



rivm

Rapport 270091010/2009

H.H. Hamberg-van Reenen | I. Bovendeur | T.L. Feenstra | M. van den Berg

Kosteneffectiviteit van preventie en zorg

Vergelijking preventieve en curatieve interventies

RIVM Rapport 270091010/2009

Kosteneffectiviteit van preventie en zorg

Vergelijking preventieve en curatieve interventies

H.H. Hamberg-van Reenen
I. Bovendeur
T.L. Feenstra
M. van den Berg

Contact:
H.H. Hamberg-van Reenen
Centrum voor Volksgezondheid Toekomstverkenningen
heleen.hamberg@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), in het kader van project V/270091, Kosteneffectiviteit van preventie.

© RIVM 2009

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: 'Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave'.

Rapport in het kort

Kosteneffectiviteit van preventie en zorg

Een literatuurverkenning naar de vergelijkbaarheid tussen kosteneffectiviteitsanalyses van preventieve en curatieve interventies

De kosteneffectiviteitsanalyses van preventieve en curatieve interventies, zoals die in de gezondheidseconomische literatuur worden gerapporteerd, zijn niet zonder meer met elkaar te vergelijken. Het blijkt niet mogelijk om een algemene uitspraak te doen over wat nu doelmatiger is: preventie of zorg. Zowel voor preventieve als curatieve interventies worden gunstige en minder gunstige kosteneffectiviteitsratio's gerapporteerd.

Dit blijkt uit een literatuurverkenning, waarbij voor de ziektebeelden beroerte en dikkedarmkanker de kosteneffectiviteit van interventies op verschillende momenten in de keten van preventie naar zorg in kaart is gebracht. Deze verkenning is voortgekomen uit een vraag van het ministerie van VWS naar de vergelijkbaarheid van kosteneffectiviteitsanalyses van preventieve en curatieve interventies.

Zowel voor beroerte als dikkedarmkanker worden in de literatuur op enkele aspecten van kosteneffectiviteitsanalyses (uitkomstmaat, referentiescenario, tijdshorizon, discontovoet, onderzoeksmodel en presentatie van onzekerheid) grote onderlinge verschillen tussen de preventieve en curatieve interventies gevonden. Het is daarom niet direct mogelijk om op basis van de resultaten uit meerdere kosteneffectiviteitsanalyses een afgewogen uitspraak te doen over de optimale verdeling van het gezondheidszorgbudget over preventieve of curatieve interventies. Om de onderlinge vergelijkbaarheid groter te maken is een extra stap nodig, zoals het aanbrengen van restricties bij het opzetten van nieuwe kosteneffectiviteitsanalyses, het op een gedegen manier interpreteren, samenvatten en wegen van de bestaande literatuur en het toepassen van correcties op onvergelykbare aspecten.

Trefwoorden: kosteneffectiviteit, economische evaluatie, preventie, zorg, vergelijkbaarheid

Abstract

Cost-effectiveness of prevention and cure

A literature review on the comparability of cost-effectiveness analyses of preventive and curative interventions

Cost-effectiveness analyses on preventive and curative interventions as reported in literature are not comparable automatically. It is not possible to do a general pronouncement on what is more cost-effective: prevention or care. Both for prevention and care, favourable and unfavourable cost-effectiveness ratio's have been reported.

This can be concluded from an explorative literature review on cost-effectiveness of preventive and curative interventions for stroke and colorectal cancer. This report is the results on a question of the Ministry of Health, Welfare and Sport on the comparability of cost-effectiveness of preventive and curative interventions.

Both for stroke and colorectal cancer, large differences have been found at different aspects of cost-effectiveness analyses (i.e. outcome measures, reference, time horizon, discount rate, study design, and presence of uncertainty). Therefore, results from cost-effectiveness analyses cannot automatically be used as input for policy questions regarding prioritizing over diseases or optimal resource allocation over prevention or care. An extra step is needed to make cost-effectiveness ratio's more comparable. This can be done by performing new cost-effectiveness analyses with high demands on consistency, or to interpret, summarize, and analyze the literature in a systematically way, or to do corrections on non-comparable aspects.

Key words: cost-effectiveness, economic evaluation, prevention, cure, comparability

Voorwoord

Dit rapport beschrijft de vergelijkbaarheid van kosteneffectiviteitsanalyses van preventieve en curatieve interventies voor een tweetal ziektebeelden (beroerte en dikkedarmkanker). Deze blijken niet zonder meer met elkaar te vergelijken. Ook blijkt het niet mogelijk om een algemene uitspraak te doen over wat nu doelmatiger is: preventie of zorg. Voor beleidsvragen met betrekking tot prioritering over ziektebeelden of de optimale verdeling van financiële middelen over preventie of zorg is een extra stap nodig om de vergelijkbaarheid groter te maken.

Veel collega's binnen het RIVM hebben meegewerkt aan dit rapport en de auteurs van advies voorzien. We willen de volgende personen graag bedanken voor hun bijdrage aan de totstandkoming van dit rapport: Johan Polder, Jantine Schuit, Ardine de Wit, Pieter van Baal, Geert-Jan Kommer en Jeroen Struijs.

Inhoud

Samenvatting	11
Summary	15
1 Inleiding	19
1.1 Aanleiding en achtergrond	19
1.2 De vergelijkbaarheid van kosteneffectiviteit van preventieve en curatieve interventies uit de literatuur	19
1.3 Doel rapport	22
1.4 Opbouw rapport	22
2 Methoden	23
3 Vergelijking kosteneffectiviteit van preventie en zorg voor beroerte	25
3.1 Beschrijving ziektebeeld	25
3.2 Keten van preventie naar zorg	25
3.2.1 Primaire preventie	25
3.2.2 Acute zorg en secundaire preventie	26
3.2.3 Revalidatie en chronische zorg	27
3.3 Resultaten kosteneffectiviteitsanalyses preventieve en curatieve interventies	29
3.3.1 Stop-rokeninterventies ter preventie van een beroerte	29
3.3.2 Trombolyse als acute zorg na een beroerte	30
3.3.3 Aspirine + dipyridamol ter voorkoming van een nieuwe beroerte	31
3.3.4 Zorg vanuit stroke units of stroke services	33
3.4 Waarin verschillen economische evaluaties van preventieve interventies met die van curatieve interventies?	34
4 Vergelijking kosteneffectiviteit van preventie en zorg voor dikkedarmkanker	37
4.1 Beschrijving ziektebeeld	37
4.2 Keten van preventie naar zorg	37
4.2.1 Primaire preventie	37
4.2.2 Secundaire preventie	38
4.2.3 Behandeling	38
4.3 Resultaten kosteneffectiviteitsanalyses preventieve en curatieve interventies	41
4.3.1 Chemopreventie ter voorkoming van (terugkerende) dikkedarmkanker	41
4.3.2 Screening op en vroegtijdige behandeling van (voorstadium) dikkedarmkanker	42
4.3.3 Behandeling dikkedarmkanker met chirurgie en chemotherapie	43
4.4 Waarin verschillen economische evaluaties van preventieve interventies met die van curatieve interventies?	45
5 Conclusies, discussie en beleidsimplicaties	49
5.1 Conclusie	49
5.2 Discussie	49

5.3	Beleidsimplicaties	50
5.4	Vervolgstappen	51
Literatuur		53
Lijst van afkortingen		59
Bijlage 1: Economische evaluaties beroerte		61
Bijlage 2: Economische evaluaties dikkedarmkanker		67

Samenvatting

Aanleiding

‘Voorkómen is beter dan genezen’ is een veelgebruikte uitspraak. Dat geldt zeker voor de individuele patiënt. Vanuit het perspectief van de volksgezondheid gaat dit ook op voor gezondheidswinst. Maar wanneer men kijkt naar doelmatigheid, kan de vraag gesteld worden of het *efficiënter* is om in te zetten op preventie of juist op zorg. Kortom, leveren de extra kosten van investeren in preventie mogelijk meer gezondheidswinst per euro op dan investeren in de zorg? In dat geval zou je extra budget uit efficiëntieoverwegingen bij voorkeur inzetten op preventie.

Doel

Het doel van dit rapport is op basis van een verkennende literatuurstudie aan de hand van twee concrete ziektebeelden (beroerte en dikkedarmkanker) inzicht geven in de vergelijkbaarheid van kosteneffectiviteit van preventieve en curatieve interventies. Dit wordt gedaan aan de hand van de aspecten van kosteneffectiviteitsanalyses van een aantal interventies op verschillende momenten in de keten van preventie naar zorg.

