	QALY's niet geëvalueerd Indirecte kosten genegeerd
Fountzillas et al. (2006)	Griekenland	Non-naso-pharyngeal kanker	Paclitaxel met PLD Paclitaxel met Gemcitabine	Behandelingskost per patiënt	€11,068/patiënt €7419/patiënt	Directe medische kosten: Aankoopkosten, kosten van gelijktijdige medicatie, diagnose en labotesten, toedieningskosten, kosten van neveneffecten en kosten van nabehandlingsbezoeken	QALY's niet geëvalueerd Indirecte kosten genegeerd

Lima et al. (2005)	VSA	aggressive non-Hodgkin's Lymphoma	Dexrazoxane	Cost per life-year saved		Directe medische kosten van cardiobescherming en de behandeling van hartfalen per gered levensjaar	QALY's niet geëvalueerd Indirecte kosten genegeerd resultaten gebaseerd op theoretische populaties
				40 year-old male	€155.99/patiënt		
				60 year-old male	€69.31/patiënt		
			Liposome-ecapsulated doxorubicin	Cost per life-year saved			
				40 year-old male	€449.82/patiënt		
				60 year-old male	€229.40/patiënt		
Gradishar et al. (2004)	VSA	Borstkanker	Nab-paclitaxel	Behandelingskost per respondent	US\$30,692.49/respondent	Directe medische kosten: voorbehandelingskosten, toedieningskosten, kosten van neveneffecten en kosten van falen van de behandeling	QALY's niet geëvalueerd Indirecte kosten genegeerd Aankoopkost niet inbegrepen
					US\$10.128,52/kuur		
			Conventionele paclitaxel		US\$72,790.16/respondent		
					US\$13,830.13/kuur		
Dranitsaris et al. (2008)	VSA	Borstkanker	Nab-paclitaxel	Incrementele kost /QALY (t.o.v. paclitaxel)	US\$56,800/QALY	Directe medische kosten: Aankoopkosten, toedieningskosten en kosten van neveneffecten	Gebruik van verschillende RCTs Economische data van literatuur, niet gebaseerd op testpopulatie Indirecte kosten genegeerd Mediaan i.p.v. gemiddeld aantal van cycli om de kost van behandeling te verkrijgen Gebruik van patiënt surrogaten voor benadering van QALY's
			Docetaxel		US\$739,600/QALY		
Raimundo et al. (2013)		Kaposi's sarcoma	Liposomal doxorubicin	Behandelingskost per patiënt	US\$39,403	Directe medische kosten: Aankoopkosten, toedieningskosten en kosten van neveneffecten	Klinische data van verschillende klinische testen QALY's niet geëvalueerd Indirecte kosten genegeerd Kosteneffectiviteitsresultaten gebaseerd op assumpties (Markov)
			paclitaxel		US\$21,661		

Alba et al. (2013)	Spanje	Borstkanker	Nab-paclitaxel	Cost per life-year gained	€11.088/patiënt	Directe medische kosten: Aankoopkosten, kosten van voor- en nabehandeling, toedieningskosten, opvolgingskosten, kosten palliatieve zorgen en kosten van neveneffecten	Indirecte kosten genegeerd Kosteneffectiviteitsresultaten gebaseerd op assumpties (Markov)
				Cost per QALY	€17.808/QALY		
			Conventionele paclitaxel monotherapie	Cost per life-year gained	€711 duurder		
				Cost per QALY	€711 duurder		
Lazzaro et al. (2013)	Italië	Borstkanker	Nab-paclitaxel	Cost per QALY	€18,092/QALY	Directe medische kosten: Aankoopkosten, kosten van voor- en nabehandeling, toedieningskosten, opvolgingskosten, kosten palliatieve zorgen en kosten van neveneffecten	Indirecte kosten genegeerd Kosteneffectiviteitsresultaten gebaseerd op assumpties (Markov)
					€18,841/QALY		
			Conventionele paclitaxel				

Hoofdstuk VII: Toekomst van nanotechnologie

De introductie van nieuwe technologieën met potentieel belangrijke toepassingen op de markt wordt vaak vertraagd door een aantal obstakels. Dit is bij nanogeneeskunde helaas niet anders. Men stelt zich vaak de belangrijke vraag of nanopartikels wel veilig zijn om toe te passen op mensen. Zo is het bijvoorbeeld vereist dat eender welke nanovector volledig vernietigbaar of biologisch afbreekbaar is voor deze succesvol kan toegepast worden in klinische toepassing (Panchapakesan B., 2005). In dit hoofdstuk worden de obstakels van nanogeneeskunde op een rijtje gezet aangezien deze het succes van nanotechnologie wel eens in de weg zouden kunnen staan. Ook is het niet onbelangrijk om even stil te staan hoe obstakels voor innovatie uit de weg geruimd kunnen worden.

Gebrek aan financiële middelen

De ontwikkeling van nieuwe technologieën wordt gekenmerkt door hoge onderzoeks- en ontwikkelingskosten (R&D). Dit zal niet anders zijn bij de ontwikkeling van nanogeneeskunde (Bosetti & Vereeck, 2011). Om deze financiële middelen te verkrijgen is de steun van grote farmaceutische bedrijven nodig (Bawa et al., 2008). Onderzoek naar nanogeneeskunde wordt echter voornamelijk gefinancierd door kleine en middelgrote bedrijven en spin-offs (Bosetti & Vereeck, 2011). Studies tonen aan dat deze bedrijven er vaak niet in slagen om nanogeneeskundige producten op de markt te brengen aangezien hun financiële middelen erg beperkt zijn. De steun van de grote "big-pharma" is dus cruciaal. Deze farmaceutische reuzen hebben vaak echter al een succesvol medicijn op de markt waardoor de nanotechnologie gezien zal worden als een bedreiging voor dit reeds bestaand medicijn. Hierdoor is er voor deze grote bedrijven geen commercieel motief en is het niet financieel aantrekkelijk om te investeren in nanotechnologie, ook al is deze effectiever (Wagner et al., 2006). Een belangrijke motivatie voor de grote bedrijven zou er in kunnen bestaan om aan te tonen dat nieuwe nanogeneeskundige producten een hoge effectiviteit aan een lage kost opleveren. Commercialisatie van een nieuwe technologie begint immers met het aantonen dat deze kosteneffectief is. Op deze manier is het duidelijk dat de kost per bijkomend gezondheidseffect het waard is om voor te betalen. Op die manier worden overheden, mutualiteiten en derde betalers overtuigd van de waarde van een nieuwe technologie. Indien dit aangetoond kan worden zal het gebrek aan financiële middelen verholpen worden en kan nanotechnologie uitgroeien tot zijn volledige potentieel dankzij de steun van de grote spelers op de farmaceutische markt.

Gebrek aan vertrouwen

Het algemeen publiek, "de mensen", blijft maar een zeer beperkte kennis hebben van het begrip nanotechnologie. Terwijl in 2004, zo een 85% van het publiek geen idee had wat nanotechnologie was, is dat percentage in 2010 gedaald naar zo een 34%. Mannen hadden meer kennis van het begrip nanotechnologie (46%) dan vrouwen (23%) (Bosetti & Vereeck, 2011). Zelfs mensen die al van nanotechnologie gehoord hebben, hebben maar een vaag idee wat dit nu eigenlijk is. Dit gebrek aan kennis kan angst doen opkomen bij het algemeen publiek. Hierdoor zou het succes van nanogeneeskunde beperkt kunnen worden. De oplossing zou er in kunnen bestaan om ervoor te

zorgen dat het publiek de technologie "leert kennen". Mensen moeten geïnformeerd worden over de potentiële voordelen maar ook de nadelen van deze technologie. Alleen zo leert men echt met nanogeneeskunde omgaan. Heel belangrijk is ook de communicatie met de medische wereld aangezien artsen nanogeneeskunde zullen moeten toepassen. Als artsen niet overtuigd zijn van de technologie zal deze nooit succesvol zijn. Investeren in juiste communicatie over nanogeneeskunde met de medische wereld is daarom absoluut noodzakelijk.

Nanotoxicologie

Momenteel is er een tekort aan informatie omtrent de toxicologie van nanogeneeskunde (Panchapakesan B., 2005). Vaak worden er halfgeleidende metalen gebruikt in nanotechnologie en deze hebben de eigenschap om toxisch te zijn (Sherman, 2005). De kleine grootte van de nanotechnologie zorgt voor een enorm potentieel voor zowel de medische sector als de industrie, maar tegelijk is deze kleine grootte een belangrijke factor die potentieel gevaarlijk is voor de menselijke gezondheid (Chan, 2006). Onderzoek toont aan dat ongevaarlijke materialen op macroschaal toxisch kunnen worden op nanoschaal. De algemene opinie is dat hoe kleiner de partikels worden, des te reactiever en toxisch zijn hun effecten. De intrinsieke eigenschappen van partikels worden benadrukt met de toename in oppervlakte per massa-eenheid (Nighswonger, 1999; Oberdörster et al., 2005a). Studies hebben aangetoond dat ultrafijne partikels, ongeacht hun chemische samenstelling, krachtige inductoren zijn van ontstekingen die leiden tot longbeschadigingen (Oberdörster, 2006).

Potentiële risico's geassocieerd met nanotechnologie worden erkend en er dient speciale aandacht gegeven te worden aan de unieke toxiciteit veroorzaakt door aanpassingen aan het oppervlakte van moleculen (Chan, 2006). Verhoogde endocytose, inclusief een potentieel voor ontstekingen die leiden tot longbeschadigingen, en pro-oxidante activiteit zijn grotendeels afhankelijk van oppervlaktechemie (bedekking) van nanopartikels en *in vivo* aanpassingen (Oberdörster et al., 2005a).

Belangrijk is dat nanopartikels enkel verder ontwikkeld worden indien de risico's voor de populatie niet te groot zijn. Als de verwachte neveneffecten groter zijn dan de verwachte voordelen dan moet dit nanopartikel niet verder ontwikkeld worden. De risico's van nanopartikels zouden door een multidisciplinair team van experts, zoals fysici, chemici, artsen, enzovoort vastgesteld moeten worden. Dit zou ook exact op dezelfde manier voor elk nanopartikel moeten gebeuren zodat er sprake is van een standaard "controle-protocol" (Bosetti & Vereeck, 2011).

Ontoereikende regulering

Nanopartikels zijn samengesteld uit verschillende materialen, hebben unieke oppervlakte-eigenschappen en vertonen een verhoogde reactiviteit. Deze eigenschappen bieden veel potentiële voordelen maar mogelijk creëren ze ook gevaren (Chan, 2006). Tot op heden is de regelgeving voor nanomaterialen identiek als voor materialen op macroschaal. Er bestaat dus geen specifieke regelgeving voor nanomaterialen (Bosetti & Vereeck, 2011). Echter, door de ongeziene complexiteit van de nanopartikels is het moeilijk om de bestaande regulering omtrent materialen op macroschaal toe te passen (buxton et al., 2003). Door deze ineffectieve regulering duurt het

lang voor nanogeneesmiddelen goedgekeurd kunnen worden. Dit verhindert ook farmaceutische bedrijven om de definitieve stap te zetten naar de investering in nanogeneeskunde. Er is dus een dringende behoefte aan een nieuwe regelgeving voor nanomaterialen. Elk nanomateriaal zou dus een duidelijk gestandaardiseerd proces moeten doorlopen. Het is belangrijk dat deze regulering duidelijker en uitgebreider wordt in de toekomst zodat dit proces sneller en efficiënter afgehandeld kan worden zodat er minder kostbare tijd verloren gaat.

Ineffectief patenteren

In de farmaceutische sector is het patenteren van geneesmiddelen zeer belangrijk. Door de hoge R&D kosten is het zeer belangrijk om het ontwikkelde geneesmiddel optimaal te commercialiseren gedurende de periode dat het patent van toepassing is. Door de lange ontwikkelingsperiode van nanogeneeskunde is er het risico dat patenten reeds verlopen kort na de commercialisatie van het geneesmiddel (Malanowski et al., 2007). Bijgevolg is de tijdspanne waarin de economische winsten gemaakt moeten worden klein bij deze nanogeneesmiddelen. Een ander probleem dat vaak voorkomt is het probleem van "overlappende patenten". Er kunnen verschillende oorzaken gevonden worden voor dit probleem. Eerst en vooral ligt het probleem bij het gebruik van een te nauwe definitie. Volgens de *National Nanotechnology Initiative* (NNI) wordt nanotechnologie gedefinieerd als:

"Nanotechnology is science, engineering, and technology conducted at the nanoscale, which is about 1 to 100 nanometers".¹²

In werkelijkheid is nanotechnologie vaak ook groter dan 100 nanometer waardoor deze definitie duidelijk verwarring scheidt. Verder is de nomenclatuur van nanotechnologie niet goed gedefinieerd. Gelijke termen worden vaak gebruikt om verschillende technologieën te definiëren, terwijl verschillende termen gebruikt worden om dezelfde nanopartikels te beschrijven. Bijvoorbeeld nanofibers, fibrils en nanotubes worden allen gebruikt om nanotubes te definiëren. Alhoewel het misschien te vroeg is om te denken aan een gestandaardiseerde nano-nomenclatuur, zal daar in de toekomst zeker nood aan zijn. Verder is een beter definitie van nanotechnologie noodzakelijk om verdere verwarring te voorkomen (Bosetti & Vereeck, 2012).

Conclusie

Naast de ontwikkeling van nanopartikels met specifieke eigenschappen is het even belangrijk om te onderzoeken wat de toxicologische eigenschappen zijn van deze nanopartikels. In het artikel "*Advantages and risks of nanotechnologies in cancer patients and occupationally exposed workers*" stellen Lamberti et al. (2014) dat er ondanks het enorme potentieel dat nanotechnologie vertoont, er weinig onderzoek gedaan is naar de reactie van het menselijke lichaam van blootstelling aan nanopartikels in zowel patiënten als werknemers. Momenteel bestaan er weinig studies hieromtrent. Deze studies zijn echter belangrijk voor regulering van de ontwikkelde technologieën zodat er ook een toekomst bestaat voor deze toepassingen.

¹² <http://www.nano.gov/nanotech-101/what/definition>

Hoofdstuk VIII: Kosteneffectiviteitsanalyse en beleidsbeslissingen

Inleiding

In het artikel "*assessing the need of quality-adjusted cost-effectiveness analyses (CEA) of nanotechnological cancer therapies*" van Bosetti, Marneffe en Vereeck (2013) wordt duidelijk aangegeven dat de huidige studies een aantal methodologische tekortkomingen hebben. Verder wordt er ook een duidelijk overzicht gegeven van alle directe en indirecte kosten die opgenomen dienen te worden in een kosteneffectiviteitsanalyse. Deze opsomming van kosten houdt rekening met de tekortkomingen in de huidige onderzoeken zodat er geen belangrijke kosten vergeten worden en het resultaat dus niet vertekend zal zijn. Voor de kostendata verzameld kan worden is het belangrijk om alle relevante kosten op te sommen en te definiëren aangezien deze kostentaxonomie noodzakelijk is om een complete analyse te verkrijgen. Het verdere verloop van dit hoofdstuk is volledig gebaseerd op het artikel van Bosetti, Marneffe en Vereeck (2013) alsook op het doctoraat van Dr. Bosetti (2012).

Identificeren van de relevante kosten

Directe kosten

Het voorkomen van kwaadaardige ziekten is een belangrijk aandachtspunt geworden in de gezondheidszorg. Zoals in het praktijkprobleem reeds aangehaald werd, zijn de alsmaar stijgende kosten voor medische zorg een groot probleem voor onze maatschappij. Directe kosten geassocieerd met kanker en de behandeling van kanker zijn medicijn-, toedienings- en monitoringskosten. Ook de kosten verbonden aan de nazorg worden geclassificeerd als directe kosten. Directe kosten van gezondheidszorg vertegenwoordigen de waarde van grondstoffen gebruikt voor de diagnose en behandeling van ziektes en de hierbij voorkomende neveneffecten. Indien nodig, dienen ook de bijkomende kosten voor training en opleiding van artsen om een nieuwe techniek onder de knie te krijgen, mee opgenomen te worden in de analyse (Bosetti, Marneffe, & Vereeck, 2013). De directe kosten worden hieronder in detail beschreven.

Medicijnkosten

De kosten voor medicijnen nemen een groot deel van de totale kosten van voor kankerbestrijding voor hun rekening. De alsmaar stijgende kosten voor medische zorg zijn een groot probleem voor onze maatschappij aangezien de beschikbare middelen schaars zijn. Vaak zijn nieuwe medicijnen en therapieën kostelijk en leiden dus tot een stijging in de algemene uitgaven voor gezondheidszorg. Deze kostenstijging kan echter gerechtvaardigd worden door een toename in de doeltreffendheid, een verminderde toxiciteit en betere levenskwaliteit van de patiënt.

Er zijn twee mogelijkheden om de kosten van medicijnen toe te wijzen. Enerzijds kunnen deze medicijnkosten enkel de kost van de therapeuten in rekening brengen en anderzijds kan er ook reeds rekening gehouden worden met kosten gerelateerd aan de toediening ervan. Voor de correctheid en volledigheid van de analyse is het belangrijk om te weten welke van de twee kostendefinities gebruikt is. Indien de toedieningskost reeds verwerkt is in de medicijnkost is er

rekening gehouden met personeelskosten en kosten van materiaal, apparaten en uitrusting zoals naalden, etc. Ook is er rekening gehouden met de kosten van een gemeenschappelijke kamer waar alle kankerpatiënten deze medicijnen toegediend krijgen. Indien deze tweede en ruimere definitie van medicijnkosten gebruikt wordt, dan dienen deze administratieve kosten in mindering gebracht te worden bij de totale toedieningskosten. Het is interessant om de medicijnkosten apart van andere directe kosten te beschouwen aangezien deze sterk kunnen verschillen tussen conventionele methodes en methodes op basis van nanotechnologie.

Voor de berekening van de medicijnkosten zijn drie parameters zeer belangrijk: de aankoopkost, de vereiste dosis per behandeling en het aantal keren per cyclus dat therapie wordt toegediend. Het voordeel van therapie op basis van nanotechnologie is dat deze minder toedieningen nodig heeft dan de conventionele technieken. Volgende formules geven de gebruikte kostenberekeningen per patiënt weer.

- Medicijnkosten voor kankermedicijnen per cyclus per patiënt = aankoopkost per dosis * aantal dosissen * frequentie
- Totale kost voor kankermedicijnen per patiënt = kost per cyclus * aantal cycli = exacte cumulatieve dosis * aankoopkost per dosis

Ook is het belangrijk om de kosten van ontstekingsremmende geneesmiddelen in rekening te brengen aangezien deze toegediend worden in combinatie met kankertherapeuten. Dit wordt gedaan als voorzorgsmaatregel om mogelijke toekomstige ontstekingen te voorkomen.

- Kost per voorbehandeling per cyclus per patiënt = aankoopkost per dosis * aantal dosissen * frequentie
- Totale kost van voorbehandeling per patiënt = kost per cyclus * aantal cycli

Vaak treden er neveneffecten op bij de behandeling van kanker. Deze neveneffecten worden behandeld met verschillende medicijnen afhankelijk van de aard en de ernst van het neveneffect. Voor deze reden dienen de medicijnkosten apart berekend te worden voor elk neveneffect en elk geneesmiddel. We verkrijgen de kost per patiënt door de medicijnkosten op te tellen van alle neveneffecten die optreden in een bepaalde cyclus.

- Medicijnkost voor de behandeling van neveneffecten per patiënt per cyclus = $\sum_{\text{geneesmiddel}}^{(1...x)} \sum_{\text{neveneffect}}^{(1...y)}$ [aankoopkosten per dosis * aantal dosissen * frequentie]

Toedieningskosten

Toedieningskosten zijn alle kosten die verbonden zijn aan de toediening van de medicijnen en de therapie. Hierin zitten de kosten van (al dan niet opgenomen) patiënten in voor zowel de behandeling van kanker als de behandeling van neveneffecten die hierbij komen kijken. Ziekenhuiskosten vertegenwoordigen een groot deel van de totale uitgaven die gerelateerd zijn bij de behandeling van kanker. De kwaliteit en de kosten van gezondheidszorg varieert per ziekenhuis en is afhankelijk van de voorwaarden. Om dubbele opname en overschatting van de kosten te voorkomen moeten de componenten die opgenomen worden in de dagelijkse ziekenhuiskost in elke

analyse opnieuw gedefinieerd worden. Medicijnkosten dienen telkens afgetrokken te worden van totale ziekenhuiskosten aangezien deze kosten reeds inbegrepen zijn in de medicijnkosten.

- Kost van ziekenhuisverblijf per cyclus voor kankertherapie per patiënt = [(kost per opnamedag – medicijnkost) * aantal ziekenhuisdagen]
- Totale kost van ziekenhuisverblijf voor kankertherapie per patiënt = (kost per cyclus * aantal cycli)
- Kost van ziekenhuisverblijf per cyclus voor de behandeling van een specifiek neveneffect per patiënt = $\sum_{\text{geneesmiddel}}^{(1...x)} \sum_{\text{neveneffect}}^{(1...y)} [(kost per opnamedag – medicijngerelateerde kost) * aantal ziekenhuisdagen]$
- Kost van poliklinisch patiëntbezoek per cyclus voor de behandeling van een specifiek neveneffect per patiënt = $\sum_{\text{geneesmiddel}}^{(1...x)} \sum_{\text{neveneffect}}^{(1...y)} [(kost per poliklinische patiënt – medicijngerelateerde kost) * aantal poliklinische patiëntdagen]$
- Kost voor een poliklinische patiëntbezoek per cyclus voor kankerbehandeling per patiënt = [(kost per dag van poliklinische patiënt – medicijnkosten) * aantal poliklinische patiëntdagen]
- Totale kost voor poliklinische patiëntbezoeken voor kankerbehandeling = (kost per cyclus * aantal cycli)

Zowel de hospitalisatiekost als de kost voor poliklinische patiëntbezoeken bestaan uit een kost voor het gebruik van de faciliteiten gedurende de dagopname. Beide soorten patiënten maken gebruik van een gemeenschappelijke kamer waar alle kankerpatiënten hun medicijnen krijgen toegediend. Verder zijn ook de personeels-, materiaal-, apparatuurs-, uitrustings- en medicijnkosten (uitgezonderd de medicijnkosten gerelateerd aan kankermedicijnen) gemeenschappelijk voor beide groepen patiënten. Ook de kosten voor de huur van een kamer (inclusief een honorarium voor het schoonmaken van de kamer) en de kosten voor eten en drank worden aangerekend. Het verschil tussen de kost van een opgenomen patiënt in vergelijking met een poliklinische patiënt zit grotendeels in de medicijnkosten en invasieve procedures.

Verwachte medicijntoedieningskosten

Sommige medicijnen kunnen enkel toegediend worden door een verpleegkundige of arts terwijl er andere medicijnen zijn die ook thuis toegediend kunnen worden. Hierdoor heeft de patiënt een grotere vrijheid om al dan niet minder tijd door te brengen in het ziekenhuis. Verpleegkundigen zijn opgeleid om moeilijke procedures uit te voeren zoals het intraveneus toedienen van vloeistoffen. De kosten verbonden aan deze personen is het gemiddeld uurloon van een private verpleegkundige. Sommige injecties kunnen echter ook toegediend worden door verwanten waardoor de aanwezigheid van een gespecialiseerd persoon overbodig is. Voor deze reden zijn de kosten van een verpleegkundige een verwachte kost verbonden aan de toediening van kankermedicijnen.

- Verwachte toedieningskost van medicijnen voor de behandeling van kanker per patiënt = (gemiddeld uurloon per verpleegkundige * tijd vereist voor medicijntoediening) * verwacht aantal patiënten die nood hebben aan persoonlijke verpleging
- Verwachte medicijntoedieningskosten voor een specifiek neveneffect = $\sum^{(1...x)}_{\text{neveneffect}}$ [(gemiddeld uurloon per verpleegkundige * tijd vereist voor medicijntoediening) * verwacht aantal patiënten die nood hebben aan persoonlijke verpleging voor dat specifiek neveneffect]

Monitoringskosten

Monitoringskosten zijn alle kosten die gerelateerd zijn aan de diagnose en opvolging van de ziekte. Er zijn verschillende manieren beschikbaar om de ziekte vast te stellen. De keuze van welke methode gebruikt zal worden is afhankelijk van het type kanker dat men verwacht vast te stellen. Alle kosten gerelateerd aan deze verschillende diagnosemethodes in verschillende fases van kanker worden ingedeeld bij de monitoringskosten. De monitoringskosten worden logischerwijs berekend als de kost van een specifieke test vermenigvuldigd met het aantal testen die nodig zijn. Aangezien er zoveel verschillende methodes met verschillende kosten zijn dienen de monitoringskosten voor elke test apart berekend te worden. Monitoringskosten bestaan uit personeels-, materiaal-, apparatuur- en uitrustingskosten. De kost per patiënt wordt verkregen door alle monitoringskosten van deze patiënt op te sommen. Volgende formules geven weer hoe dit berekend wordt voor zowel kankerbehandeling als neveneffecten van deze behandeling.

- Kosten van diagnosemethodes voor kanker per patiënt = $\sum^{(1...x)}_{\text{methode}}$ (kost per specifieke diagnosemethode * aantal diagnoses)
- Kosten van opvolgingsmethodes voor kanker per patiënt = $\sum^{(1...x)}_{\text{methode}}$ (kost per specifieke opvolgingsmethode * aantal opvolgingen)
- Kosten voor diagnosemethode voor een specifiek neveneffect per patiënt = $\sum^{(1...x)}_{\text{methode}}$ $\sum^{(1...y)}_{\text{neveneffect}}$ (kost van een specifieke diagnosemethode * aantal diagnoses)
- Kosten van opvolgingsmethode voor een specifiek neveneffect per patiënt = $\sum^{(1...x)}_{\text{methode}}$ $\sum^{(1...y)}_{\text{neveneffect}}$ (kost van een specifieke opvolgingsmethode * aantal opvolgingen)

Soms zijn bijkomende thuisbezoeken of medische bezoeken nodig en de kosten die hierbij komen kijken worden geschat door de gemiddelde kost per bezoek te vermenigvuldigen met het gemiddeld aantal bezoeken vereist. In deze gemiddelde kost per bezoek zit zowel het honorarium van de arts, materiaalkosten, apparatuurskosten als uitrustingskosten. Indien het gaat om een thuisbezoek dient ook rekening gehouden te worden met een verplaatsingsvergoeding. Het is zeer moeilijk om het exact aantal bijkomende thuisbezoeken en medische bezoeken te weten. Bijgevolg zijn de kosten gebaseerd op het verwacht aantal patiënten die nood hebben aan deze bijkomende bezoeken. Voor het geval van neveneffecten worden bijkomende bezoeken geschat voor elk neveneffect apart. De totale kost per patiënt is opnieuw een som van alle kosten van alle bijkomende bezoeken voor deze patiënt.

- Verwachte kosten voor medische bezoeken voor kanker = [(gemiddelde kost per medisch bezoek * gemiddeld aantal medische bezoeken) * verwacht aantal patiënten die nood hebben aan bijkomende medische bezoeken]
- Verwachte kosten voor thuisbezoeken voor kanker = [(gemiddelde kost per thuisbezoek * gemiddeld aantal thuisbezoeken) * verwacht aantal patiënten die nood hebben aan bijkomende thuisbezoeken]
- Verwachte kosten voor medische bezoeken voor een specifiek neveneffect = $\sum^{(1...x)}_{\text{neveneffect}}$ [(gemiddelde kost per medisch bezoek * gemiddeld aantal medische bezoeken) * verwacht percentage van patiënten die nood hebben aan bijkomende medische bezoeken]
- Verwachte kosten voor thuisbezoeken voor een specifiek neveneffect = $\sum^{(1...x)}_{\text{neveneffect}}$ [(gemiddelde kost per thuisbezoek * gemiddeld aantal thuisbezoeken) * verwacht percentage van patiënten die nood hebben aan bijkomende thuisbezoeken]

Verwachte kost van nazorg

De kosten die de nazorg van kankerbehandeling met zich meebrengen zijn substantieel en het is bijgevolg belangrijk om deze kosten op te nemen in de kosteneffectiviteitsanalyse om een correcte analyse te verkrijgen. Deze nazorgkosten worden gemaakt indien de patiënt het ziekenhuis reeds verlaten heeft, maar nog nood heeft aan bijkomende assistentie. De kosten gerelateerd aan het herstel, palliatieve zorgen, bijkomende behandelingen, pruiken en psychologische bijstand worden geklasseerd onder de noemer van nazorgkosten.

- Verwachte kosten van herstel van kanker = $\sum^{(1...x)}_{\text{type van herstel}}$ [(gemiddelde kost van een herstelsessie * gemiddeld aantal herstelsessies vereist) * verwacht percentage patiënten die nood hebben aan herstel na ziekte]
- Verwachte totale kost van herstel van een specifiek neveneffect = $\sum^{(1...x)}_{\text{type van herstel}}$ $\sum^{(1...y)}_{\text{neveneffect}}$ [(gemiddelde kost van een herstelsessie * gemiddeld aantal herstelsessies vereist) * verwacht percentage patiënten die nood hebben aan herstel na een specifiek neveneffect]

- Verwachte kosten voor psychologische bijstand voor kanker = $\sum^{(1...x)}_{\text{type van bijstand}}$ [(gemiddelde kost van een psychologische sessie * gemiddeld aantal sessies) * verwacht percentage patiënten die nood hebben aan psychologische bijstand]
- Verwachte kost voor psychologische bijstand voor een specifiek neveneffect = $\sum^{(1...x)}_{\text{type van bijstand}}$ $\sum^{(1...y)}_{\text{neveneffect}}$ [(gemiddelde kost van een psychologische sessie * gemiddeld aantal sessies) * verwacht percentage patiënten die nood hebben aan psychologische bijstand]

- Verwachte kosten voor bijkomende behandelingen voor kanker = $\sum_{type}^{(1...x)}$ van behandeling [(kost per behandeling * gemiddeld aantal behandelingen vereist) * verwacht percentage patiënten die nood hebben aan een specifieke bijkomende behandeling]
- Verwachte kost voor bijkomende behandelingen voor een specifiek neveneffect = $\sum_{type}^{(1...x)}$ van behandeling $\sum_{neveneffect}^{(1...x)}$ [(kost per behandeling * gemiddeld aantal behandelingen vereist) * verwacht percentage patiënten die nood hebben aan een specifieke bijkomende behandeling]

- Verwachte kost geassocieerd aan het gebruik van pruiken in het geval van alopecia = gemiddelde kost van een pruik * verwacht percentage van patiënten met plaatselijke kaalheid die nood hebben aan een pruik

- Verwachte kost voor palliatieve zorg voor kanker = $\sum_{type}^{(thuis, ziekenhuis)}$ van palliatieve zorg [(gemiddelde dagelijkse kost voor palliatieve zorg * gemiddeld aantal dagen doorgebracht in de palliatieve zorgkliniek) * verwacht percentage van patiënten die nood hebben aan palliatieve zorg door kanker]
- Verwachte kost voor palliatieve zorg voor een specifiek neveneffect = $\sum_{type}^{(thuis, ziekenhuis)}$ van palliatieve zorg $\sum_{neveneffect}^{(1...x)}$ [(gemiddelde dagelijkse kost voor palliatieve zorg * gemiddeld aantal dagen doorgebracht in de palliatieve zorgkliniek) * verwacht percentage van patiënten die nood hebben aan palliatieve zorg door een specifiek neveneffect]

Bijkomende kosten voor training en opleiding van de arts

Deze kosten dienen te worden beschouwd wanneer artsen en verplegend personeel een totaal nieuwe medische technologie moeten 'leren' gebruiken. Een nieuwe medische technologie kan immers andere toedieningsmethodes of opvolgingsmethodes vereisen. Indien het geval, moeten deze opleidingskosten mee in beschouwing genomen worden in de kostenanalyse.

Indirecte kosten

Indirecte kosten zijn kosten die we niet rechtstreeks kunnen koppelen aan een bepaalde behandeling. Het is wel belangrijk om deze kosten op te nemen in de kosteneffectiviteitsanalyse om correcte resultaten te verkrijgen. In huidige studies die chemotherapie vergelijken met nanogeneeskunde worden deze indirecte kosten niet in rekening gebracht waardoor er een vertekend beeld gecreëerd wordt. Deze indirecte kosten vloeien voort uit het verlies van tijd en productiviteit van de patiënt, familie, vrienden en anderen in tewerkstelling, vrijwilligersactiviteiten, ontspanning en huishoudelijke activiteiten.

We dienen een onderscheid te maken tussen tastbare en ontastbare indirecte kosten. Tastbare indirecte kosten zijn de verloren productie van patiënt en verwanten, verwachte kosten geassocieerd met verzorgers tijdens de ziekte, transportkosten voor patiënten, kosten van bezoeken van verwanten en vrienden, en uiteindelijk de administratiekosten van de verzekering.

Ook de gedeerde intresten op begrafenis­kosten door een vroegtijdige dood kunnen indirect toegewezen worden aan een bepaalde behandeling. Ontastbare indirecte kosten of niet-financiële kosten zijn de emotionele kosten van pijn, lijden en het verlies aan levenskwaliteit.

Productieverlies van patiënten

De belangrijkste tastbare indirecte kost is het verlies van productie. Enerzijds wordt het verlies aan economische productie als gevolg van afwezigheid op het werk of morbiditeitskosten omvat en anderzijds de kosten geassocieerd met een vroegtijdige dood.

De grootte van de verliezen aan economische productiviteit zijn afhankelijk van: de gemiddelde leeftijd van de patiënt, de grootte van verloren inkomsten en de graad van onbekwaamheid. De kost van verloren productie is gebaseerd op de loonkost van een voltijdse werknemer en kan berekend worden aan de hand van onderstaande berekening.

- Verloren productie = gemiddelde loonkost * gemiddelde aantal uren/dagen/jaren dat de individu niet kan bijdragen aan productie

In het geval van een vroegtijdige dood of een permanente handicap dient de verloren productie verdisconteerd te worden voor de toekomstige jaren. Er dient rekening gehouden te worden met de pensioenleeftijd die verschilt tussen landen. Indien een patiënt vroeger dan de wettelijke pensioenleeftijd niet meer in staat is om bij te dragen aan productie, dan is de periode tussen de pensioenleeftijd en het moment van stoppen met werken de verloren productie.

Transportkosten van patiënt naar ziekenhuis en terug naar huis

Voor de behandeling te ondergaan, dienen de patiënten zich te verplaatsen van en naar het ziekenhuis. Deze transportkosten beperken zich niet enkel tot het brandstofverbruik, maar dienen ook het onderhoud van het voertuig in rekening te brengen.

Transportkosten kunnen opgedeeld worden in twee categorieën: operationele kosten en eigenaarskosten. Operationele kosten zijn variabele kosten en kunnen fluctueren afhankelijk van waar de patiënt woont, hun rijgedrag (of rijstijl), hoeveel ze rijden en hoeveel er besteed wordt aan onderhoud en herstellingen. Eigenaarskosten daarentegen zijn vaste kosten zoals verzekering, registratie, belastingen en afschrijvingen. Transportkosten zijn berekend aan de hand van een "all-inclusive" kost per kilometer die statutair is vastgesteld in België. De transportkosten worden enkel geschat voor de patiënten zelf. Deze patiënten maken transportkosten wanneer ze naar het ziekenhuis gaan voor de toediening van therapeuten tijdens de behandelingsperiode, voor opvolgingsonderzoeken, voor de behandeling van neveneffecten en voor de nazorg van de behandeling.

- Kosten voor wagengebruik voor kanker = gemiddelde kost per kilometer * gemiddeld aantal kilometers
- Kosten voor wagengebruik voor de behandeling van een specifiek neveneffect = $\sum^{(1...x)}_{\text{neveneffect}} [\text{gemiddelde kost per kilometer} * \text{gemiddeld aantal kilometers}]$

Bezoekkosten ziekenhuis (verwanten en vrienden)

Verwanten en vrienden van kankerpatiënten maken kosten om deze persoon te bezoeken. In deze kosten zitten zowel hun transportkosten als de kosten van cadeaus voor de patiënt verwerkt. Deze kosten worden enkel opgelopen tijdens de periode dat de patiënt in het ziekenhuis verblijft. Logischerwijs zijn deze kosten dus afhankelijk van het gemiddeld aantal dagen in het ziekenhuis, het aantal keer per dag dat de patiënt bezocht wordt en het bedrag per bezoek. In dit bedrag per bezoek is het belangrijk rekening te houden met zowel de transportkost, de kosten van parking en de kost van een geschenk voor de patiënt. Deze bezoekkosten worden voor elk neveneffect apart berekend.

- Bezoekkosten dankzij de behandeling van kanker per patiënt = aantal dagen in het ziekenhuis * aantal keer dat de patiënt gemiddeld bezocht wordt per dag * bedrag per bezoek
- Bezoekkosten dankzij een specifiek neveneffect per patiënt = $\sum_{\text{neveneffect}}^{(1...x)}$ [aantal dagen in het ziekenhuis * aantal keer dat de patiënt gemiddeld bezocht wordt per dag * bedrag per bezoek]

Gederfde intresten van versnelde begrafeniskosten

In het geval dat de patiënt sterft aan de gevolgen van kanker dienen we de gederfde intresten op de begrafeniskosten ook in rekening te brengen. Deze gederfde intresten worden berekend op basis van de intresten die de patiënt niet verkrijgt doordat de begrafeniskosten vroeger moeten betaald worden dan wanneer de patiënt de gemiddelde levensverwachting had gehaald. Deze kost is dus gebaseerd op het verschil tussen de normale levensverwachting en de leeftijd van vroegtijdige sterfte.

Om deze gederfde intresten te berekenen dienen we drie parameters te weten: de gemiddelde leeftijd van patiënten, het totaal aantal verloren jaren en de gemiddelde begrafeniskost. Ook de intrestvoet op een risicovrije belegging en de verdisconteringsvoet dient geweten te zijn om de totale kost te berekenen.

- Gederfde intresten op begrafeniskosten door kanker voor een vroegtijdige dood van n Jaren = $[(\text{begrafeniskost} * \text{intrestvoet})^1 / (1 + \text{discontovoet})^0] + \dots + [(\text{begrafeniskost} * \text{intrestvoet})^n / (1 + \text{discontovoet})^{n-1}]$
- Gederfde intresten op begrafeniskosten door een specifiek neveneffect per patiënt = $\sum_{\text{neveneffect}}^{(1...x)} [[(\text{begrafeniskost} * \text{intrestvoet})^1 / (1 + \text{discontovoet})^0] + \dots + [(\text{begrafeniskost} * \text{intrestvoet})^n / (1 + \text{discontovoet})^{n-1}]]$

Administratieve kosten van ziektekostenverzekering

De administratieve kosten van de verzekering van de patiënt dienen ook in rekening gebracht te worden. Deze kosten zijn verschillend van land tot land en van verzekering tot verzekering. In België zijn er verschillende verzekeringsmaatschappijen die deze verzekeringen aanbieden, maar ze zijn allemaal streng gecontroleerd door de overheid. In geval van behandeling worden de kosten gedekt door de verzekering van elke patiënt zelf. De kosten worden dan geschat door de totale

administratieve kosten van verzekeringsmaatschappijen te delen door het aantal patiënten dat nood heeft aan de behandeling van kanker. De administratieve kosten dienen ook voor elk neveneffect apart berekend te worden.