Methoden

Bij de keuze voor beroerte en dikkedarmkanker als voorbeeldziekten is rekening gehouden met het gegeven dat er een duidelijke keten is van primaire preventie, secundaire preventie en behandeling. Ook zijn er over deze ziektebeelden relatief veel economische evaluaties uitgevoerd. Van beide ziektebeelden is in de vorm van een stroomdiagram uiteengezet hoe de keten van preventie naar zorg eruitziet en welke interventies in verschillende fasen van de ziekte aangeboden worden. Vervolgens is een aantal interventies uitgekozen in de keten van preventie naar zorg welke bewezen effectief zijn en/of in de praktijk regelmatig worden uitgevoerd. Voor beroerte zijn dit achtereenvolgens: de primair preventieve interventie ‘stoppen met roken’, de acute curatieve interventie ‘trombolyse’, de secundair preventieve medicijncombinatie ‘aspirine met dypiridamol’ en de curatieve interventie ‘stroke units of stroke services’. Voor dikkedarmkanker zijn dit: chemopreventie door middel van medicatie, screening als secundair preventieve interventie en chirurgie en chemotherapie als curatieve interventies. De resultaten uit de economische evaluaties zijn eerst per interventie globaal beschreven, waarna er per interventie ter illustratie steeds één kosteneffectiviteitsanalyse is uitgelicht. In een matrix wordt vervolgens weergegeven in welke mate kosteneffectiviteitsanalyses van preventieve interventies vergelijkbaar zijn met kosteneffectiviteitsanalyses van curatieve interventies. De vergelijkbaarheid van de kosteneffectiviteitsanalyses is aan de hand van de volgende aspecten beschreven:

- uitkomstmaat;
- referentiescenario;
- tijdshorizon;
- discontovoet;
- perspectief;
- type kosten;
- onderzoeksmodel;
- presentatie van onzekerheid.

Resultaten

Op enkele aspecten bestaan er grote onderlinge verschillen in de kosteneffectiviteitsanalyses tussen de interventies voor zowel beroerte als dikkedarmkanker. Maar ook binnen interventies is er op sommige aspecten veel diversiteit.

Beroerte

Op de aspecten uitkomstmaat, referentiescenario, tijdshorizon en discontovoet – die in het algemeen van grote invloed zijn op de kosteneffectiviteitsratio's – zijn de volgende resultaten te zien:

- Als uitkomstmaat is er in de keten van preventie naar zorg een verschuiving zichtbaar van QALY's/DALY's naar andere uitkomstmaten.
- Bij de secundair preventieve interventie aspirine + dypiridamol wordt als referentiescenario meestal een andere interventie gekozen (placebo of alleen aspirine), bij de andere interventies is het referentiescenario meestal de gebruikelijke zorg.
- Naarmate een interventie meer opschuift in de keten van preventie naar zorg wordt de tijdshorizon korter.
- Naarmate een interventie meer opschuift in de keten van preventie naar zorg worden kosten en effecten minder vaak verdisconteerd.

Op de aspecten perspectief, type kosten, onderzoeksmodel en presentatie van onzekerheid – welke een minder grote rol spelen in de onderlinge vergelijkbaarheid – zien we het volgende:

- Er zijn tussen de interventies geen grote verschillen met betrekking tot het perspectief zichtbaar. Voor alle interventies geldt dat het grootste deel van de kosteneffectiviteitsanalyses het gezondheidszorgperspectief hanteert.
- Analoot aan het gezondheidszorgperspectief worden in de meeste studies alleen directe medische kosten gerapporteerd.
- Bij preventieve interventies wordt veel gebruikgemaakt van modelsimulaties en bij curatieve interventies wordt meer gebruikgemaakt van originele studies.
- In de meeste studies wordt onzekerheid gepresenteerd, maar de gebruikte methode verschilt zowel tussen als binnen de interventies.

Wanneer we – met de nodige voorzichtigheid vanwege bovengenoemde onderlinge verschillen – de kosteneffectiviteitsratio's met elkaar vergelijken, zien we dat de spreiding tussen de laagste en hoogste kosteneffectiviteitsratio's steeds groter wordt naarmate een interventie meer opschuift in de keten van preventie naar zorg. Voor dit voorbeeld lijken de kosteneffectiviteitsratio's steeds ongunstiger te worden.

Dikkedarmkanker

Op de aspecten uitkomstmaat, referentiescenario, tijdshorizon en discontovoet zijn de volgende resultaten te zien:

- De uitkomstmaat lijkt over te gaan van gewonnen levensjaren naar QALY's/DALY's naarmate een interventie meer opschuift in de keten van preventie naar zorg.
- Bij chemopreventie en screening wordt voornamelijk 'niets doen' als referentiescenario gebruikt en bij zorg juist de 'gebruikelijke zorg'.
- De tijdshorizon die gehanteerd is bij de meeste kosteneffectiviteitsanalyses ligt rond de 25 jaar.
- Er worden veel verschillende discontovoeten gebruikt.

Op de aspecten perspectief, type kosten, onderzoeksmodel en presentatie van onzekerheid zien we het volgende:

- Bijna alle kosteneffectiviteitsanalyses hebben gebruikgemaakt van het gezondheidszorgperspectief.
- In bijna alle kosteneffectiviteitsanalyses zijn alleen directe medische kosten meegenomen.
- Alle kosteneffectiviteitsanalyses hebben bij het berekenen van de kosteneffectiviteitsratio's gebruikgemaakt van modelsimulaties.
- Bij chemopreventie en screening is vooral een gevoeligheidsanalyse gedaan om de robuustheid van de resultaten aan te tonen. Bij de behandeling van dikkedarmkanker zijn meer probabilistische sensitiviteitsanalyses uitgevoerd.

Ten slotte valt op dat, als we de kosteneffectiviteitsratio's met elkaar vergelijken, de spreiding tussen de hoogste en laagste kosteneffectiviteitsratio bij chemopreventie en chirurgie een stuk groter is dan bij

screening. Wanneer een interventie meer opschuift in de keten van preventie naar zorg lijken de kosteneffectiviteitsratio's voor dit voorbeeld gemiddeld genomen iets gunstiger te worden.

Conclusie

De kosteneffectiviteitsanalyses van preventieve en curatieve interventies, zoals die in de gezondheidseconomische literatuur worden gerapporteerd, zijn niet zonder meer met elkaar te vergelijken, doordat er op meerdere aspecten een grote diversiteit blijkt te zijn. Door deze verschillen is enige mate van voorzichtigheid geboden bij het vergelijken van de kosteneffectiviteitsratio's van preventieve en curatieve interventies. Als we kijken naar de kosteneffectiviteitsratio's voor preventie van zorg rondom beroerte en dikkedarmkanker zien we een tegengesteld beeld. Voor beroerte is er een indicatie dat preventie doelmatiger is dan zorg, maar voor dikkedarmkanker lijkt het beeld omgekeerd te zijn.

Het blijkt niet mogelijk om een algemene uitspraak te doen over wat nu doelmatiger is: preventie of zorg. Dit kan bovendien per ziektebeeld verschillen. Zowel voor preventieve als curatieve interventies worden gunstige en minder gunstige kosteneffectiviteitsratio's gerapporteerd.

Beleidsimplicaties

Voor beleidsvragen met betrekking tot prioritering over ziektebeelden of de optimale verdeling van financiële middelen over preventie of zorg kunnen resultaten uit meerdere bestaande kosteneffectiviteitsanalyses niet zonder meer gebruikt worden, doordat er op meerdere aspecten onderling grote diversiteit bestaat. Hiervoor is een extra stap nodig om de vergelijkbaarheid groter te maken. Mogelijkheden zijn het aanbrengen van restricties op voorhand, waarmee naar meer vergelijkbare kosteneffectiviteitsanalyses gezocht kan worden, en het opzetten van nieuwe kosteneffectiviteitsanalyses (waaraan van tevoren hoge eisen gesteld kunnen worden aan consistentie). Verder liggen er mogelijkheden op het terrein van het op een gedegen manier interpreteren, samenvatten en wegen van de bestaande literatuur. Ten slotte kunnen door het toepassen van correcties op onvergelijkbare aspecten soms toch nog min of meer vergelijkbare uitkomsten worden verkregen.

Vervolgstappen

Een volgende stap ter ondersteuning van prioritering over diverse maatregelen kan bestaan uit een budgetallocatiemodel.

Summary

Background

‘Prevention is better than cure’ is an often used saying. This is true from the perspective of the individual patient as well as from a public health perspective referring to health gain. However, from a cost-effectiveness perspective, the question can be risen if investments in either prevention or cure are more efficient. In other words, is the health gain resulting from investments in prevention larger than the health gain resulting from investments in cure? If this is the case, from a cost-effectiveness point of view, the health care budget for prevention should be enlarged.

Aim

The aim of this report is to give insight in the comparability of cost-effectiveness of preventive versus curative interventions, based on an explorative review of the economic literature for two diseases (stroke and colorectal cancer). For different aspects of cost-effectiveness analyses, the comparability between preventive and curative interventions is described.

Methods

Stroke and colorectal cancer have been selected taking into consideration the possibility of both prevent and treat the disease, and furthermore, the availability of a relatively large number of published economic evaluations. For both diseases, a clinical logic has been made for interventions at different stages. After that, some preventive and curative interventions have been selected on which were effective and/or implemented on a large scale. The selection of interventions for stroke is as follows: smoking cessation interventions (primary prevention), ‘trombolysis’ (acute care), the drug combination ‘aspirin and dipyridamole’ (secondary prevention), and ‘stroke units or stroke services’ (care). For colorectal cancer these are: chemoprevention by medication, screening (secondary prevention), and surgery with chemotherapy (care).

In the description of the results, first, the results from several economic evaluations are generally described by intervention. Second, for each intervention, one economic evaluation is described in more detail. Finally, comparability of cost-effectiveness analyses between preventive and curative interventions has been figured out in a matrix. Comparability has been described using the following aspects of cost-effectiveness analyses:

- outcome measure;
- reference;
- time horizon;
- discount rate;
- perspective;
- cost type;
- study design;
- presence of uncertainty.

Results

Both for stroke and colorectal cancer, large differences have been found between interventions at several aspects of cost-effectiveness analyses. Furthermore, diversity within interventions was found at some aspects.

Stroke

For the aspects outcome measure, reference, time horizon and discount rate – which have generally a large impact on cost-effectiveness ratio’s – the results are as follows:

- From prevention to care, outcome measures shift from QALY's/DALY's to other outcome measures.
- For the secondary preventive intervention aspirin + dipyridamole, the reference is mostly another intervention (placebo or aspirin alone). For the other interventions, the most reported reference is usual care.
- From prevention to care, the time horizon becomes shorter.
- From prevention to care, costs and effects have less often been discounted.

For the aspects perspective, cost type, study design and presence of uncertainty – which have generally a moderate impact on cost-effectiveness ratio's – the results are as follows:

- There are only small differences between the interventions regarding the perspective of the study. Most of the studies are from the health care perspective.
- As a consequence of the health care perspective, most of the studies only included direct medical cost.
- Cost-effectiveness analyses on preventive interventions are often based on computer simulation models, cost-effectiveness analyses on curative interventions are more often based on original studies.
- Most of the studies do present uncertainty of the results, but the method used differs both between and within interventions.

Comparing the cost-effectiveness ratio's with caution – taking into account the above mentioned differences – the distribution between the lowest and the highest cost-effectiveness ratio increases from prevention to care. For this example, from prevention to care, it seems that the cost-effectiveness ratio's become less favourable.

Colorectal cancer

For the aspects outcome measure, reference, time horizon and discount rate, the results are as follows:

- From prevention to care, outcome measures shift from life-years to QALY's/DALY's gained.
- For chemoprevention and screening, the most often reported reference is 'doing nothing'. For care, the most often reported reference is 'usual care'.
- The time horizon is around 25 years for most of the cost-effectiveness analyses.
- Discount rates differ between cost-effectiveness analyses.

For the aspects perspective, cost type, study design and presence of uncertainty, the results are as follows:

- Almost all cost-effectiveness analyses are from the health care perspective.
- Consequently, almost all cost-effectiveness analyses only included direct medical costs.
- All cost-effectiveness analyses are based on computer simulation models.
- For chemoprevention and screening, robustness of the results was mostly presented as uncertainty analyses. For care, uncertainty was most often presented in the way of probabilistic sensitivity analyses.

Finally, comparing the cost-effectiveness ratio's with caution, the distribution between the lowest and the highest cost-effectiveness ratio is much larger for chemoprevention or surgery than for screening. For this example, from prevention to care, it seems that the cost-effectiveness ratio's become more favourable.

Conclusion

Cost-effectiveness analyses on preventive and curative interventions, as reported in the health economic literature, are not automatically comparable, due to diversity at several aspects. Therefore, comparisons should be done with caution. For stroke and colorectal cancer, opposite results on cost-effectiveness ratio's have been found. For stroke, there is an indication that prevention is more cost-effective than care, but for colorectal cancer, this seems to be the opposite.

It is not possible to do a general pronouncement on what is more cost-effective: prevention or care. This may depend on disease. Both for prevention and care, favourable and unfavourable cost-effectiveness ratio's have been reported in literature.

Policy implications

For policy questions regarding prioritizing over diseases or optimal resource allocation over prevention or care, results from cost-effectiveness analyses cannot automatically be used, due to diversity at several aspects. An extra step is needed to make cost-effectiveness ratio's more comparable. This can be done by making restrictions beforehand, searching for more or less comparable cost-effectiveness analyses in literature, or by performing new cost-effectiveness analyses with high demands on consistency. Another way to reach more comparability is to interpret, summarize, and analyze the literature in a systematically way. Finally, corrections on non-comparable aspects can help reaching more comparability.

Follow-up

Supporting prioritizing policy questions, a budget allocation model could be the next step.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding en achtergrond

‘Voorkómen is beter dan genezen’ is een veelgebruikte uitspraak. Dat geldt zeker voor de individuele patiënt. Vanuit het perspectief van de volksgezondheid gaat dit ook op voor gezondheidswinst. Maar wanneer men kijkt naar doelmatigheid, kan de vraag gesteld worden of het *efficiënter* is om in te zetten op preventie of juist op zorg. Kortom, leveren de extra kosten van investeren in preventie mogelijk meer gezondheidswinst per euro op dan investeren in de zorg? In dat geval zou je extra budget uit efficiëntieoverwegingen bij voorkeur inzetten op preventie.

Maar naast informatie over doelmatigheid of totale kosten en effecten spelen natuurlijk ook allerlei andere overwegingen een belangrijke rol in beleidsbeslissingen, zoals rechtvaardigheid of solidariteit, ethische aspecten en de algemene waardering van preventie en zorg.

Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft in het kader van kennisvraag 1.5 de volgende vragen gesteld: 1) ‘in hoeverre kosteneffectiviteitsanalyses van preventieve en curatieve interventies vergelijkbaar zijn’, 2) ‘hoe de kosteneffectiviteit van interventies over de keten van universele, selectieve en geïndiceerde preventie naar cure en care voor twee concrete ziektebeelden verloopt’ en 3) ‘wat de betekenis is van de kennis uit kosteneffectiviteitsanalyses van preventie en zorg voor beleid’. Kennisvraag 1.5 richtte zich de afgelopen jaren uitsluitend op de kosteneffectiviteit van preventie; deze nieuwe deelvragen betreffen dus een verbreding naar de zorg.

Voor alle bovengenoemde vragen geldt dat, voordat een antwoord kan worden gegeven, het eerst nodig is om te weten in hoeverre resultaten uit kosteneffectiviteitsanalyses van preventieve interventies vergelijkbaar zijn met kosteneffectiviteitsanalyses van curatieve interventies. Daar zal in dit rapport een antwoord op gegeven worden.

1.2 De vergelijkbaarheid van kosteneffectiviteit van preventieve en curatieve interventies uit de literatuur

Kosteneffectiviteitsanalyses maken voor specifieke interventies inzichtelijk in hoeverre de kosten die gemaakt worden opwegen tegen de effecten die deze interventie oplevert. Soms subtiele verschillen in gehanteerde onderzoeksmethoden kunnen het voor beleidsmakers lastig maken om de resultaten van meerdere kosteneffectiviteitsanalyses te interpreteren en uitkomsten onderling te vergelijken. Om resultaten van verschillende kosteneffectiviteitsanalyses uit de literatuur gezamenlijk mee te kunnen laten wegen in beleidsbeslissingen, geldt als voorwaarde dat de kosteneffectiviteitsratio's van preventieve en curatieve interventies in de literatuur onderling voldoende vergelijkbaar zijn. Om te beoordelen of dat zo is, zijn verschillende aspecten van kosteneffectiviteitsanalyses, zoals deze in het RIVM-rapport ‘Kosteneffectiviteit over de keten van preventie, cure en care’ (Feenstra et al., 2006) zijn beschreven, een bruikbare toets. In dit rapport werden onder andere genoemd: uitkomstmaat, referentiescenario, tijdshorizon, discontovoet, perspectief, type kosten, onderzoeksmodel en presentatie van onzekerheid. Als de resultaten niet voldoende vergelijkbaar zijn, is de volgende vraag of deze met relatief weinig moeite vergelijkbaar te maken zijn.

Ook moet rekening worden gehouden met de vertaalbaarheid van buitenlandse studies naar de Nederlandse situatie. Hiervoor is redelijk uitgebreid onderzoek gedaan naar de factoren die een rol

spelen bij de vertaalbaarheid van internationale resultaten naar het nationale beleid (Welte et al., 2004; Drummond en Pang, 2001). In de praktijk blijkt dit vaak nogal lastig te zijn, deels doordat in de rapportages vaak essentiële informatie ontbreekt (Boulenger et al., 2005). De algemene consensus is dat nationale studies nodig blijven, ook als er internationale studies bestaan. Waarbij bestaande internationale studies soms wel als uitgangspunt kunnen dienen voor een vertaling naar de nationale situatie.

Vanuit overzichtsstudies uit de gezondheidseconomische literatuur is bekend dat er nog veel vragen zijn met betrekking tot de vergelijkbaarheid van kosteneffectiviteitsanalyses van preventieve en curatieve interventies en dat er veel verschillen zijn in de gebruikte methodes. Tegelijk zijn er wel degelijk pogingen gedaan tot algemene overzichtstabellen en ‘rankings’ van kosteneffectiviteitsratio’s. De zin en onzin van dergelijke ‘rankings’ is onderwerp van discussie in de literatuur. Bovendien zijn er voor bijna elke belangrijke aandoening overzichtsstudies beschikbaar van gezondheidseconomisch onderzoek. Hieronder wordt ingegaan op wat er in de algemene literatuur wordt gerapporteerd met betrekking tot de vergelijkbaarheid over meerdere ziektegebieden en de vergelijkbaarheid voor specifieke ziektebeelden.