- Administratieve kosten voor kankerbehandeling = (percentage van patiënten met particuliere verzekering + percentage van patiënten met publieke verzekering) / aantal patiënten
- Administratieve kosten voor de behandeling van neveneffecten = $\sum_{\text{neveneffect}}^{(1...x)}$ [(percentage van patiënten met particuliere verzekering + percentage van patiënten met publieke verzekering) / aantal patiënten die een neveneffect ervaren]

Niet-financiële kosten

Patiënten met kanker lopen ook kosten op die moeilijk uit te drukken zijn in monetaire termen. Deze kosten zijn zeer moeilijk om te meten, maar belangrijk om rekening mee te houden in de analyse aangezien de patiënten een grote emotionele kost oplopen. In deze niet-financiële kosten zijn de kosten van het lijden van pijn en het verlies van levenskwaliteit verwerkt. Pijn is onvermijdelijk bij de behandeling van kanker. Volgens het *Cancer information Network* ervaart tussen de 30% en 50% van de kankerpatiënten pijn en ervaart 70% zelfs ernstige pijn tijdens de duur van de behandeling. Aangezien deze niet-financiële kosten de gezondheid en welzijn beïnvloeden zijn ze opgenomen in het concept van de *Quality adjusted life estimates* van kankerpatiënten. Op basis van deze benaderingen wordt vervolgens de *quality adjusted survival* berekend die zowel morbiditeit als mortaliteit uitdrukt.

Hoofdstuk IX : Kosten en de kosteneffectiviteitsanalyse van conventionele versus nanotechnologie-gebaseerde kankertherapieën. Een gevalstudie van Pegylated Liposomal Doxorubicine versus Gemcitabine voor de behandeling van recidiverende of progressieve ovariële kanker

Inleiding

De economische haalbaarheid van de toepassing van nanotechnologie voor de toediening van kankertherapeuten dient geëvalueerd te worden aan de hand van een kosteneffectiviteitsanalyse. Deze analyse laat het toe om twee of meer geneeskundige alternatieven met elkaar te vergelijken en toont aan of de kost per additioneel gezondheidseffect de meerprijs waard is. Deze kennis ondersteunt de beslissingen die genomen worden door de beslissers van gezondheidszorg en maximaliseert gezondheidseffecten tegen de laagste kost (Bosetti, 2012 (PhD)).

Kosteneffectiviteitsanalyse wordt als volgt gedefinieerd: *“Een analyse waarin zowel de kosten als de effecten van twee of meer medische technologieën met elkaar worden vergeleken. Aan de kostenkant worden niet alleen de kosten van het programma maar ook de eventuele besparingen die het programma genereert meegenomen. Aan de effectenkant wordt gekeken naar gezondheidseffecten, die bij voorkeur worden uitgedrukt in finale effectmaten als kwaliteit-van-leven of 'voor-kwaliteit-gecorrigeerde-overleving (QALY).”¹³*

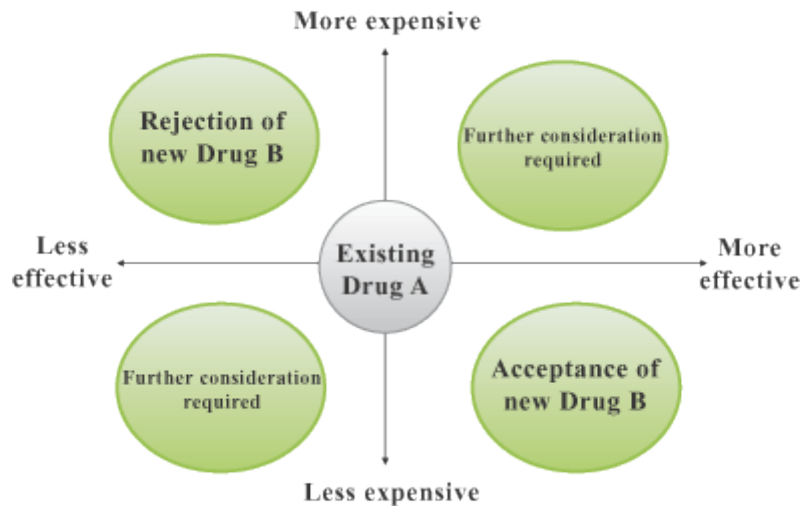
In een kosteneffectiviteitsanalyse zijn er vier mogelijke uitkomsten die weergegeven worden in de vier kwadranten van Figuur 3. De algemene regel die gevolgd wordt bij een kosteneffectiviteitsanalyse, is dat het nieuwe alternatief altijd effectiever dient te zijn. Indien de effectiviteit dus lager is zal deze optie ook meteen verworpen worden en niet verder in aanmerking komen voor ontwikkeling of gebruik (Pearson & Bach, 2010). Dit is het geval voor de toepassingen die geklasseerd worden in kwadrant II en III. Er is echter een andere gedachtegang die de toepassingen die minder effectief zijn en een lagere kostprijs hebben ook als een mogelijkheid beschouwen. In de praktijk primeert echter de verhoogde effectiviteit waardoor deze opties meestal verworpen worden. Indien een toepassing geplaatst kan worden in kwadrant IV is er geen twijfel mogelijk en zal de toepassing superieur zijn ten opzichte van zijn alternatief aangezien er sprake is van zowel een hogere effectiviteit als een lagere kost. Zoals duidelijk is in Figuur 3 zijn de toepassingen die geplaatst worden in kwadrant I wel effectiever, maar zijn de kosten hoger. De vraag die hier gesteld moet worden, is of deze verhoging in effectiviteit de extra kost waard is. Deze analyse kan gedaan worden aan de hand van de ICER.

De ICER of de incrementele kosten-effectiviteitsratio wordt gedefinieerd als het verschil in kosten van twee verschillende interventies in verhouding tot het verschil in effect van dezelfde twee

¹³ <http://www.vilans.nl/docs/diseasemanagement/pdf/ApostolosTsiachristas%20Rekenmodel.pdf>

interventies. Wanneer de ICER bijvoorbeeld €1000 per gezondheidseffect bedraagt, dan wil dat zeggen dat het €1000 extra kost om één gezondheidseffect extra te behalen bij de ene behandeling ten opzichte van de andere behandeling.

Figuur 3: Kwadranten kosteneffectiviteitsanalyse¹⁴



Methodie

Het model dat gebruikt zal worden voor de kosteneffectiviteitsanalyse op de Vlaamse markt uit te voeren, is het model opgesteld en ontwikkeld door mijn promotor, Dr. Bosetti. Dit model maakt het mogelijk om de kosteneffectiviteit van verschillende kankerbehandelingen met elkaar te vergelijken. In deze kosteneffectiviteitsstudie zal er een vergelijking gemaakt worden tussen de tweedelijsbehandeling van ovariële kanker met PLD (*Pegylated Liposomal Doxorubicin*) of GEM (*Gemcitabine*). Met tweedelijsbehandeling wordt bedoeld de behandeling van patiënten die hervallen en voor een tweede keer behandeld moeten worden voor ovarium kanker.

Resultaten van het model bevatten kwaliteit-gecorrigeerde overleving (*quality-adjusted survival*) en de totale kost van kankerbehandeling. De prestatie van de behandelingen wordt gemeten aan de hand van de kosteneffectiviteitsratio. Dit is de verhouding van de totale kost van kanker tot het klinische voordeel ervan (*quality adjusted survival*). In het model worden zowel directe als indirecte kosten opgenomen zodat de analyse niet de tekortkomingen van eerdere onderzoeken vertoont.

Het intrestpercentage dat gebruikt zal worden, bedraagt 2,1% aangezien dit de intrest is die men verkrijgt op lineaire obligaties met een looptijd van 10 jaar.¹⁵ Met het aspect van de tijdspreferentie van geld zal rekening gehouden worden door toekomstige cash flows jaarlijks te verdisconteren met 3%.

¹⁴ http://www.crecon.co.jp/pharmaco_english/pharmaco/page5.html

¹⁵ <http://www.nbb.be/belgostat/DataAccesLinker?Lang=N&Dom=2&Table=110>

Patiëntenpopulatie

De patiëntenpopulatie bestaat uit 153 proefpersonen waarvan er respectievelijk 76 en 77 PLD en GEM toegediend hebben gekregen voor de tweedelijnsbehandeling van ovariële kanker. Zoals eerder aangehaald, worden deze patiënten reeds voor de tweede keer behandeld voor ovarium kanker. Van deze 153 patiënten weigerden er 6 de behandeling met GEM en 4 de behandeling met PLD. Hierdoor blijven er 71 patiënten over die behandeld werden met GEM en 72 die behandeld werden met PLD. Patiënten die meededen aan de studie waren minstens 18 jaar oud en hadden allemaal een terugkeer van ovariële kanker of een faling van de eerste behandeling met eerstelijns paclitaxel/platinum chemotherapie. De patiënten werden ook getest op indicatoren van neveneffecten zodat ook de kosten verbonden aan deze neveneffecten opgenomen kunnen worden in de analyse. De neveneffecten waarop getest werd, waren: leukopenia, neutropenia, anemie, trombocytopenia, hand-voet syndroom, neurologische toxiciteit, hepatische toxiciteit, vermoeidheid, anorexia, misselijkheid en overgeven, diarree, mucositis en alopecia. Patiënten werden niet toegelaten in de studie indien ze zwanger waren of borstvoeding gaven, een levensverwachting hadden van minder dan 3 maanden, een historie hadden van cardiologische aandoeningen of ongecontroleerde systematische infecties hadden. Verder werden patiënten ook niet toegelaten tot de studie indien ze een onderzoekende therapeut of chemotherapie binnen 30 dagen van de eerste dosis van de GEM of PLD hadden toegediend gekregen (Ferrandina et al., 2008).

De patiëntendata is afkomstig uit een Italiaanse database. Dit zal geen verschil maken voor de analyse in Vlaanderen, aangezien de neveneffecten die optreden bij de behandeling van kanker niet geografisch verschillen. Een patiënt uit Italië zal dezelfde neveneffecten hebben door de behandeling als een Belgische patiënt. We kunnen dus de patiëntendata uit Italië toepassen in Vlaanderen zonder dat dit een vertekend beeld geeft van de werkelijkheid.

Data herkomst

Effectiviteitsuitkomsten zijn gebaseerd op een fase III multicenter willekeurige studie die de vergelijking maakt tussen PLD en GEM voor de behandeling van vrouwen met ovariumcarcinoom die een terugval kenden binnen 12 maanden na de voltooiing van een eerstelijns platinum/paclitaxel gebaseerde behandeling. Het primaire eindpunt van de studie was het evalueren van de tijd tot vooruitgang in patiënten die behandeld werden met GEM tegenover de patiënten die behandeld werden met PLD. Het secundaire eindpunt van de studie was het evalueren van "overall survival", "response rate", veiligheid/toxiciteit, en "Quality of Life" (Ferrandina et al., 2008).

In het JESSA ziekenhuis zou er eenmaal 40mg Caelyx toegediend worden per cyclus van 28 dagen aan de patiënten in de PLD groep. De toediening van PLD vindt telkens plaats op dag 1 van de cyclus. De patiënten in de GEM groep worden behandeld met Gemcitabine in doseringen van 1000mg tweemaal per cyclus van 20 dagen. Deze toedieningen van GEM vonden plaats op dag 1 en dag 8 van de cyclus. Een overzicht van de medicijnen van de voorbehandeling voor de PLD en GEM groep is weergegeven in Tabel 4 en Tabel 5.

Alhoewel therapie (GEM en PLD) werd toegediend volgens een bepaald toedieningsplan kunnen artsen van het JESSA ingrijpen als patiënten te veel neveneffecten ondervinden. De artsen kunnen de therapie tijdelijk of zelfs definitief stopzetten als de neveneffecten te zwaar worden voor de patiënten. Patiënten worden ook streng opgevolgd. Er wordt een test gedaan bij elke patiënt ongeacht of er zich neveneffecten voordoen en dit in de eerste week van de cyclus. Indien zich neveneffecten voordoen worden patiënten ook in andere weken van de cyclus opgevolgd.

De opvolging na behandeling is verschillend van ziekenhuis tot ziekenhuis. In het JESSA ziekenhuis te Hasselt wordt er in het eerste en tweede jaar na de behandeling om de 3 maanden een consult met de oncoloog ingepland. Vanaf het derde jaar na de behandeling is dit een consult om de 4 maanden en in het vierde en vijfde jaar is dit om de 6 maanden. Indien er na deze 5 jaar geen terugval is dan wordt de patiënt genezen verklaard.

Gebruik van beschikbare middelen

In de PLD behandelingsgroep werd er 12.077mg Caelyx toegediend over de hele behandelingsperiode tegenover een totaal van 750.800mg Gemcitabine in de groep die behandeld werd met GEM. Voor de behandeling met PLD heeft men genoeg aan 1 toediening per cyclus van 28 dagen. Indien de patiënt behandeld werd met GEM daarentegen zijn er 2 toedieningen per cyclus vereist. Deze toedieningen gebeurden telkens in een ambulante opname of een dagopname.

Geneesmiddelen voor de behandeling van neveneffecten die voortkomen uit de behandeling van ovariumcarcinoom met GEM en PLD waren hetzelfde voor beide groepen. In totaal werden er 14 neveneffecten geëvalueerd: leukopenia, neutropenia, anemie, trombocytopenia, anorexia, misselijkheid, overgeven, diarree, mucositis, alopecia, hand-voetsyndroom, hepatische toxiciteit en neurologische toxiciteit. In Tabel 2 zien we een overzicht van de medicijnen die er toegediend werden in het JESSA ziekenhuis voor de behandeling van verschillende graden van deze neveneffecten.

Tabel 2: Medicijnen behandeling neveneffecten JESSA ziekenhuis

neveneffect	Graad	Medicijnen	Kosten medicijnen
WBC toxicity (leukopenia)	1	/	/
	2	/	/
	3	/	/
	4	Neulasta 1 keer per cyclus	€ 1.176,03
Neutrophilis (neutropenia)	1	/	/
	2	/	/
	3	/	/
	4	Neulasta 1 keer per cyclus	€ 1.176,03
Hemoglobine toxicity (anemia)	1	Aranesp 500µgr/3 weken	€ 1.091,19
	2	Aranesp 500µgr/3 weken	€ 1.091,19
	3	bloedtransfusie	€128,05
	4	bloedtransfusie	€128,05
Platelets toxicity (trombocytopenia)	1	/	/
	2	/	/
	3	/	/
	4	Bloedplaatjes transfusie (<20000 bloedplaatjes)	€53,81/eenheid
Cutaneous toxicity (PPE) (Hand-voetsyndroom)	1	Alhydran 250ml	€ 73,50
	2	Alhydran 250ml	€ 73,50
	3	Alhydran 250ml	€ 73,50
	4	Alhydran 250ml	€ 73,50
Neurological toxicity	1	Befact forte	€ 0,13
	2	Befact forte	€ 0,13
	3	Redomex/Lyrica	€ 0,0648 / € 0,8521
	4	Redomex/Lyrica	€ 0,0648 / € 0,8521
Hepatic toxicity (lever) (bilirubin) (transaminases) (alkaline phosphates)	1	/	/
	2	/	/
	3	lever niet aankan, stoppen of minderen met dosis	/
	4	lever niet aankan, stoppen of minderen met dosis	/
Ashtenia toxicity (Vermoeidheid)	1	/	/
	2	/	/
	3	/	/
	4	/	/
Anorexia	1	/	/
	2	fortimel (bijvoeding)(2 tot 3 per dag)	€43,35/cyclus
	3	Sondevoeding of TPN	€ 7,22 / € 48,505
	4	Sondevoeding of TPN	€ 7,22 / € 48,505
Misselijkheid	1	Litican (preventief of beginnende misselijkheid)	€ 0,2665
	2	Litican (preventief of beginnende misselijkheid)	€ 0,2665
	3	Litican (preventief of beginnende misselijkheid)	€ 0,2665
	4	Litican (preventief of beginnende misselijkheid)	€ 0,2665
Overgeven	1	Litican (preventief of beginnende misselijkheid)	€ 0,2665
	2	Litican (preventief of beginnende misselijkheid)	€ 0,2665
	3	Litican (preventief of beginnende misselijkheid)	€ 0,2665
	4	Litican (preventief of beginnende misselijkheid)	€ 0,2665
Diarree	1	imodium	€ 0,0705
	2	imodium	€ 0,0705
	3	somatuline 120mg	€ 1.327,37
	4	sandostatine L.A.R. 30mg	€ 948,20
Mucositis (Stomatitis)	1	hextril	€ 3,76
	2	hextril	€ 3,76
	3	hextril	€ 3,76
	4	hextril	€ 3,76
Alopecia (kaalheid)	1	/	/
	2	/	/
	3	pruik	€ 700,00
	4	Pruik	€ 700,00

Zestien patiënten (22%) die behandeld werden met GEM en vijf patiënten (7%) die behandeld werden met PLD vertoonden graad 3 en 4 neutropenia ($P=0,007$). Voor de behandeling van neutropenia en leukopenia werd het medicijn Neulasta (6mg) één keer per cyclus toegediend in dagopname. Ook was er een duidelijke trend naar een meer frequent gebruik van Neulasta in de GEM behandelingsgroep. De proportie van graad 3 en 4 bloedarmoede (Anemie) was niet significant verschillend tussen de twee behandelingen. Graad drie en vier trombocytopenia daarentegen werd vaker waargenomen bij vier patiënten in de GEM behandelingsgroep tegenover nul patiënten behandeld met PLD. Er was echter geen sprake van een statistisch significant verschil tussen de twee groepen ($P = 0,058$). In de GEM groep waren er 14% van de patiënten die een bloedtransfusie nodig hadden tegenover 4% in de PLD groep ($P = 0,038$). Graad 4 bloedarmoede (hemoglobine of anemia) en trombocytopenia werden steeds behandeld in een dagopname.

Klinische efficiëntie

Klinische parameters zijn verkregen uit hetzelfde fase III onderzoek waar de patiëntendata uit afkomstig is (Ferrandina et al., 2008). Er waren geen statistisch significante verschillen in de frequentie van patiënten die nood hadden aan een verandering van de toedieningsdosis in zowel de PLD als GEM behandelingsgroep. De patiënten die behandeld werden met GEM hadden wel meer nood aan een vertraging van de dosissen. Ook was het percentage van patiënten dat moest stoppen met de behandeling groter in de GEM groep dan in de PLD groep, hoewel statistische significantie niet bereikt werd ($P = 0,114$) (Ferrandina et al., 2008).

Respons van de behandeling werd geëvalueerd bij 70 patiënten in de PLD groep en 63 patiënten in de GEM groep. Totale respons was niet significant verschillend tussen beide behandelingen ($P = 0,066$) (Ferrandina et al., 2008). De "*median overall survival*" tijd was hoger in de PLD groep (56 weken) dan in de GEM groep (51 weken).

Verder werd ook de "*quality of life*" van de patiënten geëvalueerd. Dit werd gedaan aan de hand van een vragenlijst (EORTC-QLQ-C30) waar dan vervolgens de "*quality of life*" van deze patiënt uit kon afgeleid worden. In totaal hebben 121 patiënten deze vragenlijst ingevuld voor de behandeling begon en na afloop nog minstens één vragenlijst.

Kostenanalyse vanuit een sociaal perspectief

Directe kosten

Medicijnkosten

Dit onderzoek in samenwerking met het JESSA ziekenhuis te Hasselt gebruikt de definitie dat de directe medicijnkosten enkel bestaan uit de kosten verbonden aan de medicijnen zelf. In deze kost is bijgevolg geen rekening gehouden met andere kosten verbonden aan de behandeling van kanker (personeel, materiaal,..). In deze sectie zullen de kosten van kankermedicijnen, voorbehandelingsmedicijnen en medicijnen voor de behandeling van neveneffecten berekend worden.

kankermedicijnen

In het JESSA ziekenhuis te Hasselt wordt Gemzar (GEM) gebruikt als medicijn tegen ovariële kanker. Het behandelingsplan voor GEM schrijft een toediening voor van 1000mg/m². Eén dosis Gemzar bedraagt 200mg en kost €12,22. Indien de behandeling gebeurt aan de hand van PLD zal er gebruikt gemaakt worden van het medicijn Caelyx. Het behandelingsplan voor PLD schrijft een toediening van 40mg/m² voor. Eén dosis Caelyx bedraagt 20 mg en kost €356,86. De kostprijs van deze medicijnen kan opgezocht worden op de website van het Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering¹⁶.

Aangezien de patiëntendata de cumulatieve dosis in mg per patiënt weergeeft, kunnen we op deze manier de totale kost van de behandeling voor beide alternatieven berekenen door simpelweg de kost per mg te vermenigvuldigen met de cumulatieve dosis.

Om de kostprijs per cyclus per patiënt te berekenen dienen we er rekening mee te houden dat de cyclus in het JESSA ziekenhuis anders is voor GEM dan deze van de patiënten in de database. De patiënten in de database kregen 3 keer per 28 dagen GEM toegediend, waar deze in het JESSA ziekenhuis 2 toedieningen per 20 dagen krijgen. Om deze omzetting te doen is er gebruik gemaakt van volgende formule:

Aantal cycli patiënt * 28 = totaal aantal dagen behandeling

Totaal aantal dagen behandeling / 20 = aantal cycli van 20 dagen

Voor PLD is er geen omzetting nodig aangezien deze cyclus ook in het JESSA ziekenhuis 28 dagen duurt. De totale kost per patiënt per cyclus wordt dan berekend door de totale kost per patiënt te delen door het aantal cycli deze patiënt ontvangen heeft.

In Tabel 3 zien we een overzicht van deze kosten van kankermedicijnen per patiënt. In deze kost is geen rekening gehouden met de toedieningskost van de behandeling aangezien deze later in het hoofdstuk aan bod zullen komen.

Tabel 3: medicijnkosten Kanker, totaal, per patiënt en per patiënt per cyclus

Patiënt	Behandeling (PLD/GEM)	Totale cumulatieve dosis (1)	Kost per dosis (2)	Totale kost per patiënt (3) = (1) * (2)	Aantal cycli ontvangen (4)	Totale kost per patiënt per cyclus (5) = (3)/(4)
Patiënt 1	PLD	120	€356,86/20mg	€ 2.141,16	4	€ 535,29
Patiënt 2	GEM	16000	€12,22/200mg	€ 977,60	11,2	€ 87,29
Patiënt 3	GEM	18000	€12,22/200mg	€ 1.099,80	8,4	€ 130,93
Patiënt 4	PLD	40	€356,86/20mg	€ 713,72	1	€ 713,72

¹⁶ http://www.riziv.fgov.be/inami_prd/ssp/cns2/pages/SpecialityCns.asp

Patiënt 5	GEM	31000	€12,22/200mg	€ 1.894,10	16,8	€ 112,74
Patiënt 6	GEM	4000	€12,22/200mg	€ 244,40	2,8	€ 87,29
Patiënt 7	GEM	13000	€12,22/200mg	€ 794,30	7	€ 113,47
Patiënt 8	PLD	184	€356,86/20mg	€ 3.283,11	5	€ 656,62
Patiënt 9	GEM	N.A.	€12,22/200mg	N.A.	N.A.	N.A.
Patiënt 10	PLD	80	€356,86/20mg	€ 1.427,44	2	€ 713,72
Patiënt 11	PLD	160	€356,86/20mg	€ 2.854,88	4	€ 713,72
Patiënt 12	GEM	23000	€12,22/200mg	€ 1.405,30	11,2	€ 125,47
Patiënt 13	GEM	9600	€12,22/200mg	€ 586,56	7	€ 83,79
Patiënt 14	GEM	6000	€12,22/200mg	€ 366,60	2,8	€ 130,93
Patiënt 15	GEM	12000	€12,22/200mg	€ 733,20	5,6	€ 130,93
Patiënt 16	PLD	80	€356,86/20mg	€ 1.427,44	2	€ 713,72
Patiënt 17	PLD	280	€356,86/20mg	€ 4.996,04	7	€ 713,72
Patiënt 18	PLD	120	€356,86/20mg	€ 2.141,16	3	€ 713,72
Patiënt 19	GEM	6000	€12,22/200mg	€ 366,60	2,8	€ 130,93
Patiënt 20	PLD	80	€356,86/20mg	€ 1.427,44	2	€ 713,72
Patiënt 21	PLD	120	€356,86/20mg	€ 2.141,16	3	€ 713,72
Patiënt 22	PLD	40	€356,86/20mg	€ 713,72	1	€ 713,72
Patiënt 23	GEM	9000	€12,22/200mg	€ 549,90	4,2	€ 130,93
Patiënt 24	PLD	240	€356,86/20mg	€ 4.282,32	6	€ 713,72
Patiënt 25	GEM	6000	€12,22/200mg	€ 366,60	2,8	€ 130,93
Patiënt 26	PLD	80	€356,86/20mg	€ 1.427,44	2	€ 713,72
Patiënt 27	GEM	4000	€12,22/200mg	€ 244,40	2,8	€ 87,29
Patiënt 28	GEM	N.A.	€12,22/200mg	N.A.	8,4	N.A.
Patiënt 29	PLD	80	€356,86/20mg	€ 1.427,44	2	€ 713,72
Patiënt 30	PLD	160	€356,86/20mg	€ 2.854,88	4	€ 713,72
Patiënt 31	PLD	40	€356,86/20mg	€ 713,72	1	€ 713,72
Patiënt 32	GEM	6000	€12,22/200mg	€ 366,60	2,8	€ 130,93
Patiënt 33	GEM	5000	€12,22/200mg	€ 305,50	2,8	€ 109,11
Patiënt 34	GEM	15000	€12,22/200mg	€ 916,50	7	€ 130,93
Patiënt 35	PLD	75	€356,86/20mg	€ 1.338,23	2	€ 669,11
Patiënt 36	PLD	N.A.	€356,86/20mg	N.A.	N.A.	N.A.
Patiënt 37	PLD	240	€356,86/20mg	€ 4.282,32	6	€ 713,72
Patiënt 38	PLD	160	€356,86/20mg	€ 2.854,88	4	€ 713,72
Patiënt 39	PLD	80	€356,86/20mg	€ 1.427,44	2	€ 713,72
Patiënt 40	PLD	80	€356,86/20mg	€ 1.427,44	2	€ 713,72

Patiënt 41	PLD	400	€356,86/20mg	€ 7.137,20	5	€ 1.427,44
Patiënt 42	PLD	240	€356,86/20mg	€ 4.282,32	6	€ 713,72
Patiënt 43	PLD	80	€356,86/20mg	€ 1.427,44	2	€ 713,72
Patiënt 44	GEM	6000	€12,22/200mg	€ 366,60	4,2	€ 87,29
Patiënt 45	GEM	9000	€12,22/200mg	€ 549,90	4,2	€ 130,93
Patiënt 46	GEM	8000	€12,22/200mg	€ 488,80	4,2	€ 116,38
Patiënt 47	GEM	13000	€12,22/200mg	€ 794,30	8,4	€ 94,56
Patiënt 48	PLD	120	€356,86/20mg	€ 2.141,16	3	€ 713,72
Patiënt 49	PLD	320	€356,86/20mg	€ 5.709,76	8	€ 713,72
Patiënt 50	PLD	40	€356,86/20mg	€ 713,72	1	€ 713,72
Patiënt 51	GEM	6000	€12,22/200mg	€ 366,60	2,8	€ 130,93
Patiënt 52	GEM	18000	€12,22/200mg	€ 1.099,80	5,6	€ 196,39
Patiënt 53	GEM	2000	€12,22/200mg	€ 122,20	1,4	€ 87,29
Patiënt 54	GEM	18000	€12,22/200mg	€ 1.099,80	8,4	€ 130,93
Patiënt 55	GEM	11000	€12,22/200mg	€ 672,10	5,6	€ 120,02
Patiënt 56	GEM	3000	€12,22/200mg	€ 183,30	1,4	€ 130,93
Patiënt 57	PLD	240	€356,86/20mg	€ 4.282,32	6	€ 713,72
Patiënt 58	GEM	12000	€12,22/200mg	€ 733,20	5,6	€ 130,93
Patiënt 59	GEM	18000	€12,22/200mg	€ 1.099,80	8,4	€ 130,93
Patiënt 60	GEM	6000	€12,22/200mg	€ 366,60	2,8	€ 130,93
Patiënt 61	PLD	80	€356,86/20mg	€ 1.427,44	2	€ 713,72
Patiënt 62	PLD	35	€356,86/20mg	€ 624,51	1	€ 624,51
Patiënt 63	PLD	152	€356,86/20mg	€ 2.712,14	4	€ 678,03
Patiënt 64	GEM	18000	€12,22/200mg	€ 1.099,80	8,4	€ 130,93
Patiënt 65	PLD	480	€356,86/20mg	€ 8.564,64	12	€ 713,72
Patiënt 66	PLD	80	€356,86/20mg	€ 1.427,44	2	€ 713,72
Patiënt 67	GEM	5000	€12,22/200mg	€ 305,50	2,8	€ 109,11
Patiënt 68	GEM	4000	€12,22/200mg	€ 244,40	2,8	€ 87,29
Patiënt 69	PLD	240	€356,86/20mg	€ 4.282,32	8	€ 535,29
Patiënt 70	PLD	80	€356,86/20mg	€ 1.427,44	2	€ 713,72
Patiënt 71	GEM	9000	€12,22/200mg	€ 549,90	4,2	€ 130,93
Patiënt 72	PLD	40	€356,86/20mg	€ 713,72	2	€ 356,86
Patiënt 73	GEM	12000	€12,22/200mg	€ 733,20	5,6	€ 130,93
Patiënt 74	GEM	24000	€12,22/200mg	€ 1.466,40	11,2	€ 130,93
Patiënt 75	PLD	80	€356,86/20mg	€ 1.427,44	2	€ 713,72
Patiënt 76	GEM	24000	€12,22/200mg	€ 1.466,40	5,6	€ 261,86

Patiënt 77	GEM	2000	€12,22/200mg	€ 122,20	1,4	€ 87,29
Patiënt 78	GEM	26000	€12,22/200mg	€ 1.588,60	12,6	€ 126,08
Patiënt 79	PLD	200	€356,86/20mg	€ 3.568,60	5	€ 713,72
Patiënt 80	PLD	80	€356,86/20mg	€ 1.427,44	2	€ 713,72
Patiënt 81	PLD	N.A.	€356,86/20mg	N.A.	N.A.	N.A.
Patiënt 82	PLD	120	€356,86/20mg	€ 2.141,16	3	€ 713,72
Patiënt 83	PLD	280	€356,86/20mg	€ 4.996,04	7	€ 713,72
Patiënt 84	GEM	27000	€12,22/200mg	€ 1.649,70	14	€ 117,84
Patiënt 85	PLD	N.A.	€356,86/20mg	N.A.	5	N.A.
Patiënt 86	GEM	5000	€12,22/200mg	€ 305,50	2,8	€ 109,11
Patiënt 87	PLD	80	€356,86/20mg	€ 1.427,44	2	€ 713,72
Patiënt 88	GEM	3000	€12,22/200mg	€ 183,30	1,4	€ 130,93
Patiënt 89	PLD	120	€356,86/20mg	€ 2.141,16	3	€ 713,72
Patiënt 90	GEM	15000	€12,22/200mg	€ 916,50	7	€ 130,93
Patiënt 91	GEM	3000	€12,22/200mg	€ 183,30	1,4	€ 130,93
Patiënt 92	GEM	6000	€12,22/200mg	€ 366,60	2,8	€ 130,93
Patiënt 93	GEM	N.A.	€12,22/200mg	N.A.	N.A.	N.A.
Patiënt 94	GEM	3000	€12,22/200mg	€ 183,30	1,4	€ 130,93
Patiënt 95	PLD	80	€356,86/20mg	€ 1.427,44	2	€ 713,72
Patiënt 96	PLD	152	€356,86/20mg	€ 2.712,14	4	€ 678,03
Patiënt 97	GEM	12000	€12,22/200mg	€ 733,20	5,6	€ 130,93
Patiënt 98	PLD	240	€356,86/20mg	€ 4.282,32	6	€ 713,72
Patiënt 99	GEM	8000	€12,22/200mg	€ 488,80	4,2	€ 116,38
Patiënt 100	GEM	6000	€12,22/200mg	€ 366,60	2,8	€ 130,93
Patiënt 101	GEM	5000	€12,22/200mg	€ 305,50	2,8	€ 109,11
Patiënt 102	GEM	3000	€12,22/200mg	€ 183,30	1,4	€ 130,93
Patiënt 103	GEM	15400	€12,22/200mg	€ 940,94	8,4	€ 112,02
Patiënt 104	GEM	2000	€12,22/200mg	€ 122,20	1,4	€ 87,29
Patiënt 105	GEM	8000	€12,22/200mg	€ 488,80	4,2	€ 116,38
Patiënt 106	PLD	120	€356,86/20mg	€ 2.141,16	4	€ 535,29
Patiënt 107	GEM	N.A.	€12,22/200mg	N.A.	N.A.	N.A.
Patiënt 108	PLD	360	€356,86/20mg	€ 6.423,48	9	€ 713,72
Patiënt 109	PLD	240	€356,86/20mg	€ 4.282,32	6	€ 713,72
Patiënt 110	PLD	235	€356,86/20mg	€ 4.193,11	6	€ 698,85
Patiënt 111	GEM	N.A.	€12,22/200mg	N.A.	N.A.	N.A.
Patiënt 112	GEM	12200	€12,22/200mg	€ 745,42	8,4	€ 88,74

Patiënt 113	GEM	23400	€12,22/200mg	€ 1.429,74	12,6	€ 113,47
Patiënt 114	GEM	18000	€12,22/200mg	€ 1.099,80	8,4	€ 130,93
Patiënt 115	PLD	120	€356,86/20mg	€ 2.141,16	2	€ 1.070,58
Patiënt 116	PLD	120	€356,86/20mg	€ 2.141,16	4	€ 535,29
Patiënt 117	PLD	120	€356,86/20mg	€ 2.141,16	3	€ 713,72
Patiënt 118	GEM	5000	€12,22/200mg	€ 305,50	2,8	€ 109,11
Patiënt 119	PLD	360	€356,86/20mg	€ 6.423,48	9	€ 713,72
Patiënt 120	PLD	N.A.	€356,86/20mg	N.A.	5	€ 0,00
Patiënt 121	GEM	12000	€12,22/200mg	€ 733,20	5,6	€ 130,93
Patiënt 122	GEM	12200	€12,22/200mg	€ 745,42	7	€ 106,49
Patiënt 123	PLD	80	€356,86/20mg	€ 1.427,44	2	€ 713,72
Patiënt 124	PLD	200	€356,86/20mg	€ 3.568,60	5	€ 713,72
Patiënt 125	GEM	15000	€12,22/200mg	€ 916,50	7	€ 130,93
Patiënt 126	GEM	1000	€12,22/200mg	€ 61,10	1,4	€ 43,64
Patiënt 127	GEM	4000	€12,22/200mg	€ 244,40	2,8	€ 87,29
Patiënt 128	GEM	5000	€12,22/200mg	€ 305,50	2,8	€ 109,11
Patiënt 129	PLD	320	€356,86/20mg	€ 5.709,76	8	€ 713,72
Patiënt 130	GEM	5000	€12,22/200mg	€ 305,50	2,8	€ 109,11
Patiënt 131	PLD	80	€356,86/20mg	€ 1.427,44	2	€ 713,72
Patiënt 132	PLD	120	€356,86/20mg	€ 2.141,16	4	€ 535,29
Patiënt 133	GEM	12000	€12,22/200mg	€ 733,20	5,6	€ 130,93
Patiënt 134	PLD	240	€356,86/20mg	€ 4.282,32	6	€ 713,72
Patiënt 135	PLD	145	€356,86/20mg	€ 2.587,24	4	€ 646,81
Patiënt 136	GEM	10000	€12,22/200mg	€ 611,00	5,6	€ 109,11
Patiënt 137	PLD	160	€356,86/20mg	€ 2.854,88	4	€ 713,72
Patiënt 138	PLD	240	€356,86/20mg	€ 4.282,32	6	€ 713,72
Patiënt 139	GEM	N.A.	€12,22/200mg	N.A.	N.A.	N.A.
Patiënt 140	GEM	6000	€12,22/200mg	€ 366,60	2,8	€ 130,93
Patiënt 141	PLD	400	€356,86/20mg	€ 7.137,20	10	€ 713,72
Patiënt 142	GEM	15000	€12,22/200mg	€ 916,50	7	€ 130,93
Patiënt 143	PLD	560	€356,86/20mg	€ 9.992,08	14	€ 713,72
Patiënt 144	GEM	12000	€12,22/200mg	€ 733,20	5,6	€ 130,93
Patiënt 145	GEM	24000	€12,22/200mg	€ 1.466,40	11,2	€ 130,93
Patiënt 146	PLD	80	€356,86/20mg	€ 1.427,44	2	€ 713,72
Patiënt 147	PLD	600	€356,86/20mg	€ 10.705,80	2	€ 5.352,90
Patiënt 148	PLD	80	€356,86/20mg	€ 1.427,44	2	€ 713,72

Patiënt 149	PLD	280	€356,86/20mg	€ 4.996,04	7	€ 713,72
Patiënt 150	PLD	80	€356,86/20mg	€ 1.427,44	2	€ 713,72
Patiënt 151	PLD	80	€356,86/20mg	€ 1.427,44	2	€ 713,72
Patiënt 152	PLD	40	€356,86/20mg	€ 713,72	1	€ 713,72
Patiënt 153	GEM	N.A.	€12,22/200mg	N.A.	N.A.	N.A.
Totale kost van PLD				€215.150,89		
Gemiddelde kost per patiënt				€2.830,93/patiënt		
Gemiddelde kost per patiënt per cyclus				€730,32/patiënt/cyclus		
Totale kost van GEM				€45.873,88		
Gemiddelde kost per patiënt				€595,76/patiënt		
Gemiddelde kost per patiënt per cyclus				€109,18/patiënt/cyclus		

Als we kijken onderaan Tabel 3 zien we dat de gemiddelde medicijnkost per patiënt per cyclus €730,32 bedraagt voor PLD en €109,18 voor GEM ($P < 0,0005$). We concluderen hieruit dat de aankoopkost voor PLD tussen de zes en zeven keer hoger is dan de aankoopkost van GEM. Dit is consistent met de bevindingen in eerdere studies van Smith et al. (2002), Capri & Cattaneo. (2003) en Ojeda et al. (2003).

Voorbehandeling

Volgens internationale voorschriften moeten er voorbehandelingsmedicijnen toegediend worden voor elke toediening van kankermedicijnen. In het JESSA ziekenhuis is dit vaste voorbehandelingsplan verschillend voor GEM en PLD. Voor de patiënten die met GEM behandeld worden, dient er eerst een baxter van 250cc NaCl 0,9% toegediend te worden en vervolgens zal men twee ampullen Litican 25mg/ml toedienen opgelost in 50cc NaCl 0,9%. In Tabel 4 zien we een overzicht van de kosten van deze geneesmiddelen samen met de totaalprijs van de voorbehandeling van één toediening van GEM.