Overzichtsstudies over meerdere ziektegebieden

In de internationale economische literatuur worden kosteneffectiviteitsratio’s van verschillende interventies in overzichtsstudies wel vaak naast elkaar gezet, maar er is weinig literatuur waarin kosteneffectiviteit van preventieve interventies expliciet wordt vergeleken met de kosteneffectiviteit van curatieve interventies. Een overzichtartikel waarin dat wel is gedaan is geschreven naar aanleiding van de presidentsverkiezingen in 2008 in de Verenigde Staten. In dit artikel, getiteld ‘Does prevention save money?’, is inzichtelijk gemaakt hoe kosteneffectiviteitsratio’s van preventieve interventies zich in het algemeen verhouden tot ratio’s van curatieve interventies. Het blijkt dat kosteneffectiviteitsratio’s van preventieve en curatieve interventies niet veel van elkaar verschillen: zowel voor preventie als zorg worden gunstige en minder gunstige kosteneffectiviteitsratio’s gerapporteerd in ongeveer gelijke verdeling. In dit artikel wordt geconcludeerd dat de afwegingen voor doelmatige investeringen ruwweg hetzelfde zijn voor preventie als voor zorg (Cohen et al., 2008). Een ander artikel, dat een overzicht biedt van kosteneffectiviteitsratio’s van in Australië gepubliceerde kosteneffectiviteitsanalyses, geeft ook een beeld van de onderlinge vergelijkbaarheid van preventie en zorg. In dit artikel is gevonden dat de mediane kosteneffectiviteitsratio van leefstijlinterventies (wat vaak preventieve interventies zijn) gunstiger is dan die van medicatie (wat vaak curatieve interventies zijn). Er wordt aangegeven dat de kosteneffectiviteitsanalyses heel verschillend zijn in opzet en dus niet zonder meer vergelijkbaar zijn. Er wordt gesuggereerd dat gemiddelde kosteneffectiviteitsratio’s vanuit meerdere analyses daarom niet direct behulpzaam zijn in beleidsbeslissingen met betrekking tot de verdeling van financiële middelen. Beleidsbeslissingen kunnen beter gebaseerd worden op een directe vergelijking van twee interventies binnen één kosteneffectiviteitsanalyse (Dalziel et al., 2008).

Als we kijken naar de algemene literatuur waarin zogenoemde ‘league tables’ worden gepresenteerd, lijkt er geen lijn te ontdekken in de hoogte van kosteneffectiviteitsratio’s voor preventieve en curatieve interventies. League tables zijn tabellen waarin ratio’s worden geselecteerd vanaf de meest gunstige schatting tot de meest ongunstige voor verschillende interventies, vaak gericht op verschillende ziektebeelden. In deze overzichten wordt vaak voorbijgegaan aan eventuele problemen met betrekking tot de onderlinge vergelijkbaarheid. In verschillende studies worden zowel voor preventieve als voor curatieve interventies gunstige en minder gunstige ratio’s gerapporteerd (Pirraglia et al., 2004; Szucs en Dedes, 2008; Van Oers, 2002; IBO preventie, 2007). Er is in de literatuur veel discussie over de bruikbaarheid van league tables in beleidsbeslissingen rondom de allocatie van financiële middelen. Het wordt gezien als een te simpele methode, waarin te weinig aandacht is voor onzekerheid rondom schattingen en de context waarin de kosteneffectiviteitsratio’s berekend zijn. League tables zijn

afhankelijk van vele factoren. Het zou goed zijn als in league tables ook onzekerheid, controlecondities en ratio's voor verschillende doelgroepen worden gepresenteerd (Mauskopf et al., 2003; Hutubessy et al., 2003; Hutubessy et al., 2001; Gerard en Mooney, 1993).

Kortom, de literatuur suggereert dat er over meerdere ziektegebieden heen geen algemene uitspraak mogelijk is dat preventie doelmatiger is dan zorg of andersom. Bovendien lijkt het erop dat bij een gezondheidszorgbrede scope de resultaten naar alle waarschijnlijkheid niet goed vergelijkbaar zullen zijn, omdat de aanpak van de studies te veel uiteenloopt.

Overzichtsstudies binnen één ziektegebied

Wanneer kosteneffectiviteitsanalyses worden afgebakend binnen één ziektebeeld zou de vergelijkbaarheid tussen kosteneffectiviteitsanalyses groter kunnen zijn dan over verschillende ziektebeelden heen, doordat hiermee één factor van onvergelijkbaarheid is uitgeschakeld. Beleidsvragen zullen ook eerder een specifiek ziektegebied of een specifiek deelgebied van de zorg betreffen. Om inzicht te krijgen in de vraag naar de doelmatigheid van preventie versus zorg, zou het handig kunnen zijn om de vergelijking te beperken tot een specifiek ziektebeeld.

In de internationale literatuur zijn ruimschoots overzichtsstudies met informatie over kosteneffectiviteit voor specifieke gezondheidsproblemen. Echter, deze studies doen geen uitspraken over de onderlinge vergelijkbaarheid van preventieve en curatieve interventie. Zo beschrijven Zethraeus et al. in een review van kosteneffectiviteitsanalyses van preventieve en curatieve interventies voor osteoporose slechts de resultaten per kosteneffectiviteitsanalyse. Wel laten ze zien dat verschillende factoren binnen de kosteneffectiviteitsanalyses onderling sterk kunnen verschillen. Genoemd worden bijvoorbeeld het type effecten en kosten, de manier waarop inputdata voor de kosteneffectiviteitsanalyse is verzameld (op basis van schattingen en aannames of op basis van resultaten uit een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT)), de manier waarop berekeningen zijn uitgevoerd (bijvoorbeeld met behulp van een model) en de kwaliteit van de studie (Zethraeus et al., 2007; Zethraeus et al., 2002). Ook in reviews van kosteneffectiviteitsanalyses voor preventie en zorg gericht op postoperatieve misselijkheid en braken (Lachaine, 2006) en borstkanker (Imai et al., 2007) worden geen uitspraken gedaan over de onderlinge vergelijkbaarheid van kosteneffectiviteitsratio's van preventieve en curatieve interventies of over de optimale allocatie van financiële middelen.

In de Volksgezondheid Toekomst Verkenning (VTV) uit 2002 (Van Oers, 2002) is een eerste literatuurverkenning gedaan op het gebied van kosteneffectiviteit van preventie en zorg voor het ziektebeeld COPD (chronische obstructieve longziekten). Voor dit voorbeeld werden voor interventies in elke volgende fase in de keten van preventie naar zorg ongunstiger kosteneffectiviteitsratio's gevonden: van kostenbesparend voor stop-rokeninterventies tot € 70.000 per gewonnen QALY voor longrehabilitatie (zuurstoftherapie) en € 250.000 per QALY voor chirurgie (longreductie of longtransplantatie) (Van Oers, 2002). Hieruit kan de indruk ontstaan dat voorkomen doelmatiger is dan genezen. De verkenning in de VTV 2002 was echter gebaseerd op een zeer globale inventarisatie van de economische literatuur.

Door een meer gedegen en uitgebreide verkenning van de internationale economische literatuur op verschillende aspecten van de kosteneffectiviteit van interventies in de keten van preventie naar zorg voor specifieke ziektebeelden, kan een beter idee gevormd worden over de vergelijkbaarheid van kosteneffectiviteitsanalyses van preventie en zorg. Een dergelijke meer uitgebreide verkenning wordt in dit rapport weergegeven.

1.3 Doel rapport

Het doel van dit rapport is op basis van een verkennende literatuurstudie aan de hand van twee concrete ziektebeelden (beroerte en dikkedarmkanker) inzicht te geven in de vergelijkbaarheid van kosteneffectiviteit van preventieve en curatieve interventies. Dit wordt gedaan aan de hand van de aspecten van kosteneffectiviteitsanalyses (uitkomstmaat, referentiescenario, tijdshorizon, discontovoet, perspectief, type kosten, onderzoeksmodel en presentatie van onzekerheid) van een aantal interventies op verschillende momenten in de keten van preventie naar zorg.

De achterliggende onderzoeksvragen die aan deze studie naar vergelijkbaarheid ten grondslag liggen zijn tweeledig:

1. Is er op basis van de economische literatuur een uitspraak te doen over de doelmatigheid van preventieve interventies ten opzichte van curatieve interventies? (Ofwel: Is preventie doelmatiger dan zorg?)
2. Kunnen beleidsmakers de resultaten van meerdere kosteneffectiviteitsanalyses van preventieve en curatieve interventies gebruiken voor keuzes over de verdeling van financiële middelen tussen preventie en zorg?

1.4 Opbouw rapport

Hoofdstuk 2 beschrijft de methoden van literatuuronderzoek en van het beoordelen van de vergelijkbaarheid aan de hand van aspecten van kosteneffectiviteitsanalyses. In hoofdstuk 3 komt de kosteneffectiviteit van een viertal interventies in de keten van preventie naar zorg voor beroerte aan bod. Eerst wordt het ziektebeeld beschreven en wordt de keten van preventie naar zorg met behulp van een stroomdiagram beschreven. Vervolgens zal een overzicht worden gegeven van de beschikbare economische literatuur en worden voorlopige conclusies getrokken met betrekking tot de vergelijkbaarheid van kosteneffectiviteit van preventie en zorg aan de hand van verschillende aspecten van kosteneffectiviteitsanalyses. Hoofdstuk 4 is gericht op kosteneffectiviteit van preventieve en curatieve interventies voor het ziektebeeld dikkedarmkanker. De opbouw van dit hoofdstuk is gelijk aan die van hoofdstuk 3. In hoofdstuk 5 worden algemene conclusies getrokken uit de literatuurverkenning en wordt een aantal kanttekeningen geplaatst bij de onderzoeksmethode. Verder worden in dit hoofdstuk beleidsimplicaties gegeven en is een idee gevormd over mogelijke vervolgstappen die naar aanleiding van de resultaten gezet kunnen worden.