Tabel 4: Kostprijs voorbehandeling GEM

voorbehandeling GEMZAR	kostprijs
250cc NACL 0.9%	€ 1,32
50cc NACL 0,9%	€ 1,09
2 ampullen Litican IV in 50 cc NaCl 0.9%	€ 1,06
totaal	€ 3,47

De voorbehandeling van patiënten die behandeld worden met PLD is verschillend dan voor de patiënten die behandeld worden met GEM. De baxter van 250cc NaCl 0,9% is hetzelfde, vervolgens wordt er 40 mg Solumedrol, 8mg Zofran en twee ampullen Litican 25mg/ml toegediend worden die elk apart opgelost worden in 50cc NaCl 0,9%. In Tabel 5 zien we een overzicht van de kosten van de geneesmiddelen samen met de totaalprijs van de voorbehandeling van één toediening van PLD.

Tabel 5: Kostprijs voorbehandeling PLD

voorbehandeling Caelyx	Kostprijs
500cc NaCl 0,9%	€ 1,54
50cc NaCl 0,9%	€ 1,09
40mg Solumedrol IV in 50 cc NaCl 0.9%	€ 4,03
8mg Zofran IV in 50cc NaCl0.9%	€ 8,40
2 ampullen Litican IV in 50cc NaCl0.9%	€ 1,06
totaal	€ 18,29

De kostprijs van deze verschillende medicijnen is terug te vinden op de website van het Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering.

Nu deze voorbehandelingskosten voor beide behandelingen gekend zijn, kan er per patiënt gekeken worden naar de totale voorbehandelingskost. Voor deze berekening is het belangrijk om te weten dat PLD slechts één maal per cyclus toegediend wordt terwijl GEM tweemaal per cyclus toegediend wordt. Tabel 6 geeft een overzicht van de voorbehandelingskosten per patiënt per cyclus.

Tabel 6: Voorbehandelingskosten, totaal, per patiënt, per patiënt per cyclus

Patiënt	Behandeling	Aantal cycli (1)	Kost per voorbehandeling (2)	Totale kost per Patiënt (3) = (1) * (2)	Totale kost per Patiënt per cyclus (4) = (3)/(1)
Patiënt 1	PLD	4	€ 18,29	€ 73,16	€ 18,29
Patiënt 2	GEM	11,2	€ 3,47	€ 77,73	€ 6,94
Patiënt 3	GEM	8,4	€ 3,47	€ 58,30	€ 6,94
Patiënt 4	PLD	1	€ 18,29	€ 18,29	€ 18,29
Patiënt 5	GEM	16,8	€ 3,47	€ 116,59	€ 6,94
Patiënt 6	GEM	2,8	€ 3,47	€ 19,43	€ 6,94
Patiënt 7	GEM	7	€ 3,47	€ 48,58	€ 6,94
Patiënt 8	PLD	5	€ 18,29	€ 91,45	€ 18,29
Patiënt 9	GEM	N.A.	€ 3,47	N.A.	N.A.
Patiënt 10	PLD	2	€ 18,29	€ 36,58	€ 18,29
Patiënt 11	PLD	4	€ 18,29	€ 73,16	€ 18,29
Patiënt 12	GEM	11,2	€ 3,47	€ 77,73	€ 6,94
Patiënt 13	GEM	7	€ 3,47	€ 48,58	€ 6,94
Patiënt 14	GEM	2,8	€ 3,47	€ 19,43	€ 6,94
Patiënt 15	GEM	5,6	€ 3,47	€ 38,86	€ 6,94
Patiënt 16	PLD	2	€ 18,29	€ 36,58	€ 18,29

Patiënt 17	PLD	7	€ 18,29	€ 128,03	€ 18,29
Patiënt 18	PLD	3	€ 18,29	€ 54,87	€ 18,29
Patiënt 19	GEM	2,8	€ 3,47	€ 19,43	€ 6,94
Patiënt 20	PLD	2	€ 18,29	€ 36,58	€ 18,29
Patiënt 21	PLD	3	€ 18,29	€ 54,87	€ 18,29
Patiënt 22	PLD	1	€ 18,29	€ 18,29	€ 18,29
Patiënt 23	GEM	4,2	€ 3,47	€ 29,15	€ 6,94
Patiënt 24	PLD	6	€ 18,29	€ 109,74	€ 18,29
Patiënt 25	GEM	2,8	€ 3,47	€ 19,43	€ 6,94
Patiënt 26	PLD	2	€ 18,29	€ 36,58	€ 18,29
Patiënt 27	GEM	2,8	€ 3,47	€ 19,43	€ 6,94
Patiënt 28	GEM	8,4	€ 3,47	€ 58,30	€ 6,94
Patiënt 29	PLD	2	€ 18,29	€ 36,58	€ 18,29
Patiënt 30	PLD	4	€ 18,29	€ 73,16	€ 18,29
Patiënt 31	PLD	1	€ 18,29	€ 18,29	€ 18,29
Patiënt 32	GEM	2,8	€ 3,47	€ 19,43	€ 6,94
Patiënt 33	GEM	2,8	€ 3,47	€ 19,43	€ 6,94
Patiënt 34	GEM	7	€ 3,47	€ 48,58	€ 6,94
Patiënt 35	PLD	2	€ 18,29	€ 36,58	€ 18,29
Patiënt 36	PLD	N.A.	€ 18,29	N.A.	N.A.
Patiënt 37	PLD	6	€ 18,29	€ 109,74	€ 18,29
Patiënt 38	PLD	4	€ 18,29	€ 73,16	€ 18,29
Patiënt 39	PLD	2	€ 18,29	€ 36,58	€ 18,29
Patiënt 40	PLD	2	€ 18,29	€ 36,58	€ 18,29
Patiënt 41	PLD	5	€ 18,29	€ 91,45	€ 18,29
Patiënt 42	PLD	6	€ 18,29	€ 109,74	€ 18,29
Patiënt 43	PLD	2	€ 18,29	€ 36,58	€ 18,29
Patiënt 44	GEM	4,2	€ 3,47	€ 29,15	€ 6,94
Patiënt 45	GEM	4,2	€ 3,47	€ 29,15	€ 6,94
Patiënt 46	GEM	4,2	€ 3,47	€ 29,15	€ 6,94
Patiënt 47	GEM	8,4	€ 3,47	€ 58,30	€ 6,94
Patiënt 48	PLD	3	€ 18,29	€ 54,87	€ 18,29
Patiënt 49	PLD	8	€ 18,29	€ 146,32	€ 18,29
Patiënt 50	PLD	1	€ 18,29	€ 18,29	€ 18,29
Patiënt 51	GEM	2,8	€ 3,47	€ 19,43	€ 6,94
Patiënt 52	GEM	5,6	€ 3,47	€ 38,86	€ 6,94

Patiënt 53	GEM	1,4	€ 3,47	€ 9,72	€ 6,94
Patiënt 54	GEM	8,4	€ 3,47	€ 58,30	€ 6,94
Patiënt 55	GEM	5,6	€ 3,47	€ 38,86	€ 6,94
Patiënt 56	GEM	1,4	€ 3,47	€ 9,72	€ 6,94
Patiënt 57	PLD	6	€ 18,29	€ 109,74	€ 18,29
Patiënt 58	GEM	5,6	€ 3,47	€ 38,86	€ 6,94
Patiënt 59	GEM	8,4	€ 3,47	€ 58,30	€ 6,94
Patiënt 60	GEM	2,8	€ 3,47	€ 19,43	€ 6,94
Patiënt 61	PLD	2	€ 18,29	€ 36,58	€ 18,29
Patiënt 62	PLD	1	€ 18,29	€ 18,29	€ 18,29
Patiënt 63	PLD	4	€ 18,29	€ 73,16	€ 18,29
Patiënt 64	GEM	8,4	€ 3,47	€ 58,30	€ 6,94
Patiënt 65	PLD	12	€ 18,29	€ 219,48	€ 18,29
Patiënt 66	PLD	2	€ 18,29	€ 36,58	€ 18,29
Patiënt 67	GEM	2,8	€ 3,47	€ 19,43	€ 6,94
Patiënt 68	GEM	2,8	€ 3,47	€ 19,43	€ 6,94
Patiënt 69	PLD	8	€ 18,29	€ 146,32	€ 18,29
Patiënt 70	PLD	2	€ 18,29	€ 36,58	€ 18,29
Patiënt 71	GEM	4,2	€ 3,47	€ 29,15	€ 6,94
Patiënt 72	PLD	2	€ 18,29	€ 36,58	€ 18,29
Patiënt 73	GEM	5,6	€ 3,47	€ 38,86	€ 6,94
Patiënt 74	GEM	11,2	€ 3,47	€ 77,73	€ 6,94
Patiënt 75	PLD	2	€ 18,29	€ 36,58	€ 18,29
Patiënt 76	GEM	5,6	€ 3,47	€ 38,86	€ 6,94
Patiënt 77	GEM	1,4	€ 3,47	€ 9,72	€ 6,94
Patiënt 78	GEM	12,6	€ 3,47	€ 87,44	€ 6,94
Patiënt 79	PLD	5	€ 18,29	€ 91,45	€ 18,29
Patiënt 80	PLD	2	€ 18,29	€ 36,58	€ 18,29
Patiënt 81	PLD	N.A.	€ 18,29	N.A.	N.A.
Patiënt 82	PLD	3	€ 18,29	€ 54,87	€ 18,29
Patiënt 83	PLD	7	€ 18,29	€ 128,03	€ 18,29
Patiënt 84	GEM	14	€ 3,47	€ 97,16	€ 6,94
Patiënt 85	PLD	5	€ 18,29	€ 91,45	€ 18,29
Patiënt 86	GEM	2,8	€ 3,47	€ 19,43	€ 6,94
Patiënt 87	PLD	2	€ 18,29	€ 36,58	€ 18,29
Patiënt 88	GEM	1,4	€ 3,47	€ 9,72	€ 6,94

Patiënt 89	PLD	3	€ 18,29	€ 54,87	€ 18,29
Patiënt 90	GEM	7	€ 3,47	€ 48,58	€ 6,94
Patiënt 91	GEM	1,4	€ 3,47	€ 9,72	€ 6,94
Patiënt 92	GEM	2,8	€ 3,47	€ 19,43	€ 6,94
Patiënt 93	GEM	N.A.	€ 3,47	N.A.	N.A.
Patiënt 94	GEM	1,4	€ 3,47	€ 9,72	€ 6,94
Patiënt 95	PLD	2	€ 18,29	€ 36,58	€ 18,29
Patiënt 96	PLD	4	€ 18,29	€ 73,16	€ 18,29
Patiënt 97	GEM	5,6	€ 3,47	€ 38,86	€ 6,94
Patiënt 98	PLD	6	€ 18,29	€ 109,74	€ 18,29
Patiënt 99	GEM	4,2	€ 3,47	€ 29,15	€ 6,94
Patiënt 100	GEM	2,8	€ 3,47	€ 19,43	€ 6,94
Patiënt 101	GEM	2,8	€ 3,47	€ 19,43	€ 6,94
Patiënt 102	GEM	1,4	€ 3,47	€ 9,72	€ 6,94
Patiënt 103	GEM	8,4	€ 3,47	€ 58,30	€ 6,94
Patiënt 104	GEM	1,4	€ 3,47	€ 9,72	€ 6,94
Patiënt 105	GEM	4,2	€ 3,47	€ 29,15	€ 6,94
Patiënt 106	PLD	4	€ 18,29	€ 73,16	€ 18,29
Patiënt 107	GEM	N.A.	€ 3,47	N.A.	N.A.
Patiënt 108	PLD	9	€ 18,29	€ 164,61	€ 18,29
Patiënt 109	PLD	6	€ 18,29	€ 109,74	€ 18,29
Patiënt 110	PLD	6	€ 18,29	€ 109,74	€ 18,29
Patiënt 111	GEM	N.A.	€ 3,47	N.A.	N.A.
Patiënt 112	GEM	8,4	€ 3,47	€ 58,30	€ 6,94
Patiënt 113	GEM	12,6	€ 3,47	€ 87,44	€ 6,94
Patiënt 114	GEM	8,4	€ 3,47	€ 58,30	€ 6,94
Patiënt 115	PLD	2	€ 18,29	€ 36,58	€ 18,29
Patiënt 116	PLD	4	€ 18,29	€ 73,16	€ 18,29
Patiënt 117	PLD	3	€ 18,29	€ 54,87	€ 18,29
Patiënt 118	GEM	2,8	€ 3,47	€ 19,43	€ 6,94
Patiënt 119	PLD	9	€ 18,29	€ 164,61	€ 18,29
Patiënt 120	PLD	5	€ 18,29	€ 91,45	€ 18,29
Patiënt 121	GEM	5,6	€ 3,47	€ 38,86	€ 6,94
Patiënt 122	GEM	7	€ 3,47	€ 48,58	€ 6,94
Patiënt 123	PLD	2	€ 18,29	€ 36,58	€ 18,29
Patiënt 124	PLD	5	€ 18,29	€ 91,45	€ 18,29

Patiënt 125	GEM	7	€ 3,47	€ 48,58	€ 6,94
Patiënt 126	GEM	1,4	€ 3,47	€ 9,72	€ 6,94
Patiënt 127	GEM	2,8	€ 3,47	€ 19,43	€ 6,94
Patiënt 128	GEM	2,8	€ 3,47	€ 19,43	€ 6,94
Patiënt 129	PLD	8	€ 18,29	€ 146,32	€ 18,29
Patiënt 130	GEM	2,8	€ 3,47	€ 19,43	€ 6,94
Patiënt 131	PLD	2	€ 18,29	€ 36,58	€ 18,29
Patiënt 132	PLD	4	€ 18,29	€ 73,16	€ 18,29
Patiënt 133	GEM	5,6	€ 3,47	€ 38,86	€ 6,94
Patiënt 134	PLD	6	€ 18,29	€ 109,74	€ 18,29
Patiënt 135	PLD	4	€ 18,29	€ 73,16	€ 18,29
Patiënt 136	GEM	5,6	€ 3,47	€ 38,86	€ 6,94
Patiënt 137	PLD	4	€ 18,29	€ 73,16	€ 18,29
Patiënt 138	PLD	6	€ 18,29	€ 109,74	€ 18,29
Patiënt 139	GEM	N.A.	€ 3,47	N.A.	N.A.
Patiënt 140	GEM	2,8	€ 3,47	€ 19,43	€ 6,94
Patiënt 141	PLD	10	€ 18,29	€ 182,90	€ 18,29
Patiënt 142	GEM	7	€ 3,47	€ 48,58	€ 6,94
Patiënt 143	PLD	14	€ 18,29	€ 256,06	€ 18,29
Patiënt 144	GEM	5,6	€ 3,47	€ 38,86	€ 6,94
Patiënt 145	GEM	11,2	€ 3,47	€ 77,73	€ 6,94
Patiënt 146	PLD	2	€ 18,29	€ 36,58	€ 18,29
Patiënt 147	PLD	2	€ 18,29	€ 36,58	€ 18,29
Patiënt 148	PLD	2	€ 18,29	€ 36,58	€ 18,29
Patiënt 149	PLD	7	€ 18,29	€ 128,03	€ 18,29
Patiënt 150	PLD	2	€ 18,29	€ 36,58	€ 18,29
Patiënt 151	PLD	2	€ 18,29	€ 36,58	€ 18,29
Patiënt 152	PLD	1	€ 18,29	€ 18,29	€ 18,29
Patiënt 153	GEM	N.A.	€ 3,47	N.A.	N.A.
Totale kost van voorbehandeling PLD				€ 5.505,29	
Gemiddelde kost per patiënt				€ 72,44/patiënt	
Gemiddelde kost per patiënt per cyclus				€ 18,29/patiënt/cyclus	
Totale kost van voorbehandeling GEM				€ 2.671,29	
Gemiddelde kost per patiënt				€ 34,70/patiënt	
Gemiddelde kost per patiënt per cyclus				€ 6,94/patiënt/cyclus	

Uit Tabel 6 kan geconcludeerd worden dat de gemiddelde voorbehandelingskost per patiënt per cyclus aanzienlijk hoger is voor PLD dan voor GEM aangezien deze respectievelijk €18,29 en €6,94 per patiënt per cyclus bedraagt. De verklaring hiervoor is dat de voorbehandelingskost per toediening van PLD ongeveer vijf keer hoger is dan deze van GEM. Het verschil in aantal toedieningen per cyclus (2 voor GEM tegenover 1 voor PLD) kan dit grote verschil in kosten per voorbehandeling niet compenseren. De enige variabele die het verschil in voorbehandelingskosten tussen de 2 groepen bijgevolg kan verklaren, is de behandeling zelf. Het verschil tussen de 2 groepen is statistisch significant ($P < 0,0005$).

Totale kost kankermedicijnen

Om de totale kost van medicijnen voor de behandeling van kanker zelf te verkrijgen, moeten de kosten van de kankermedicijnen en de medicijnen van voorbehandeling opgeteld worden. Deze kosten zijn duidelijk terug te vinden in Tabel 3 en Tabel 6. Indien we de gegevens uit deze twee tabellen combineren is de totale kost per patiënt per cyclus €748,61 voor de PLD groep en €116,12 voor de GEM groep. De totale kost van de medicijnen voor de behandeling van kanker is significant hoger voor de PLD groep als de GEM groep ($P < 0,0005$).

Medicijnkosten voor de behandeling van neveneffecten

Het JESSA ziekenhuis maakt gebruik van de WHO definitie van de graden van neveneffecten. Deze definities zijn gebaseerd op het boek *WHO handbook for reporting results of cancer treatment* (1979). Een overzicht van de indicatoren van deze verschillende graden van neveneffecten is te zien in Tabel 7. In Tabel 8 staat er per neveneffect aangegeven wat het behandelingsplan is dat gevolgd wordt in het JESSA ziekenhuis en wat de kost is voor het bijhorende medicijn. De behandeling van hematologische toxiciteiten (leukopenia, neutropenia, anemia & bloedplaatjesticiteit) zijn zeer duur zoals kan afgeleid worden uit Tabel 8. Tabel 9 geeft een overzicht van de neveneffecten ervaren per patiënt gedurende de behandelingsperiode en de medicijnen die gebruikt zijn voor deze neveneffecten te behandelen alsook de totale kost van deze medicijnen per patiënt. Onderaan deze tabel is weergegeven dat de gemiddelde behandelingskost per patiënt van neveneffecten in de PLD groep €430,06 is en voor de GEM groep er een gemiddelde kost per patiënt is van €612,64. Hieruit kan geconcludeerd worden dat de medicijnkost voor de behandeling van neveneffecten voor de GEM groep 1,5 keer hoger is dan deze van de patiënten behandeld met PLD. Statistische significantie wordt echter niet bereikt ($p = 0,296$).

Een nadeel van de klinische data van Ferrandina et al. (2008) is dat er geen registratie is gebeurd van de neveneffecten per cyclus. In deze studie is er enkel rekening gehouden met het ergste neveneffect ervaren door de patiënt gedurende de behandelingsperiode. Hieruit volgt dat de medicijnkosten verbonden aan de behandeling van deze neveneffecten waarschijnlijk onderschat zijn. Het is realistisch om te veronderstellen dat het kostenverschil tussen de PLD en GEM groep groter zou zijn geweest indien alle neveneffecten in de studie waren geregistreerd.

Tabel 7: Graden neveneffecten WHO

toxiciteit	Graad 0	Graad 1	Graad 2
Leukocytes (1000/mm ³)	≥ 4,0	3,0 - 3,9	2,0 - 2,9
haemaglobine	≥ 11.0 g/100ml ≥ 110g/l ≥ 6,8 mmol/l	9,5 - 10,9 g/100ml 95 - 109 g/100ml 5,6 - 6,7 mmol/l	8,0 - 9,4 g/100ml 80 - 94 g/l 4,95 - 5,8 mmol/l
platelets (1000/mm ³)	> 100	75 - 99	50 - 74
Misselijkheid/overgeven	geen	misselijk	kortstondig overgeven
Diarree	geen	korstondig, < 2 dagen	draaglijk, maar > 2 dagen
Oraal (stomatitis)	Geen verandering	Pijnlijk/Erytherma	Erytherma, zweren; vaste voeding mogelijk
alopecia	Geen verandering	minimaal haarverlies	matig, plaatselijke alopecia
Cutaneous (Huid)	Geen verandering	Erythema	droge schilfering, blaasjes, pruritus
Staat van bewustzijn	Alert	Vorbijgaande lethargie	slaperigheid, > 50% uren wakker
perifeer	Geen	Paraesthesias en/of afgenomen peesreflexen	Ernstige paraesthesias en/of milde zwakheid
Constipatie	Geen	mild	matig
Pijn	Geen	mild	matig
toxiciteit	Graad 3		Graad 4
Leukocytes (1000/mm ³)	1,0 - 1,9		1
haemaglobine	6,5 - 7,9 g/100ml 65 - 79 g/l		< 6,5 g/100ml < 65 g/l
platelets (1000/mm ³)	4,0 - 4,9 mmol/l		< 4,0 mmol/l
Misselijkheid/overgeven	25 - 49		< 25
Diarree	overgeven, behandeling nodig		hardnekkig overgeven
Oraal (stomatitis)	ondraaglijk, behandeling nodig		hemorragische uitdroging
alopecia	Zweren, liquide dieet nodig		alimentatie niet mogelijk
Cutaneous (Huid)	volledige alopecia, maar omkeerbaar		onomkeerbare alopecia
Staat van bewustzijn	Vochtige schilfering, zweervorming		Exfoliatieve dermatitis; chirurgische ingreep voor necrose
perifeer	slaperigheid, < 50% uren wakker		Coma
Constipatie	Ontoelaatbare paraesthesias en/of merkbaar verlies motoriek		verlamming
Pijn	abdominale uitzetting		uitzetting en overgeven
	ernstig		onhandelbaar

Tabel 8: Behandelingsplan neveneffecten JESSA ziekenhuis

neveneffect	Graad	Medicijnen	Kosten medicijnen
WBC toxicity (leukopenia)	1	/	/
	2	/	/
	3	/	/
	4	Neulasta 1 keer per cyclus	€ 1.176,03
Neutrophilis (neutropenia)	1	/	/
	2	/	/
	3	/	/
	4	Neulasta 1 keer per cyclus	€ 1.176,03
Hemoglobine toxicity (anemia)	1	aranesp 500µgr/3 weken	€ 1.091,19
	2	aranesp 500µgr/3 weken	€ 1.091,19
	3	bloedtransfusie	
	4	bloedtransfusie	
Platelets toxicity (trombocytopenia)	1	/	/
	2	/	/
	3	/	/
	4	Bloedplaatjes transfusie (<20000 bloedplaatjes)	
Cutaneous toxicity (PPE) (hand-foot syndrome)	1	Alhydran 250ml	€ 73,50
	2	Alhydran 250ml	€ 73,50
	3	Alhydran 250ml	€ 73,50
	4	Alhydran 250ml	€ 73,50
Neurological toxicity	1	Befact forte	€ 0,13
	2	Befact forte	€ 0,13
	3	Redomex/Lyrica	€ 0,0648 / € 0,8521
	4	Redomex/Lyrica	€ 0,0648 / € 0,8521
Hepatic toxicity (lever) (bilirubin) (transaminases) (alkaline phosphates)	1	/	/
	2	/	/
	3	lever niet aankan, stoppen of minderen met dosis	/
	4	lever niet aankan, stoppen of minderen met dosis	/
Ashtenia toxicity (Vermoeidheid)	1	/	/
	2	/	/
	3	/	/
	4	/	/
Anorexia	1	/	/
	2	fortimel (bijvoeding)(2 tot 3 per dag)	€43,35/cyclus
	3	Sondevoeding of TPN	€ 7,22 / € 48,505
	4	Sondevoeding of TPN	€ 7,22 / € 48,505
Misselijkheid	1	Litican (preventief of beginnende misselijkheid)	€ 0,2665
	2	Litican (preventief of beginnende misselijkheid)	€ 0,2665
	3	Litican (preventief of beginnende misselijkheid)	€ 0,2665
	4	Litican (preventief of beginnende misselijkheid)	€ 0,2665
Overgeven	1	Litican (preventief of beginnende misselijkheid)	€ 0,2665
	2	Litican (preventief of beginnende misselijkheid)	€ 0,2665
	3	Litican (preventief of beginnende misselijkheid)	€ 0,2665
	4	Litican (preventief of beginnende misselijkheid)	€ 0,2665
Diarree	1	imodium	€ 0,0705
	2	imodium	€ 0,0705
	3	somatuline 120mg	€ 1.327,37
	4	sandostatine L.A.R. 30mg	€ 948,20
Mucositis (Stomatitis)	1	hextril	€ 3,76
	2	hextril	€ 3,76
	3	hextril	€ 3,76
	4	hextril	€ 3,76
Alopecia (kaalheid)	1	/	/
	2	/	/
	3	pruik	€ 700,00
	4	Pruik	€ 700,00

Tabel 9: medicijnkosten behandeling neveneffecten, totaal per patiënt

Patiënt	Behandeling	Neveneffecten	Kosten van Neveneffecten	Totale kost voor het management Van Neveneffecten per patiënt
Patiënt 1	PLD	Graad 2 misselijkheid, overgeven, en mucositis	€ 0,2665 + € 0,00 + € 3,76	€4,0265
Patiënt 2	GEM	Graad 3 WBC toxiciteit en neutrophils toxiciteit	€0,00	€0,00
Patiënt 3	GEM	Graad 4 WBC en neutrophils toxiciteiten; graad 3 hemoglobine platelet toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven	€ 1.176,03+ € 0,00 + € 128,05 + € 0,00+ € 0,2665	€1.304,3465
Patiënt 4	PLD	Graad 3 hemoglobine toxiciteit; graad 1 diarree	€ 128,05 + € 0,0705	€ 128,1205
Patiënt 5	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 2 misselijkheid en overgeven	€0,00 + € 0,2665	€ 0,2665
Patiënt 6	GEM	Graad 4 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 2 bloedplaatjes toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit	€ 1.176,03 + € 0,00 € .091,19	€2.267,22
Patiënt 7	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 2 bloedplaatjes toxiciteit en misselijkheid en overgeven; graad 1 hemoglobine toxiciteit	€0,00 + € 0,00 + € 0,2665 + € 1.091,19	€1.091,4565
Patiënt 8	PLD	Graad 2 cutaneous toxiciteit; graad 1 WBC toxiciteit, neutrophils toxiciteit, hemoglobine toxiciteit en mucositis	€ 73,5 + €0,00 + €0,00 + € 1.091,19 + € 3,76	€1.168,45
Patiënt 9	GEM	Missend	N.A.	N.A.
Patiënt 10	PLD	Graad 1 hemoglobine toxiciteit	€1.091,19	€1.091,19
Patiënt 11	PLD	Graad 2 misselijkheid en overgeven	€0,2665	€0,2665
Patiënt 12	GEM	Graad 1 hemoglobine toxiciteit, diarree, en mucositis	€1.091,19 + €0,0705 + €3,76	€1.095,0205
Patiënt 13	GEM	Graad 3 platelet toxiciteit en hepatische toxiciteit; graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit	€0,00 + €0,00 + €0,00 + €0,00 + €1.091,19	€1.091,19
Patiënt 14	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit	€0,00	€0,00
Patiënt 15	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit	€0,00	€0,00
Patiënt 16	PLD	Graad 1 hemoglobine toxiciteit	€1.091,19	€1.091,19
Patiënt 17	PLD	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit	€0,00 + €1.091,19	€1.091,19
Patiënt 18	PLD	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit, overgeven en misselijkheid en neurologische toxiciteit	€0,00 + €1.091,19 + €0,2665 + €0,13	€1.091,5865

Patiënt 19	GEM	Graad 3 hemoglobine toxiciteit; graad 2 WBC, neutrophils, en bloedplaatjes toxiciteit	€ 128,05 + €0,00	€ 128,05
Patiënt 20	PLD	Graad 2 hemoglobine toxiciteit	€1.091,19	€1.091,19
Patiënt 21	PLD	Graad 2 hemoglobine toxiciteit; graad 1 WBC, neutrophils, en bloedplaatjes toxiciteit	€1.091,19 + €0,00	€1.091,19
Patiënt 22	PLD	None	€0,00	€0,00
Patiënt 23	GEM	Graad 1 WBC, neutrophils, hemoglobine, en bloedplaatjes toxiciteit	€0,00 + €1.091,19	€1.091,19
Patiënt 24	PLD	Graad 1 WBC en neutrophils toxiciteit	€0,00	€0,00
Patiënt 25	GEM	Graad 1 hemoglobine en hepatische toxiciteit	€1.091,19 + €0,00	€1.091,19
Patiënt 26	PLD	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit	€0,00 + €1.091,19	€1.091,19
Patiënt 27	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 2 bloedplaatjes toxiciteit en mucositis	€0,00 + €0,00 + €3,76	€3,76
Patiënt 28	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 2 hemoglobine toxiciteit; graad 1 bloedplaatjes toxiciteit	€0,00 + €1.091,19	€1.091,19
Patiënt 29	PLD	Graad 1 anorexia toxiciteit	€0,00	€0,00
Patiënt 30	PLD	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine en bloedplaatjes toxiciteit	€0,00 + €1.091,19	€1.091,19
Patiënt 31	PLD	None	€0,00	€0,00
Patiënt 32	GEM	None	€0,00	€0,00
Patiënt 33	GEM	Graad 3 WBC, neutrophils, en asthenia toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit	€0,00 + €0,00 + €1.091,19	€1.091,19
Patiënt 34	GEM	None	€0,00	€0,00
Patiënt 35	PLD	Graad 3 asthenia toxiciteit	€0,00	€0,00
Patiënt 36	PLD	Missend	N.A.	N.A.
Patiënt 37	PLD	Graad 1 mucositis	€3,76	€3,76
Patiënt 38	PLD	Graad 3 cutaneous toxiciteit; graad 2 mucositis en hemoglobine	€73,5 + €3,76 +	€1.168,45

		toxiciteit; graad 1 WBC en neutrophils toxiciteit	€1.091,19 + €0,00	
Patiënt 39	PLD	Graad 1 misselijkheid en overgeven en hemoglobine toxiciteit	€0,2665 + €1.091,19	€1.091,4565
Patiënt 40	PLD	Graad 2 asthenia toxiciteit; graad 1 WBC en neutrophils toxiciteit, cutaneous toxiciteit en mucositis	€0,00 + €0,00 + €73,5 + €3,76	€77,26
Patiënt 41	PLD	Graad 3 misselijkheid en overgeven en hemoglobine toxiciteit; graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit en asthenia toxiciteit; graad 1 bloedplaatjes toxiciteit	€0,2665 + €128,05 + €0,00 + €0,00	€128,3165
Patiënt 42	PLD	None	€0,00	€0,00
Patiënt 43	PLD	Graad 3 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit	€0,00 + €128,05	€128,05
Patiënt 44	GEM	Graad 3 hepatische toxiciteit; graad 2 misselijkheid en overgeven en hemoglobine toxiciteit	€0,00 + €0,2665 + €1.091,19	€1.091,4565
Patiënt 45	GEM	Graad 2 misselijkheid en overgeven en hemoglobine toxiciteit; graad 1 hepatische toxiciteit	€0,2665 + €1.091,19 + €0,00	€1.091,4565
Patiënt 46	GEM	Graad 2 hepatische toxiciteit	€0,00	€0,00
Patiënt 47	GEM	Graad 4 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit en alopecia	€1.176,03 + €1.091,19 + €0,00	€2.267,22
Patiënt 48	PLD	Graad 1 WBC en neutrophils toxiciteit, asthenia toxiciteit, diarree, cutaneous toxiciteit, en mucositis	€0,00 + €0,00 + €0,0705 + €73,5 + €3,76	€81,0905
Patiënt 49	PLD	Graad 2 misselijkheid en overgeven; graad 1 mucositis, neurologische toxiciteit, en hemoglobine toxiciteit	€0,2665 + €3,76 + €0,13 + €1.091,19	€1.095,3465
Patiënt 50	PLD	Missend	N.A.	N.A.
Patiënt 51	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven en diarree	€0,00 + €0,2665 + €0,0705	€0,337
Patiënt 52	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 2 bloedplaatjes toxiciteit; graad 1 asthenia toxiciteit, misselijkheid en overgeven	€0,00 + €0,00 + €0,00 + €0,2665	€0,2665
Patiënt 53	GEM	Graad 4 hepatische toxiciteit; graad 1 hemoglobine en bloedplaatjes toxiciteit en neurologische toxiciteit	€0,00 + €1.091,19 + €0,13	€1.091,32
Patiënt 54	GEM	Graad 2 WBC, neutrophils, hemoglobine, en bloedplaatjes toxiciteit	€0,00 + €1.091,19	€1.091,19
Patiënt 55	GEM	Graad 2 bloedplaatjes toxiciteit; graad 1 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit, misselijkheid en overgeven	€0,00 + €1.091,19 + €0,2665	€1.091,4565

Patiënt 56	GEM	Graad 1 WBC toxiciteit	€0,00	€0,00
Patiënt 57	PLD	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 2 hemoglobine toxiciteit; graad 1 mucositis	€€0,00 + €1.091,19 + €3,76	€1.094,95
Patiënt 58	GEM	Graad 2 hemoglobine toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven en alopecia	€1.091,19 + €0,2665 + €0,00	€1.091,4565
Patiënt 59	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit, mucositis; graad 1 asthenia en hepatische toxiciteit	€0,00 + €3,76 + €0,00 + €0,00	€3,76
Patiënt 60	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 bloedplaatjes toxiciteit	€0,00 + €0,00	€0,00
Patiënt 61	PLD	Graad 1 hemoglobine toxiciteit	€1.091,19	€1.091,19
Patiënt 62	PLD	Graad 3 hepatische toxiciteit	€0,00	€0,00
Patiënt 63	PLD	Graad 2 asthenia en cunctaneous toxiciteit en graad 1 neurologische en hepatische toxiciteit	€0,00 + €73,5 + €0,13 + €0,00	€73,63
Patiënt 64	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven toxiciteit	€0,00 + €0,2665	€0,2665
Patiënt 65	PLD	Graad 1 WBC en neutrophils toxiciteit	€0,00	€0,00
Patiënt 66	PLD	Graad 3 asthenia toxiciteit, misselijkheid en overgeven; graad 2 hemoglobine toxiciteit en anorexia	€0,00 + €0,2665 + €1.091,19 + €43,35	€1.134,8065
Patiënt 67	GEM	Graad 1 hemoglobine toxiciteit	€1.091,19	€1.091,19
Patiënt 68	GEM	Graad 2 hemoglobine toxiciteit	€1.091,19	€1.091,19
Patiënt 69	PLD	Graad 2 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit en diarree; graad 1 misselijkheid en overgeven en neurologische toxiciteit	€0,00 + €1.091,19+ €0,0705 + €0,2665 + €0,13	€1.091,657
Patiënt 70	PLD	Graad 3 WBC toxiciteit, misselijkheid en overgeven	€0,00 + €0,2665	€0,2665
Patiënt 71	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 2 bloedplaatjes toxiciteit	€0,00 + €0,00	€0,00
Patiënt 72	PLD	Graad 2 hemoglobine toxiciteit; graad 1 mucositis	€1.091,19 + €3,76	€1.094,95
Patiënt 73	GEM	graad 1 hepatische toxiciteit	€0,00	€0,00
Patiënt 74	GEM	None	€0,00	€0,00

Patiënt 75	PLD	Graad 2 hemoglobine toxiciteit en mucositis; graad 1 hepatische toxiciteit	€1.091,19 + €3,76 + €0,00	€1.094,95
Patiënt 76	GEM	None	€0,00	€0,00
Patiënt 77	GEM	Graad 4 hemoglobine toxiciteit; graad 3 bloedplaatjes toxiciteit; graad 2 asthenia toxiciteit; graad 1 WBC en neutrophils toxiciteit, en overgeven	€128,05 + €0,00 + €0,00 + €0,00 + €0,2665	€128,3165
Patiënt 78	GEM	Graad 1 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit	€0,00 + €1.091,19	€1.091,19
Patiënt 79	PLD	Graad 1 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit, en mucositis	€0,00 + €1.091,19 + €3,76	€1.094,95
Patiënt 80	PLD	Graad 3 diarree; graad 2 misselijkheid en overgeven; graad 1 hemoglobine toxiciteit	€1.327,37 + €0,2665 + €1.091,19	€2.418,8265
Patiënt 81	PLD	Missend	N.A.	N.A.
Patiënt 82	PLD	None	€0,00	€0,00
Patiënt 83	PLD	Graad 2 hemoglobine en cutaneous toxiciteit; graad 1 mucositis	€1.091,19 + €73,5 + €3,76	€1.168,45
Patiënt 84	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit, misselijkheid en overgeven, diarree, alopecia, en hepatische toxiciteit	€0,00 + €1.091,19 + €0,2665 + €0,0705 + €0,00 + €0,00	€1.091,527
Patiënt 85	PLD	Missend	N.A.	N.A.
Patiënt 86	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit, misselijkheid en overgeven; graad 1 hemoglobine toxiciteit	€0,00 + €0,2665 + €1.091,19	€1.091,4565
Patiënt 87	PLD	Graad 2 hemoglobine toxiciteit	€1.091,19	€1.091,19
Patiënt 88	GEM	Missend	N.A.	N.A.
Patiënt 89	PLD	Graad 3 cutaneous toxiciteit	€73,5	€73,5
Patiënt 90	GEM	Graad 2 hemoglobine toxiciteit	€1.091,19	€1.091,19
Patiënt 91	GEM	Graad 2 misselijkheid en overgeven; graad 1 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit	€0,2665 + €0,00 + €1.091,19	€1.091,4565
Patiënt 92	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven	€0,00 + €0,2665	€0,2665
Patiënt 93	GEM	Missend	N.A.	N.A.

Patiënt 94	GEM	Graad 3 hemoglobine en asthenia toxiciteit; graad 2 bloedplaatjes toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven	€128,05 + €0,00 + €0,2665	€128,3165
Patiënt 95	PLD	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit, misselijkheid en overgeven	€0,00 + €0,2665	€0,2665
Patiënt 96	PLD	Graad 3 cutaneous toxiciteit	€73,5	€73,5
Patiënt 97	GEM	Graad 2 diarree; graad 1 misselijkheid en overgeven en hemoglobine en bloedplaatjes toxiciteit	€0,0705 + €0,2665 + €1.091,19	€1.091,527
Patiënt 98	PLD	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit	€0,00	€0,00
Patiënt 99	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit en mucositis	€0,00 + €1.091,19 + €3,76	€1.094,95
Patiënt 100	GEM	Graad 2 misselijkheid en overgeven	€0,2665	€0,2665
Patiënt 101	GEM	Graad 3 mucositis; graad 2 hemoglobine toxiciteit, misselijkheid en overgeven	€3,76 + €1.091,19 + €0,2665	€1.095,2165
Patiënt 102	GEM	Missend	N.A.	N.A.
Patiënt 103	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven	€0,00 + €0,2665	€0,2665
Patiënt 104	GEM	Graad 2 bloedplaatjes en hepatische toxiciteit	€0,00 + €0,00	€0,00
Patiënt 105	GEM	Graad 2 hepatische toxiciteit; graad 1 diarree	€0,00 + €0,0705	€0,0705
Patiënt 106	PLD	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit	€0,00	€0,00
Patiënt 107	GEM	Missend	N.A.	N.A.
Patiënt 108	PLD	Graad 3 mucositis; graad 1 misselijkheid en overgeven	€3,76 + €0,2665	€4,0265
Patiënt 109	PLD	None	€0,00	€0,00
Patiënt 110	PLD	Graad 2 cutaneous toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven en mucositis	€73,5 + €0,2665 + €3,76	€77,5265
Patiënt 111	GEM	Missend	N.A.	N.A.
Patiënt 112	GEM	Graad 4 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 3 hemoglobine toxiciteit, graad 1 bloedplaatjes toxiciteit, misselijkheid en overgeven	€1.176,03 + €128,05 + €0,2665	€1.304,3465
Patiënt 113	GEM	Graad 2 hepatische toxiciteit	€0,00	€0,00

Patiënt 114	GEM	Graad 3 misselijkheid en overgeven; graad 1 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit	€0,2665 + €0,00 + €1.091,19	€1.091,4565
Patiënt 115	PLD	None	€0,00	€0,00
Patiënt 116	PLD	Graad 2 mucositis; graad 1 misselijkheid en overgeven, en cutaneous toxiciteit	€3,76 + €0,2665 + €73,5	€77,5265
Patiënt 117	PLD	Graad 1 misselijkheid en overgeven	€0,2665	€0,2665
Patiënt 118	GEM	Graad 2 hemoglobine en bloedplaatjes toxiciteit; graad 1 hepatische toxiciteit	€1.091,19 + €0,00	€1.091,19
Patiënt 119	PLD	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit, misselijkheid en overgeven, en mucositis; graad 1 hemoglobine en cutaneous toxiciteit	€0,00 + €0,2665 + €1.091,19 + €73,5	€1.164,9565
Patiënt 120	PLD	Missend	N.A.	N.A.
Patiënt 121	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit, misselijkheid en overgeven	€0,00 + €1.091,19 + €0,2665	€1.091,4565
Patiënt 122	GEM	Graad 4 bloedplaatjes toxiciteit; graad 2 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit	€53,81 + €0,00 + €1.091,19	€1.145,00
Patiënt 123	PLD	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit	€0,00	€0,00
Patiënt 124	PLD	Graad 2 hemoglobine toxiciteit	€1.091,19	€1.091,19
Patiënt 125	GEM	Graad 1 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit	€0,00 + €1.091,19	€1.091,19
Patiënt 126	GEM	None	€0,00	€0,00
Patiënt 127	GEM	Graad 1 hemoglobine toxiciteit	€1.091,19	€1.091,19
Patiënt 128	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 bloedplaatjes toxiciteit en diarree	€0,00 + €0,00 + €0,0705	€0,0705
Patiënt 129	PLD	Graad 1 alopecia	€0,00	€0,00
Patiënt 130	GEM	Graad 3 asthenia toxiciteit; graad 2 hemoglobine toxiciteit; graad 1 hepatische toxiciteit	€0,00 + €1.091,19 + €0,00	€1.091,19
Patiënt 131	PLD	None	€0,00	€0,00
Patiënt 132	PLD	Graad 4 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 2 bloedplaatjes toxiciteit, misselijkheid en overgeven; graad 1 diarree, mucositis, alopecia, en hepatische toxiciteit	€1.176,03 + €0,00 + €0,2665 + €0,0705 + €3,76 + €0,00 + €0,00	€1.180,127

Patiënt 133	GEM	Graad 2 hemoglobine toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven	€1.091,19 + €0,2665	€1.091,4565
Patiënt 134	PLD	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 cutaneous toxiciteit	€0,00 + €73,5	€73,5
Patiënt 135	PLD	Graad 4 cutaneous toxiciteit; graad 2 alopecia; graad 1 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit, misselijkheid en overgeven toxiciteit, en neurologische toxiciteit	€73,5 + €0,00 + €0,00 + €1.091,19 + €0,2665 + €0,13	€1.165,0865
Patiënt 136	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit, anorexia, misselijkheid en overgeven; graad 1 hemoglobine en hepatische toxiciteit	€0,00 + €43,35 + €0,2665 + €1.091,19 + €0,00	€1.134,8065
Patiënt 137	PLD	Graad 1 misselijkheid en overgeven	€0,2665	€0,2665
Patiënt 138	PLD	Graad 1 WBC en neutrophils toxiciteit, misselijkheid en overgeven, cutaneous toxiciteit	€0,00 + €0,2665 + €73,5	€73,7665
Patiënt 139	GEM	Missend	N.A.	N.A.
Patiënt 140	GEM	Graad 2 hemoglobine en bloedplaatjes toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven	€1.091,19 + €0,2665	€1.091,4565
Patiënt 141	PLD	Graad 2 hepatische toxiciteit; graad 1 WBC, neutrophils, en cutaneous toxiciteit, en mucositis	€0,00 + €0,00 + €73,5 + €3,76	€77,26
Patiënt 142	GEM	Graad 1 mucositis	€3,76	€3,76
Patiënt 143	PLD	Graad 3 mucositis; graad 1 cutaneous toxiciteit, misselijkheid en overgeven	€3,76 + €73,5 + €0,2665	€77,5265
Patiënt 144	GEM	Graad 3 diarree; graad 1 hemoglobine toxiciteit	€1.327,37 + €1.091,19	€2.418,56
Patiënt 145	GEM	Graad 2 hemoglobine toxiciteit; graad 1 WBC, neutrophils, en plat toxiciteit, misselijkheid en overgeven, en alopecia	€1.091,19 + €0,00 + €0,2665 + €0,00	€1.091,4565
Patiënt 146	PLD	Missend	N.A.	N.A.
Patiënt 147	PLD	Graad 3 hemoglobine toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven	€128,05 + €0,2665	€128,3165
Patiënt 148	PLD	Graad 1 WBC en neutrophils toxiciteit	€0,00	€0,00
Patiënt 149	PLD	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit, misselijkheid en overgeven	€0,00 + €1.091,19 + €0,2665	€1.091,4565
Patiënt 150	PLD	None	€0,00	€0,00

Patiënt 151	PLD	None	€0,00	€0,00
Patiënt 152	PLD	Missend	N.A.	N.A.
Patiënt 153	GEM	Missend	N.A.	N.A.
Totale kost voor het management van Neveneffecten in het PLD Behandeling arm:				€ 32.684,39
Gemiddelde kost per patiënt:				€430,06/patiënt
Totale kost voor het management van Neveneffecten in het GEM Behandeling arm:				€47.173,24
Gemiddelde kost per patiënt:				€612,64/patiënt

Omdat WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1,2,3 hemoglobine en bloedplaatjes toxiciteit; en misselijkheid en overgeven mogelijk tegelijk zijn voorgekomen (en ook dezelfde behandeling vereisen), zijn ze slechts éénmalig opgenomen. Dit is belangrijk om dubbel in rekening te brengen te voorkomen en zo de kosten te overschatten.

Toedieningskosten

In de toedieningskosten zit zowel de kost van de toediening van de kankermedicijnen als de medicijnen voor de behandeling van neveneffecten. De toediening van de kankermedicijnen voor alle patiënten (GEM & PLD) gebeurt met een dagopname. Het grote verschil tussen de twee behandelingen zit in het feit dat PLD slechts één maal om de 28 dagen moet toegediend worden waar de behandeling met GEM twee keer per twintig dagen gebeurt. Voor de behandeling van sommige neveneffecten is echter wel een opname met overnachting nodig.

Kosten verbonden aan opname met overnachting

De kosten verbonden aan een opname met overnachting konden niet exact gegeven worden door het JESSA ziekenhuis. Dit is te wijten aan het feit dat deze kosten zeer verschillend zijn per patiënt aangezien men enkel overgaat tot een opname met overnachting voor de behandeling van bepaalde graden van neveneffecten. Om deze reden is er gekozen om de kost van een opname met overnachting te berekenen op dezelfde manier als dit gedaan is door Capri & Cattaneo (2003) zodat er een "standaard overnachtingskost" bepaald kan worden. In dit artikel is er gebruik gemaakt van de "*diagnosis-related groups reimbursement rates*" om de kosten van zowel een ambulante bezoeken als een opname met overnachting te berekenen. Aangezien het JESSA ziekenhuis de maxi-forfait van een dagopname aanrekent voor patiënten met ovariële kanker kunnen we gebruik maken van de omzetting gebruikt door Capri en Cattaneo (2003). De berekening van de kost verbonden aan een opname met overnachting is weergegeven in onderstaande formule:

Maxi-forfait dagopname = €554,73

Opname met overnachting = Kost dagopname vermeerderd met 40%

Opname met overnachting = €554,73 * 1,4 = €776,62

Er kan geconcludeerd worden dat een opname met overnachting een kost van €776,62 voor het ziekenhuis met zich meebrengt. In deze prijs zijn geen kosten van medicijnen meegerekend maar wel de kosten van personeel, de kosten van eten en drinken, de kosten van materiaal, de kosten van een gemeenschappelijke ruimte, en de huur van een kamer voor een dag en nacht.

Behandeling van kanker

Aangezien het in dit onderzoek gaat om een tweedelijnsbehandeling van ovariële kanker is er geen nood aan een overnachting voor zowel de toediening van GEM als PLD. Het is wel mogelijk dat een opname met overnachting nodig is voor de behandeling van sommige patiënten, maar dit is niet voorgevallen in de patiëntendata die hier gebruikt is. Bijgevolg zijn er geen kosten van een opname met overnachting verbonden aan de behandeling van kanker met zowel GEM als PLD.

Neveneffecten

Van de 153 patiënten die opgenomen zijn in de analyse zijn er vier patiënten die een opname met overnachting nodig hadden voor de behandeling van een neveneffect. Alle vier patiënten zijn opgenomen omdat ze graad drie of vier hepatische toxiciteit vertoonden. In Tabel 10 worden de kosten van de opnames met overnachting voor de behandeling van deze hepatische toxiciteit weergegeven.

Tabel 10: Totale kost van opnames met overnachting voor de behandeling van neveneffecten

Patiënt	Behandeling	Neveneffecten	Opname met overnachting (1)	Kost per Dag (2)	Totale kost voor opnames met overnachting (3)= (1) * (2)
Patiënt 1	PLD	Graad 2 misselijkheid, overgeven, en mucositis	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 2	GEM	Graad 3 WBC toxiciteit en neutrophils toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 3	GEM	Graad 4 WBC en neutrophils toxiciteiten; graad 3 hemoglobine platelet toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 4	PLD	Graad 3 hemoglobine toxiciteit; graad 1 diarree	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 5	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 2 misselijkheid en overgeven	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 6	GEM	Graad 4 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 2 bloedplaatjes toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 7	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 2 bloedplaatjes toxiciteit en misselijkheid en overgeven; graad 1 hemoglobine toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 8	PLD	Graad 2 cutaneous toxiciteit; graad 1 WBC toxiciteit, neutrophils toxiciteit, hemoglobine toxiciteit en mucositis	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 9	GEM	Missend	N.A.	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 10	PLD	Graad 1 hemoglobine toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 11	PLD	Graad 2 misselijkheid en overgeven	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 12	GEM	Graad 1 hemoglobine toxiciteit, diarree, en mucositis	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 13	GEM	Graad 3 platelet toxiciteit en hepatische toxiciteit; graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit	1	€ 776,62	€ 776,62
Patiënt 14	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 15	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 16	PLD	Graad 1 hemoglobine toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 17	PLD	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00

Patiënt 18	PLD	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit, overgeven en misselijkheid en neurologische toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 19	GEM	Graad 3 hemoglobine toxiciteit; graad 2 WBC, neutrophils, en bloedplaatjes toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 20	PLD	Graad 2 hemoglobine toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 21	PLD	Graad 2 hemoglobine toxiciteit; graad 1 WBC, neutrophils, en bloedplaatjes toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 22	PLD	None	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 23	GEM	Graad 1 WBC, neutrophils, hemoglobine, en bloedplaatjes toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 24	PLD	Graad 1 WBC en neutrophils toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 25	GEM	Graad 1 hemoglobine en hepatische toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 26	PLD	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 27	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 2 bloedplaatjes toxiciteit en mucositis	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 28	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 2 hemoglobine toxiciteit; graad 1 bloedplaatjes toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 29	PLD	Graad 1 anorexia toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 30	PLD	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine en bloedplaatjes toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 31	PLD	None	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 32	GEM	None	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 33	GEM	Graad 3 WBC, neutrophils, en ashetnia toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 34	GEM	None	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 35	PLD	Graad 3 ashetnia toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 36	PLD	Missend	N.A.	€ 776,62	€ 0,00

Patiënt 37	PLD	Graad 1 mucositis	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 38	PLD	Graad 3 cutaneous toxiciteit; graad 2 mucositis en hemoglobine toxiciteit; graad 1 WBC en neutrophils toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 39	PLD	Graad 1 misselijkheid en overgeven en hemoglobine toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 40	PLD	Graad 2 ashetnia toxiciteit; graad 1 WBC en neutrophils toxiciteit, cutaneous toxiciteit en mucositis	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 41	PLD	Graad 3 misselijkheid en overgeven en hemoglobine toxiciteit; graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit en ashetnia toxiciteit; graad 1 bloedplaatjes toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 42	PLD	None	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 43	PLD	Graad 3 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 44	GEM	Graad 3 hepatische toxiciteit; graad 2 misselijkheid en overgeven en hemoglobine toxiciteit	1	€ 776,62	€ 776,62
Patiënt 45	GEM	Graad 2 misselijkheid en overgeven en hemoglobine toxiciteit; graad 1 hepatische toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 46	GEM	Graad 2 hepatische toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 47	GEM	Graad 4 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit en alopecia	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 48	PLD	Graad 1 WBC en neutrophils toxiciteit, ashetnia toxiciteit, diarree, cutaneous toxiciteit, en mucositis	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 49	PLD	Graad 2 misselijkheid en overgeven; graad 1 mucositis, neurologische toxiciteit, en hemoglobine toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 50	PLD	Missend	N.A.	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 51	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven en diarree	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 52	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 2 bloedplaatjes toxiciteit; graad 1 ashetnia toxiciteit, misselijkheid en overgeven	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 53	GEM	Graad 4 hepatische toxiciteit; graad 1 hemoglobine en bloedplaatjes toxiciteit en neurologische toxiciteit	1	€ 776,62	€ 776,62
Patiënt 54	GEM	Graad 2 WBC, neutrophils, hemoglobine, en bloedplaatjes toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00

Patiënt 55	GEM	Graad 2 bloedplaatjes toxiciteit; graad 1 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit, misselijkheid en overgeven	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 56	GEM	Graad 1 WBC toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 57	PLD	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 2 hemoglobine toxiciteit; graad 1 mucositis	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 58	GEM	Graad 2 hemoglobine toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven en alopecia	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 59	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit, mucositis; graad 1 ashetnia en hepatische toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 60	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 bloedplaatjes toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 61	PLD	Graad 1 hemoglobine toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 62	PLD	Graad 3 hepatische toxiciteit	1	€ 776,62	€ 776,62
Patiënt 63	PLD	Graad 2 ashetnia en cunctaneous toxiciteit en graad 1 neurologische en hepatische toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 64	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 65	PLD	Graad 1 WBC en neutrophils toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 66	PLD	Graad 3 ashetnia toxiciteit, misselijkheid en overgeven; graad 2 hemoglobine toxiciteit en anorexia	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 67	GEM	Graad 1 hemoglobine toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 68	GEM	Graad 2 hemoglobine toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 69	PLD	Graad 2 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit en diarree; graad 1 misselijkheid en overgeven en neurologische toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 70	PLD	Graad 3 WBC toxiciteit, misselijkheid en overgeven	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 71	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 2 bloedplaatjes toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 72	PLD	Graad 2 hemoglobine toxiciteit; graad 1 mucositis	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 73	GEM	graad 1 hepatische toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00

Patiënt 74	GEM	None	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 75	PLD	Graad 2 hemoglobine toxiciteit en mucositis; graad 1 hepatische toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 76	GEM	None	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 77	GEM	Graad 4 hemoglobine toxiciteit; graad 3 bloedplaatjes toxiciteit; graad 2 ashetnia toxiciteit; graad 1 WBC en neutrophils toxiciteit, en overgeven	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 78	GEM	Graad 1 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 79	PLD	Graad 1 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit, en mucositis	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 80	PLD	Graad 3 diarree; graad 2 misselijkheid en overgeven; graad 1 hemoglobine toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 81	PLD	Missend	N.A.	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 82	PLD	None	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 83	PLD	Graad 2 hemoglobine en cutaneous toxiciteit; graad 1 mucositis	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 84	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit, misselijkheid en overgeven, diarree, alopecia, en hepatische toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 85	PLD	Missend	N.A.	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 86	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit, misselijkheid en overgeven; graad 1 hemoglobine toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 87	PLD	Graad 2 hemoglobine toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 88	GEM	Missend	N.A.	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 89	PLD	Graad 3 cutaneous toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 90	GEM	Graad 2 hemoglobine toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 91	GEM	Graad 2 misselijkheid en overgeven; graad 1 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 92	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven	/	€ 776,62	€ 0,00

Patiënt 93	GEM	Missend	N.A.	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 94	GEM	Graad 3 hemoglobine en ashetnia toxiciteit; graad 2 bloedplaatjes toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 95	PLD	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit, misselijkheid en overgeven	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 96	PLD	Graad 3 cutaneous toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 97	GEM	Graad 2 diarree; graad 1 misselijkheid en overgeven en hemoglobine en bloedplaatjes toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 98	PLD	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 99	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit en mucositis	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 100	GEM	Graad 2 misselijkheid en overgeven	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 101	GEM	Graad 3 mucositis; graad 2 hemoglobine toxiciteit, misselijkheid en overgeven	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 102	GEM	Missend	N.A.	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 103	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 104	GEM	Graad 2 bloedplaatjes en hepatische toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 105	GEM	Graad 2 hepatische toxiciteit; graad 1 diarree	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 106	PLD	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 107	GEM	Missend	N.A.	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 108	PLD	Graad 3 mucositis; graad 1 misselijkheid en overgeven	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 109	PLD	None	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 110	PLD	Graad 2 cutaneous toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven en mucositis	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 111	GEM	Missend	N.A.	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 112	GEM	Graad 4 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 3 hemoglobine toxiciteit; graad 1 bloedplaatjes toxiciteit, misselijkheid en overgeven	/	€ 776,62	€ 0,00

Patiënt 113	GEM	Graad 2 hepatische toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 114	GEM	Graad 3 misselijkheid en overgeven; graad 1 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 115	PLD	None	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 116	PLD	Graad 2 mucositis; graad 1 misselijkheid en overgeven, en cutaneous toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 117	PLD	Graad 1 misselijkheid en overgeven	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 118	GEM	Graad 2 hemoglobine en bloedplaatjes toxiciteit; graad 1 hepatische toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 119	PLD	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit, misselijkheid en overgeven, en mucositis; graad 1 hemoglobine en cutaneous toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 120	PLD	Missend	N.A.	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 121	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit, misselijkheid en overgeven	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 122	GEM	Graad 4 bloedplaatjes toxiciteit; graad 2 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 123	PLD	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 124	PLD	Graad 2 hemoglobine toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 125	GEM	Graad 1 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 126	GEM	None	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 127	GEM	Graad 1 hemoglobine toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 128	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 bloedplaatjes toxiciteit en diarree	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 129	PLD	Graad 1 alopecia	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 130	GEM	Graad 3 aseptische toxiciteit; graad 2 hemoglobine toxiciteit; graad 1 hepatische toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 131	PLD	None	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 132	PLD	Graad 4 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 2 bloedplaatjes	/	€ 776,62	€ 0,00

		toxiciteit, misselijkheid en overgeven; graad 1 diarree, mucositis, alopecia, en hepatische toxiciteit			
Patiënt 133	GEM	Graad 2 hemoglobine toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 134	PLD	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 cutaneous toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 135	PLD	Graad 4 cutaneous toxiciteit; graad 2 alopecia; graad 1 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit, misselijkheid en overgeven toxiciteit, en neurologische toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 136	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit, anorexia, misselijkheid en overgeven; graad 1 hemoglobine en hepatische toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 137	PLD	Graad 1 misselijkheid en overgeven	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 138	PLD	Graad 1 WBC en neutrophils toxiciteit, misselijkheid en overgeven en cutaneous toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 139	GEM	Missend	N.A.	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 140	GEM	Graad 2 hemoglobine en bloedplaatjes toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 141	PLD	Graad 2 hepatische toxiciteit; graad 1 WBC, neutrophils, en cutaneous toxiciteit, en mucositis	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 142	GEM	Graad 1 mucositis	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 143	PLD	Graad 3 mucositis; graad 1 cutaneous toxiciteit, misselijkheid en overgeven	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 144	GEM	Graad 3 diarree; graad 1 hemoglobine toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 145	GEM	Graad 2 hemoglobine toxiciteit; graad 1 WBC, neutrophils, platelet toxiciteit, misselijkheid en overgeven, en alopecia	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 146	PLD	Missend	N.A.	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 147	PLD	Graad 3 hemoglobine toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 148	PLD	Graad 1 WBC en neutrophils toxiciteit	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 149	PLD	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine	/	€ 776,62	€ 0,00

		toxiciteit, misselijkheid en overgeven			
Patiënt 150	PLD	None	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 151	PLD	None	/	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 152	PLD	Missend	N.A.	€ 776,62	€ 0,00
Patiënt 153	GEM	Missend	N.A.	€ 776,62	€ 0,00
Totale kost opname met overnachting voor behandeling neveneffecten PLD					€ 776,62
Gemiddelde kost opname met overnachting per patiënt behandeld met PLD					€ 10,22/patiënt
Totale kost opname met overnachting voor behandeling neveneffecten GEM					€ 2.329,86
Gemiddelde kost opname met overnachting per patiënt behandeld met GEM					€ 30,26/patiënt

Omdat WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1,2,3 hemoglobine en bloedplaatjes toxiciteit; en misselijkheid en overgeven mogelijk tegelijk zijn voorgekomen (en ook dezelfde behandeling vereisen), zijn ze slechts éénmalig opgenomen. Dit is belangrijk om dubbel in rekening te brengen te voorkomen en zo de kosten te overschatten.

Uit Tabel 10 kan er geconcludeerd worden dat de gemiddelde kost per patiënt van de opname met overnachting voor de behandeling van hepatische toxiciteit €10,22 bedraagt voor de PLD groep en €30,26 voor de GEM groep. We zien dat de kosten van een opname met overnachting drie keer zo hoog zijn voor de patiënten behandeld met GEM in vergelijking met de PLD groep. Dit verschil is echter niet statistisch significant (P = 0,312).

Dagopname of ambulant bezoek

De kosten van een ambulant bezoek aan het ziekenhuis zijn gelijk aan de maxi-forfait voor de opname vermeerderd met de verpleegdagprijs. De maxi-forfait bedraagt €105,21 en de verpleegdagprijs is €449,52 zodat we aan een totale prijs van dagopname komen van €554,73. In deze prijs zijn geen kosten van medicijnen meegerekend maar wel de kosten van personeel, de kosten van eten en drinken, de kosten van materiaal, de kosten van een gemeenschappelijke ruimte, en de huur van een kamer voor een dag.

Behandeling van kanker

GEM wordt toegediend op de dag 1 en dag 8 van de cyclus die 20 dagen duurt. Per cyclus is er dus nood aan twee dagopnames of ambulante bezoeken aan het ziekenhuis. Als we vervolgens kijken naar de behandeling met PLD dan zien we dat deze cyclus 28 dagen duurt en dat er slechts eenmaal een ambulant bezoek aan het ziekenhuis nodig is. In Tabel 11 zien we een overzicht van de verblijfskosten van beiden behandelingen.

Tabel 11: Kosten gerelateerd aan ambulante bezoeken voor kankerbehandeling, totale kosten, kost per patiënt en kost per patiënt per cyclus

Patiënt	Behandeling	Aantal Cycli (1)	Aantal Ambulante Bezoeken (2)	Kost per dag (3)	Totale kost Per patiënt (4) = (2) * (3)	Kost voor Ambulante Bezoeken Per patiënt per cyclus (5) = (4)/(1)
Patiënt 1	PLD	4	4	€ 554,73	€ 2218,92	€ 554,73
Patiënt 2	GEM	11,2	22,4	€ 554,73	€ 12.425,95	€ 1.109,46
Patiënt 3	GEM	8,4	16,8	€ 554,73	€ 9.319,46	€ 1.109,46
Patiënt 4	PLD	1	1	€ 554,73	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 5	GEM	16,8	33,6	€ 554,73	€ 18.638,93	€ 1.109,46
Patiënt 6	GEM	2,8	5,6	€ 554,73	€ 3.106,49	€ 1.109,46
Patiënt 7	GEM	7	14	€ 554,73	€ 7.766,22	€ 1.109,46
Patiënt 8	PLD	5	5	€ 554,73	€ 2.773,65	€ 554,73
Patiënt 9	GEM	N.A.	N.A.	€ 554,73	N.A.	N.A.
Patiënt 10	PLD	2	2	€ 554,73	€ 1.109,46	€ 554,73
Patiënt 11	PLD	4	4	€ 554,73	€ 2.218,92	€ 554,73

Patiënt 12	GEM	11,2	22,4	€ 554,73	€ 12.425,95	€ 1.109,46
Patiënt 13	GEM	7	14	€ 554,73	€ 7.766,22	€ 1.109,46
Patiënt 14	GEM	2,8	5,6	€ 554,73	€ 3.106,49	€ 1.109,46
Patiënt 15	GEM	5,6	11,2	€ 554,73	€ 6.212,98	€ 1.109,46
Patiënt 16	PLD	2	2	€ 554,73	€ 1.109,46	€ 554,73
Patiënt 17	PLD	7	7	€ 554,73	€ 3.883,11	€ 554,73
Patiënt 18	PLD	3	3	€ 554,73	€ 1.664,19	€ 554,73
Patiënt 19	GEM	2,8	5,6	€ 554,73	€ 3.106,49	€ 1.109,46
Patiënt 20	PLD	2	2	€ 554,73	€ 1.109,46	€ 554,73
Patiënt 21	PLD	3	3	€ 554,73	€ 1.664,19	€ 554,73
Patiënt 22	PLD	1	1	€ 554,73	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 23	GEM	4,2	8,4	€ 554,73	€ 4.659,73	€ 1.109,46
Patiënt 24	PLD	6	6	€ 554,73	€ 3.328,38	€ 554,73
Patiënt 25	GEM	2,8	5,6	€ 554,73	€ 3.106,49	€ 1.109,46
Patiënt 26	PLD	2	2	€ 554,73	€ 1.109,46	€ 554,73
Patiënt 27	GEM	2,8	5,6	€ 554,73	€ 3.106,49	€ 1.109,46
Patiënt 28	GEM	8,4	16,8	€ 554,73	€ 9.319,46	€ 1.109,46
Patiënt 29	PLD	2	2	€ 554,73	€ 1.109,46	€ 554,73
Patiënt 30	PLD	4	4	€ 554,73	€ 2.218,92	€ 554,73
Patiënt 31	PLD	1	1	€ 554,73	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 32	GEM	2,8	5,6	€ 554,73	€ 3.106,49	€ 1.109,46
Patiënt 33	GEM	2,8	5,6	€ 554,73	€ 3.106,49	€ 1.109,46
Patiënt 34	GEM	7	14	€ 554,73	€ 7.766,22	€ 1.109,46
Patiënt 35	PLD	2	2	€ 554,73	€ 1.109,46	€ 554,73
Patiënt 36	PLD	N.A.	N.A.	€ 554,73	N.A.	N.A.
Patiënt 37	PLD	6	6	€ 554,73	€ 3.328,38	€ 554,73
Patiënt 38	PLD	4	4	€ 554,73	€ 2.218,92	€ 554,73
Patiënt 39	PLD	2	2	€ 554,73	€ 1.109,46	€ 554,73
Patiënt 40	PLD	2	2	€ 554,73	€ 1.109,46	€ 554,73
Patiënt 41	PLD	5	5	€ 554,73	€ 2.773,65	€ 554,73
Patiënt 42	PLD	6	6	€ 554,73	€ 3.328,38	€ 554,73
Patiënt 43	PLD	2	2	€ 554,73	€ 1.109,46	€ 554,73
Patiënt 44	GEM	4,2	8,4	€ 554,73	€ 4.659,73	€ 1.109,46
Patiënt 45	GEM	4,2	8,4	€ 554,73	€ 4.659,73	€ 1.109,46
Patiënt 46	GEM	4,2	8,4	€ 554,73	€ 4.659,73	€ 1.109,46
Patiënt 47	GEM	8,4	16,8	€ 554,73	€ 9.319,46	€ 1.109,46

Patiënt 48	PLD	3	3	€ 554,73	€ 1.664,19	€ 554,73
Patiënt 49	PLD	8	8	€ 554,73	€ 4.437,84	€ 554,73
Patiënt 50	PLD	1	1	€ 554,73	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 51	GEM	2,8	5,6	€ 554,73	€ 3.106,49	€ 1.109,46
Patiënt 52	GEM	5,6	11,2	€ 554,73	€ 6.212,98	€ 1.109,46
Patiënt 53	GEM	1,4	2,8	€ 554,73	€ 1.553,24	€ 1.109,46
Patiënt 54	GEM	8,4	16,8	€ 554,73	€ 9.319,46	€ 1.109,46
Patiënt 55	GEM	5,6	11,2	€ 554,73	€ 6.212,98	€ 1.109,46
Patiënt 56	GEM	1,4	2,8	€ 554,73	€ 1.553,24	€ 1.109,46
Patiënt 57	PLD	6	6	€ 554,73	€ 3.328,38	€ 554,73
Patiënt 58	GEM	5,6	11,2	€ 554,73	€ 6.212,98	€ 1.109,46
Patiënt 59	GEM	8,4	16,8	€ 554,73	€ 9.319,46	€ 1.109,46
Patiënt 60	GEM	2,8	5,6	€ 554,73	€ 3.106,49	€ 1.109,46
Patiënt 61	PLD	2	2	€ 554,73	€ 1.109,46	€ 554,73
Patiënt 62	PLD	1	1	€ 554,73	€ 554,73	N.A.
Patiënt 63	PLD	4	4	€ 554,73	€ 2.218,92	€ 554,73
Patiënt 64	GEM	8,4	16,8	€ 554,73	€ 9.319,46	€ 1.109,46
Patiënt 65	PLD	12	12	€ 554,73	€ 6.656,76	€ 554,73
Patiënt 66	PLD	2	2	€ 554,73	€ 1.109,46	€ 554,73
Patiënt 67	GEM	2,8	5,6	€ 554,73	€ 3.106,49	€ 1.109,46
Patiënt 68	GEM	2,8	5,6	€ 554,73	€ 3.106,49	€ 1.109,46
Patiënt 69	PLD	8	8	€ 554,73	€ 4.437,84	€ 554,73
Patiënt 70	PLD	2	2	€ 554,73	€ 1.109,46	€ 554,73
Patiënt 71	GEM	4,2	8,4	€ 554,73	€ 4.659,73	€ 1.109,46
Patiënt 72	PLD	2	2	€ 554,73	€ 1.109,46	€ 554,73
Patiënt 73	GEM	5,6	11,2	€ 554,73	€ 6.212,98	€ 1.109,46
Patiënt 74	GEM	11,2	22,4	€ 554,73	€ 12.425,95	€ 1.109,46
Patiënt 75	PLD	2	2	€ 554,73	€ 1.109,46	€ 554,73
Patiënt 76	GEM	5,6	11,2	€ 554,73	€ 6.212,98	€ 1.109,46
Patiënt 77	GEM	1,4	2,8	€ 554,73	€ 1.553,24	€ 1.109,46
Patiënt 78	GEM	12,6	25,2	€ 554,73	€ 13.979,20	€ 1.109,46
Patiënt 79	PLD	5	5	€ 554,73	€ 2.773,65	€ 554,73
Patiënt 80	PLD	2	2	€ 554,73	€ 1.109,46	€ 554,73
Patiënt 81	PLD	N.A.	N.A.	€ 554,73	N.A.	N.A.
Patiënt 82	PLD	3	3	€ 554,73	€ 1.664,19	€ 554,73
Patiënt 83	PLD	7	7	€ 554,73	€ 3.883,11	€ 554,73

Patiënt 84	GEM	14	28	€ 554,73	€ 15.532,44	€ 1.109,46
Patiënt 85	PLD	5	5	€ 554,73	€ 2.773,65	€ 554,73
Patiënt 86	GEM	2,8	5,6	€ 554,73	€ 3.106,49	€ 1.109,46
Patiënt 87	PLD	2	2	€ 554,73	€ 1.109,46	€ 554,73
Patiënt 88	GEM	1,4	2,8	€ 554,73	€ 1.553,24	€ 1.109,46
Patiënt 89	PLD	3	3	€ 554,73	€ 1.664,19	€ 554,73
Patiënt 90	GEM	7	14	€ 554,73	€ 7.766,22	€ 1.109,46
Patiënt 91	GEM	1,4	2,8	€ 554,73	€ 1.553,24	€ 1.109,46
Patiënt 92	GEM	2,8	5,6	€ 554,73	€ 3.106,49	€ 1.109,46
Patiënt 93	GEM	N.A.	N.A.	€ 554,73	N.A.	N.A.
Patiënt 94	GEM	1,4	2,8	€ 554,73	€ 1.553,24	€ 1.109,46
Patiënt 95	PLD	2	2	€ 554,73	€ 1.109,46	€ 554,73
Patiënt 96	PLD	4	4	€ 554,73	€ 2.218,92	€ 554,73
Patiënt 97	GEM	5,6	11,2	€ 554,73	€ 6.212,98	€ 1.109,46
Patiënt 98	PLD	6	6	€ 554,73	€ 3.328,38	€ 554,73
Patiënt 99	GEM	4,2	8,4	€ 554,73	€ 4.659,73	€ 1.109,46
Patiënt 100	GEM	2,8	5,6	€ 554,73	€ 3.106,49	€ 1.109,46
Patiënt 101	GEM	2,8	5,6	€ 554,73	€ 3.106,49	€ 1.109,46
Patiënt 102	GEM	1,4	2,8	€ 554,73	€ 1.553,24	€ 1.109,46
Patiënt 103	GEM	8,4	16,8	€ 554,73	€ 9.319,46	€ 1.109,46
Patiënt 104	GEM	1,4	2,8	€ 554,73	€ 1.553,24	€ 1.109,46
Patiënt 105	GEM	4,2	8,4	€ 554,73	€ 4.659,73	€ 1.109,46
Patiënt 106	PLD	4	4	€ 554,73	€ 2.218,92	€ 554,73
Patiënt 107	GEM	N.A.	N.A.	€ 554,73	N.A.	N.A.
Patiënt 108	PLD	9	9	€ 554,73	€ 4.992,57	€ 554,73
Patiënt 109	PLD	6	6	€ 554,73	€ 3.328,38	€ 554,73
Patiënt 110	PLD	6	6	€ 554,73	€ 3.328,38	€ 554,73
Patiënt 111	GEM	N.A.	N.A.	€ 554,73	N.A.	N.A.
Patiënt 112	GEM	8,4	16,8	€ 554,73	€ 9.319,46	€ 1.109,46
Patiënt 113	GEM	12,6	25,2	€ 554,73	€ 13.979,20	€ 1.109,46
Patiënt 114	GEM	8,4	16,8	€ 554,73	€ 9.319,46	€ 1.109,46
Patiënt 115	PLD	2	2	€ 554,73	€ 1.109,46	€ 554,73
Patiënt 116	PLD	4	4	€ 554,73	€ 2.218,92	€ 554,73
Patiënt 117	PLD	3	3	€ 554,73	€ 1.664,19	€ 554,73
Patiënt 118	GEM	2,8	5,6	€ 554,73	€ 3.106,49	€ 1.109,46
Patiënt 119	PLD	9	9	€ 554,73	€ 4.992,57	€ 554,73

Patiënt 120	PLD	5	5	€ 554,73	€ 2.773,65	€ 554,73
Patiënt 121	GEM	5,6	11,2	€ 554,73	€ 6.212,98	€ 1.109,46
Patiënt 122	GEM	7	14	€ 554,73	€ 7.766,22	€ 1.109,46
Patiënt 123	PLD	2	2	€ 554,73	€ 1.109,46	€ 554,73
Patiënt 124	PLD	5	5	€ 554,73	€ 2.773,65	€ 554,73
Patiënt 125	GEM	7	14	€ 554,73	€ 7.766,22	€ 1.109,46
Patiënt 126	GEM	1,4	2,8	€ 554,73	€ 1.553,24	€ 1.109,46
Patiënt 127	GEM	2,8	5,6	€ 554,73	€ 3.106,49	€ 1.109,46
Patiënt 128	GEM	2,8	5,6	€ 554,73	€ 3.106,49	€ 1.109,46
Patiënt 129	PLD	8	8	€ 554,73	€ 4.437,84	€ 554,73
Patiënt 130	GEM	2,8	5,6	€ 554,73	€ 3.106,49	€ 1.109,46
Patiënt 131	PLD	2	2	€ 554,73	€ 1.109,46	€ 554,73
Patiënt 132	PLD	4	4	€ 554,73	€ 2.218,92	€ 554,73
Patiënt 133	GEM	5,6	11,2	€ 554,73	€ 6.212,98	€ 1.109,46
Patiënt 134	PLD	6	6	€ 554,73	€ 3.328,38	€ 554,73
Patiënt 135	PLD	4	4	€ 554,73	€ 2.218,92	€ 554,73
Patiënt 136	GEM	5,6	11,2	€ 554,73	€ 6.212,98	€ 1.109,46
Patiënt 137	PLD	4	4	€ 554,73	€ 2.218,92	€ 554,73
Patiënt 138	PLD	6	6	€ 554,73	€ 3.328,38	€ 554,73
Patiënt 139	GEM	N.A.	N.A.	€ 554,73	N.A.	N.A.
Patiënt 140	GEM	2,8	5,6	€ 554,73	€ 3.106,49	€ 1.109,46
Patiënt 141	PLD	10	10	€ 554,73	€ 5.547,30	€ 554,73
Patiënt 142	GEM	7	14	€ 554,73	€ 7.766,22	€ 1.109,46
Patiënt 143	PLD	14	14	€ 554,73	€ 7.766,22	€ 554,73
Patiënt 144	GEM	5,6	11,2	€ 554,73	€ 6.212,98	€ 1.109,46
Patiënt 145	GEM	11,2	22,4	€ 554,73	€ 12.425,95	€ 1.109,46
Patiënt 146	PLD	2	2	€ 554,73	€ 1.109,46	€ 554,73
Patiënt 147	PLD	2	2	€ 554,73	€ 1.109,46	€ 554,73
Patiënt 148	PLD	2	2	€ 554,73	€ 1.109,46	€ 554,73
Patiënt 149	PLD	7	7	€ 554,73	€ 3.883,11	€ 554,73
Patiënt 150	PLD	2	2	€ 554,73	€ 1.109,46	€ 554,73
Patiënt 151	PLD	2	2	€ 554,73	€ 1.109,46	€ 554,73
Patiënt 152	PLD	1	1	€ 554,73	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 153	GEM	N.A.	N.A.	€ 554,73	N.A.	N.A.