2 Methoden

Voor dit onderzoek is in de literatuur gezocht naar kosteneffectiviteitsanalyses van een aantal interventies in de keten van preventie naar zorg voor twee voorbeeldziekten. Daartoe is een aantal stappen doorlopen:

Keuze van voorbeeldziekten

Eerst is een keuze gemaakt voor twee voorbeeldziekten op basis van een aantal criteria. Om een goed beeld te krijgen van kosteneffectiviteit in de keten van preventie naar zorg moest er een duidelijke keten zijn van ten minste drie fasen: primaire preventie, secundaire preventie en behandeling. Er zijn vele ziektebeelden die aan bovenstaande criteria voldoen. Besloten is om beroerte en dikkedarmkanker als voorbeeldziekten in het rapport op te nemen, omdat over deze ziektebeelden ook relatief veel economische evaluaties zijn uitgevoerd.

Keten van preventie naar zorg per voorbeeldziekte

Vervolgens hebben we van beide ziektebeelden uiteengezet hoe de keten van preventie naar zorg eruitziet en welke interventies in verschillende fasen van de ziekte aangeboden worden. Dit is weergegeven in de vorm van een stroomdiagram. Hierbij is getracht een zo compleet mogelijk beeld te schetsen. Vervolgens hebben we een aantal interventies uitgekozen in de keten van preventie naar zorg welke bewezen effectief zijn en in de praktijk regelmatig worden uitgevoerd.

Voor beroerte zijn dit achtereenvolgens: de primair preventieve interventie ‘stoppen met roken’, de acute curatieve interventie ‘trombolyse’, de secundair preventieve medicijncombinatie ‘aspirine met dipyridamol’ en de curatieve interventie ‘stroke units of stroke services’. Voor dikkedarmkanker zijn dit: chemopreventie door middel van medicatie, screening als secundair preventieve interventie en chirurgie en chemotherapie als curatieve interventies. Hierbij kan secundaire preventie op twee manieren worden uitgelegd: enerzijds als opsporing en anderzijds als preventie na een eerder doorgemaakt event.

Zoektermen in literatuur

We hebben in Pubmed gezocht naar Engelstalige economische evaluaties van bovenstaande interventies, waarbij een zoekleutel voor economische evaluaties is gecombineerd met een zoekleutel voor de interventie en een zoekleutel voor het ziektebeeld. We hebben gebruikgemaakt van zowel MesH-termen (Medical Subject Headings) als vrijetekstwoorden. Van de gevonden hits hebben we eerst op basis van titel beoordeeld of de economische evaluatie tot het onderwerp behoorde en bij twijfel hebben we vervolgens op basis van het abstract of het gehele artikel besloten een artikel al dan niet te includeren. Alle typen economische evaluaties zijn meegenomen (dus ook kostenconsequentiestudies en kostenbatenstudies), maar kosten–van–ziekttestudies zijn uitgesloten.

We hebben 23 hits voor stop-rokeninterventies gevonden, waarvan er 4 daadwerkelijk economische evaluaties over stop-rokeninterventies ter preventie van beroerte waren. Voor trombolyse waren dit 9 van de 45 hits. Voor aspirine met dipyridamol zijn 7 van de 19 economische evaluaties opgenomen, waaraan er nog één is toegevoegd die we op basis van de zoekleutel met trombolyse hadden gevonden. Ten slotte vonden we met de zoekleutel voor stroke services of stroke units maar liefst 1399 hits. Een eerste scan door de titels leerde dat hier zeer veel economische evaluaties tussen zaten die niet over stroke units of stroke services gaan. Daarom is ervoor gekozen om aan de selectie toe te voegen dat het woord stroke service of stroke unit in de titel voor moest komen. Dit leidde tot 71 hits, waarvan we er 4 hebben geïncludeerd. Een vijfde economische evaluatie is toegevoegd die we via een meer algemene zoekactie hadden gevonden.

Voor chemopreventie hebben we 17 hits gevonden waarvan 4 economische evaluaties zijn geïncludeerd. Voor screening is gebruikgemaakt van een RIVM-literatuurstudie over screeningsmethoden bij dikkedarmkanker (Van den Berg et al., 2007). Acht studies zijn uit dit onderzoek geselecteerd. Voor chirurgie hebben we 5 hits gevonden waarvan niet één studie gericht was op de kosteneffectiviteit van chirurgie bij dikkedarmkanker, maar uit de oncologische richtlijn ‘Coloncarcinoom’ zijn uiteindelijk 2 economische evaluaties geselecteerd die daar wel over gingen. Voor chemotherapie hebben we 26 hits gevonden, waarvan er 2 zijn geïncludeerd.

Presentatie van de resultaten

De resultaten uit de economische evaluaties zijn eerst per interventie globaal beschreven, waarna er ter illustratie steeds één kosteneffectiviteitsanalyse uit is gelicht. De kosteneffectiviteitsratio's zijn weergegeven in de valuta en vanuit het jaartal zoals dat in de studies staat beschreven en zijn daarnaast tussen haakjes in euro's uit het jaar 2007 omgerekend.

We hebben aan de hand van verschillende aspecten van de economische evaluaties, zoals die genoemd worden in het rapport van Feenstra et al. (2006), in een matrix weergegeven in welke mate kosteneffectiviteitsanalyses van preventieve interventies vergelijkbaar zijn met kosteneffectiviteitsanalyses van curatieve interventies. De vergelijkbaarheid is aan de hand van de volgende aspecten beschreven:

- uitkomstmaat;
- referentiescenario;
- tijdshorizon;
- discontovoet;
- perspectief;
- type kosten;
- onderzoeksmodel;
- presentatie van onzekerheid.

Sommige van deze aspecten zijn sterk van invloed op de resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse en zijn moeilijk vergelijkbaar te maken, maar andere aspecten zijn minder van belang en – mits voldoende gedetailleerd gerapporteerd in de kosteneffectiviteitsanalyses – door middel van enkele aanpassingen vergelijkbaar te maken. De mate waarin de aspecten van invloed zijn op de vergelijkbaarheid is contextafhankelijk, maar in het algemeen kan gezegd worden dat uitkomstmaat, discontovoet, tijdshorizon en referentiescenario van grotere invloed zijn dan onderzoeksdesign, presentatie van onzekerheid, perspectief en type kosten. Onderzoeksdesign (mits gedegen opgezet), perspectief en presentatie van onzekerheid zijn in het algemeen niet sterk van invloed op de basiskosteneffectiviteitsratio. Indien kosten gedetailleerd zijn beschreven, kunnen deze eenvoudig – door het weglaten van onvergelijkbare kostensoorten – vergelijkbaar gemaakt worden. De uitkomstmaat is sterk van invloed op de kosteneffectiviteitsratio, net als discontovoet, tijdshorizon en referentiescenario. Deze aspecten zijn niet of heel moeilijk vergelijkbaar te maken door aanpassingen aan de resultaten.

We hebben geprobeerd per ziektebeeld aan te geven in hoeverre kosteneffectiviteit van preventieve en curatieve interventies op invloedrijke en minder invloedrijke aspecten van elkaar verschillen. Daarnaast hebben we de range van gevonden kosteneffectiviteitsratio's weergegeven voor de verschillende interventies. Ten slotte hebben we de resultaten van de twee ziektebeelden naast elkaar gelegd en daaruit meer algemene conclusies getrokken. Daarbij zijn tevens beleidsimplicatie en mogelijke vervolgstappen aangegeven.

3 Vergelijking kosteneffectiviteit van preventie en zorg voor beroerte

3.1 Beschrijving ziektebeeld

Beroerte of CVA (cerebrovasculair accident) is een acute verstoring van de bloedvoorziening van de hersenen, die tot neurologische verschijnselen leidt en langer dan 24 uur duurt of binnen die tijd tot de dood leidt. Als de ziekteverschijnselen na 24 uur weer verdwenen zijn wordt gesproken van een TIA (Transient Ischaemic Attack). Bij een beroerte kan de verstoring van de bloedvoorziening een herseninfarct of een hersenbloeding zijn. Een herseninfarct, veroorzaakt door een afsluiting van een bloedvat, is de meest voorkomende oorzaak (ongeveer 80 %). Dit wordt een ischemische beroerte genoemd. Een hersenbloeding wordt veroorzaakt door het openbarsten van een bloedvat. Dit wordt ook een hemorragische hersenbloeding genoemd; dit komt minder vaak voor (ongeveer 20 %).

De gevolgen van een beroerte zijn:

- verlammingen, meestal in de tegenovergestelde lichaamshelft;
- uitval van een gezichtsveld;
- problemen met spreken (afasie);
- stoornis in ruimtelijk inzicht;
- stoornissen in denkvermogen: trager denken, geheugenproblemen;
- slikproblemen;
- incontinentie.

Vaak voorkomende langetermijngevolgen van een beroerte zijn karakterveranderingen en veranderingen in emoties. Voor veel patiënten is de kwaliteit van leven, zowel in lichamelijk functioneren als in geestelijk welzijn, ernstig verminderd (Franke en Bots, 2006). De mate van lichamelijk functioneren wordt vaak uitgedrukt met behulp van de MRS (Modified Rankin Scale), een vijfpuntsschaal, waarbij 0 voor 'geen symptomen' en 5 voor 'ernstige handicaps' staat (Van Swieten et al., 1988).