Totale kost voor dagopnames geassocieerd met PLD

€ 166.973,73

Gemiddelde kost per patiënt

€ 2.197,02/patiënt

Gemiddelde kost per patiënt per cyclus	€ 554,73/patiënt/cyclus
Totale kost voor dagopnames geassocieerd met GEM	€ 427.142,10
Gemiddelde kost per patiënt	€ 5.547,30/patiënt
Gemiddelde kost per patiënt per cyclus	€ 1.109,46/patiënt/cyclus

In Tabel 11 zijn de gemiddelde kosten per patiënt per cyclus voor ambulante bezoeken voor de behandeling van PLD en GEM weergegeven. Voor de patiënten die behandeld werden met PLD is deze gemiddelde verblijfskost per cyclus €554,73 tegenover €1.109,46 voor de patiënten die behandeld werden met GEM ($P < 0,0005$). Dit resultaat is logisch aangezien patiënten die GEM ontvangen tweemaal per cyclus naar het ziekenhuis moeten voor de toediening van de therapeuten. Bij de PLD groep is dit slechts één toediening per cyclus, waardoor er ook maar eenmaal per cyclus een ambulante verblijfskost betaald dient te worden.

De totale medicijnkost per patiënt per cyclus voor de behandeling van kanker bedraagt €748,61 voor de PLD groep en €116,12 voor de patiënten behandeld met GEM. Indien we hier de toedieningskosten bij optellen komen we op totalen van €1.303,34 en €1.225,58 voor respectievelijk de PLD groep en de GEM groep. Desondanks dat de aankoopkost van PLD 6,5 keer hoger is dan deze van GEM zien we dat de discrepantie in de totale kost van beide behandelingen kleiner wordt indien de toedieningskosten in rekening gebracht worden. De verdere evolutie van deze totale kosten zal besproken worden naar het einde van deze analyse.

Behandeling neveneffecten

Voor de behandeling van graad vier leukopenia (witte bloedcel toxiciteit), neutropenia (tekort neutrofiële granulocyten) en trombocytopenia (bloedplaatjes toxiciteit) is er nood aan een dagopname voor deze neveneffecten te behandelen. Verder gaat men over tot een dagopname bij elke graad van hemoglobine toxiciteit (bloedarmoede). In Tabel 12 worden de kosten van dagopnames voor de behandeling van deze neveneffecten weergegeven.

Tabel 12: Totale kosten ambulante patiëntbezoeken voor de behandeling van neveneffecten

Patiënt	Behandeling	Neveneffecten	Ambulante bezoeken (1)	Kost per dag (2)	Totale kost voor ambulante patiëntbezoeken (3)= (1) * (2)
Patiënt 1	PLD	Graad 2 misselijkheid, overgeven, en mucositis	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 2	GEM	Graad 3 WBC toxiciteit en neutrophils toxiciteit	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 3	GEM	Graad 4 WBC en neutrophils toxiciteiten; graad 3 hemoglobine platelet toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 4	PLD	Graad 3 hemoglobine toxiciteit; graad 1 diarree	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 5	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 2 misselijkheid en overgeven	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 6	GEM	Graad 4 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 2 bloedplaatjes toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 7	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 2 bloedplaatjes toxiciteit en misselijkheid en overgeven; graad 1 hemoglobine toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 8	PLD	Graad 2 cutaneous toxiciteit; graad 1 WBC toxiciteit, neutrophils toxiciteit, hemoglobine toxiciteit en mucositis	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 9	GEM	Missend	N.A.	€ 554,73	N.A.
Patiënt 10	PLD	Graad 1 hemoglobine toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 11	PLD	Graad 2 misselijkheid en overgeven	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 12	GEM	Graad 1 hemoglobine toxiciteit, diarree, en mucositis	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 13	GEM	Graad 3 platelet toxiciteit en hepatische toxiciteit; graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 14	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 15	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 16	PLD	Graad 1 hemoglobine toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73

Patiënt 17	PLD	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 18	PLD	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit, overgeven en misselijkheid en neurologische toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 19	GEM	Graad 3 hemoglobine toxiciteit; graad 2 WBC, neutrophils, en bloedplaatjes toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 20	PLD	Graad 2 hemoglobine toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 21	PLD	Graad 2 hemoglobine toxiciteit; graad 1 WBC, neutrophils, en bloedplaatjes toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 22	PLD	None	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 23	GEM	Graad 1 WBC, neutrophils, hemoglobine, en bloedplaatjes toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 24	PLD	Graad 1 WBC en neutrophils toxiciteit	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 25	GEM	Graad 1 hemoglobine en hepatische toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 26	PLD	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 27	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 2 bloedplaatjes toxiciteit en mucositis	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 28	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 2 hemoglobine toxiciteit; graad 1 bloedplaatjes toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 29	PLD	Graad 1 anorexia toxiciteit	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 30	PLD	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine en bloedplaatjes toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 31	PLD	None	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 32	GEM	None	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 33	GEM	Graad 3 WBC, neutrophils, en ashetnia toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 34	GEM	None	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 35	PLD	Graad 3 ashetnia toxiciteit	/	€ 554,73	€ 0,00

Patiënt 36	PLD	Missend	N.A.	€ 554,73	N.A.
Patiënt 37	PLD	Graad 1 mucositis	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 38	PLD	Graad 3 cutaneous toxiciteit; graad 2 mucositis en hemoglobine toxiciteit; graad 1 WBC en neutrophils toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 39	PLD	Graad 1 misselijkheid en overgeven en hemoglobine toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 40	PLD	Graad 2 ashetnia toxiciteit; graad 1 WBC en neutrophils toxiciteit, cutaneous toxiciteit en mucositis	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 41	PLD	Graad 3 misselijkheid en overgeven en hemoglobine toxiciteit; graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit en ashetnia toxiciteit; graad 1 bloedplaatjes toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 42	PLD	None	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 43	PLD	Graad 3 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 44	GEM	Graad 3 hepatische toxiciteit; graad 2 misselijkheid en overgeven en hemoglobine toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 45	GEM	Graad 2 misselijkheid en overgeven en hemoglobine toxiciteit; graad 1 hepatische toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 46	GEM	Graad 2 hepatische toxiciteit	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 47	GEM	Graad 4 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit en alopecia	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 48	PLD	Graad 1 WBC en neutrophils toxiciteit, ashetnia toxiciteit, diarree, cutaneous toxiciteit, en mucositis	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 49	PLD	Graad 2 misselijkheid en overgeven; graad 1 mucositis, neurologische toxiciteit, en hemoglobine toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 50	PLD	Missend	N.A.	€ 554,73	N.A.
Patiënt 51	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven en diarree	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 52	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 2 bloedplaatjes toxiciteit; graad 1 ashetnia toxiciteit, misselijkheid en overgeven	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 53	GEM	Graad 4 hepatische toxiciteit; graad 1 hemoglobine en bloedplaatjes toxiciteit en neurologische toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73

Patiënt 54	GEM	Graad 2 WBC, neutrophils, hemoglobine, en bloedplaatjes toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 55	GEM	Graad 2 bloedplaatjes toxiciteit; graad 1 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit, misselijkheid en overgeven	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 56	GEM	Graad 1 WBC toxiciteit	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 57	PLD	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 2 hemoglobine toxiciteit; graad 1 mucositis	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 58	GEM	Graad 2 hemoglobine toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven en alopecia	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 59	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit, mucositis; graad 1 ashetnia en hepatische toxiciteit	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 60	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 bloedplaatjes toxiciteit	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 61	PLD	Graad 1 hemoglobine toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 62	PLD	Graad 3 hepatische toxiciteit	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 63	PLD	Graad 2 ashetnia en cunctaneous toxiciteit en graad 1 neurologische en hepatische toxiciteit	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 64	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven toxiciteit	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 65	PLD	Graad 1 WBC en neutrophils toxiciteit	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 66	PLD	Graad 3 ashetnia toxiciteit, misselijkheid en overgeven; graad 2 hemoglobine toxiciteit en anorexia	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 67	GEM	Graad 1 hemoglobine toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 68	GEM	Graad 2 hemoglobine toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 69	PLD	Graad 2 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit en diarree; graad 1 misselijkheid en overgeven en neurologische toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 70	PLD	Graad 3 WBC toxiciteit, misselijkheid en overgeven	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 71	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 2 bloedplaatjes toxiciteit	/	€ 554,73	€ 0,00

Patiënt 72	PLD	Graad 2 hemoglobine toxiciteit; graad 1 mucositis	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 73	GEM	graad 1 hepatische toxiciteit	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 74	GEM	None	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 75	PLD	Graad 2 hemoglobine toxiciteit en mucositis; graad 1 hepatische toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 76	GEM	None	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 77	GEM	Graad 4 hemoglobine toxiciteit; graad 3 bloedplaatjes toxiciteit; graad 2 ashetnia toxiciteit; graad 1 WBC en neutrophils toxiciteit, en overgeven	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 78	GEM	Graad 1 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 79	PLD	Graad 1 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit, en mucositis	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 80	PLD	Graad 3 diarree; graad 2 misselijkheid en overgeven; graad 1 hemoglobine toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 81	PLD	Missend	N.A.	€ 554,73	N.A.
Patiënt 82	PLD	None	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 83	PLD	Graad 2 hemoglobine en cutaneous toxiciteit; graad 1 mucositis	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 84	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit, misselijkheid en overgeven, diarree, alopecia, en hepatische toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 85	PLD	Missend	N.A.	€ 554,73	N.A.
Patiënt 86	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit, misselijkheid en overgeven; graad 1 hemoglobine toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 87	PLD	Graad 2 hemoglobine toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 88	GEM	Missend	N.A.	€ 554,73	N.A.
Patiënt 89	PLD	Graad 3 cutaneous toxiciteit	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 90	GEM	Graad 2 hemoglobine toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 91	GEM	Graad 2 misselijkheid en overgeven; graad 1 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73

Patiënt 92	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 93	GEM	Missend	N.A.	€ 554,73	N.A.
Patiënt 94	GEM	Graad 3 hemoglobine en ashetnia toxiciteit; graad 2 bloedplaatjes toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 95	PLD	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit, misselijkheid en overgeven	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 96	PLD	Graad 3 cutaneous toxiciteit	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 97	GEM	Graad 2 diarree; graad 1 misselijkheid en overgeven en hemoglobine en bloedplaatjes toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 98	PLD	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 99	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit en mucositis	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 100	GEM	Graad 2 misselijkheid en overgeven	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 101	GEM	Graad 3 mucositis; graad 2 hemoglobine toxiciteit, misselijkheid en overgeven	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 102	GEM	Missend	N.A.	€ 554,73	N.A.
Patiënt 103	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 104	GEM	Graad 2 bloedplaatjes en hepatische toxiciteit	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 105	GEM	Graad 2 hepatische toxiciteit; graad 1 diarree	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 106	PLD	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 107	GEM	Missend	N.A.	€ 554,73	N.A.
Patiënt 108	PLD	Graad 3 mucositis; graad 1 misselijkheid en overgeven	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 109	PLD	None	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 110	PLD	Graad 2 cutaneous toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven en mucositis	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 111	GEM	Missend	N.A.	€ 554,73	N.A.

Patiënt 112	GEM	Graad 4 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 3 hemoglobine toxiciteit; graad 1 bloedplaatjes toxiciteit, misselijkheid en overgeven	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 113	GEM	Graad 2 hepatische toxiciteit	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 114	GEM	Graad 3 misselijkheid en overgeven; graad 1 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 115	PLD	None	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 116	PLD	Graad 2 mucositis; graad 1 misselijkheid en overgeven, en cutaneous toxiciteit	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 117	PLD	Graad 1 misselijkheid en overgeven	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 118	GEM	Graad 2 hemoglobine en bloedplaatjes toxiciteit; graad 1 hepatische toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 119	PLD	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit, misselijkheid en overgeven, en mucositis; graad 1 hemoglobine en cutaneous toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 120	PLD	Missend	N.A.	€ 554,73	N.A.
Patiënt 121	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit, misselijkheid en overgeven	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 122	GEM	Graad 4 bloedplaatjes toxiciteit; graad 2 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 123	PLD	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 124	PLD	Graad 2 hemoglobine toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 125	GEM	Graad 1 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 126	GEM	None	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 127	GEM	Graad 1 hemoglobine toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 128	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 bloedplaatjes toxiciteit en diarree	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 129	PLD	Graad 1 alopecia	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 130	GEM	Graad 3 anorexia toxiciteit; graad 2 hemoglobine toxiciteit; graad 1 hepatische toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73

Patiënt 131	PLD	None	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 132	PLD	Graad 4 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 2 bloedplaatjes toxiciteit, misselijkheid en overgeven; graad 1 diarree, mucositis, alopecia, en hepatische toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 133	GEM	Graad 2 hemoglobine toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 134	PLD	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 cutaneous toxiciteit	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 135	PLD	Graad 4 cutaneous toxiciteit; graad 2 alopecia; graad 1 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit, misselijkheid en overgeven toxiciteit, en neurologische toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 136	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit, anorexia, misselijkheid en overgeven; graad 1 hemoglobine en hepatische toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 137	PLD	Graad 1 misselijkheid en overgeven	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 138	PLD	Graad 1 WBC en neutrophils toxiciteit, misselijkheid en overgeven en cutaneous toxiciteit	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 139	GEM	Missend	N.A.	€ 554,73	N.A.
Patiënt 140	GEM	Graad 2 hemoglobine en bloedplaatjes toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 141	PLD	Graad 2 hepatische toxiciteit; graad 1 WBC, neutrophils, en cutaneous toxiciteit, en mucositis	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 142	GEM	Graad 1 mucositis	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 143	PLD	Graad 3 mucositis; graad 1 cutaneous toxiciteit, misselijkheid en overgeven	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 144	GEM	Graad 3 diarree; graad 1 hemoglobine toxiciteit	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 145	GEM	Graad 2 hemoglobine toxiciteit; graad 1 WBC, neutrophils, platelet toxiciteit, misselijkheid en overgeven, en alopecia	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 146	PLD	Missend	N.A.	€ 554,73	N.A.
Patiënt 147	PLD	Graad 3 hemoglobine toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 148	PLD	Graad 1 WBC en neutrophils toxiciteit	/	€ 554,73	€ 0,00

Patiënt 149	PLD	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit, misselijkheid en overgeven	1	€ 554,73	€ 554,73
Patiënt 150	PLD	None	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 151	PLD	None	/	€ 554,73	€ 0,00
Patiënt 152	PLD	Missend	N.A.	€ 554,73	N.A.
Patiënt 153	GEM	Missend	N.A.	€ 554,73	N.A.
Totale ambulante verblijfskost voor behandeling neveneffecten PLD					€ 17.196,63
Gemiddelde ambulante verblijfskost per patiënt behandeld met PLD					€ 226,27 /patiënt
Totale ambulante verblijfskost voor behandeling neveneffecten GEM					€ 23.298,66
Gemiddelde ambulante verblijfskost per patiënt behandeld met GEM					€ 302,58 /patiënt

Omdat WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1,2,3 hemoglobine en bloedplaatjes toxiciteit; en misselijkheid en overgeven mogelijk tegelijk zijn voorgekomen (en ook dezelfde behandeling vereisen), zijn ze slechts éénmalig opgenomen. Dit is belangrijk om dubbel in rekening te brengen te voorkomen en zo de kosten te overschatten.

De gemiddelde medicijnkost per patiënt voor de behandeling van neveneffecten bedraagt €430,06 voor de PLD groep en €612,64 voor de GEM groep zoals gezien kan worden op het einde van Tabel 9 ($p = 0,296$). Uit Tabel 10 kan afgeleid worden dat de gemiddelde kost van een opname met overnachting voor de behandeling van neveneffecten €10,22 per patiënt bedraagt voor de PLD groep en €30,26 per patiënt voor de groep behandeld met GEM ($P = 0,312$). Ten slotte toont Tabel 12 dat de gemiddelde kost van dagopnames voor de behandeling van neveneffecten €226,27 per patiënt is voor de PLD groep en €302,58 per patiënt is voor de GEM groep ($P = 0,062$). De gemiddelde medicijn- en verblijfskost per patiënt verbonden aan de behandeling van neveneffecten zijn dus €666,55 voor de PLD groep en €945,48 voor de GEM groep. De gemiddelde kost per patiënt voor de behandeling van de neveneffecten is dus kleiner voor de patiënten behandeld met PLD in vergelijking met deze behandeld met GEM. Dit verschil is echter niet statistisch significant. Ook dient hier opnieuw rekening gehouden te worden met het feit dat enkel de meest ernstige neveneffecten ervaren per patiënt zijn opgenomen en dat er geen data is over de neveneffecten ervaren per cyclus.

Verwachte toedieningskosten

In Vlaanderen worden alle medicijnen en alle behandelingen gedaan in het ziekenhuis zelf en er is bijgevolg geen nood aan een verpleegkundige die patiënten thuis komt bezoeken om dit te doen. Hierdoor is er geen sprake van verwachte toedieningskosten in deze analyse.

Monitoringkosten

Monitoringskosten zijn de kosten verbonden aan de diagnose en opsporing van ziektes, maar ook de kosten van opvolging van de progressie van deze ziekte.

Diagnose

Kanker

Patiënten die behandeld worden met GEM en PLD ondergaan dezelfde diagnoses om te testen op ovariële kanker. Hieruit volgt dat er geen verschil is in de kosten verbonden aan diagnose voor de twee groepen waardoor het niet nodig is om deze kosten op te nemen in de analyse.

Neveneffecten

De testen die patiënten ondergaan voor de diagnose van neveneffecten zijn voor beide behandelingsgroepen hetzelfde. Alle patiënten worden ook telkens getest op mogelijke neveneffecten. De kost die aan deze testen verbonden is, is bijgevolg gelijk waardoor het niet nodig is om deze kost op te nemen in de analyse.

Opvolgingskosten voor de evolutie van de ziekte

Kanker

Patiënten die behandeld worden met GEM en PLD ondergaan dezelfde diagnoses om de evolutie van de ovariële kanker op te volgen. Hieruit volgt dat er geen verschil is in de kosten verbonden aan diagnose voor de twee groepen waardoor het niet nodig is om deze kosten op te nemen in de analyse

Neveneffecten

In het JESSA ziekenhuis werden alle graden van hematologische toxiciteiten (leukopenia, neutropenia, anemie en trombocytopenia) en graad 2, 3 en 4 van diarree opgevolgd door middel van bloedanalyses en stoelgangstalen. Deze opvolgingstesten werden enkel uitgevoerd op patiënten die deze neveneffecten vertoonden. Aangezien de neveneffecten verschilden voor de patiënten die verschillende behandelingen kregen is het nodig om deze kosten op te nemen in de analyse. Indien een patiënt een hematologische toxiciteit vertoonde ging met in het JESSA ziekenhuis over tot 3 opvolgingen in die cyclus voor zowel PLD als GEM. Voor graad 2, 3 en 4 diarree werd er éénmalig een stoelgangstaal genomen die men dan analyseerde zodat er een beslissing voor behandeling genomen kon worden. De prijs van een bloedanalyse bedraagt €126,30 en de berekening hiervan is weergegeven in Tabel 13. De prijs van een stoelgangstaal bedraagt €24,39 en deze berekening is terug te vinden in Tabel 14. Tabel 15 geeft een overzicht van de opvolgingskosten van neveneffecten per patiënt.

Tabel 13: berekening kosten bloedanalyse JESSA ziekenhuis

Test	B-waarden (€0,032613)
Hb	40
WBC	40
tromb	40
Nierfunctie	
ureum	50
creatinine	70
got+gpt	125
alkal.fosf	80
LDH	150
Ca125	700
totaal B-waarden	1295
te factureren:	
25% van B-waarden	$1295 \times 0,032613 \text{ euro} / 4 =$ €10,50
forfait	€ 31,60
totaal	€ 42,10

Tabel 14: Berekening kostprijs stoelgangstaal JESSA ziekenhuis

Kostprijs kweek	€ 600
te factureren:	
25% van B-waarden	$600 \times 0,032613 \text{ euro} / 4 =$ € 4,8919
forfait <700	€ 19,5000
Totaal	€ 24,3900

Tabel 15: Opvolgingskosten voor de evolutie van neveneffecten

Patiënt	Behandeling	Neveneffecten	Kosten van Bloedanalyse	Kosten van stoelgangstaal	Totale kost voor opvolging per patiënt
Patiënt 1	PLD	Graad 2 misselijkheid, overgeven, en mucositis	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Patiënt 2	GEM	Graad 3 WBC toxiciteit en neutrophils toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 3	GEM	Graad 4 WBC en neutrophils toxiciteiten; graad 3 hemoglobine platelet toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 4	PLD	Graad 3 hemoglobine toxiciteit; graad 1 diarree	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 5	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 2 misselijkheid en overgeven	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 6	GEM	Graad 4 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 2 bloedplaatjes toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 7	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 2 bloedplaatjes toxiciteit en misselijkheid en overgeven; graad 1 hemoglobine toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 8	PLD	Graad 2 cutaneous toxiciteit; graad 1 WBC toxiciteit, neutrophils toxiciteit, hemoglobine toxiciteit en mucositis	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 9	GEM	Missend	N.A.	N.A.	N.A.
Patiënt 10	PLD	Graad 1 hemoglobine toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 11	PLD	Graad 2 misselijkheid en overgeven	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Patiënt 12	GEM	Graad 1 hemoglobine toxiciteit, diarree, en mucositis	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 13	GEM	Graad 3 platelet toxiciteit en hepatische toxiciteit; graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 14	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 15	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 16	PLD	Graad 1 hemoglobine toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 17	PLD	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30

Patiënt 18	PLD	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit, overgeven en misselijkheid en neurologische toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 19	GEM	Graad 3 hemoglobine toxiciteit; graad 2 WBC, neutrophils, en bloedplaatjes toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 20	PLD	Graad 2 hemoglobine toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 21	PLD	Graad 2 hemoglobine toxiciteit; graad 1 WBC, neutrophils, en bloedplaatjes toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 22	PLD	None	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Patiënt 23	GEM	Graad 1 WBC, neutrophils, hemoglobine, en bloedplaatjes toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 24	PLD	Graad 1 WBC en neutrophils toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 25	GEM	Graad 1 hemoglobine en hepatische toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 26	PLD	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 27	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 2 bloedplaatjes toxiciteit en mucositis	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 28	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 2 hemoglobine toxiciteit; graad 1 bloedplaatjes toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 29	PLD	Graad 1 anorexia toxiciteit	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Patiënt 30	PLD	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine en bloedplaatjes toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 31	PLD	None	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Patiënt 32	GEM	None	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Patiënt 33	GEM	Graad 3 WBC, neutrophils, en asthenia toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 34	GEM	None	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Patiënt 35	PLD	Graad 3 asthenia toxiciteit	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Patiënt 36	PLD	Missend	N.A.	N.A.	N.A.

Patiënt 37	PLD	Graad 1 mucositis	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Patiënt 38	PLD	Graad 3 cutaneous toxiciteit; graad 2 mucositis en hemoglobine toxiciteit; graad 1 WBC en neutrophils toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 39	PLD	Graad 1 misselijkheid en overgeven en hemoglobine toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 40	PLD	Graad 2 asthenia toxiciteit; graad 1 WBC en neutrophils toxiciteit, cutaneous toxiciteit en mucositis	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 41	PLD	Graad 3 misselijkheid en overgeven en hemoglobine toxiciteit; graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit en asthenia toxiciteit; graad 1 bloedplaatjes toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 42	PLD	None	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Patiënt 43	PLD	Graad 3 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 44	GEM	Graad 3 hepatische toxiciteit; graad 2 misselijkheid en overgeven en hemoglobine toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 45	GEM	Graad 2 misselijkheid en overgeven en hemoglobine toxiciteit; graad 1 hepatische toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 46	GEM	Graad 2 hepatische toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 47	GEM	Graad 4 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit en alopecia	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 48	PLD	Graad 1 WBC en neutrophils toxiciteit, asthenia toxiciteit, diarree, cutaneous toxiciteit, en mucositis	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 49	PLD	Graad 2 misselijkheid en overgeven; graad 1 mucositis, neurologische toxiciteit, en hemoglobine toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 50	PLD	Missend	N.A.	N.A.	N.A.
Patiënt 51	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven en diarree	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 52	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 2 bloedplaatjes toxiciteit; graad 1 asthenia toxiciteit, misselijkheid en overgeven	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 53	GEM	Graad 4 hepatische toxiciteit; graad 1 hemoglobine en bloedplaatjes toxiciteit en neurologische toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 54	GEM	Graad 2 WBC, neutrophils, hemoglobine, en bloedplaatjes toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30

Patiënt 55	GEM	Graad 2 bloedplaatjes toxiciteit; graad 1 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit, misselijkheid en overgeven	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 56	GEM	Graad 1 WBC toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 57	PLD	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 2 hemoglobine toxiciteit; graad 1 mucositis	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 58	GEM	Graad 2 hemoglobine toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven en alopecia	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 59	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit, mucositis; graad 1 asthenia en hepatische toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 60	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 bloedplaatjes toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 61	PLD	Graad 1 hemoglobine toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 62	PLD	Graad 3 hepatische toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 63	PLD	Graad 2 asthenia en cunaneous toxiciteit en graad 1 neurologische en hepatische toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 64	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 65	PLD	Graad 1 WBC en neutrophils toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 66	PLD	Graad 3 asthenia toxiciteit, misselijkheid en overgeven; graad 2 hemoglobine toxiciteit en anorexia	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 67	GEM	Graad 1 hemoglobine toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 68	GEM	Graad 2 hemoglobine toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 69	PLD	Graad 2 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit en diarree; graad 1 misselijkheid en overgeven en neurologische toxiciteit	€ 126,30	€ 73,17	€ 199,47
Patiënt 70	PLD	Graad 3 WBC toxiciteit, misselijkheid en overgeven	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 71	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 2 bloedplaatjes toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 72	PLD	Graad 2 hemoglobine toxiciteit; graad 1 mucositis	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 73	GEM	graad 1 hepatische toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30

Patiënt 74	GEM	None	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Patiënt 75	PLD	Graad 2 hemoglobine toxiciteit en mucositis; graad 1 hepatische toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 76	GEM	None	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Patiënt 77	GEM	Graad 4 hemoglobine toxiciteit; graad 3 bloedplaatjes toxiciteit; graad 2 asthenia toxiciteit; graad 1 WBC en neutrophils toxiciteit, en overgeven	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 78	GEM	Graad 1 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 79	PLD	Graad 1 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit, en mucositis	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 80	PLD	Graad 3 diarree; graad 2 misselijkheid en overgeven; graad 1 hemoglobine toxiciteit	€ 126,30	€ 73,17	€ 199,47
Patiënt 81	PLD	Missend	N.A.	N.A.	N.A.
Patiënt 82	PLD	None	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Patiënt 83	PLD	Graad 2 hemoglobine en cutaneous toxiciteit; graad 1 mucositis	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 84	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit, misselijkheid en overgeven, diarree, alopecia, en hepatische toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 85	PLD	Missend	N.A.	N.A.	N.A.
Patiënt 86	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit, misselijkheid en overgeven; graad 1 hemoglobine toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 87	PLD	Graad 2 hemoglobine toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 88	GEM	Missend	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Patiënt 89	PLD	Graad 3 cutaneous toxiciteit	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Patiënt 90	GEM	Graad 2 hemoglobine toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 91	GEM	Graad 2 misselijkheid en overgeven; graad 1 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 92	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30

Patiënt 93	GEM	Missend	N.A.	N.A.	N.A.
Patiënt 94	GEM	Graad 3 hemoglobine en asthenia toxiciteit; graad 2 bloedplaatjes toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 95	PLD	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit, misselijkheid en overgeven	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 96	PLD	Graad 3 cutaneous toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 97	GEM	Graad 2 diarree; graad 1 misselijkheid en overgeven en hemoglobine en bloedplaatjes toxiciteit	€ 126,30	€ 24,39	€ 150,69
Patiënt 98	PLD	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 99	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit en mucositis	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 100	GEM	Graad 2 misselijkheid en overgeven	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Patiënt 101	GEM	Graad 3 mucositis; graad 2 hemoglobine toxiciteit, misselijkheid en overgeven	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 102	GEM	Missend	N.A.	N.A.	N.A.
Patiënt 103	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 104	GEM	Graad 2 bloedplaatjes en hepatische toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 105	GEM	Graad 2 hepatische toxiciteit; graad 1 diarree	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 106	PLD	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 107	GEM	Missend	N.A.	N.A.	N.A.
Patiënt 108	PLD	Graad 3 mucositis; graad 1 misselijkheid en overgeven	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Patiënt 109	PLD	None	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Patiënt 110	PLD	Graad 2 cutaneous toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven en mucositis	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Patiënt 111	GEM	Missend	N.A.	N.A.	N.A.
Patiënt 112	GEM	Graad 4 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 3 hemoglobine toxiciteit, graad 1 bloedplaatjes toxiciteit, misselijkheid en overgeven	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30

Patiënt 113	GEM	Graad 2 hepatische toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 114	GEM	Graad 3 misselijkheid en overgeven; graad 1 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 115	PLD	None	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Patiënt 116	PLD	Graad 2 mucositis; graad 1 misselijkheid en overgeven, en cutaneous toxiciteit	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Patiënt 117	PLD	Graad 1 misselijkheid en overgeven	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Patiënt 118	GEM	Graad 2 hemoglobine en bloedplaatjes toxiciteit; graad 1 hepatische toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 119	PLD	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit, misselijkheid en overgeven, en mucositis; graad 1 hemoglobine en cutaneous toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 120	PLD	Missend	N.A.	N.A.	N.A.
Patiënt 121	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit, misselijkheid en overgeven	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 122	GEM	Graad 4 bloedplaatjes toxiciteit; graad 2 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 123	PLD	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 124	PLD	Graad 2 hemoglobine toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 125	GEM	Graad 1 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 126	GEM	None	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Patiënt 127	GEM	Graad 1 hemoglobine toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 128	GEM	Graad 3 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 bloedplaatjes toxiciteit en diarree	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 129	PLD	Graad 1 alopecia	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Patiënt 130	GEM	Graad 3 asthenia toxiciteit; graad 2 hemoglobine toxiciteit; graad 1 hepatische toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 131	PLD	None	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Patiënt 132	PLD	Graad 4 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 2 bloedplaatjes toxiciteit, misselijkheid en overgeven; graad 1 diarree, mucositis,	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30

		alopecia, en hepatische toxiciteit			
Patiënt 133	GEM	Graad 2 hemoglobine toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 134	PLD	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 cutaneous toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 135	PLD	Graad 4 cutaneous toxiciteit; graad 2 alopecia; graad 1 WBC, neutrophils, en hemoglobine toxiciteit, misselijkheid en overgeven toxiciteit, en neurologische toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 136	GEM	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit, anorexia, misselijkheid en overgeven; graad 1 hemoglobine en hepatische toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 137	PLD	Graad 1 misselijkheid en overgeven	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Patiënt 138	PLD	Graad 1 WBC en neutrophils toxiciteit, misselijkheid en overgeven, cutaneous toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 139	GEM	Missend	N.A.	N.A.	N.A.
Patiënt 140	GEM	Graad 2 hemoglobine en bloedplaatjes toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 141	PLD	Graad 2 hepatische toxiciteit; graad 1 WBC, neutrophils, en cutaneous toxiciteit, en mucositis	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 142	GEM	Graad 1 mucositis	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Patiënt 143	PLD	Graad 3 mucositis; graad 1 cutaneous toxiciteit, misselijkheid en overgeven	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Patiënt 144	GEM	Graad 3 diarree; graad 1 hemoglobine toxiciteit	€ 126,30	€ 24,39	€ 150,69
Patiënt 145	GEM	Graad 2 hemoglobine toxiciteit; graad 1 WBC, neutrophils, en platelet toxiciteit, misselijkheid en overgeven, en alopecia	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 146	PLD	Missend	N.A.	N.A.	N.A.
Patiënt 147	PLD	Graad 3 hemoglobine toxiciteit; graad 1 misselijkheid en overgeven	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 148	PLD	Graad 1 WBC en neutrophils toxiciteit	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30
Patiënt 149	PLD	Graad 2 WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1 hemoglobine toxiciteit, misselijkheid en overgeven	€ 126,30	€ 0,00	€ 126,30

Patiënt 150	PLD	None	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Patiënt 151	PLD	None	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Patiënt 152	PLD	Missend	N.A.	N.A.	N.A.
Patiënt 153	GEM	Missend	N.A.	N.A.	N.A.
Totale opvolgingskost voor evolutie van Neveneffecten PLD					€ 6.208,74
Gemiddelde kost per patiënt					€ 81,69 /patiënt
Totale opvolgingskost voor evolutie van Neveneffecten GEM					€ 7.500,48
Gemiddelde kost per patiënt					€ 97,41 /patiënt

Omdat WBC en neutrophils toxiciteit; graad 1,2,3 hemoglobine en bloedplaatjes toxiciteit; en misselijkheid en overgeven mogelijk tegelijk zijn voorgekomen (en ook dezelfde behandeling vereisen), zijn ze slechts éénmalig opgenomen. Dit is belangrijk om dubbel in rekening te brengen te voorkomen en zo de kosten te overschatten.

De gemiddelde kost verbonden aan de opvolging van de neveneffecten van patiënten in de PLD groep bedraagt €81,69 per patiënt tegenover een kost van €97,41 per patiënt in de GEM groep ($P = 0,004$). Het verschil tussen de 2 groepen is bijgevolg €15,72 per patiënt en is statistisch significant. Opnieuw is de opmerking van toepassing dat niet alle neveneffecten ervaren door de patiënten in de studie zijn opgenomen. Indien dit wel het geval geweest zou zijn, is het realistisch om aan te nemen dat het verschil tussen beide behandelingen groter geweest zou zijn.

Kosten van nazorg

Aangezien de effectiviteitsresultaten van beide behandelingen hetzelfde is, is er geen verschil in het aantal patiënten dat nood heeft aan nazorg tussen de twee groepen. De kosten verbonden aan deze nazorg zijn bijgevolg voor beide groepen patiënten hetzelfde waardoor het niet nodig is om deze kosten op te nemen in de analyse.

Geen enkele patiënt die deelgenomen heeft aan het onderzoek had nood aan nazorg na de behandeling van ovariële kanker. Het enige verschil tussen de twee behandelingen is dat er drie patiënten van de PLD groep alopecia ondervonden ten opzichte van vier patiënten die met GEM behandeld werden. De kosten van een pruik zijn dus voor beide groepen hetzelfde, waardoor het niet nodig is om een onderscheid te maken.

Indirecte kosten

Productieverlies patiënten

Kanker is de oorzaak van een significant verlies aan productie van zowel de patiënt als zijn of haar verwanten. Kosten van morbiditeit benaderen de waarde van productieverlies van overleden individuen. Dit zijn de verliezen door tijdelijke afwezigheid op het werk en korte en lange-termijn handicaps. Mortaliteitskosten anderzijds vertegenwoordigen de huidige waarde van toekomstige inkomsten die verloren gaan door een vroegtijdige dood. Verder omvat de kost van productieverlies ook de waarde van informele verzorging. Hiermee doelt men op het verlies aan productiviteit van verwanten die zorgen voor de patiënt.

Het verlies aan economische output is de waarde die elk werkend persoon bijdraagt aan de economie en is gebaseerd op het gemiddelde loon van een voltijdse werknemer. Dit verlies is dus afhankelijk van de gemiddelde leeftijd en het gemiddelde inkomen van de patiënten. Eenmaal we dit productieverlies weten, is het noodzakelijk om de toekomstige productieverliezen te verdisconteren naar het heden.

Om dit productieverlies te berekenen moeten we dit gemiddelde brutoloon op jaarbasis bekijken en dan dit verdisconteren naar het heden. De verdisconteringsvoet die gebruikt zal worden, is 3%. De gewogen gemiddelde bruto loonkost van een voltijdse werknemer in België zien we in

Tabel 16 en bedraagt €3191,75.¹⁷

¹⁷ <http://bestat.economie.fgov.be/BeStat/BeStatMultidimensionalAnalysis?loadDefaultId=104>

Tabel 16: gewogen gemiddelde brutoloonkost voltijdse werknemer in Vlaanderen¹⁷

	# voltijdse werknemers	gemiddeld brutoloon
Vlaanderen	775000	3129
Wallonië	263000	2989
Brussels hoofdstedelijk gewest	203000	3694
totaal	1241000	3191,751813

De personen die opgenomen zijn in de klinische proef hebben een gemiddelde leeftijd van 63 jaar. In België is de wettelijke pensioenleeftijd van zowel mannen als vrouwen vastgesteld op 65 jaar waardoor er dus sprake is van een productieverlies van ongeveer 2 jaar.¹⁸ De overleving in de GEM groep bedraagt 51 weken en in de PLD groep is deze overleving 56 weken na de gemiddelde leeftijd van 63 jaar. 1 jaar is gelijk aan 52,177457 weken waaruit volgt dat 51 weken gelijk is aan 0,977433607 jaar en 56 weken gelijk is aan 1,073260431 jaar. De gemiddelde GEM patiënt wordt dus 63,977433607 jaar tegenover een gemiddelde leeftijd van 64,073260431 jaar in de PLD groep. Dit wil zeggen dat een gemiddelde GEM patiënt 1,022566393 jaar aan productie verliest tegenover een productieverlies van 0,926739569 jaar voor de gemiddelde PLD patiënt. Indien het gemiddelde brutoloon gelijk is aan €3.191,751813 per maand, dan is dit gelijk aan €38.301,02176 op jaarbasis. Dit bedrag dient vermenigvuldigd te worden met het aantal jaren dat er sprake is van productieverlies per behandeling zodat we volgend resultaat verkrijgen:

Productieverlies gemiddelde GEM patiënt = €39.165,34
Productieverlies gemiddelde PLD patiënt = €35.495,07

In de analyse is het echter enkel belangrijk om te kijken naar het verschil tussen de twee behandelingen. De patiënten die behandeld werden met PLD hadden 5 weken meer productiviteit dan de patiënten die behandeld werden met GEM. Hieruit volgt dus dat de patiënten die behandeld werden met PLD €3.670,27 meer loon ontvangen hebben dan de patiënten die behandeld werden met GEM.

Dit productieverlies moet één maand verdisconteerd worden. Hiervoor dient de jaarlijkse verdisconteringsvoet omgezet te worden naar een maandelijkse verdisconteringsvoet aan de hand van volgende formule:

$$(X\% + 1)^{(1/12)} - 1 = Y\%$$

In deze formule is X de jaarlijkse verdisconteringsvoet en Y het maandelijkse equivalent. Indien X gelijk is aan 3% dan verkrijgen we een maandelijkse verdisconteringsvoet van 0.24662697723036864%. Het werkelijke verdisconteerde productieverlies wordt dan berekend aan de hand van volgende formule:

¹⁸ <http://www.onprvp.fgov.be/nl/profes/benefits/retirement/age/paginas/default.aspx>

$$\text{€}3.670,27 / (1 + 0.24662697723036864)^{(1/12)} = \text{€}3.662,83$$

Hieruit kan geconcludeerd worden dat er een productieverlies is van €3.662,83 voor de patiënten die behandeld werden met GEM ten opzichte van de patiënten die behandeld werden met PLD.