In 2003 waren er naar schatting in Nederland ruim 200.000 patiënten met een beroerte, van wie ongeveer evenveel mannen als vrouwen (Franke en Bots, 2006). Er is een grote variatie in schattingen van het aantal patiënten; er worden ook hogere schattingen gegeven. In de periode 1990-2004 is de prevalentie van beroerte toegenomen, wat onder meer te verklaren is doordat steeds meer mensen een coronaire hartziekte overleven. In 2004 stierven ruim 11.000 personen aan een beroerte. Beroerte is de belangrijkste doodsoorzaak bij vrouwen en komt op de derde plaats bij mannen (Franke en Bots, 2006).

3.2 Keten van preventie naar zorg

3.2.1 Primaire preventie

Er zijn verschillende factoren te benoemen die de kans op het krijgen van een beroerte vergroten. Belangrijke risicofactoren zijn roken, overmatige alcoholconsumptie, lichamelijke inactiviteit, een hoge onverzadigde vetzuur- of zoutinname, overgewicht, een hoge bloeddruk, hoge cholesterolwaarden, gestoorde glucosetolerantie, hart- en vaatziekten, een vernauwing in de

halsslagader, een familiegeschiedenis, of het hebben doorgemaakt van een TIA. Interventies die zich richten op één of meerdere van deze risicofactoren voor mensen die daarvoor in aanmerking komen (zoals beweeginterventies, antihypertensiva, statinen, diëten, of alcoholinterventies), kunnen bijdragen aan het verkleinen van de kans op het krijgen van of sterfte aan hart- en vaatziekten in het algemeen of een beroerte in het bijzonder (CBO, 2006; CBO, 2007; Franke en Bots, 2006).

Er wordt geschat dat 14 % van de totale sterfte aan beroerte kan worden toegeschreven aan roken (Franke en Bots, 2006). Er bestaan vele typen *stop-rokeninterventies*. Accijnsverhogingen en diverse vormen van individuele ondersteuning – bij voorkeur een combinatie van advisering en nicotinevervangers of andere farmacotherapie – zijn effectieve interventies die kunnen leiden tot het blijvend stoppen met roken. Intensieve counseling (al dan niet in combinatie met medicatie) en accijnsverhogingen zijn het meest effectief. De meest intensieve vormen van stopondersteuning bereiken een stoppercentage van 22 % (Busch et al., 2007). In een zogenaamde review van reviews en meta-analyses variëren odds ratio's voor stoppen tussen de 1,42 (95 % BI 1,26-1,61) voor zelfhulp-opmaat en 2,17 (95 % BI 1,37-3,45) voor gedragstherapie in groepen. Een prijsverhoging van tabaksproducten met 10 % leidt tot een toename in stoppercentages met 3-5 % (Valery et al., 2008). Stoppen met roken heeft naast een kleinere kans op (sterfte aan) een beroerte ook gunstige effecten op het ontstaan en beloop van veel andere chronische ziekten, zoals longkanker, COPD en hart- en vaatziekten.

3.2.2 Acute zorg en secundaire preventie

Wanneer een beroerte optreedt, wordt onderscheid gemaakt tussen een acute fase (de eerste twee weken), een revalidatiefase (tot een halfjaar na de beroerte) en een chronische fase (de periode daarna).

In de acute fase is de behandeling vooral gericht op het oplossen van het bloedstolsel of het stoppen van de bloeding door middel van medicatie. De prognosekansen met betrekking tot sterfte en functioneren worden aanzienlijk verbeterd door een snelle diagnose en het zo snel mogelijk inzetten van de acute behandeling (Franke en Bots, 2006). Met dit doel kunnen de volgende interventies onderdeel uitmaken van de behandeling in de acute fase:

- *Trombolyse* is het oplossen van een stolsel of trombus bij mensen met een ischemische beroerte. Een intraveneuze trombolyse met alteplase (r-TPA: een recombinant tissue plasminogen activator) is de meest gangbare behandeling die leidt tot een significant verbeterde prognose, mits deze binnen drie uur na het optreden van de eerste ziekteverschijnselen wordt toegediend. Naar schatting krijgt slechts 5-7 % van alle patiënten in Nederland trombolyse. Een belangrijke reden hiervoor is dat de symptomen door de patiënt, zijn naaste of hulpverleners niet als spoedeisend worden herkend. Dit percentage zou volgens berekeningen idealiter moeten kunnen stijgen naar 25 % (CBO, 2007; Wardlaw et al., 2003).
- Bij een bloedglucosegehalte hoger of gelijk aan 10 mmol/L (hyperglycemie) is het zinvol dit te verlagen om de prognose te verbeteren. Hyperglycemie is geassocieerd met een hogere mortaliteit en een slechtere functionele prognose. Verlaging van te hoge glucosewaarden in het bloed kan bereikt worden door het toedienen van insuline (CBO, 2007).
- Het lijkt zinvol om bij ernstige hypertensie in de acute fase antihypertensiva toe te dienen om de veiligheid van veneuze trombolyse te verhogen (CBO, 2007).
- Bij koorts is het zaak de oorzaak hiervan te achterhalen en deze weg te nemen, maar daarnaast zijn koortsverlagende middelen in de vorm van antipyretica ook aangewezen. Koorts is geassocieerd met een hogere mortaliteit en een slechtere morbiditeit (CBO, 2007).

Daarnaast kunnen de volgende behandelingen binnen drie dagen na het optreden van de ziekteverschijnselen ingezet worden ter preventie van een nieuwe beroerte na een TIA of beroerte (secundaire preventie):

- Trombocytenaggregatieremmers kunnen het samenklonteren van bloedplaatjes verminderen, waarmee het ontstaan van een recidief beroerte (of myocardinfarct) kan worden voorkomen. *Acetylsalicylzuur (aspirine) + dipyridamol* is een effectieve medicijncombinatie voor dit doel (CBO, 2007).
- Antihypertensiva worden aangeraden ter preventie van een recidief, zowel voor patiënten met hypertensie als voor patiënten met een normale bloeddruk (CBO, 2007).
- Statinen worden aangeraden, omdat ze de recidiefkans met 16 % verlagen (CBO, 2007).

Bij een vernauwing van de halsslagader is een operatieve ingreep (carotis endarteriëctomie) geïndiceerd (Franke en Bots, 2006; CBO, 2007).

Stroke units

Alle ziekenhuizen in Nederland hebben voor de acute zorg voor mensen met een beroerte een stroke unit ingericht. Dit is een ziekenhuisafdeling gericht op adequate diagnostiek, zorg en behandeling in de acute fase. Het is van belang dat een patiënt na het vaststellen van de diagnose zo snel mogelijk wordt opgenomen op een stroke unit. Patiënten worden volgens protocollen behandeld door een multidisciplinair team van neurologen, revalidatieartsen, fysiotherapeuten, ergotherapeuten, logopedisten, maatschappelijk werkers en gespecialiseerde verpleegkundigen. Stroke units houden zich naast acute zorg ook bezig met de coördinatie van het zorgaanbod en het voorkomen van doorstromingsproblemen (Franke en Bots, 2006). Een recente Cochrane-review toont aan dat de overleving van patiënten met een beroerte die zijn behandeld op een stroke unit een jaar later 14 % beter is dan van patiënten die elders acute zorg hebben genoten. Verder leidt behandeling op een stroke unit tot 18 % minder afhankelijkheid en een 18 % grotere kans op terugkeer naar huis (Stroke Unit Trialists' Collaboration, 2007). Hierbij moet opgemerkt worden dat in Nederland een betere overlevingskans al is gehaald, omdat hier al jaren stroke units bestaan.