Verwachte kost van verzorgers

De diagnose van kanker en de behandeling ervan kan zeer stresserend zijn voor de patiënten en hun familie of verwanten. Het is mogelijk dat de patiënten zich comfortabeler voelen indien ze thuisverpleging krijgen zodat hun verwanten steeds in de nabijheid zijn. Ook kan het rustgevender zijn om in een thuisomgeving te zijn voor de behandeling. Deze thuisverzorging bestaat uit een breed gamma van diensten dat aangeboden wordt aan de patiënt die nood heeft aan ondersteuning bij het uitvoeren van dagelijkse taken. Voorbeelden hiervan zijn de toegang tot medische apparatuur, fysiologische behandeling en maatschappelijke werkers.

Verzorgers zijn dus per definitie alle betaalde en onbetaalde personen die een ziek persoon bijstaan in zijn of haar dagelijkse activiteiten. Met onbetaalde verzorgers bedoelen we dan familieleden en verwanten die mogelijk vrij nemen om de patiënt bij te staan. De tijd dat deze onbetaalde verzorger vrij neemt, dient gezien te worden als verloren productiviteit. Deze kosten worden dan ook besproken bij de indirecte kosten die te maken hebben met het verlies aan productie.

Betaalde verzorgers daarentegen zijn gespecialiseerd in een verscheidenheid van specifieke gezondheidszorgvereisten. De veronderstelling wordt gemaakt dat de bijstand van deze betaalde verzorgers enkel vereist is gedurende de behandelingsperiode.

Deze kost wordt niet opgenomen in de vergelijking van de twee behandelingsmethodes omdat de effectiviteitsresultaten voor beide behandelingen hetzelfde zijn. We nemen aan dat er geen verschil is tussen het aantal patiënten dat nood heeft aan thuisverzorging. Bijgevolg wordt geconcludeerd dat kosten voor beide behandelingentakken gelijk zijn. Dit is ook het geval voor de behandeling van neveneffecten.

Transportkosten

Aangezien patiënten zich moeten verplaatsen naar het ziekenhuis voor behandeling, opvolging of doktersvisites dienen we rekening te houden met een transportkost. We spreken hier van een indirecte kost omdat deze niet rechtstreeks gerelateerd is aan de behandeling zelf.

Om de transportkost per patiënt te berekenen dient het totaal aantal gemaakte kilometers vermenigvuldigd te worden met de gemiddelde kost per kilometer. Deze gemiddelde kost per kilometer is voor de periode van 1 juli 2013 tot en met 30 juni 2014 vastgelegd op een forfaitaire vergoeding van €0,3461 per kilometer.¹⁹ Deze kost dient vermenigvuldigd te worden met de gemiddelde afstand tot een ziekenhuis in Vlaanderen dat ovariële kanker behandelt. Deze gemiddelde afstand is benaderd op 7,36 km of 14,72km per bezoek (heen en terug). De berekening van deze gemiddelde afstand is te vinden in bijlage 2. Om de totale opgelopen transportkost te verkrijgen moet deze kost per bezoek vermenigvuldigd worden met het totaal aantal bezoeken per patiënt.

¹⁹ <http://www.sdworx.be/nl-be/sd-worx-r-d/publicaties/nieuws/2013-06-04-nieuw-bedrag-forfaitaire-kilometervergoeding>

Voor de berekening van het totaal aantal bezoeken per patiënt moet er telkens rekening gehouden worden met verschillende gegevens. Ten eerste dient het aantal bezoeken voor de behandeling van kanker berekend te worden. Voor de PLD groep is er sprake van één bezoek per cyclus tegenover twee bezoeken per cyclus in de GEM groep. Vervolgens dient het aantal bezoeken voor de behandeling van neveneffecten in rekening gebracht te worden en tot slot ook nog het aantal bezoeken voor de opvolging van deze neveneffecten. De berekening van het totaal aantal verplaatsingen per patiënt is terug te vinden in Tabel 28 in bijlage 2. In Tabel 17 hieronder is de totale verplaatsingskost per patiënt berekend.

Tabel 17: Berekening totale transportkost per patiënt

Patiënt	Behandeling	Totaal aantal verplaatsingen	Gemiddelde afstand tot ziekenhuis	Totaal aantal kilometers per patiënt	gemiddelde kost per kilometer	Totale transportkost per patiënt
1	PLD	8	7,36	58,88	€ 0,3461	€ 20,3784
2	GEM	50,8	7,36	373,888	€ 0,3461	€ 129,4026
3	GEM	41,6	7,36	306,176	€ 0,3461	€ 105,9675
4	PLD	10	7,36	73,6	€ 0,3461	€ 25,4730
5	GEM	73,2	7,36	538,752	€ 0,3461	€ 186,4621
6	GEM	19,2	7,36	141,312	€ 0,3461	€ 48,9081
7	GEM	36	7,36	264,96	€ 0,3461	€ 91,7027
8	PLD	18	7,36	132,48	€ 0,3461	€ 45,8513
9	GEM	N.A.	7,36	N.A.	€ 0,3461	N.A.
10	PLD	12	7,36	88,32	€ 0,3461	€ 30,5676
11	PLD	8	7,36	58,88	€ 0,3461	€ 20,3784
12	GEM	52,8	7,36	388,608	€ 0,3461	€ 134,4972
13	GEM	38	7,36	279,68	€ 0,3461	€ 96,7972
14	GEM	17,2	7,36	126,592	€ 0,3461	€ 43,8135
15	GEM	28,4	7,36	209,024	€ 0,3461	€ 72,3432
16	PLD	12	7,36	88,32	€ 0,3461	€ 30,5676
17	PLD	22	7,36	161,92	€ 0,3461	€ 56,0405
18	PLD	14	7,36	103,04	€ 0,3461	€ 35,6621
19	GEM	19,2	7,36	141,312	€ 0,3461	€ 48,9081
20	PLD	12	7,36	88,32	€ 0,3461	€ 30,5676
21	PLD	14	7,36	103,04	€ 0,3461	€ 35,6621
22	PLD	2	7,36	14,72	€ 0,3461	€ 5,0946
23	GEM	24,8	7,36	182,528	€ 0,3461	€ 63,1729
24	PLD	18	7,36	132,48	€ 0,3461	€ 45,8513
25	GEM	19,2	7,36	141,312	€ 0,3461	€ 48,9081
26	PLD	12	7,36	88,32	€ 0,3461	€ 30,5676
27	GEM	17,2	7,36	126,592	€ 0,3461	€ 43,8135
28	GEM	41,6	7,36	306,176	€ 0,3461	€ 105,9675
29	PLD	4	7,36	29,44	€ 0,3461	€ 10,1892
30	PLD	16	7,36	117,76	€ 0,3461	€ 40,7567
31	PLD	2	7,36	14,72	€ 0,3461	€ 5,0946
32	GEM	11,2	7,36	82,432	€ 0,3461	€ 28,5297

33	GEM	19,2	7,36	141,312	€ 0,3461	€ 48,9081
34	GEM	28	7,36	206,08	€ 0,3461	€ 71,3243
35	PLD	4	7,36	29,44	€ 0,3461	€ 10,1892
36	PLD	N.A.	7,36	N.A.	€ 0,3461	N.A.
37	PLD	12	7,36	88,32	€ 0,3461	€ 30,5676
38	PLD	16	7,36	117,76	€ 0,3461	€ 40,7567
39	PLD	12	7,36	88,32	€ 0,3461	€ 30,5676
40	PLD	10	7,36	73,6	€ 0,3461	€ 25,4730
41	PLD	18	7,36	132,48	€ 0,3461	€ 45,8513
42	PLD	12	7,36	88,32	€ 0,3461	€ 30,5676
43	PLD	12	7,36	88,32	€ 0,3461	€ 30,5676
44	GEM	26,8	7,36	197,248	€ 0,3461	€ 68,2675
45	GEM	24,8	7,36	182,528	€ 0,3461	€ 63,1729
46	GEM	22,8	7,36	167,808	€ 0,3461	€ 58,0783
47	GEM	41,6	7,36	306,176	€ 0,3461	€ 105,9675
48	PLD	12	7,36	88,32	€ 0,3461	€ 30,5676
49	PLD	24	7,36	176,64	€ 0,3461	€ 61,1351
50	PLD	2	7,36	14,72	€ 0,3461	€ 5,0946
51	GEM	17,2	7,36	126,592	€ 0,3461	€ 43,8135
52	GEM	28,4	7,36	209,024	€ 0,3461	€ 72,3432
53	GEM	15,6	7,36	114,816	€ 0,3461	€ 39,7378
54	GEM	41,6	7,36	306,176	€ 0,3461	€ 105,9675
55	GEM	30,4	7,36	223,744	€ 0,3461	€ 77,4378
56	GEM	11,6	7,36	85,376	€ 0,3461	€ 29,5486
57	PLD	20	7,36	147,2	€ 0,3461	€ 50,9459
58	GEM	30,4	7,36	223,744	€ 0,3461	€ 77,4378
59	GEM	39,6	7,36	291,456	€ 0,3461	€ 100,8729
60	GEM	17,2	7,36	126,592	€ 0,3461	€ 43,8135
61	PLD	12	7,36	88,32	€ 0,3461	€ 30,5676
62	PLD	10	7,36	73,6	€ 0,3461	€ 25,4730
63	PLD	14	7,36	103,04	€ 0,3461	€ 35,6621
64	GEM	39,6	7,36	291,456	€ 0,3461	€ 100,8729
65	PLD	30	7,36	220,8	€ 0,3461	€ 76,4189
66	PLD	12	7,36	88,32	€ 0,3461	€ 30,5676
67	GEM	19,2	7,36	141,312	€ 0,3461	€ 48,9081
68	GEM	19,2	7,36	141,312	€ 0,3461	€ 48,9081
69	PLD	30	7,36	220,8	€ 0,3461	€ 76,4189
70	PLD	10	7,36	73,6	€ 0,3461	€ 25,4730
71	GEM	22,8	7,36	167,808	€ 0,3461	€ 58,0783
72	PLD	12	7,36	88,32	€ 0,3461	€ 30,5676
73	GEM	28,4	7,36	209,024	€ 0,3461	€ 72,3432
74	GEM	44,8	7,36	329,728	€ 0,3461	€ 114,1189
75	PLD	12	7,36	88,32	€ 0,3461	€ 30,5676
76	GEM	22,4	7,36	164,864	€ 0,3461	€ 57,0594
77	GEM	13,6	7,36	100,096	€ 0,3461	€ 34,6432
78	GEM	58,4	7,36	429,824	€ 0,3461	€ 148,7621

79	PLD	18	7,36	132,48	€ 0,3461	€ 45,8513
80	PLD	18	7,36	132,48	€ 0,3461	€ 45,8513
81	PLD	N.A.	7,36	N.A.	€ 0,3461	N.A.
82	PLD	6	7,36	44,16	€ 0,3461	€ 15,2838
83	PLD	22	7,36	161,92	€ 0,3461	€ 56,0405
84	GEM	64	7,36	471,04	€ 0,3461	€ 163,0269
85	PLD	10	7,36	73,6	€ 0,3461	€ 25,4730
86	GEM	19,2	7,36	141,312	€ 0,3461	€ 48,9081
87	PLD	12	7,36	88,32	€ 0,3461	€ 30,5676
88	GEM	5,6	7,36	41,216	€ 0,3461	€ 14,2649
89	PLD	6	7,36	44,16	€ 0,3461	€ 15,2838
90	GEM	36	7,36	264,96	€ 0,3461	€ 91,7027
91	GEM	13,6	7,36	100,096	€ 0,3461	€ 34,6432
92	GEM	17,2	7,36	126,592	€ 0,3461	€ 43,8135
93	GEM	N.A.	7,36	N.A.	€ 0,3461	N.A.
94	GEM	13,6	7,36	100,096	€ 0,3461	€ 34,6432
95	PLD	10	7,36	73,6	€ 0,3461	€ 25,4730
96	PLD	14	7,36	103,04	€ 0,3461	€ 35,6621
97	GEM	32,4	7,36	238,464	€ 0,3461	€ 82,5324
98	PLD	18	7,36	132,48	€ 0,3461	€ 45,8513
99	GEM	24,8	7,36	182,528	€ 0,3461	€ 63,1729
100	GEM	11,2	7,36	82,432	€ 0,3461	€ 28,5297
101	GEM	19,2	7,36	141,312	€ 0,3461	€ 48,9081
102	GEM	5,6	7,36	41,216	€ 0,3461	€ 14,2649
103	GEM	39,6	7,36	291,456	€ 0,3461	€ 100,8729
104	GEM	11,6	7,36	85,376	€ 0,3461	€ 29,5486
105	GEM	22,8	7,36	167,808	€ 0,3461	€ 58,0783
106	PLD	14	7,36	103,04	€ 0,3461	€ 35,6621
107	GEM	0	7,36	0	€ 0,3461	N.A.
108	PLD	18	7,36	132,48	€ 0,3461	€ 45,8513
109	PLD	12	7,36	88,32	€ 0,3461	€ 30,5676
110	PLD	12	7,36	88,32	€ 0,3461	€ 30,5676
111	GEM	N.A.	7,36	N.A.	€ 0,3461	N.A.
112	GEM	41,6	7,36	306,176	€ 0,3461	€ 105,9675
113	GEM	56,4	7,36	415,104	€ 0,3461	€ 143,6675
114	GEM	41,6	7,36	306,176	€ 0,3461	€ 105,9675
115	PLD	4	7,36	29,44	€ 0,3461	€ 10,1892
116	PLD	8	7,36	58,88	€ 0,3461	€ 20,3784
117	PLD	6	7,36	44,16	€ 0,3461	€ 15,2838
118	GEM	19,2	7,36	141,312	€ 0,3461	€ 48,9081
119	PLD	26	7,36	191,36	€ 0,3461	€ 66,2297
120	PLD	10	7,36	73,6	€ 0,3461	€ 25,4730
121	GEM	30,4	7,36	223,744	€ 0,3461	€ 77,4378
122	GEM	36	7,36	264,96	€ 0,3461	€ 91,7027
123	PLD	10	7,36	73,6	€ 0,3461	€ 25,4730
124	PLD	18	7,36	132,48	€ 0,3461	€ 45,8513

125	GEM	36	7,36	264,96	€ 0,3461	€ 91,7027
126	GEM	5,6	7,36	41,216	€ 0,3461	€ 14,2649
127	GEM	19,2	7,36	141,312	€ 0,3461	€ 48,9081
128	GEM	17,2	7,36	126,592	€ 0,3461	€ 43,8135
129	PLD	16	7,36	117,76	€ 0,3461	€ 40,7567
130	GEM	19,2	7,36	141,312	€ 0,3461	€ 48,9081
131	PLD	4	7,36	29,44	€ 0,3461	€ 10,1892
132	PLD	16	7,36	117,76	€ 0,3461	€ 40,7567
133	GEM	30,4	7,36	223,744	€ 0,3461	€ 77,4378
134	PLD	18	7,36	132,48	€ 0,3461	€ 45,8513
135	PLD	16	7,36	117,76	€ 0,3461	€ 40,7567
136	GEM	30,4	7,36	223,744	€ 0,3461	€ 77,4378
137	PLD	8	7,36	58,88	€ 0,3461	€ 20,3784
138	PLD	18	7,36	132,48	€ 0,3461	€ 45,8513
139	GEM	N.A.	7,36	N.A.	€ 0,3461	N.A.
140	GEM	19,2	7,36	141,312	€ 0,3461	€ 48,9081
141	PLD	26	7,36	191,36	€ 0,3461	€ 66,2297
142	GEM	28	7,36	206,08	€ 0,3461	€ 71,3243
143	PLD	28	7,36	206,08	€ 0,3461	€ 71,3243
144	GEM	32,4	7,36	238,464	€ 0,3461	€ 82,5324
145	GEM	52,8	7,36	388,608	€ 0,3461	€ 134,4972
146	PLD	4	7,36	29,44	€ 0,3461	€ 10,1892
147	PLD	12	7,36	88,32	€ 0,3461	€ 30,5676
148	PLD	10	7,36	73,6	€ 0,3461	€ 25,4730
149	PLD	22	7,36	161,92	€ 0,3461	€ 56,0405
150	PLD	4	7,36	29,44	€ 0,3461	€ 10,1892
151	PLD	4	7,36	29,44	€ 0,3461	€ 10,1892
152	PLD	2	7,36	14,72	€ 0,3461	€ 5,0946
153	GEM	N.A.	7,36	N.A.	€ 0,3461	N.A.

Zoals gezien kan worden in Tabel 18 bedragen de totale transportkosten in de PLD groep €2.445,40 tegenover een kost van €5.109,88 in de GEM groep. De gemiddelde transportkost bedraagt €32,18 en €66,36 voor respectievelijk de PLD groep en de GEM groep ($P < 0,0005$).

Tabel 18: Berekening transportkosten per behandeling

totale transportkost patiënten behandeld met PLD	€ 2.445,40
gemiddelde transportkost PLD	€ 32,18
totale transportkost patiënten behandeld met GEM	€ 5.109,88
gemiddelde transportkost GEM	€ 66,36

Bezoekkosten

Bezoekkosten zijn de kosten die gemaakt worden wanneer iemand een patiënt bezoekt in het ziekenhuis. In deze kost dient men zowel de verplaatsingskost als de kost van het geschenk voor

de patiënt op te nemen. Ook dient er rekening gehouden te worden met de kosten van parking aan het ziekenhuis. Voor deze parkingskost wordt er een forfaitair bedrag van €4 aangerekend, het equivalent van 1,5u parking aan het JESSA ziekenhuis te Hasselt.²⁰ De kost van een geschenk zal forfaitair vastgelegd worden op €5 per geschenk. Voor de transportkost zal opnieuw de gemiddelde afstand tot een ziekenhuis in Vlaanderen, 7,36km, verdubbeld worden (heen en terug) en dit totaal zal vermenigvuldigd worden met de forfaitaire kilometervergoeding van €0,3461 zodat een gemiddelde transportkost van €5,094592 per bezoek bekomen wordt. De totale bezoekkost per visite komt dan op €14,094592 per bezoek.

Aangezien de behandeling van kanker toegediend worden in een ambulante omgeving zijn er geen bezoeken hiervoor. Voor graad drie en vier van anorexia en hepatische toxiciteit en graad vier van misselijkheid, overgeven en diarree zal er wel overgegaan worden tot een opname met overnachting. Dit komt voor bij vier patiënten in het onderzoek, dus er zullen wel bezoeken voorkomen voor deze vier patiënten. Drie patiënten in de GEM groep tegenover één patiënt in de PLD groep hadden nood aan een overnachting. Bijgevolg komen we aan de totale bezoekkost per groep en de gemiddelde bezoekkost per patiënt weergegeven in Tabel 19.

Tabel 19: Bezoekkost per behandelingsgroep

totale bezoekkost PLD groep	€ 14,09
gemiddelde kost per patiënt	€ 0,19/patiënt
totale bezoekkost GEM groep	€ 42,28
gemiddelde kost per patiënt	€ 0,55/patiënt

Uit Tabel 19 kan geconcludeerd worden dat de gemiddelde bezoekkost per patiënt €0,19 en €0,55 bedraagt voor respectievelijk de PLD en de GEM groep. Dit verschil is echter niet statistisch significant ($P = 0,312$).

Gederfde intresten op vervroegde begrafenis-kosten

In het geval dat de patiënt sterft aan de gevolgen van kanker dienen we de gederfde intresten op de begrafenis-kosten ook in rekening te brengen. Deze kosten verschillen echter significant tussen verschillende begrafenisondernemers, regio en de soort dienst die gekozen wordt. De kosten die in rekening gebracht dienen te worden zijn echter niet de begrafenis-kost zelf, maar de gederfde intresten die berekend worden op basis van de intresten die de patiënt niet verkrijgt doordat de begrafenis-kosten vroeger moeten betaald worden dan wanneer de patiënt de gemiddelde levensverwachting had gehaald.

Een eerste variabele die we dienen te weten is de gemiddelde kost van een uitvaart. De gemiddelde kost voor een begrafenis in Vlaanderen is € 6.625 en voor een crematie betaald men gemiddeld €5.425.^{21 22} Deze kosten zijn berekend op basis van een standaard uitvaart. In Tabel 20

²⁰ <http://www.jessazh.be/over-jessa/parking/campus-virga-jesse/tarieven>

²¹ <http://www.dela.be/nl/uitvaartverzekering/hoeveel-kost-een-uitvaart?gclid=CNLD16uy570CFWjpwgodd0wAjg>

²² <http://www.deuitvaartverzekering.be/uitvaartkosten-overzicht.html>

en Tabel 21 vinden we de berekening van de gemiddelde kost van respectievelijk een begrafenis en een crematie in Vlaanderen.

Verder dienen we ook het percentage van begrafenissen en crematies te weten. Eenmaal we de gemiddelde kost van een begrafenis of crematie hebben en we weten welk percentage van de populatie kiest voor een begrafenis of voor een crematie kunnen we de gemiddelde uitvaartkost in Vlaanderen berekenen. De berekening van de gemiddelde kost van een uitvaart in Vlaanderen is te zien in Tabel 23.

Tabel 20: Gemiddelde kost begrafenis Vlaanderen

Begrafeniskosten	Kosten in €
vaste diensten (overbrengen en verzorgen overledene, regelen formaliteiten en personeel, opbaring en rouwwagen)	€ 1.200
begrafenis (in gewone lijn begraven)	€ 0
Standaard kist	€ 1.200
grafsteen	€ 2.000
regionale rouwadvertentie	€ 200
150 rouwbrieven en rouwprentjes	€ 500
Standaard bloemen	€ 175
dienst in kerk of uitvaartcentrum	€ 250
receptie met 100 genodigden	1.100
Totaal	€ 6.625

Tabel 21: gemiddelde kost crematie Vlaanderen

Crematiekosten	Kosten in €
vaste diensten (overbrengen en verzorgen overledene, regelen formaliteiten en personeel, opbaring en rouwwagen)	€ 1.200
crematie	€ 500,00
Standaard kist	€ 1.200,00
Begraven in urneveld	€ 300,00
regionale rouwadvertentie	€ 200,00
150 rouwbrieven en rouwprentjes	€ 500,00
Standaard bloemen	€ 175,00
dienst in kerk of uitvaartcentrum	€ 250,00
receptie met 100 genodigden	€ 1.100,00
Totaal	€ 5.425

Tabel 22: % crematies²³

	2012
sterfgevallen	106203
aantal crematies	55681
aantal begrafenissen	50522
% crematies	52,43%
% begrafenissen	47,57%

Zoals we in Tabel 22 kunnen zien is er in Vlaanderen slechts een klein verschil tussen het aantal mensen dat kiest voor een crematie of een begrafenis. De trend is dat het aantal crematies stijgt naarmate de tijd vordert. In 2012 werden er 52,43% van de sterfgevallen gecremeerd en 47,57% werd begraven.

Tabel 23: totale gemiddelde kost van uitvaart

Begrafenis (47,57%)	€ 6.625,00
Crematie (52,43%)	€ 5.425,00
Gemiddeld	€ 5.995,84

Zoals we in Tabel 23 kunnen zien bedraagt de gemiddelde kost van een uitvaart in Vlaanderen €5.995,84. Als volgende gegeven dienen we nu te weten hoeveel jaar een individu vroeger sterft dan gemiddeld ten gevolge van kanker. Om dit te achterhalen hebben we de mortaliteitstabellen weergegeven in Tabel 24 nodig. Indien de leeftijd op het moment van overlijden en de normale levensverwachting bekend zijn kunnen de gederfde intresten door vervroegde begrafenis kosten berekend worden. Aangezien dit werkstuk handelt over ovariële kanker is enkel de levensverwachting van de vrouwelijke populatie van belang.

Tabel 24: Levensverwachting in België, per leeftijd (2011)²⁴

leeftijd	aantal jaren tot dood			leeftijd	aantal jaren tot dood		
	gemiddeld	mannen	vrouwen		gemiddeld	mannen	vrouwen
Geboorte	80,30	77,75	82,85	52	29,86	27,73	31,99
0	80,03	77,49	82,57	53	28,98	26,87	31,10
1	79,08	76,54	81,63	54	28,11	26,03	30,19
2	78,11	75,56	80,65	55	27,25	25,19	29,30
3	77,13	74,59	79,66	56	26,38	24,35	28,42
4	76,13	73,60	78,67	57	25,54	23,54	27,55
5	75,14	72,61	77,67	58	24,70	22,73	26,67
6	74,15	71,61	76,68	59	23,86	21,92	25,80

²³ <http://www.uitvaartvlaanderen.be/sector/statistieken/>

²⁴ http://statbel.fgov.be/nl/statistieken/cijfers/bevolking/sterfte_leven/tafels/

7	73,16	70,62	75,69	60	23,04	21,14	24,94
8	72,16	69,63	74,70	61	22,24	20,37	24,10
9	71,17	68,64	73,71	62	21,43	19,61	23,25
10	70,18	67,65	72,72	63	20,62	18,85	22,40
11	69,19	66,66	71,72	64	19,82	18,08	21,56
12	68,19	65,67	70,72	65	19,02	17,33	20,71
13	67,20	64,68	69,73	66	18,25	16,62	19,89
14	66,21	63,68	68,74	67	17,47	15,88	19,06
15	65,22	62,69	67,74	68	16,71	15,17	18,25
16	64,23	61,71	66,76	69	15,94	14,46	17,42
17	63,25	60,73	65,77	70	15,19	13,74	16,64
18	62,27	59,76	64,78	71	14,45	13,06	15,83
19	61,29	58,79	63,80	72	13,73	12,40	15,06
20	60,32	57,83	62,82	73	13,01	11,74	14,29
21	59,35	56,87	61,83	74	12,31	11,09	13,52
22	58,38	55,92	60,85	75	11,61	10,46	12,75
23	57,41	54,96	59,86	76	10,92	9,84	12,00
24	56,44	54,00	58,88	77	10,26	9,24	11,28
25	55,47	53,04	57,90	78	9,62	8,67	10,58
26	54,50	52,08	56,92	79	9,01	8,13	9,90
27	53,53	51,12	55,93	80	8,42	7,60	9,25
28	52,56	50,17	54,95	81	7,86	7,09	8,64
29	51,59	49,23	53,96	82	7,31	6,60	8,03
30	50,63	48,27	52,99	83	6,81	6,17	7,46
31	49,66	47,31	52,01	84	6,32	5,73	6,92
32	48,69	46,34	51,03	85	5,87	5,32	6,41
33	47,72	45,39	50,06	86	5,45	4,96	5,94
34	46,75	44,43	49,08	87	5,04	4,60	5,47
35	45,79	43,47	48,11	88	4,67	4,26	5,07
36	44,82	42,52	47,13	89	4,32	3,94	4,69
37	43,86	41,57	46,16	90	4,00	3,65	4,35
38	42,90	40,62	45,19	91	3,72	3,41	4,03
39	41,95	39,67	44,22	92	3,45	3,17	3,73
40	40,99	38,73	43,25	93	3,19	2,92	3,46
41	40,04	37,79	42,29	94	3,00	2,78	3,23
42	39,08	36,85	41,32	95	2,80	2,63	2,97
43	38,14	35,91	40,36	96	2,68	2,55	2,80
44	37,20	34,99	39,41	97	2,48	2,33	2,62
45	36,26	34,06	38,47	98	2,31	2,18	2,44
46	35,33	33,15	37,52	99	2,10	1,95	2,25
47	34,41	32,23	36,58	100	1,81	1,58	2,04
48	33,48	31,32	35,65	101	1,58	1,31	1,85
49	32,57	30,41	34,73	102	1,31	1,09	1,52
50	31,66	29,51	33,81	103	0,93	0,79	1,07
51	30,76	28,63	32,90	104	0,17	0,17	0,17

In Tabel 24 zien we het aantal jaren dat een individu vroegtijdig sterft. Aan de hand van deze gegevens, de intrestvoet van 2,1% en de verdisconteringsvoet van 3% kunnen we de gedeerde intresten op vervroegde begrafeniskosten berekenen. Aangezien deze middelen geïnvesteerd zouden kunnen worden in andere projecten dienen we rekening te houden met een opportuniteitskost van het alternatief dat niet uitgeoefend kan worden. Indien men kiest om deze middelen risicovrij te beleggen in lineaire obligaties op 10 jaar verkrijgt men op 18/04/2014 een intrestvoet van 2,10%.²⁵ Volgens de economische gedachtegang is er ook sprake van een tijdspreferentie van geld waar we rekening mee dienen te houden. Individuen hebben een voorkeur om op dit moment middelen te gebruiken in plaats van deze in de toekomst te gebruiken. Om deze tijdspreferentie in rekening te brengen zal er een jaarlijkse verdisconteringsvoet gebruikt moeten worden. Voor de berekening van de gedeerde intresten zal er dus gebruik gemaakt worden van een intrestpercentage van 2,10% en een verdisconteringsvoet van 3%. In Tabel 25 zien we de verdisconteerde gedeerde intresten door vroegtijdige begrafeniskosten.

Tabel 25: Verdisconteerde gedeerde intresten op vervroegde begrafeniskosten door een vervroegde dood

Sterfteleeftijd	NCW van totale gedeerde intresten voor vrouwen die prematuur sterven	Sterfteleeftijd	NCW van totale gedeerde intresten voor vrouwen die prematuur sterven
1	7.393,47	51	3.528,31
2	7.331,62	52	3.432,38
3	7.269,23	53	3.335,62
4	7.206,28	54	3.238,00
5	7.142,78	55	3.139,52
6	7.078,72	56	3.040,17
7	7.014,10	57	2.939,95
8	6.948,90	58	2.838,84
9	6.883,13	59	2.736,84
10	6.816,79	60	2.633,94
11	6.749,85	61	2.633,94
12	6.682,33	62	2.530,14
13	6.614,21	63	2.425,42
14	6.545,49	64	2.319,78
15	6.476,17	65	2.213,20
16	6.406,23	66	2.105,69
17	6.335,68	67	1.997,23
18	6.264,50	68	1.997,23
19	6.192,70	69	1.887,81
20	6.120,27	70	1.777,43
21	6.047,19	71	1.666,07
22	5.973,48	72	1.553,74
23	5.899,11	73	1.440,41
24	5.824,09	74	1.440,41
25	5.748,40	75	1.326,09

²⁵ <http://www.nbb.be/belgostat/DataAccesLinker?Lang=N&Dom=2&Table=110>

26	5.672,05	76	1.210,75
27	5.595,03	77	1.094,40
28	5.517,33	78	1.094,40
29	5.438,94	79	977,03
30	5.359,86	80	858,62
31	5.280,08	81	858,62
32	5.199,60	82	739,16
33	5.118,41	83	618,66
34	5.036,51	84	618,66
35	4.953,88	85	497,09
36	4.870,53	86	497,09
37	4.786,44	87	618,66
38	4.701,61	88	618,66
39	4.616,03	89	497,09
40	4.529,70	90	497,09
41	4.442,60	91	497,09
42	4.354,74	92	374,45
43	4.266,11	93	374,45
44	4.176,69	94	374,45
45	4.086,48	95	374,45
46	3.995,48	96	374,45
47	3.903,68	97	250,73
48	3.811,07	98	250,73
49	3.717,64	99	250,73
50	3.623,39	100	250,73

In Tabel 25 zien we dat de gederfde intresten dalen naarmate de leeftijd stijgt. Dit is te verklaren aan de hand van 2 redenen. Enerzijds is het logisch dat deze gederfde intresten dalen naarmate een persoon ouder wordt aangezien de uitgaven van de begrafenis minder vroeg gemaakt moeten worden. Anderzijds zien we dat de intrestvoet lager is dan de verdisconteringsvoet wat ervoor zorgt dat dit dalende effect versterkt wordt naarmate de leeftijd stijgt. De gemiddelde leeftijd bij terugkeer was 63 jaar voor beide behandelingstakken. De gemiddelde globale overleving was gunstiger voor patiënten behandeld met PLD. Globale overleving bedroeg 56 weken in de PLD behandelingstak vergeleken met 51 weken in de GEM behandelingstak ($P=0,048$). De leeftijd bij sterfte is dus respectievelijk 64 jaar voor patiënten die behandeld werden met PLD ten opzicht van 63 jaar voor de patiënten die behandeld werden met GEM. Als we in Tabel 25 kijken zien we dat de gederfde intresten voor de PLD behandelingstak €2.319,78 bedragen en voor de GEM behandelingstak €2.425,42.

Niet-financiële kosten

Uit de data blijkt dat patiënten behandeld met PLD minder neveneffecten ervaren. Daarnaast was de algemene overleving of "*overall survival*" tussen beide therapieën vergelijkbaar (56 weken voor nanotherapie tegenover 51 weken voor chemotherapie; $P = 0.048$). De levenskwaliteit werd gemeten voor de start van de behandeling en was equivalent in beide patiëntgroepen. Een

significant hogere levenskwaliteit werd gevonden bij patiënten die behandeld werden met nanotherapie na een eerste en tweede evaluatie (Ferrandina et al, 2008).

Door behandeling verhoogde kwaliteit-gecorrigeerde overleving met 23.28 QALWs (*Quality adjusted life weeks*) in de GEM patiëntengroep en met 30.77 QALWs in de PLD patiëntengroep. Kwaliteit-gecorrigeerde overleving is dus hoger voor patiënten behandeld met nanotherapie, hoewel het verschil van 7.49 QALWs niet statistisch significant is ($P = 0.319$).

Administratiekosten voor gezondheidsverzekering

Aangezien de administratiekosten van beide behandelingen niet verschillen van elkaar is het niet nodig om deze op te nemen in de analyse.

Overzicht directe en indirecte kosten

Tabel 26: Overzicht totale directe kosten

	PLD	GEM
Medicijnkosten		
Kankermedicijnen ($P < 0,0005$)	€215.150,89 €2.830,93/patiënt €730,32/patiënt/cyclus	€45.873,88 €595,76/patiënt €109,18/patiënt/cyclus
Voorbehandeling ($P < 0,0005$)	€5.505,29 €72,44/patiënt €18,29/patiënt/cyclus	€2.671,29 €34,70/patiënt €6,94/patiënt/cyclus
Medicijnen behandeling neveneffecten ($P = 0,296$)	€32.684,39 €430,06/patiënt	€47.173,24 €612,64/patiënt
Toedieningskosten		
Opnames met overnachting voor behandeling	/	/

Dagopnames voor behandeling (P < 0,0005)	€166.973,73 €2.197,02/patiënt €554,73/patiënt/cyclus	€427.142,10 €5.547,30/patiënt €1.109,46/patiënt/cyclus
Opnames met overnachting neveneffecten (P = 0,312)	€776,62 €10,22/patiënt	€2.329,86 €30,26/patiënt
Dagopnames voor neveneffecten (P = 0,062)	€17.196,63 €226,27/patiënt	€23.298,66 €302,58/patiënt
Monitoringskosten		
Diagnose van kanker	=	=
Opvolging van kanker	=	=
Diagnose van neveneffecten	=	=
Opvolging van neveneffecten (P = 0,004)	€6.208,74 €81,69/patiënt	€7.500,48 €97,41/patiënt
Kosten van nazorg	=	=
Totale directe kosten	€444.496,29	€555.989,51

Tabel 27: Overzicht totale indirecte kosten

Productieverlies patiënten	€2.697.620 €35.495/patiënt	€3.015731,18 €39.165,34/patiënt
Verwachte kost van verzorgers	/	/
Transportkosten (P < 0,0005)	€2.445,40 €32,18/patiënt	€5.109,88 €66,36/patiënt
Bezoekkosten (P = 0,312)	€14,09 €0,19/patiënt	€42,28 €0,55/patiënt
Vergane intresten op begrafeniskosten	€176.303,28 €2.319,78/patiënt	€186.757,34 €2.425,42/patiënt
Niet-financiële kosten	QALY's	QALY's
Administratiekosten gezondheidsverzekering	=	=
Totale indirecte kosten	€2.876.382,77	€3.207.640,68

Hoofdstuk X: Resultaten

Zoals aangehaald aan het begin van hoofdstuk negen maakt een kosteneffectiviteitsanalyse het mogelijk om twee of meer medische toepassingen te vergelijken met elkaar op gebied van zowel kosten als effecten. In een kosteneffectiviteitsanalyse wordt er gebruik gemaakt van een ratio om de uitkomst uit te drukken. In de teller van deze ratio staan de kosten van de alternatieven en in de noemer staan de gezondheidseffecten van een bepaald alternatief. Deze noemer is in dit onderzoek uitgedrukt in kwaliteits-gecorrigeerde levensweken of QALW's (*Quality adjusted life weeks*).

In dit hoofdstuk wordt er eerst een overzicht gegeven van de kost van de behandeling. Vervolgens wordt de effectiviteit van de behandeling besproken aan de hand van QALW's. Nadat deze twee variabelen besproken zijn, zullen ze samen gebruikt worden om de kosteneffectiviteit van beide alternatieven uit te drukken. Tenslotte zal kort worden aangehaald welke statistische analyses er op de data zijn uitgevoerd.

Kosten

De gemiddelde totale kost per patiënt van kankermedicijnen zelf (PLD en GEM) bedraagt €2.830,93/patiënt en €595,76/patiënt voor respectievelijk PLD en GEM ($P < 0,0005$). Het verschil tussen deze twee kosten bedraagt €2.235,17 met een 95% betrouwbaarheidsinterval (€2.755,57 - €1.714,76). Indien er nu gekeken wordt naar de totale kost van voorbehandeling per patiënt zien we totalen van €72,44/patiënt en €34,70/patiënt voor respectievelijk PLD en GEM ($P < 0,0005$). Het verschil bedraagt €37,74 met een 95% betrouwbaarheidsinterval (€51,20 - €25,79).

De gemiddelde totale kost van kankermedicijnen per patiënt bedraagt €2.903,37/patiënt en €630,46/patiënt voor respectievelijk de PLD en GEM groep ($P < 0,0005$). In deze kost zitten zowel de kosten van kankermedicijnen als de kosten verbonden aan de voorbehandeling vervat. Het totale verschil tussen beide behandelingen bedraagt dan €2.272,91 met een 95% betrouwbaarheidsinterval (€2.803,43 - €1.742,38). Dit verschil is te verklaren doordat de aankoopkost van liposomen veel hoger is dan deze van conventionele chemotherapie.

De gemiddelde totale medicijnkost per patiënt voor de behandeling van neveneffecten bedraagt €430,06/patiënt en €612,64/patiënt voor respectievelijk PLD en GEM ($P = 0,296$). Het verschil tussen de behandelingen is niet significant en bedraagt €182,58/patiënt met een 95% betrouwbaarheidsinterval (€10,96 - -€376,13).

Voor de behandeling van kanker met PLD en GEM was er geen nood aan een opname met overnachting aangezien alle behandelingen gedaan werden aan de hand van een dagopname. Voor de behandeling van bepaalde neveneffecten is er wel overgegaan tot een opname met overnachting. De gemiddelde totale kost per patiënt van een opname met overnachting voor de behandeling van deze neveneffecten bedraagt €10,22/patiënt en €30,26/patiënt voor respectievelijk PLD en GEM ($P = 0,312$). Het verschil tussen de twee behandelingen is bijgevolg niet significant en bedraagt €20,04/patiënt met een 95% betrouwbaarheidsinterval (€19,63 - -€59,70).

De gemiddelde totale kost per patiënt van dagopnames voor de behandeling van kanker bedraagt €2.197,02/patiënt voor PLD tegenover €5.547,30/patiënt voor de behandeling met GEM ($P < 0,0005$). Het verschil tussen beide behandelingen is significant en bedraagt €3.350,28/patiënt met een 95% betrouwbaarheidsinterval (-€2.379,79 - -€4.320,77). Voor de dagopnames voor de behandeling van neveneffecten is de totale gemiddelde kost per patiënt €226,27/patiënt en €302,58/patiënt voor respectievelijk PLD en GEM ($P = 0,062$). Het verschil tussen de behandelingen is bijgevolg niet significant en is €76,31/patiënt met een 95% betrouwbaarheidsinterval (€11,95 - -€164,56).

De monitoringskosten waren enkel verschillend tussen de behandelingen voor de opvolging van neveneffecten. De kosten verbonden aan de diagnose van zowel kanker als neveneffecten verschillen niet tussen de behandelingen alsook de opvolging van kanker. De gemiddelde totale opvolgingskost per patiënt van neveneffecten bedraagt €81,69/patiënt voor de PLD behandeling tegenover €97,41/patiënt voor de behandeling met GEM ($P = 0,004$). Dit verschil is significant en bedraagt €15,72/ patiënt met een 95% betrouwbaarheidsinterval (-€3,75 - -€40,84).

De totale directe kosten per patiënt zijn €5.848,64/patiënt in de PLD groep tegenover €7.220,65/patiënt in de GEM groep. Het verschil tussen beide behandelingen is bijgevolg €1.372,01/patiënt met een 95% betrouwbaarheidsinterval (-€18,66 - -€2.741,83).

De eerste indirecte kost die opgenomen is in de analyse, is het verlies aan productiviteit. Het productieverlies bedraagt €35.495/patiënt voor de patiënten behandeld met PLD tegenover een productieverlies van €39.165,34/patiënt in de GEM groep.

De verwachte kost van verzorgers is niet opgenomen in de analyse aangezien alle behandelingen in het ziekenhuis zelf gebeurden.

De volgende indirecte kost waar rekening mee gehouden is, is de transportkost opgelopen door patiënten. Deze kost bedraagt €32,18/patiënt en €66,36/patiënt voor respectievelijk de PLD en GEM behandeling ($P < 0,0005$). Het verschil tussen de behandelingsgroepen is significant en bedraagt €34,18/patiënt met een 95% betrouwbaarheidsinterval (-€24,92 - -€44,95). In deze transportkost zit zowel het transport voor de behandeling en monitoring van kanker als het transport voor de behandeling en monitoring van neveneffecten verwerkt.

De indirecte kost van bezoeken is ook opgenomen in de analyse. Deze kost wordt opgelopen door familie of vrienden die een patiënt komen bezoeken in het geval van een overnachting. Er waren slechts vier patiënten die een overnachting voor de behandeling van hepatische toxiciteit nodig hadden. De bezoekkost bedraagt €0,19/patiënt in de PLD groep tegenover €0,55/patiënt in de GEM groep ($P = 0,312$). Het verschil tussen beide groepen is niet significant en bedraagt €0,36 met een 95% betrouwbaarheidsinterval (€0,36 - -€1,08).

Als laatste indirecte kost is er rekening gehouden met de gedeerde intresten door vervroegde begrafeniskosten. Deze kost bedraagt €2.319,78/patiënt in de PLD groep tegenover €2.425,42/patiënt in de GEM groep.

Indien we het verlies aan productie niet meerekenen (door de omvang van deze kost in het geheel) dan is de totale gemiddelde kost €8.200,79/patiënt in de PLD groep tegenover €9.712,98/patiënt in de GEM groep ($P = 0,038$). Het verschil tussen beide behandelingen bedraagt bijgevolg €1512,19 met een 95% betrouwbaarheidsinterval (-€151,24 - -€2889,64). Indien er enkel rekening gehouden wordt met de kosten, is nanotherapie dus reeds goedkoper dan de conventionele chemotherapie.

Quality adjusted life weeks

Uit de data blijkt dat patiënten behandeld met PLD minder neveneffecten ervaren. Daarnaast was de algemene overleving of "*overall survival*" tussen beide therapieën vergelijkbaar (56 weken voor nanotherapie tegenover 51 weken voor chemotherapie; $P = 0.048$). De levenskwaliteit werd gemeten voor de start van de behandeling en was equivalent in beide patiëntgroepen. Een significant hogere levenskwaliteit werd gevonden in patiënten die behandeld werden met nanotherapie na een eerste en tweede evaluatie (Ferrandina et al, 2008).

Door behandeling stijgt kwaliteit-gecorrigeerde overleving met 23.28 QALWs in de GEM patiëntengroep en met 30.77 QALWs in de PLD patiëntengroep. Kwaliteit-gecorrigeerde overleving is dus hoger voor patiënten behandeld met nanotherapie, hoewel het verschil van 7.49 QALWs niet statistisch significant is ($P = 0.319$).

Kosteneffectiviteit

De behandeling met PLD levert 30,77 QALW's tegen een totale kost van €8.200,79/patiënt tegenover 23,28 QALW's tegen een totale kost van €9.712,98/patiënt in de GEM groep. Hieruit concluderen we dat nanotherapie een kostenbesparing van €1.512,19/ patiënt met zich meebrengt. De kosteneffectiviteitsratio bedraagt €266,52/QALW voor de behandeling met PLD tegenover €417,22/QALW voor de behandeling met GEM.

Hieruit kan besloten worden dat nanotherapie in eerste instantie op kostengebied goedkoper is dan conventionele chemotherapie. Hier bovenop komt dan het feit dat de nanotherapie ook nog eens kosteneffectiever is dan conventionele chemotherapie.

Statistische analyse

Voor de data statistisch te testen is er eerst gekeken of de kosten normaal verdeeld waren of niet. Uit de statistische analyse is er gebleken dat geen enkele kost een normale verdeling kende waardoor de statistische significantie getest moest worden aan de hand van een *Mann-Whitney* significantietest. Ten slotte is er ook een independent samples test uitgevoerd waarbij het verschil tussen de twee behandelingsgroepen berekend werd alsook het 95% betrouwbaarheidsinterval. Deze analyses zijn terug te vinden in Bijlage 1.

Lijst van geraadpleegde werken

Boeken

Raedts, M., & Masui, C. (2007). *Van vraag tot tekst. Praktische leidraad voor literatuurverslagen*. Leuven/Voorburg: Acco.

Sekaran, U., & Bougie, R. (2009). *Research methods for business. A skill building approach*. John Wiley & Sons, Ltd.

Laveren, E., Engelen, P-J., Limère, A., Vandemaele S. (2009). *Handboek financieel beheer*. Intersentia.

Brochure

IMEC, nanotechnologie brochure [online].

http://www2.imec.be/content/user/File/imke/nanobrochur_versie2_finaleversie.pdf

PhD Thesis

Bosetti, R. (2012). Ph.D. *Cost-effectiveness of cancer nanotechnology*.

Artikels

Abu Lila, A.S., Kiwada, H., Ishida, T. (2013). *The accelerated blood clearance (ABC) phenomenon: Clinical challenge and approaches to manage*. Journal of Controlled Release., 172, pp. 38-47.

Akin, D., Sturgis, J., Ragheb, K., Sherman, D., Burkholder, K., Robinson, J.P., Bhunia, A.K., Mohammed, S., Bashir, R. (2007). *Bacteria-mediated delivery of nanoparticles and cargo into cells*. Nature Nanotechnology 2 (2007), pp.441-449.

Alba, E., Ciruelos, E., et al. (2013). *Cost-utility analysis of nanoparticle albumin-bound paclitaxel versus paclitaxel in monotherapy in pretreated metastatic breast cancer in Spain*. Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research, 13 (3), pp. 381-391.

Alexis, F., Pridgen, E., Molmar, L.K., Farokhzad, O.C. (2008). *Factors affecting the clearance and biodistribution of polymeric nanoparticles*. Molecular Pharmaceutics 5, 4(2008), pp. 505-515.

Alexis, F., Rheer, J-W., Richie, J.P., Radovic-Moreno, A. F., Langer, R., Farokhzad, O.C. (2008). *New frontiers in nanotechnology for cancer treatment*. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 26 (2008), pp. 74-85.

Barenholz, Y.C. (2012). *Doxil - The first FDA-approved nanodrug: Lessons learned*. Journal of Control Release. (2012); 160; pp. 117-134.

Barthelat, F. (2007). *Biomimetics for next generation materials*. Phil Trans R Soc A. (2007); 365(1861); pp. 2907-2919.

- Bawa, R., Melethil, S., Simmons, W.J., Harris, D. (2008). *Nanopharmaceuticals: Patenting issues and FDA regulatory challenges*. American Bar Association SciTech Lawyer 2008; 5(2); pp. 10–15.
- Boisseau, P., Loubaton, B. (2011). *Nanomedicine, nanotechnology in medicine*. Comptes Rendus Physique, vol. 12, no. 7, pp. 620-636.
- Bosetti, R., Vereeck, L. (2012). *The impact of effective patents on future innovations in nanomedicine*. Pharmaceutical Patent Analyst. (2012); 1(1); pp. 37-43.
- Bosetti R., Vereeck, L. (2009). *On cancer nanotechnology*.
- Bosetti, R. (2014). *Medical nanotechnology: The obstacles hampering a future dominant market*. Chemistry Today. (2014); pp. 50-53.
- Bosetti, R., Marneffe, W., Vereeck, L. (2013). *Assessing the need of quality-adjusted cost-effectiveness studies of nanotechnological cancer therapies*. Nanomedicine. (2013); 8(3); pp. 487-497.
- Bosetti, R., Vereeck, L. (2011). *Future of nanomedicine: Obstacles and remedies*. Nanomedicine. (2011); 6(4); pp. 747-755.
- Brannon-Peppas, L., Blanchette, J.O. (2012). *Nanoparticle and targeted systems for cancer therapy*. Advanced Drug Delivery Reviews. (2012); 64; pp. 206-212.
- Bronshtein, T., Toledano, N., Danino, D., Pollack, S., Machluf, M. (2011). *Cell derived liposomes expressing CCR5 as a new targeted drug-delivery system for HIV infected cells*. Journal of controlled Release. (2011); 151; pp. 139-148.
- Buxton, D.B., Lee, S.C., Wickline, S.A., Ferrari, M. (2003). *Recommendations of the National Heart, Lung and Blood Institute Nanotechnology Working Group*. Circulation 2003; 108(22); pp. 2737–42.
- Capri, S. & Cattaneo G. (2003). *Cost-Minimization Analysis of Pegylated Liposomal Doxorubicin Versus Topotecan for the Treatment of Ovarian Cancer in Italy*. Clinical therapeutics, vol. 25, No. 6.
- Chan, V. (2006). *Nanomedicine: An unresolved regulatory issue*. Regulatory Toxicology and Pharmacology, Volume 4 (3), pp. 218-224.
- Cho, K., Wang, X., Nie, S., Chen, Z., Shin, D. M. (2008). *Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer*. Clinical Cancer Res. 14, 5 (2008), pp. 1310-1316.
- Danhier, F., Feron, O., Préat, V. (2010). *To exploit the tumor microenvironment: Passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery*. Journal of Controlled Release. (2010); 148; pp. 135-146.
- Farokhzad, O. C., Langer, R. (2006). *Nanomedicine: Developing smarter therapeutic and diagnostic modalities*. Advanced Drug Delivery Reviews, Vol. 58, Issue 14, pp. 1456-1459.

- Farokhzas, O.C., Langer, R. (2009). *Impact of nanotechnology on drug delivery*. ACS Nano. (2009); 3(1); pp. 16-20.
- Ferrandina G., Paris I., Ludovisi M., D'Agostino G., Testa A., Lorusso D., Zanghi M., Piscconti S., Pezzella G., Adamo V., Breda E., Scambia G. (2008). *Gemcitabine and liposomal doxorubicin in the salvage treatment of ovarian cancer: Updated results and long-term survival*. Gynecological Oncology 2005; 98(2):267-73
- Ferrari, M. (2004). *Nanovector therapeutics*. Current Opinion in Chemical Biology 9 (2004), pp. 343 - 346.
- Ferrari, M. (2005). *Cancer Nanotechnology: Opportunities and challenges*. Nature reviews, March 2005, volume 5.
- Ferrari, M. (2008). *The mathematical engines of Nanomedicine*. Small Journal 4 (2008); pp. 20-25.
- Fountzilias, G., Papakostas, P., et al. (2006). *Paclitaxel and gemcitabine vs. paclitaxel and pegylated liposomal doxorubicin in advanced non-nasopharyngeal head and neck cancer. An efficacy and cost analysis randomized study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group*. Annals of Oncology, Vol. 17, pp. 1560-1567.
- Heath, J.R., Davis, M.E. (2008). *Nanotechnology and cancer*. Ann Rev Med. (2008); 59; pp. 251-265.
- Hjortsberg, C., Persson, U., Lidbrink, E. & Bennett, B. (1999). *Cost-effectiveness Analysis of Pegylated-liposomal Doxorubicin and Liposomal Daunorubicin Treatments in Patients with Kaposi's Sarcoma*. Acta Oncologica, Vol. 38, No. 8, pp. 1063-1067.
- Holmberg, S.B., Forssell-Aronsson, E., Gretarsdottir, J., Jacobsson, L., Rippe, B. (1990). *Vascular clearance by the reticulo-endothelial system - Measurements using two different-sized albumincolloids*. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation 50, 8 (1990), pp. 865-871.
- Hu, C.M.J., Zhang, L., Aryal, S., Cheung, C., Fang, R.H., Zhang, L. (2011). *Erythrocyte membrane-camouflaged polymeric nanoparticles as a biomimetic delivery platform*. PNAS. (2011); 108(27): pp. 10980-10985.
- Hullman, A. (2006). *Who is winning the global nanorace?* Nature Nanotechnology 1, pp. 81 - 83.
- Jain, K.K. (2012). *Nanobiotechnology-based strategies for crossing the blood-brain barrier*. Nanomedicine. (2012); 7(8); pp. 1225-1233.
- Juillerat-Jeanneret, L. (2008). *The targeted delivery of cancer drugs across the blood-brain barrier : Chemical modifications of drugs or drug-nanoparticles?* Drug Discovery Today, 13, 23 (2008), pp. 1099-1106.
- Kim, B.Y.S., Rutka, J.T., Chan, W.C.W. (2010). *Nanomedicine*. N Engl J Med. (2010); 363: pp. 2434-2443.

Lacerda, L., Bianco, A., Prato, M., Kostarelos, K. (2006). *Carbon nanotubes as nanomedicines : From toxicology to pharmacology*. *Advanced Drug Delivery Reviews* 58 (2006), pp. 1460-1470.

Lamberti, M., Zappavigna, S., Sannolo, N., Cargalia, M. (2014). *Advantages and risks of nanotechnologies in cancer patients and occupationally exposed workers*. *Expert opinion on drug delivery*, April 29 (Epub ahead of print).

Lazzaro, C., Bordonaro, R., et al. (2013). *An Italian cost-effectiveness analysis of paclitaxel albumin (nab-paclitaxel) versus conventional paclitaxel for metastatic breast cancer patients: the COSTANza study*. *ClinicoEconomics & outcomes research*, April 9, vol. 5, pp. 125-135.

Lee Koo, Y.E., Reddy, G.R., Bhojani, M., Schneider, R., Philbert, M.A., Rehemtulla, A., Ross, B.D., Kopelman, R. (2006). *Brain cancer diagnosis and therapy with nanoplatforms*. *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 58, No. 14, pp. 1556-1577.

Liu Y., Miyoshi H., Nakamura M. (2007). *Nanomedicine for drug delivery and imaging: A promising avenue for cancer therapy and diagnosis using targeted functional nanoparticles*. *International Journal of Cancer*. 120(12), pp. 2527-37

Malanowski N., Zweck A. (2007). *Bridging the gap between foresight and market research: Integrating methods to assess the economic potential of nanotechnology*. *Technological Forecasting and Social Change* 2007; 74(9):1805–22

Miller, J., (2003). *The Columbia Science and technology law review 2003: Beyond biotechnology: FDA regulation of nanomedicine 23* [online]. Available from URL: <http://www.stlr.org/html/volume4/miller.txt>

Mitscher, L.A., Pillai, S.P., Gentry, E.J., Shankel, D.M. (1999). *Multiple drug resistance*. *Medical Research Reviews*. (1999); 19(6); pp. 477-496.

Nighswonger, G., 1999/8. *A Medical Device Link MD& DI column: New polymers and nanotubes add muscle to prosthetic limbs* [online]. Available from URL: <http://www.devicelink.com/mddi/archive/99/08/004.html>

Oberdörster, G. *Toxicology of airborne environmental and occupational particles* [online]. Available from URL: <http://www2.envmed.rochester.edu/envmed/tox/faculty/oberdoerster.html>

Oberdörster, G., Oberdörster, E., Oberdörster, J., 2005a. *Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles*. *Environmental Health Perspective*. 113, pp. 823–839.

Ojeda, B., de Sande, LM., Casado, A., Merino, P. & Casado, MA. (2003). *Cost-minimisation analysis of pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride versus topotecan in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian cancer in Spain*. *British Journal of Cancer*, 89, pp. 1002-1007.

Ozben, T. (2006). *Mechanisms and strategies to overcome multiple drug resistance in cancer*. *FEBS Letters* 580 (2006), pp. 2903-2909.

Panchapakesan, B., (2005). *Nanotechnology: Tiny technology – tremendous therapeutic potential*. Oncology Issues, November/December.

Parodi, A., Quattrocchi, N., van de Ven, A.L., et al. (2013). *Biomimetic functionalization with leukocyte membranes imparts cell like functions to synthetic particles*. Nature Nanotechnology (2013); 8(1) ; pp. 61-68.

Pearson, S.D., Bach, P.B. (2010). *How Medicare could use comparative effectiveness research in deciding on new coverage and reimbursement*. Health Affair. (2010); 29(10): pp. 1796-1804.

Peer, D., Karp, J.M., Hong, S., Farokhzad, O.C., Margalit, R., Langer, R. (2007). *Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy*. Nature Nanotech. (2007); 2; pp. 751-760.

Porter, A. C. & Rifkin M. R. (2007). *Cost-minimisation analysis of pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride versus topotecan in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian cancer in Spain*. Clinical Lymphoma & Myeloma, Vol. 7, Suppl. 4, pp. 150-155.

Prasad, P.N., Roy, I., Bergey, E.J., Ohulchansky, T.Y., Pudavar, H. (2004). *Use of photodynamic therapy therapeutic agents entrapped in ceramic nanoparticles*. Trends in Nanomaterials.

Prato, M., Kostarelos, K., Bianco A. (2008). *Functionalized carbon nanotubes in drug design and discovery*. Accounts of Chemical Research 441 (2008), pp. 60-68.

Raimundo, K., Biskupiak, J., Goodman, M., Silverstein, S., asche, C. (2013). *Cost effectiveness of liposomal doxorubicin vs. paclitaxel for the treatment of advanced AIDS-Kaposi's sarcoma*. Journal of medical economics, 16 (5), pp. 606-613.

Sanchez, C., Arribart, H., Guille, M.M. (2005). *Biomimetism and bioinspiration as tools for the design of innovative materials and systems*. Nat. Mater. (2005); 4; pp. 277-288.

Sanvicens, N., Marco, M.P. (2008). *Multifunctional nanoparticles: Properties and prospects for their use in human medicine*. Trends in Biotechnology. (2008); 26(8); pp. 425-433.

Sherman, M. (2004). The world of nanotechnology. US Pharm. 12: HS-3- HS-4.

Sherman, M., (2005). Regulatory AVairs focus: Nanotechnology [online]. Available from URL: [http://www.raps.org/s_raps/rafocus_article.asp?TRACKIDD &CID D61&DIDD 25797](http://www.raps.org/s_raps/rafocus_article.asp?TRACKIDD&CID D61&DIDD 25797)

Shi Kam, N.W., O'connell, M., Wisdom, J.A., et al. (2005). *Carbon nanotubes as multifunctional biological transporters and near-infrared agents for selective cancer cell destruction*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, vol. 102, pp. 11600-11605.

Smith, D. H., Adams, J. R., Johnston, S. R. D., Gordon, A., Drummond, M. F. & Bennett C. L. (2002). *A comparative economic analysis of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan in ovarian cancer in the USA and the UK*. Annals of Oncology, Vol. 13, pp. 1590–1597.

Tasciotti, E., Liu, X., Bhavane, R., Plant, K., Leonard, A.D., Price, B.K., Ming-Cheng Cheng, M., Decuzzi, P., Tour, J.M., Robertson, F., Ferrari, M. (2008). *Mesoporous silicon particles as a*

- multistage delivery system for imaging and therapeutic applications*. Nature Nanotechnology, 3 (2008), pp. 151-157.
- Toledano Furman, N.E., Lupu-Haber, Y., Bronshtein, T., et al. (2013). *Reconstructed stem cell nanoghosts: A natural tumor targeting platform*. Nano Letters. (2013); 13; pp. 3248-3255.
- Torchilin, V. (2008). *Multifunctional and stimuli-sensitive pharmaceutical carriers*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.
- Torchilin, V.P. (2005). Nat. Rev. Drug Discovery. (2005); 4(2); pp. 145-160.
- Torchilin, V.P. (2006). *Multifunctional nanocarriers*. Advanced Drug Delivery Reviews 58 (2006), pp. 1532-1555.
- Vanni, T., Fonseca, B. A. L. & Carisi Anne Polanczyk, C. A. (2006). *Cost-Effectiveness Analysis Comparing Chemotherapy Regimens in the Treatment of AIDS-Related Kaposi's Sarcoma in Brazil*. HIV Clinical Trials, 7(4), pp.194-202.
- Wagner V., Dullaart A., Bock A.K., Zweck A. (2006). *The emerging nanomedicine landscape*. Nature Biotechnology 2006; 24(10); pp.1211-7.
- Wang, A.Z., Langer, R., Farokhzad, O.C. (2012). *Nanoparticle delivery of cancer drugs*. Annual Review of Medicine. (2012); 63; pp. 185-198.
- Wang, X., Yang, L., Chen, Z., Shin, D.M. (2008). *Application of nanotechnology in cancer therapy and imaging*. CA Cancer J Clin. (2008); 58(2); pp. 97-110.
- Wu, H.C., Chang, D.K., Huang, C.T. (2006). *Targeted therapy for cancer*. Journal of Cancer Molecules 2, 2 (2006), pp. 57-66.
- Yih, T.C., Al-Fandi, M. (2006). *Engineered nanoparticles as precise drug delivery systems*. Journal of Cellular Biochemistry; vol. 97; pp. 1184-1190.
- Zhang, L., Gu, F.X., Chan, J.M., Wang, A.Z., Langer, R.S., Farokhzad, O.C. (2008). *Nanoparticles in medicine: Therapeutic applications and developments*. Clinical Pharmacology and Therapeutics. (2008); 83(5); pp. 761-769.
- Zhu, J., Xue, J., Guo, Z., Zhang, L., Marchant, R.E. (2007). *Biomimetic glycoliposomes as nanocarriers for targeting P-selectin on activated platelets*. Bioconjugate Chem. (2007); 18; pp. 1366-1369.

Websites

<http://web.ebscohost.com.bib-proxy.uhasselt.be>

<http://www.dela.be/nl/uitvaartverzekering/hoeveel-kost-een-uitvaart?gclid=COiu18Su570CFczItAodiz0A5g>

<http://www.deuitvaartverzekering.be/uitvaartkosten-overzicht.html>

<http://www.jessazh.be/over-jessa/parking/campus-virga-jesse/tarieven>

<http://www.nano.gov/nanotech-101/what/definition>

<http://www.nbb.be/belgostat/DataAccesLinker?Lang=N&Dom=2&Table=110>

<http://www.nice.org.uk/newsroom/features/measuringeffectivenessandcosteffectivenessstheqaly.jsp>

<http://www.onprvp.fgov.be/nl/profes/benefits/retirement/age/paginas/default.aspx>

http://www.riziv.fgov.be/inami_prd/ssp/cns2/pages/SpecialityCns.asp

http://www.riziv.fgov.be/inami_prd/ssp/cns2/pages/SpecialityCns.asp

<http://www.sciencedirect.com.bib-proxy.uhasselt.be/>

<http://www.sdworx.be/nl-be/sd-worx-r-d/publicaties/nieuws/2013-06-04-nieuw-bedrag-forfaitaire-kilometervergoeding>

<http://www.thesauruszorgenwelzijn.nl/kwaliteitvanleven.htm>

<http://www.vilans.nl/docs/diseasemanagement/pdf/ApostolosTsiachristas%20Rekenmodel.pdf>

<http://www-ibmc.u-strasbg.fr/ict/article83.html?lang=fr>

<https://www.hersenstichting.nl/alles-over-hersenen/de-hersenen/bloed-hersenbarriere>

<https://www.hersenstichting.nl/alles-over-hersenen/de-hersenen/bloed-hersenbarriere>

Bijlagen

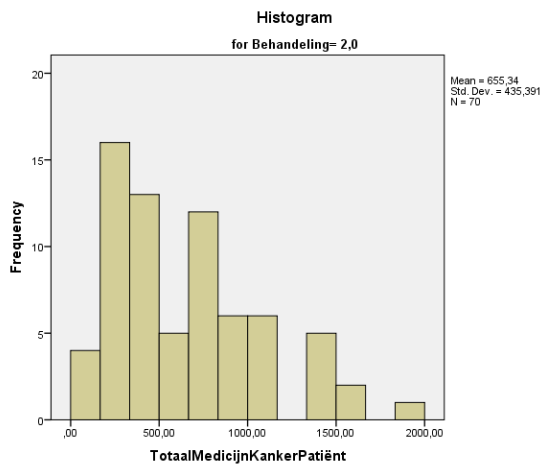
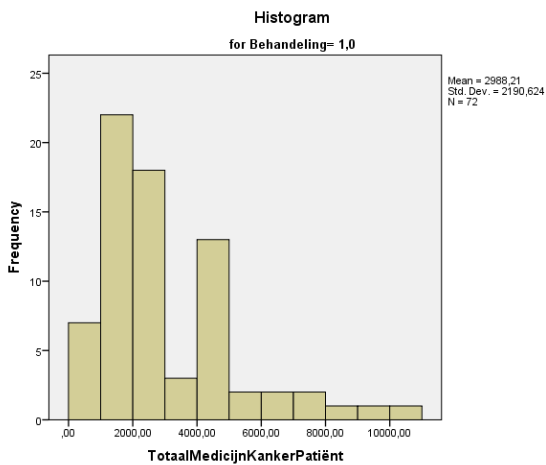
Bijlage 1: Statistische analyses

Totale kost kankermedicijnen per patiënt

Normaliteitsst

Tests of Normality							
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
Behandeling		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
TotaalMedicijnKankerPatiënt	1,0	,206	72	,000	,833	72	,000
	2,0	,175	70	,000	,914	70	,000

a. Lilliefors Significance Correction



Bovenstaande SPSS output toont aan dat de totale kosten van kankermedicijnen niet normaal verdeeld zijn. De histogrammen vertonen geen symmetrische distributies waardoor er gebruik gemaakt zal worden van de Mann-Whitney test voor de significantie te testen.

Significantie-test: Mann-Whitney test

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of TotaalMedicijnKankerPatiënt is the same across categories of Behandeling.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,000	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

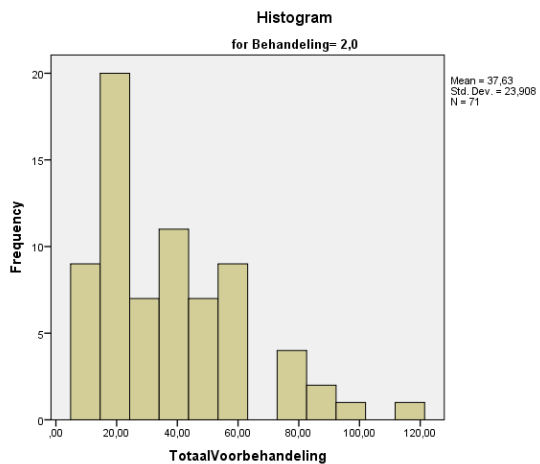
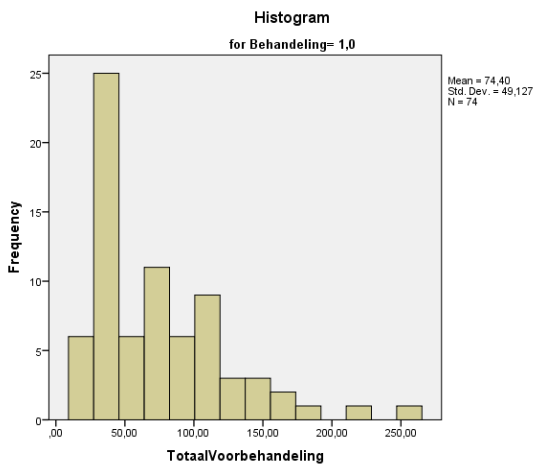
Uit de Mann-Whitney test blijkt dat er sprake is van een statistische significant verschil tussen de verdeling van de totale kosten van kankermedicijnen tussen PLD en GEM aangezien $P < 0,0005$. Hieruit kan besloten worden dat de data statistisch significant bewijs levert dat er een verschil bestaat in de totale kosten van kankermedicijnen tussen PLD en GEM.

Totale kost voorbehandeling per patiënt

Normaliteitstest

Tests of Normality							
	Behandeling	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
TotaalVoorbehandeling	1,0	,198	74	,000	,861	74	,000
	2,0	,185	71	,000	,891	71	,000

a. Lilliefors Significance Correction



Bovenstaande SPSS output toont aan dat de voorbehandelingskosten niet normaal verdeeld zijn. De histogrammen vertonen geen symmetrische distributies waardoor er gebruik gemaakt zal worden van de Mann-Whitney test voor de significantie te testen.

Significantie-test: Mann-Whitney test

Hypothesis Test Summary			
Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1 The distribution of TotaalVoorbehandeling is the same across categories of Behandeling.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,000	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

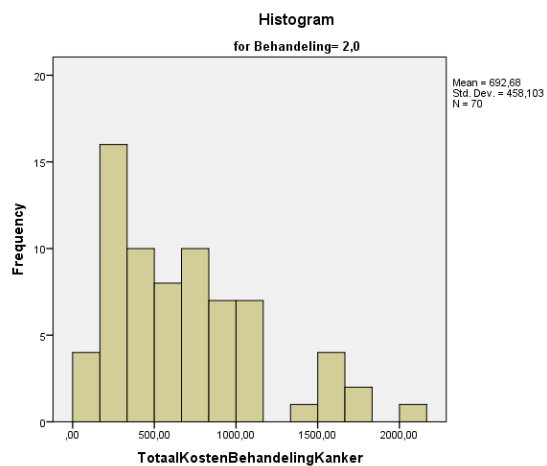
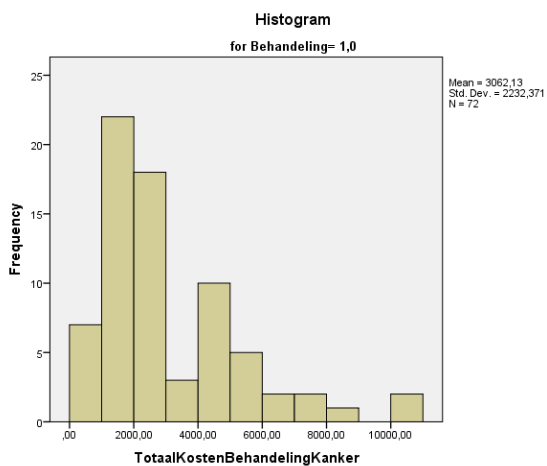
Uit de Mann-Whitney test blijkt dat er sprake is van een statistische significant verschil tussen de verdeling van voorbehandelingskosten tussen PLD en GEM aangezien $P < 0,0005$. Hieruit kan besloten worden dat de data statistisch significant bewijs levert dat er een verschil bestaat in voorbehandelingskosten tussen PLD en GEM.

Totale medicijnkost voor de behandeling van kanker per patiënt

Normaliteitstest

Tests of Normality							
	Behandeling	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
TotaalKostenBehandelingKanker	1,0	,204	72	,000	,835	72	,000
	2,0	,170	70	,000	,915	70	,000

a. Lilliefors Significance Correction



Bovenstaande SPSS output toont aan dat de totale medicijnkosten voor de behandeling van kanker niet normaal verdeeld zijn. De histogrammen vertonen geen symmetrische distributies waardoor er gebruik gemaakt zal worden van de Mann-Whitney test voor de significantie te testen.

Significantie-test: Mann-Whitney test

Hypothesis Test Summary			
Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1 The distribution of TotaalKostenBehandelingKanker is the same across categories of Behandeling.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,000	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

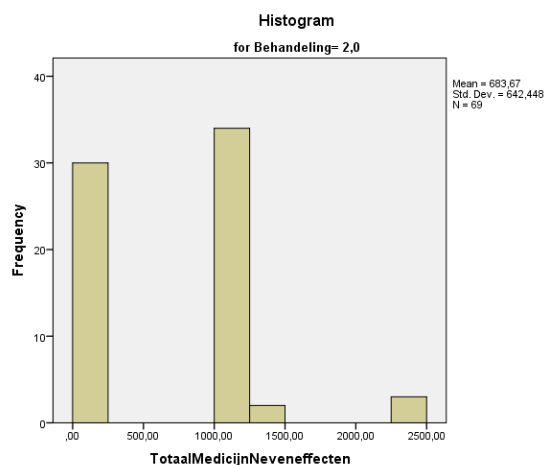
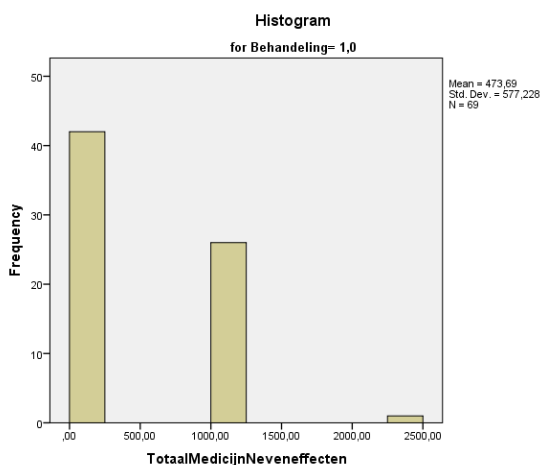
Uit de Mann-Whitney test blijkt dat er sprake is van een statistische significant verschil tussen de verdeling van de totale medicijnkosten voor de behandeling van kanker tussen PLD en GEM aangezien $P < 0,0005$. Hieruit kan besloten worden dat de data statistisch significant bewijst levert dat er een verschil bestaat in de totale medicijnkosten voor de behandeling van kanker tussen PLD en GEM.

Totale medicijnkosten voor de behandeling van neveneffecten per patiënt

Normaliteitstest

		Tests of Normality					
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Behandeling	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
TotaalMedicijnNeveneffecten	1,0	,334	69	,000	,707	69	,000
	2,0	,302	69	,000	,757	69	,000

a. Lilliefors Significance Correction



Bovenstaande SPSS output toont aan dat de totale medicijnkosten voor de behandeling van neveneffecten niet normaal verdeeld zijn. De histogrammen vertonen geen symmetrische distributies waardoor er gebruik gemaakt zal worden van de Mann-Whitney test voor de significantie te testen.

Significantie-test: Mann-Whitney test

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of TotaalMedicijnNeveneffecten is the same across categories of Behandeling.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,296	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

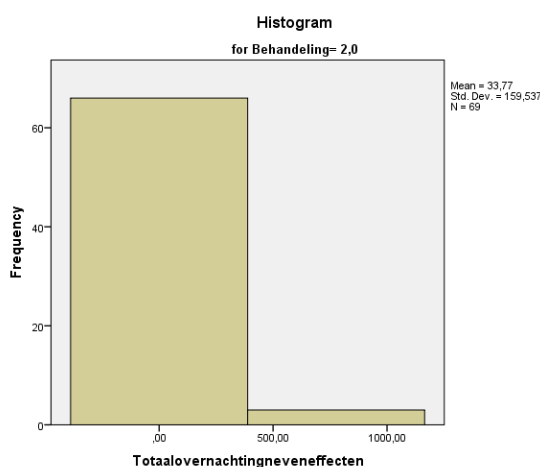
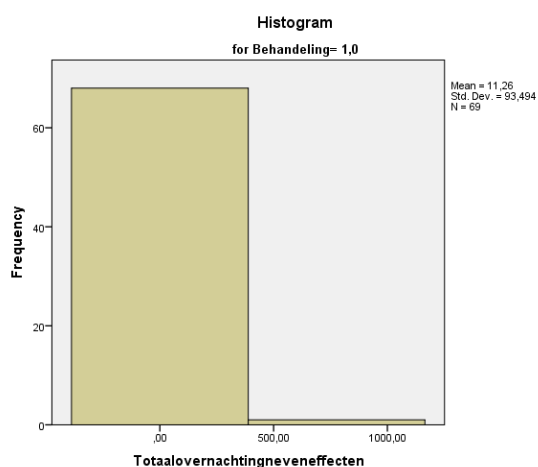
Uit de Mann-Whitney test blijkt dat er geen sprake is van een statistische significant verschil tussen de verdeling van de totale medicijnkosten voor de behandeling van neveneffecten tussen PLD en GEM aangezien $P = 0,296$. Hieruit kan besloten worden dat de data geen statistisch significant bewijs levert dat er een verschil bestaat in de totale medicijnkosten voor de behandeling van neveneffecten tussen PLD en GEM.

Totale kost van opnames met overnachting voor de behandeling van neveneffecten

Normaliteitstest

Tests of Normality							
	Behandeling	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Totaalovernachtingneveneffecten	1,0	,533	69	,000	,099	69	,000
	2,0	,540	69	,000	,207	69	,000

a. Lilliefors Significance Correction



Bovenstaande SPSS output toont aan dat de totale kosten van opnames met overnachting voor de behandeling van neveneffecten niet normaal verdeeld zijn. De histogrammen vertonen geen symmetrische distributies waardoor er gebruik gemaakt zal worden van de Mann-Whitney test voor de significantie te testen.

Significantie-test: Mann-Whitney test

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of Totaalovernachtingneveneffecten is the same across categories of Behandeling.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,312	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

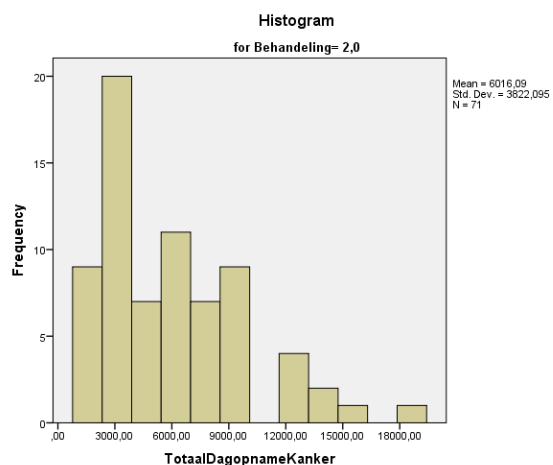
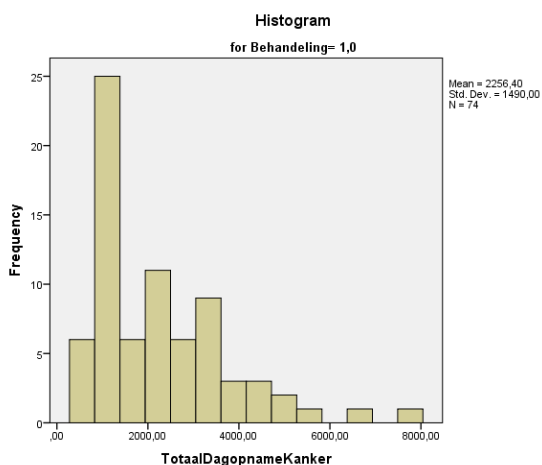
Uit de Mann-Whitney test blijkt dat er geen sprake is van een statistische significant verschil tussen de verdeling van de totale kosten van opnames met overnachting voor de behandeling van neveneffecten tussen PLD en GEM aangezien $P = 0,312$. Hieruit kan besloten worden dat de data geen statistisch significant bewijs levert dat er een verschil bestaat in de totale kosten van opnames met overnachting voor de behandeling van neveneffecten tussen PLD en GEM.