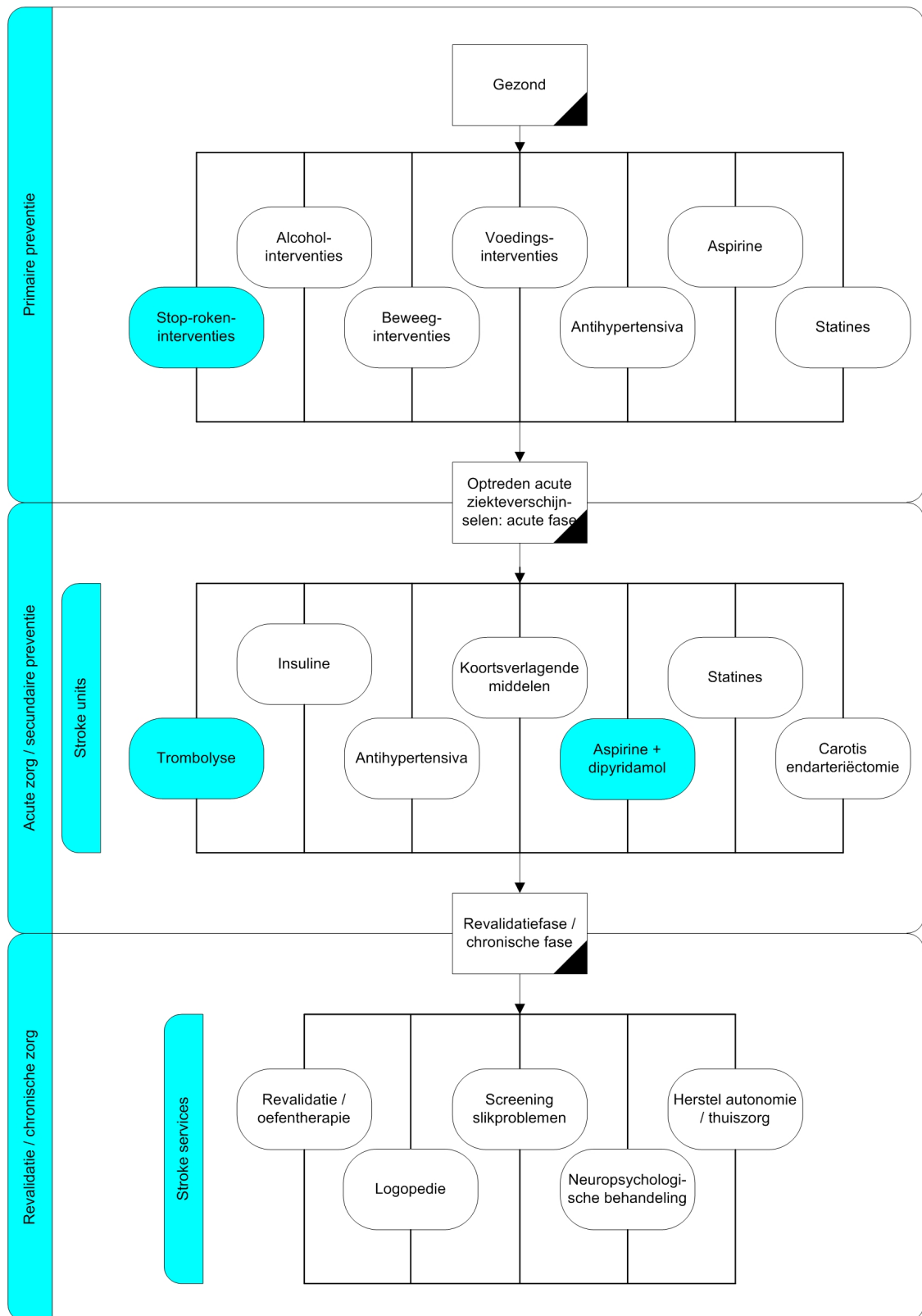
3.2.3 Revalidatie en chronische zorg

Na de acute fase is de behandeling vooral gericht op het verbeteren van het lichamelijk functioneren. Wanneer geen verbetering meer te behalen is, is de behandeling vooral gericht op het leren omgaan met de ziekte en herstel van autonomie. Patiënten met een beroerte hebben in het algemeen chronische zorg nodig, bestaande uit onder meer thuiszorg, mantelzorg, fysiotherapie en hulpmiddelen. Oefentherapie is een belangrijk onderdeel van het revalidatieprogramma. Patiënten worden bij voorkeur binnen 24 uur na het optreden van de ziekteverschijnselen gemobiliseerd en volgen daarna een intensief revalidatie- of oefenprogramma ter verbetering van het lichamelijk functioneren (CBO, 2007). Daarnaast kan de revalidatie bestaan uit logopedie (bij afasie), slikscreening, of neuropsychologische behandeling (CBO, 2007).

Stroke services

Stroke services of CVA-ketenzorg is een regionaal multidisciplinair netwerk van zorgverleners die in het gehele ziekteproces rondom de patiënt met een beroerte staan, die met elkaar afstemmen wie waar de zorg levert en waarbij de behandelingen worden uitgevoerd volgens vaststaande protocollen. Een stroke unit vormt altijd een onderdeel van een stroke service (Struijs et al., 2006). De belangrijkste betrokkenen bij stroke services zijn ziekenhuizen, verpleeghuizen, verzorgingshuizen, revalidatiecentra, thuiszorgorganisaties, huisartsen en zorgverzekeraars (Franke en Bots, 2006).

In Figuur 3.1 staat de keten van preventie naar zorg weergegeven. De ingekleurde interventies zijn geselecteerd voor de beschrijving van kosteneffectiviteit in de volgende paragraaf.



Figuur 3.1: Globale keten van preventie naar de zorg voor beroerte

3.3 Resultaten kosteneffectiviteitsanalyses preventieve en curatieve interventies

3.3.1 Stop-rokeninterventies ter preventie van een beroerte

Globale omschrijving economische evaluaties

In vier economische evaluaties is het effect van een stop-rokeninterventie berekend op hart- en vaatziekten, waaronder beroerte, en op gezondheidszorgkosten (Hurley, 2005; Juster et al., 2007; Lightwood en Glantz, 1997; Ong en Glantz, 2004). Hurley en Lightwood en Glantz onderzochten het effect van een antirookcampagne op ziekenhuisopnamen ten gevolge van beroerte. Juster en collega's en Ong en Glantz onderzochten het effect van respectievelijk een algemeen rookverbod op ziekenhuisopnamen en het effect van een rookverbod op de werkvloer op (sterfte aan) beroertes.

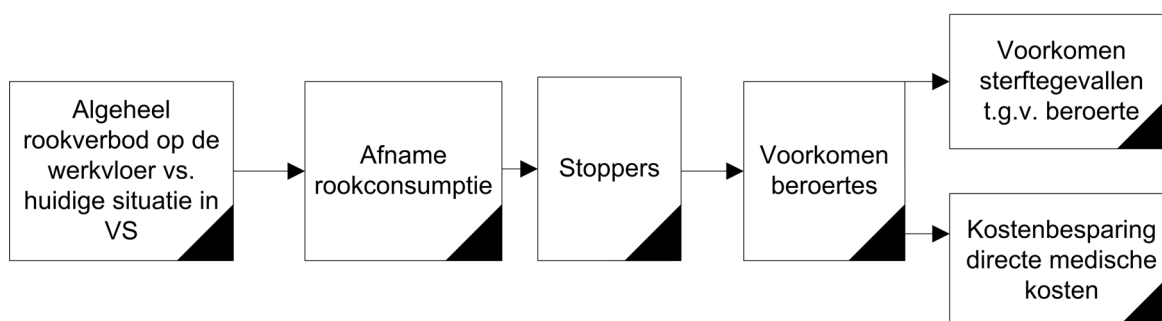
Een algemeen rookverbod op de werkvloer zou in de Verenigde Staten 1270 minder nieuwe patiënten met een beroerte en 460 minder doden ten gevolge van een beroerte opleveren na zeven jaar. Dit komt overeen met een kostenbesparing van ruim 55 miljoen dollar (Ong en Glantz, 2004). Vergelijken met de huidige situatie (Hurley, 2005; Lightwood en Glantz, 1997), of alleen een rookverbod op de werkplek (Juster, 2007), kunnen stop-rokeninterventies respectievelijk geen (Juster et al., 2007), ruim duizend (Hurley, 2005) en ruim 34.000 (Lightwood en Glantz, 1997) ziekenhuisopnamen ten gevolge van een beroerte voorkomen. De voorkomen ziekenhuisopnamen leveren respectievelijk 62 miljoen dollar (2007 € 63 miljoen) (Hurley, 2005) en 3,2 miljard dollar (2007 € 3,7 miljard) (Lightwood en Glantz, 1997) aan kostenbesparingen op.

Alleen Lightwood en Glantz (1997) berekenden een kosteneffectiviteitsratio: het invoeren van een antirookcampagne kostte in het eerste jaar \$ 47 (2007 € 55) per stopper en in elk van de zeven daaropvolgende jaren \$ 853 (2007 € 998) per stopper.

Ter illustratie uitgebreide beschrijving van één van de economische evaluaties

De kosteneffectiviteit van de primair preventieve interventie 'stoppen met roken' zal hier verder geïllustreerd worden aan de hand van de economische evaluatie van Ong en Glantz (2004). In deze studie is het effect van een algeheel rookverbod op de werkvloer doorgerekend op het voorkomen van nieuwe gevallen van beroerte en myocardinfarct, op sterfte ten gevolge van beroerte en myocardinfarct en op daaruit voortvloeiende medische kostenbesparingen door middel van Monte Carlo-simulaties. Interventiekosten en indirecte of niet-medische kosten zijn in deze studie niet meegerekend. Ook zijn vervangende kosten door de kans op andere gezondheidsproblemen door de toegenomen levensverwachting niet meegewogen in de berekeningen.

Toegespitst op beroerte zien de stappen in de modelberekening er als volgt uit:



In de modelberekening zijn de volgende factoren meegenomen:

- het aantal (binnen) werkende Amerikanen op basis van registraties;
- huidige situatie rookvrije werkplekken in de Verenigde Staten;
- het aantal rokers en niet-rokers naar geslacht en leeftijdsklassen;
- een effectschatting van de afname in rookconsumptie op basis van een systematisch review;
- risicoschattingen voor beroerte voor ex-rokers op basis van cohortstudies;
- de incidentie van beroerte voor nooit-rokers op basis van ziekenhuisregistraties;
- sterftekansen ten gevolge van een beroerte en overlevingskansen;
- directe medische kosten van beroerte in het eerste tot zesde jaar na de beroerte;
- discontovoet voor kosten van 3 %.

Met behulp van Monte Carlo-simulaties is vervolgens de verdeling van afgenomen incidentie van en sterfte aan beroerte en van medische kostenbesparingen berekend. Hierbij is rekening gehouden met de onzekerheid rondom de schattingen.

De interventie leidde tot 725.000 nieuwe stoppers in de leeftijd van 35-64 jaar (en tot 536.000 stoppers in de leeftijd van 18-34 jaar). Hierdoor konden na één en zeven jaar 360 en 1270 beroertes worden voorkomen en 130 en 460 sterfgevallen ten gevolge van beroerte. Na één en zeven jaar konden hiermee \$ 12 (\$ 7-\$ 18) (2007 € 12 (€ 7-€ 19)) en \$ 55 (\$ 31-\$ 84) (2007 € 57 (€ 32-€ 87)) miljoen medische kosten worden bespaard (Ong en Glantz, 2004).