Totale kosten van dagopnames voor de behandeling van kanker

Normaliteitstest

Tests of Normality							
	Behandeling	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
TotaalDagopnameKanker	1,0	,198	74	,000	,861	74	,000
	2,0	,185	71	,000	,891	71	,000

a. Lilliefors Significance Correction



Bovenstaande SPSS output toont aan dat de totale kosten van dagopnames voor de behandeling van kanker niet normaal verdeeld zijn. De histogrammen vertonen geen symmetrische distributies waardoor er gebruik gemaakt zal worden van de Mann-Whitney test voor de significantie te testen.

Significantie-test: Mann-Whitney test

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of TotaalDagopnameKanker is the same across categories of Behandeling.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,000	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

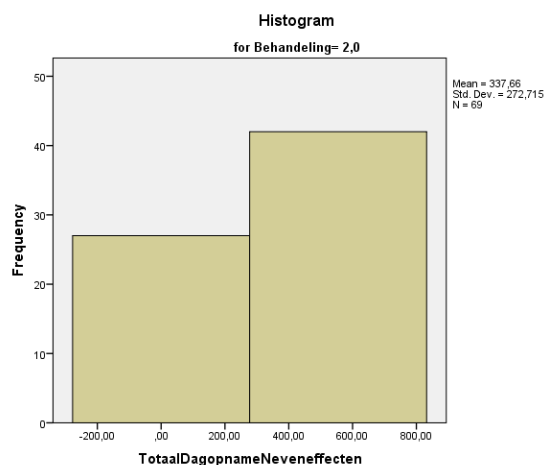
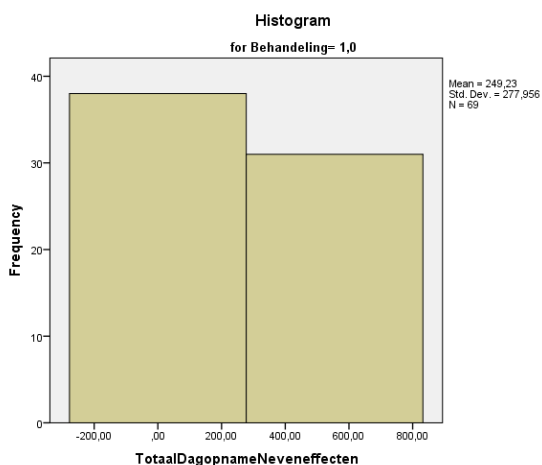
Uit de Mann-Whitney test blijkt dat er sprake is van een statistische significant verschil tussen de verdeling van de totale kosten van dagopnames voor de behandeling van kanker tussen PLD en GEM aangezien $P < 0,0005$. Hieruit kan besloten worden dat de data statistisch significant bewijs levert dat er een verschil bestaat in de totale kosten van dagopnames voor de behandeling van kanker tussen PLD en GEM.

Totale kosten van dagopnames voor de behandeling van neveneffecten

Normaliteitstest

Tests of Normality							
	Behandeling	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
TotaalDagopnameNeveneffecten	1,0	,366	69	,000	,633	69	,000
	2,0	,396	69	,000	,619	69	,000

a. Lilliefors Significance Correction



Bovenstaande SPSS output toont aan dat de totale kosten van dagopnames voor de behandeling van neveneffecten niet normaal verdeeld zijn. De histogrammen vertonen geen symmetrische distributies waardoor er gebruik gemaakt zal worden van de Mann-Whitney test voor de significantie te testen.

Significantie-test: Mann-Whitney test

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of TotaalDagopnameNeveneffecten is the same across categories of Behandeling.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,062	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

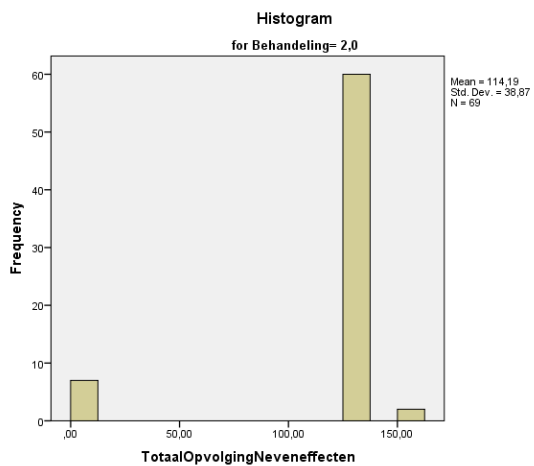
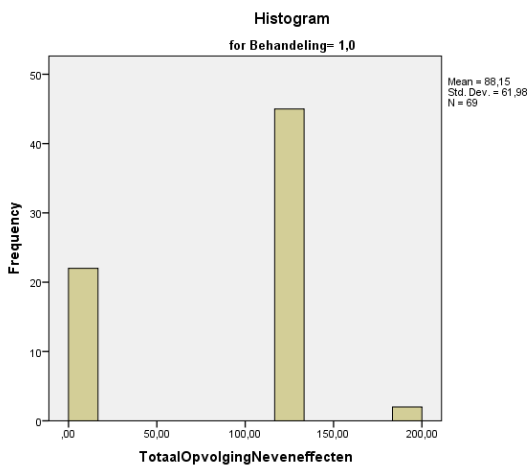
Uit de Mann-Whitney test blijkt dat er geen sprake is van een statistische significant verschil tussen de verdeling van de totale kosten van dagopnames voor de behandeling van neveneffecten tussen PLD en GEM aangezien $P = 0,062$. Hieruit kan besloten worden dat de data geen statistisch significant bewijs levert dat er een verschil bestaat in de totale kosten van dagopnames voor de behandeling van neveneffecten tussen PLD en GEM.

Totale kosten van de opvolging van neveneffecten per patiënt

Normaliteitstest

Tests of Normality							
	Behandeling	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
TotaalOpvolgingNeveneffecten	1,0	,412	69	,000	,660	69	,000
	2,0	,521	69	,000	,389	69	,000

a. Lilliefors Significance Correction



Bovenstaande SPSS output toont aan dat de totale kosten van de opvolging van neveneffecten per patiënt niet normaal verdeeld zijn. De histogrammen vertonen geen symmetrische distributies waardoor er gebruik gemaakt zal worden van de Mann-Whitney test voor de significantie te testen.

Significantie-test: Mann-Whitney test

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of TotaalOpvolgingNeveneffecten is the same across categories of Behandeling.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,004	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

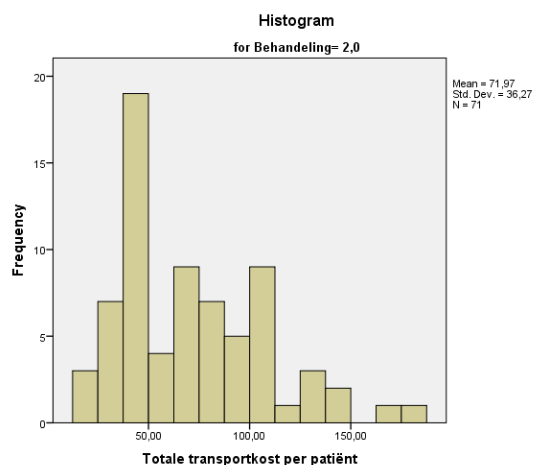
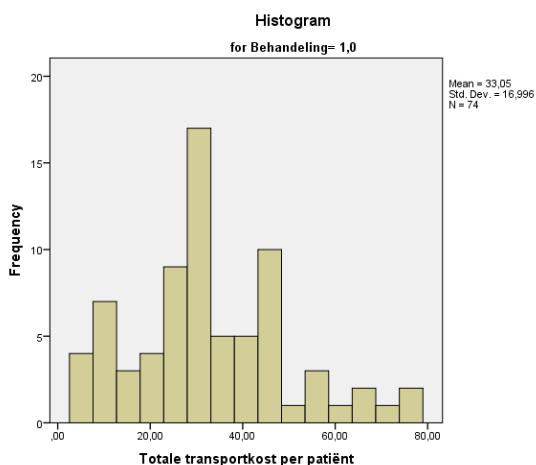
Uit de Mann-Whitney test blijkt dat er sprake is van een statistische significant verschil tussen de verdeling van de totale kosten voor de opvolging van neveneffecten per patiënt tussen PLD en GEM aangezien $P < 0,0005$. Hieruit kan besloten worden dat de data statistisch significant bewijs levert dat er een verschil bestaat in de totale kosten voor de opvolging van neveneffecten per patiënt tussen PLD en GEM.

Totale transportkosten per patiënt

Normaliteitstest

		Tests of Normality					
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Behandeling	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Totale transportkost per patiënt	1,0	,153	74	,000	,954	74	,009
	2,0	,146	71	,001	,941	71	,002

a. Lilliefors Significance Correction



Bovenstaande SPSS output toont aan dat de totale transportkosten per patiënt niet normaal verdeeld zijn. De histogrammen vertonen geen symmetrische distributies waardoor er gebruik gemaakt zal worden van de Mann-Whitney test voor de significantie te testen.

Significantie-test: Mann-Whitney test

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of Totale transportkost per patiënt is the same across categories of Behandeling.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,000	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05

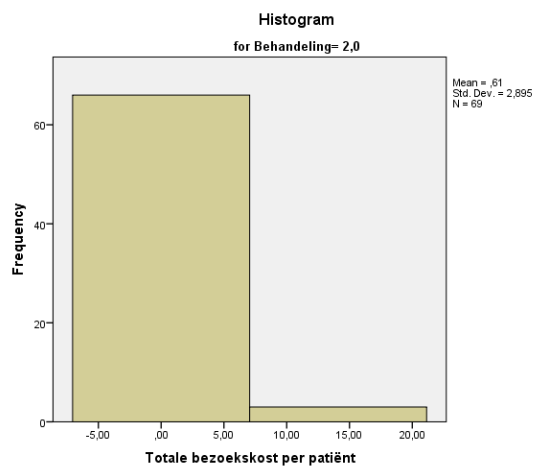
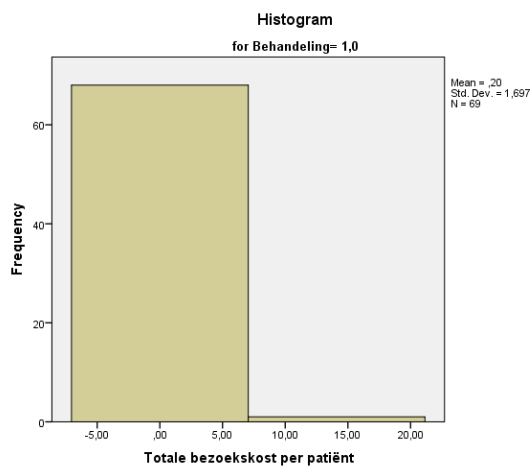
Uit de Mann-Whitney test blijkt dat er sprake is van een statistische significant verschil tussen de verdeling van de totale transportkosten per patiënt tussen PLD en GEM aangezien $P < 0,0005$. Hieruit kan besloten worden dat de data statistisch significant bewijst levert dat er een verschil bestaat in de totale transportkosten per patiënt tussen PLD en GEM.

Totale bezoekenkosten per patiënt

Normaliteitstest

Tests of Normality							
	Behandeling	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Totale bezoeks-kost per patiënt	1,0	,533	69	,000	,099	69	,000
	2,0	,540	69	,000	,207	69	,000

a. Lilliefors Significance Correction



Bovenstaande SPSS output toont aan dat de totale bezoekenkosten per patiënt niet normaal verdeeld zijn. De histogrammen vertonen geen symmetrische distributies waardoor er gebruik gemaakt zal worden van de Mann-Whitney test voor de significantie te testen.

Significantie-test: Mann-Whitney test

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of Totale bezoeks-kost per patiënt is the same across categories of Behandeling.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,312	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05

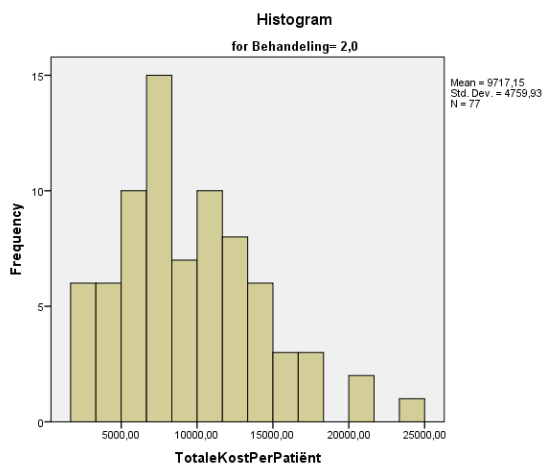
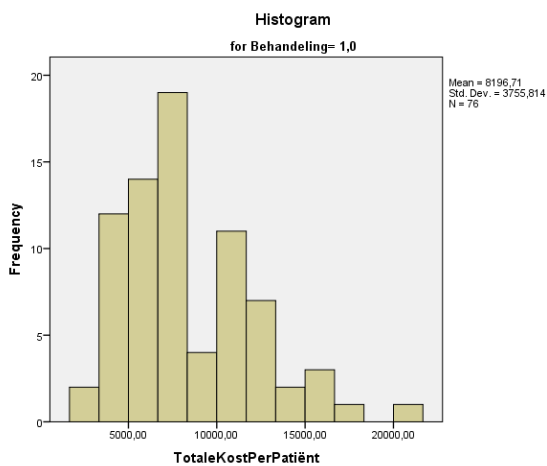
Uit de Mann-Whitney test blijkt dat er geen sprake is van een statistische significant verschil tussen de verdeling van de totale bezoeken van PLD en GEM aangezien $P = 0,312$. Hieruit kan besloten worden dat de data geen statistisch significant bewijs levert dat er een verschil bestaat in de totale bezoeken tussen PLD en GEM.

Totale kosten per patiënt

Normaliteitstest

Tests of Normality							
	Behandeling	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
TotaleKostPerPatiënt	1,0	,160	76	,000	,925	76	,000
	2,0	,133	77	,002	,960	77	,016

a. Lilliefors Significance Correction



Bovenstaande SPSS output toont aan dat de totale kosten per patiënt niet normaal verdeeld zijn. De histogrammen vertonen geen symmetrische distributies waardoor er gebruik gemaakt zal worden van de Mann-Whitney test voor de significantie te testen.

Significantie-test: Mann-Whitney test

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of TotalKostPerPatiënt is the same across categories of Behandeling	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,038	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

Uit de Mann-Whitney test blijkt dat er sprake is van een statistisch significant verschil tussen de verdeling van de totale kosten van PLD en GEM aangezien $P = 0,038$. Hieruit kan besloten worden dat de data statistisch significant bewijs levert dat er een verschil bestaat in de totale kosten tussen PLD en GEM.

Analyse verschil gemiddelden tussen 2 behandelingsgroepen

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
TotaalMedicijnKankerPatiënt	Equal variances assumed	67,124	,000	8,597	151	,000	2235,16814	259,98134	1721,49729	2748,83899
	Equal variances not assumed			8,546	81,160	,000	2235,16814	261,55984	1714,76161	2755,57467
TotaalVoorbehandeling	Equal variances assumed	21,953	,000	6,030	151	,000	38,49517	6,38436	25,88095	51,10939
	Equal variances not assumed			6,006	110,682	,000	38,49517	6,40931	25,79429	51,19604
TotaalKostenBehandelingKanker	Equal variances assumed	66,886	,000	8,575	151	,000	2272,90651	265,06318	1749,19497	2796,61805
	Equal variances not assumed			8,523	81,560	,000	2272,90651	266,66377	1742,38448	2803,42854
TotaalMedicijnNeveneffecten	Equal variances assumed	4,208	,042	-1,863	151	,064	-182,58168	98,02839	-376,26606	11,10271
	Equal variances not assumed			-1,864	149,110	,064	-182,58168	97,94740	-376,12585	10,96249
Totaalovernachtingneveneffecten	Equal variances assumed	4,080	,045	-,997	151	,320	-20,03924	20,10328	-59,75927	19,68079

	Equal variances not assumed			-1,000	123,363	,319	-20,03924	20,03924	-59,70452	19,62605
TotaalDagopnameKanker	Equal variances assumed	49,894	,000	-6,817	151	,000	-3350,27724	491,43086	-4321,24580	-2379,30868
	Equal variances not assumed			-6,851	97,473	,000	-3350,27724	489,01029	-4320,76782	-2379,78665
TotaalDagopnameNeveneffecten	Equal variances assumed	1,219	,271	-1,708	151	,090	-76,30855	44,66738	-164,56231	11,94520
	Equal variances not assumed			-1,709	151,000	,090	-76,30855	44,66355	-164,55475	11,93764
TotaalOpvolgingNeveneffecten	Equal variances assumed	25,739	,000	-2,380	151	,019	-22,29751	9,36781	-40,80642	-3,78859
	Equal variances not assumed			-2,377	142,464	,019	-22,29751	9,38212	-40,84367	-3,75134
Totale transportkost per patiënt	Equal variances assumed	31,537	,000	-6,885	151	,000	-34,93887	5,07439	-44,96485	-24,91289
	Equal variances not assumed			-6,915	107,883	,000	-34,93887	5,05298	-44,95488	-24,92286
Totale bezoeks kost per patiënt	Equal variances assumed	4,080	,045	-,997	151	,320	-,36368	,36485	-1,08455	,35718
	Equal variances not assumed			-1,000	123,363	,319	-,36368	,36368	-1,08356	,35619
TotaledirecteKostenPerPatiënt	Equal variances assumed	1,163	,283	,993	151	,322	892,65863	899,26748	-884,11309	2669,43036
	Equal variances not assumed			,992	147,549	,323	892,65863	900,09564	-886,08544	2671,40271

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means							
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference		
								Lower	Upper	
TotaleKostPerPatiënt	Equal variances assumed	4,069	,045	-2,192	151	,030	-1520,43687	693,77513	-2891,19702	-149,67672
	Equal variances not assumed			-2,195	144,042	,030	-1520,43687	692,71428	-2889,63525	-151,23849

Bijlage 2: berekening transportkost

Tabel 28: Totaal aantal verplaatsingen per patiënt

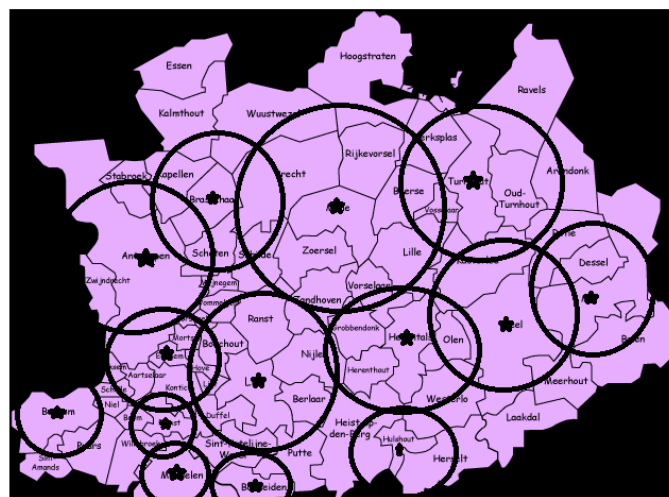
Patiënt	Behandeling	Aantal bezoeken behandeling kanker	Aantal bezoeken behandeling neveneffecten dagopname	Aantal bezoeken behandeling neveneffecten opname overnachting	Aantal bezoeken opvolging Bloedanalyse	Aantal bezoeken opvolging stoelganstaal	Totaal aantal bezoeken	Totaal aantal verplaatsingen
Patiënt 1	PLD	4	0	0	0	0	4	8
Patiënt 2	GEM	22,4	0	0	3	0	25,4	50,8
Patiënt 3	GEM	16,8	1	0	3	0	20,8	41,6
Patiënt 4	PLD	1	1	0	3	0	5	10
Patiënt 5	GEM	33,6	0	0	3	0	36,6	73,2
Patiënt 6	GEM	5,6	1	0	3	0	9,6	19,2
Patiënt 7	GEM	14	1	0	3	0	18	36
Patiënt 8	PLD	5	1	0	3	0	9	18
Patiënt 9	GEM	0	0	0	0	0	0	0
Patiënt 10	PLD	2	1	0	3	0	6	12
Patiënt 11	PLD	4	0	0	0	0	4	8
Patiënt 12	GEM	22,4	1	0	3	0	26,4	52,8
Patiënt 13	GEM	14	1	1	3	0	19	38
Patiënt 14	GEM	5,6	0	0	3	0	8,6	17,2
Patiënt 15	GEM	11,2	0	0	3	0	14,2	28,4
Patiënt 16	PLD	2	1	0	3	0	6	12
Patiënt 17	PLD	7	1	0	3	0	11	22
Patiënt 18	PLD	3	1	0	3	0	7	14
Patiënt 19	GEM	5,6	1	0	3	0	9,6	19,2
Patiënt 20	PLD	2	1	0	3	0	6	12
Patiënt 21	PLD	3	1	0	3	0	7	14
Patiënt 22	PLD	1	0	0	0	0	1	2
Patiënt 23	GEM	8,4	1	0	3	0	12,4	24,8
Patiënt 24	PLD	6	0	0	3	0	9	18
Patiënt 25	GEM	5,6	1	0	3	0	9,6	19,2
Patiënt 26	PLD	2	1	0	3	0	6	12
Patiënt 27	GEM	5,6	0	0	3	0	8,6	17,2
Patiënt 28	GEM	16,8	1	0	3	0	20,8	41,6
Patiënt 29	PLD	2	0	0	0	0	2	4
Patiënt 30	PLD	4	1	0	3	0	8	16
Patiënt 31	PLD	1	0	0	0	0	1	2
Patiënt 32	GEM	5,6	0	0	0	0	5,6	11,2
Patiënt 33	GEM	5,6	1	0	3	0	9,6	19,2
Patiënt 34	GEM	14	0	0	0	0	14	28
Patiënt 35	PLD	2	0	0	0	0	2	4
Patiënt 36	PLD	0	0	0	0	0	0	0
Patiënt 37	PLD	6	0	0	0	0	6	12
Patiënt 38	PLD	4	1	0	3	0	8	16
Patiënt 39	PLD	2	1	0	3	0	6	12

Patiënt 40	PLD	2	0	0	3	0	5	10
Patiënt 41	PLD	5	1	0	3	0	9	18
Patiënt 42	PLD	6	0	0	0	0	6	12
Patiënt 43	PLD	2	1	0	3	0	6	12
Patiënt 44	GEM	8,4	1	1	3	0	13,4	26,8
Patiënt 45	GEM	8,4	1	0	3	0	12,4	24,8
Patiënt 46	GEM	8,4	0	0	3	0	11,4	22,8
Patiënt 47	GEM	16,8	1	0	3	0	20,8	41,6
Patiënt 48	PLD	3	0	0	3	0	6	12
Patiënt 49	PLD	8	1	0	3	0	12	24
Patiënt 50	PLD	1	0	0	0	0	1	2
Patiënt 51	GEM	5,6	0	0	3	0	8,6	17,2
Patiënt 52	GEM	11,2	0	0	3	0	14,2	28,4
Patiënt 53	GEM	2,8	1	1	3	0	7,8	15,6
Patiënt 54	GEM	16,8	1	0	3	0	20,8	41,6
Patiënt 55	GEM	11,2	1	0	3	0	15,2	30,4
Patiënt 56	GEM	2,8	0	0	3	0	5,8	11,6
Patiënt 57	PLD	6	1	0	3	0	10	20
Patiënt 58	GEM	11,2	1	0	3	0	15,2	30,4
Patiënt 59	GEM	16,8	0	0	3	0	19,8	39,6
Patiënt 60	GEM	5,6	0	0	3	0	8,6	17,2
Patiënt 61	PLD	2	1	0	3	0	6	12
Patiënt 62	PLD	1	0	1	3	0	5	10
Patiënt 63	PLD	4	0	0	3	0	7	14
Patiënt 64	GEM	16,8	0	0	3	0	19,8	39,6
Patiënt 65	PLD	12	0	0	3	0	15	30
Patiënt 66	PLD	2	1	0	3	0	6	12
Patiënt 67	GEM	5,6	1	0	3	0	9,6	19,2
Patiënt 68	GEM	5,6	1	0	3	0	9,6	19,2
Patiënt 69	PLD	8	1	0	3	3	15	30
Patiënt 70	PLD	2	0	0	3	0	5	10
Patiënt 71	GEM	8,4	0	0	3	0	11,4	22,8
Patiënt 72	PLD	2	1	0	3	0	6	12
Patiënt 73	GEM	11,2	0	0	3	0	14,2	28,4
Patiënt 74	GEM	22,4	0	0	0	0	22,4	44,8
Patiënt 75	PLD	2	1	0	3	0	6	12
Patiënt 76	GEM	11,2	0	0	0	0	11,2	22,4
Patiënt 77	GEM	2,8	1	0	3	0	6,8	13,6
Patiënt 78	GEM	25,2	1	0	3	0	29,2	58,4
Patiënt 79	PLD	5	1	0	3	0	9	18
Patiënt 80	PLD	2	1	0	3	3	9	18
Patiënt 81	PLD	0	0	0	0	0	0	0
Patiënt 82	PLD	3	0	0	0	0	3	6
Patiënt 83	PLD	7	1	0	3	0	11	22
Patiënt 84	GEM	28	1	0	3	0	32	64
Patiënt 85	PLD	5	0	0	0	0	5	10

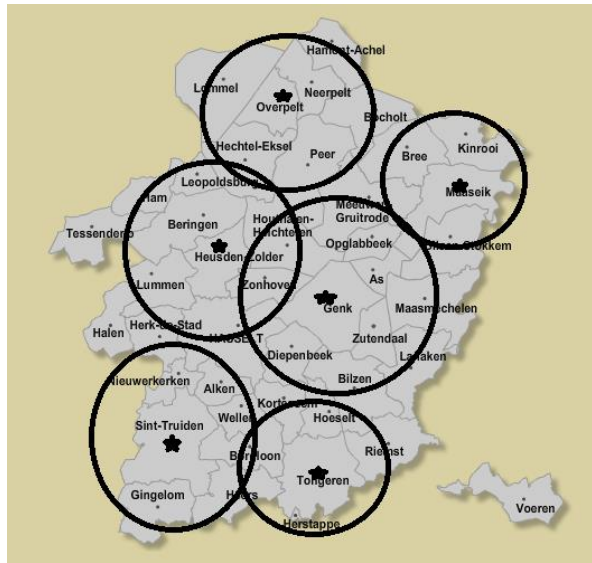
Patiënt 86	GEM	5,6	1	0	3	0	9,6	19,2
Patiënt 87	PLD	2	1	0	3	0	6	12
Patiënt 88	GEM	2,8	0	0	0	0	2,8	5,6
Patiënt 89	PLD	3	0	0	0	0	3	6
Patiënt 90	GEM	14	1	0	3	0	18	36
Patiënt 91	GEM	2,8	1	0	3	0	6,8	13,6
Patiënt 92	GEM	5,6	0	0	3	0	8,6	17,2
Patiënt 93	GEM	0	0	0	0	0	0	0
Patiënt 94	GEM	2,8	1	0	3	0	6,8	13,6
Patiënt 95	PLD	2	0	0	3	0	5	10
Patiënt 96	PLD	4	0	0	3	0	7	14
Patiënt 97	GEM	11,2	1	0	3	1	16,2	32,4
Patiënt 98	PLD	6	0	0	3	0	9	18
Patiënt 99	GEM	8,4	1	0	3	0	12,4	24,8
Patiënt 100	GEM	5,6	0	0	0	0	5,6	11,2
Patiënt 101	GEM	5,6	1	0	3	0	9,6	19,2
Patiënt 102	GEM	2,8	0	0	0	0	2,8	5,6
Patiënt 103	GEM	16,8	0	0	3	0	19,8	39,6
Patiënt 104	GEM	2,8	0	0	3	0	5,8	11,6
Patiënt 105	GEM	8,4	0	0	3	0	11,4	22,8
Patiënt 106	PLD	4	0	0	3	0	7	14
Patiënt 107	GEM	0	0	0	0	0	0	0
Patiënt 108	PLD	9	0	0	0	0	9	18
Patiënt 109	PLD	6	0	0	0	0	6	12
Patiënt 110	PLD	6	0	0	0	0	6	12
Patiënt 111	GEM	0	0	0	0	0	0	0
Patiënt 112	GEM	16,8	1	0	3	0	20,8	41,6
Patiënt 113	GEM	25,2	0	0	3	0	28,2	56,4
Patiënt 114	GEM	16,8	1	0	3	0	20,8	41,6
Patiënt 115	PLD	2	0	0	0	0	2	4
Patiënt 116	PLD	4	0	0	0	0	4	8
Patiënt 117	PLD	3	0	0	0	0	3	6
Patiënt 118	GEM	5,6	1	0	3	0	9,6	19,2
Patiënt 119	PLD	9	1	0	3	0	13	26
Patiënt 120	PLD	5	0	0	0	0	5	10
Patiënt 121	GEM	11,2	1	0	3	0	15,2	30,4
Patiënt 122	GEM	14	1	0	3	0	18	36
Patiënt 123	PLD	2	0	0	3	0	5	10
Patiënt 124	PLD	5	1	0	3	0	9	18
Patiënt 125	GEM	14	1	0	3	0	18	36
Patiënt 126	GEM	2,8	0	0	0	0	2,8	5,6
Patiënt 127	GEM	5,6	1	0	3	0	9,6	19,2
Patiënt 128	GEM	5,6	0	0	3	0	8,6	17,2
Patiënt 129	PLD	8	0	0	0	0	8	16
Patiënt 130	GEM	5,6	1	0	3	0	9,6	19,2
Patiënt 131	PLD	2	0	0	0	0	2	4

Patiënt 132	PLD	4	1	0	3	0	8	16
Patiënt 133	GEM	11,2	1	0	3	0	15,2	30,4
Patiënt 134	PLD	6	0	0	3	0	9	18
Patiënt 135	PLD	4	1	0	3	0	8	16
Patiënt 136	GEM	11,2	1	0	3	0	15,2	30,4
Patiënt 137	PLD	4	0	0	0	0	4	8
Patiënt 138	PLD	6	0	0	3	0	9	18
Patiënt 139	GEM	0	0	0	0	0	0	0
Patiënt 140	GEM	5,6	1	0	3	0	9,6	19,2
Patiënt 141	PLD	10	0	0	3	0	13	26
Patiënt 142	GEM	14	0	0	0	0	14	28
Patiënt 143	PLD	14	0	0	0	0	14	28
Patiënt 144	GEM	11,2	1	0	3	1	16,2	32,4
Patiënt 145	GEM	22,4	1	0	3	0	26,4	52,8
Patiënt 146	PLD	2	0	0	0	0	2	4
Patiënt 147	PLD	2	1	0	3	0	6	12
Patiënt 148	PLD	2	0	0	3	0	5	10
Patiënt 149	PLD	7	1	0	3	0	11	22
Patiënt 150	PLD	2	0	0	0	0	2	4
Patiënt 151	PLD	2	0	0	0	0	2	4
Patiënt 152	PLD	1	0	0	0	0	1	2
Patiënt 153	GEM	0	0	0	0	0	0	0

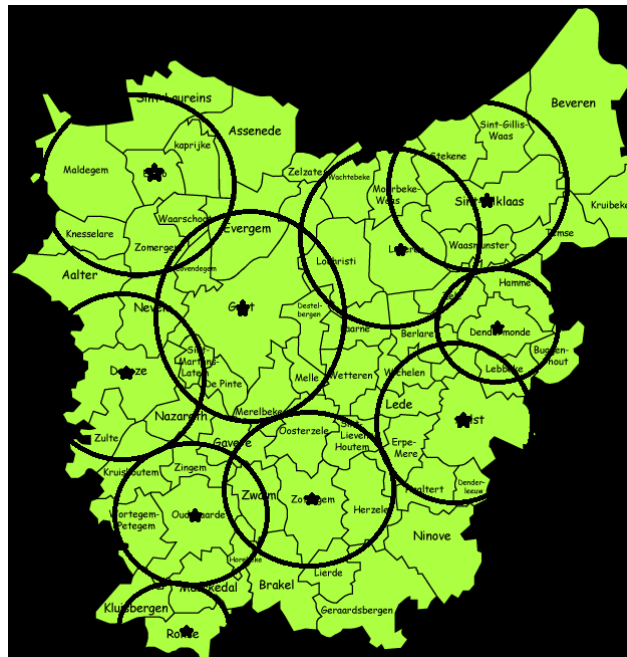
Figuur 4: Afstand ziekenhuizen Antwerpen



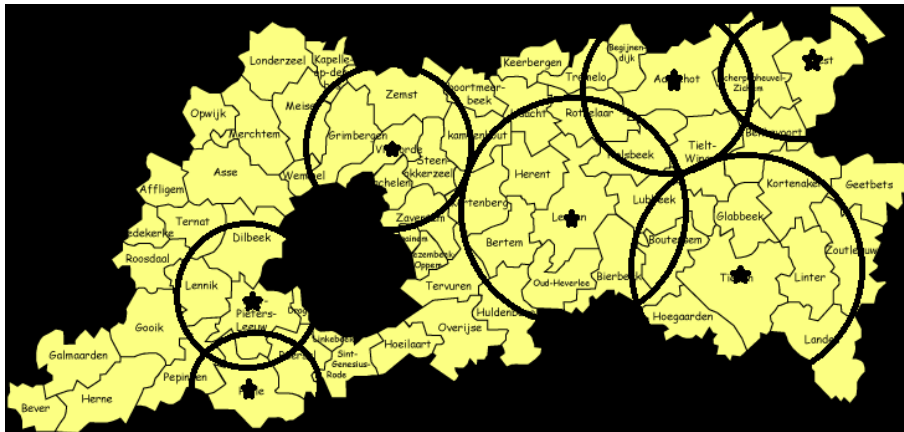
Figuur 5: afstand ziekenhuizen Limburg



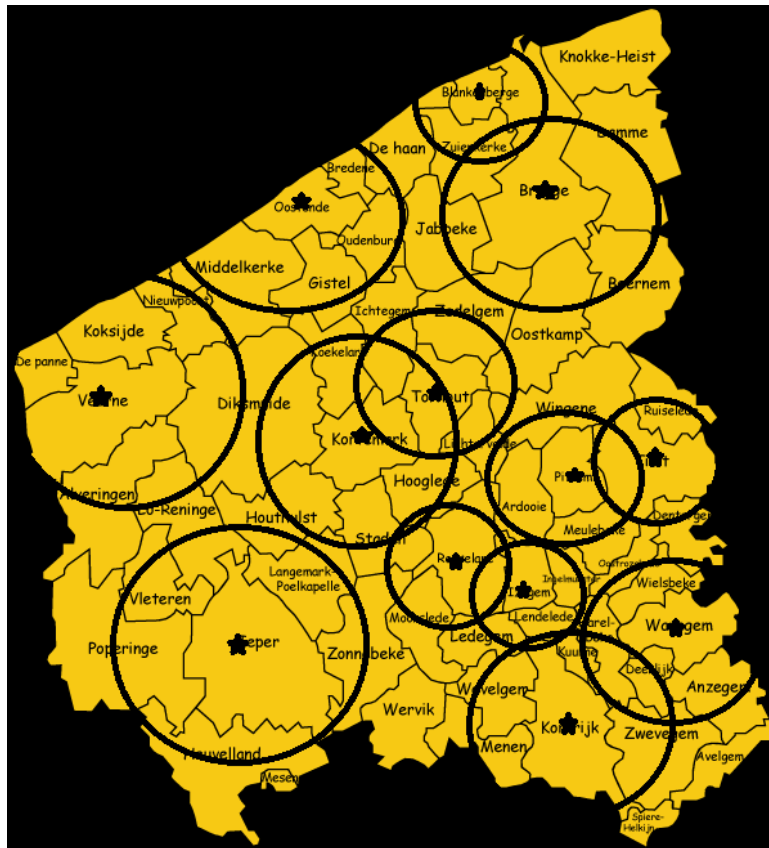
Figuur 6: afstand ziekenhuizen Oost-Vlaanderen



Figuur 7: Afstand ziekenhuizen Vlaams Brabant



Figuur 8: Afstand ziekenhuizen West-Vlaanderen



Antwerpen: 13 ziekenhuizen

gemiddelde afstand: $92,93 \text{ km}/13$ (som afstanden / aantal ziekenhuizen) = 7.15km

aantal inwoners Vlaanderen: 6350765

aantal inwoners Antwerpen: 1793377

Belang Antwerpen: $1793377/6350765 = 0.2824 = 28.24\%$

Vlaams-Brabant: 7 ziekenhuizen

gemiddelde afstanden: $60,88\text{km}/7 = 8,70 \text{ km}$

aantal inwoners Vlaams Brabant: 1101290

Belang Vlaams Brabant: $1101290/6350765 = 0.1734 = 17.34\%$

Oost-Vlaanderen: 10 ziekenhuizen

gemiddelde afstand: $80,86 \text{ km}/10 = 8.09 \text{ km}$

aantal inwoners Oost-Vlaanderen: 1460944

Belang Oost-Vlaanderen: $1460944/6350765 = 0.2300 = 23,00\%$

Limburg: 7 ziekenhuizen

gemiddelde afstand: $63,02 \text{ km}/7 = 9,00 \text{ km}$

aantal inwoners Limburg: 853239

Belang Limburg: $853239/6350765 = 0.1344 = 13.44\%$

West-Vlaanderen: 13 ziekenhuizen

gemiddelde afstand: $74,48 \text{ km}/13 = 5.73 \text{ km}$

aantal inwoners West Vlaanderen: 1173017

Belang West Vlaanderen: $1173017/6350765 = 0.1798 = 17.98\%$

PS. Er zijn telkens meer ziekenhuizen. BV in zone Leuven zijn er verschillende zoals in Hasselt, maar voor de berekening van de afstand telt dit telkens als 1 ziekenhuis!

GEMIDDELTE AFSTAND:

$(7,15 \text{ km} * 0.2884) + (8,70 \text{ km} * 0.1734) + (8,09 \text{ km} * 0.2300) + (9,00 \text{ km} * 0.1344) + (5,73 \text{ km} * 0,1798)$

$(2,02 \text{ km}) + (1,51 \text{ km}) + (1,86 \text{ km}) + (1,21 \text{ km}) + (1,03 \text{ km})$

7,63 km = gemiddelde afstand in Vlaandere