3.3.2 Trombolyse als acute zorg na een beroerte

Globale omschrijving economische evaluaties

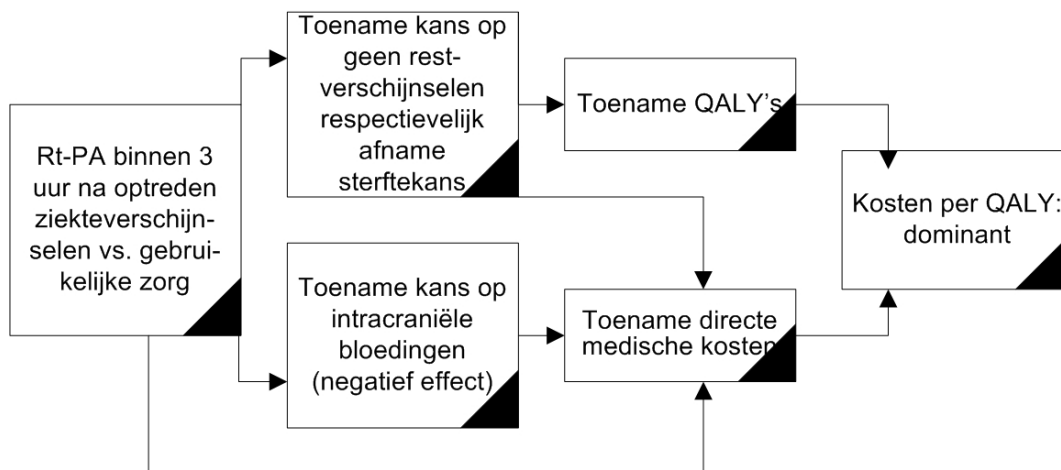
In zes economische evaluaties is het toedienen van trombolyse drie uur na het optreden van de ziekteverschijnselen een kostenbesparende interventie bevonden: het levert gezondheidswinst (QALY's of DALY's) op tegen lagere kosten wanneer het wordt vergeleken met een placebobehandeling of de gebruikelijke zorg (Ehlers et al., 2008; Mar et al., 2005; Moodie et al., 2004; Sandercock et al., 2004; Sinclair et al., 2001; Stahl et al., 2003). Een zevende economische evaluatie rapporteerde een kosteneffectiviteitsratio van \$ 8000 (2007 € 9300) per QALY (Fagan et al., 1998).

Ten slotte hebben twee economische evaluaties zich alleen op kosten gericht (Demaerschalk en Yip, 2005; Yip en Demaerschalk, 2007). Hierbij is berekend wat het effect op kosten zou zijn wanneer trombolyse op grotere schaal zou worden toegepast dan nu het geval is. Demaerschalk en Yip (2005) vonden een besparing in gezondheidszorgkosten voor de Verenigde Staten tussen de \$ 15 en \$ 74 miljoen (2007 € 13-€ 73 miljoen) bij een toename in gebruik tussen 4 % en 20 % in vergelijking met de 2 % die nu in de Verenigde Staten trombolyse krijgt. Yip en Demaerschalk (2007) vonden een besparing tussen de \$ 1,5 en \$ 7,6 miljoen (2007 € 1,1-€ 5,8 miljoen) bij eenzelfde toename in gebruik in vergelijking met de 1,4 % die nu in Canada trombolyse krijgt.

Ter illustratie uitgebreide beschrijving van één van de economische evaluaties

De kosteneffectiviteit zal hieronder verder geïllustreerd worden aan de hand van de economische evaluatie van Ehlers et al. (2007). In deze studie zijn de kosten per QALY berekend van het toedienen van trombolyse (rt-PA) binnen drie uur na het optreden van de ziekteverschijnselen van beroerte vergeleken met de gebruikelijke zorg. Dit is berekend na één, twee, drie en dertig jaar met behulp van een Markov-model.

Schematisch zien de stappen in de modelberekening er als volgt uit:



In de modelberekening zijn de volgende factoren meegenomen (voor geïndexeerde patiënten met een acute beroerte van 68 jaar):

- aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met rt-PA: naar schatting 100 patiënten per jaar in Denemarken (6-9 %); scenario's worden doorgerekend voor 50, 100 en 150 patiënten;
- de kans op intracranieële bloedingen: voor rt-PA hoger dan voor de gebruikelijke zorg;
- de kans op goed, matig of slecht functioneren en sterfte voor behandeling binnen 1,5 uur en tussen 1,5 en 3 uur, opgesplitst naar Rankinscore (tussen R0: geen symptomen en R6: dood);
- vermenigvuldiging van Rankinscore met utiliteiten om QALY's te berekenen;
- directe medische kosten;
- discontovoet voor zowel kosten als effecten van 5 % per jaar.

De interventie leidt tot na 30 jaar tot een toename van 3,1 QALY's ten opzichte van 2,6 QALY's bij de gebruikelijke zorg. Na 30 jaar zijn de directe medische kosten lager: \$ 96.000 (2007 € 92.000) voor rt-PA en \$ 112.000 (2007 € 108.000) voor de gebruikelijke zorg. Dit betekent dat rt-PA op de lange termijn dominant is ten opzichte van de gebruikelijke zorg. Naast de basismodelberekeningen zijn eenwegs en meerwegs probabilistische sensitiviteitsanalyses uitgevoerd voor alle variabelen. De langetermijnschattingen zijn vrij onzeker, maar de sensitiviteitsanalyses leiden niet tot een aanpassing van de conclusies (Ehlers et al., 2007).

3.3.3 Aspirine + dipyridamol ter voorkoming van een nieuwe beroerte

Globale omschrijving economische evaluaties

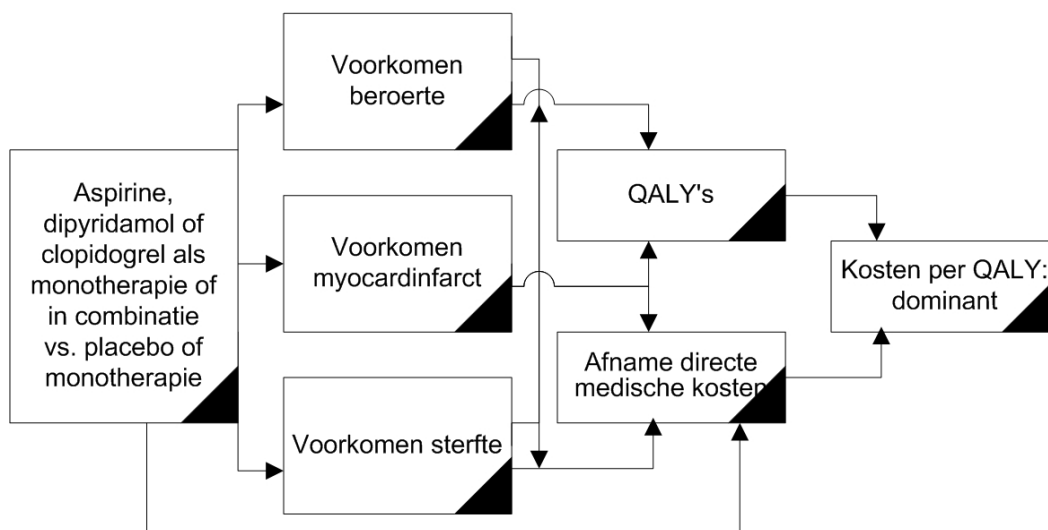
De kosteneffectiviteit van de combinatietherapie aspirine + dipyridamol ter voorkoming van een recidief beroerte is onderzocht in acht economische evaluaties (Chambers et al., 1999; Heeg et al., 2007; Marissal en Selke, 2004; Matchar et al., 2005; Moodie et al., 2004; Sarasin et al., 2000; Shah en Gondek, 2000; Scott en Scott, 1997). Er wordt een diversiteit aan behandelvergelijkingen en doseringen in deze studies gerapporteerd. Als uitkomstmaat worden QALY's, DALY's en voorkómen recidief beroertes gerapporteerd. In deze kosteneffectiviteitsanalyse worden, in vergelijking met alleen aspirine, kosteneffectiviteitsratio's gevonden variërend van dominant (Sarasin et al., 2000; Heeg et al., 2007) naar \$ 24.000 (2007 € 27.000) (Marissal en Selke, 2004) en \$ 28.000 (2007 € 31.000) (Shah en

Gondek, 2000) per voorkomen recidief beroertes en £ 2900 (2007 € 5200) per QALY (Chambers et al., 1999). Scot en Scot (1997) rapporteren 29 voorkomen recidief beroertes per 1000 patiënten en een kostenbesparing tussen NZI\$ 18.000 en NZI\$41.000 (2007 € 14.000-€ 32.000). Matchar et al. (2005) rapporteren ten slotte een kosteneffectiviteitsratio van \$ 1800 (2007 € 1700-€ 2100) per QALY in vergelijking tot clopidogrel en Moodie et al. (2004) vinden een ratio van \$ 1400 (2007 € 1700) per DALY bij een vergelijking van alleen aspirine met placebo.

Ter illustratie uitgebreide beschrijving van één van de economische evaluaties

De kosteneffectiviteit van aspirine + dipyridamol zal hieronder verder worden geïllustreerd aan de hand van de economische evaluatie van Heeg et al. (2007). In deze kosteneffectiviteitsanalyse zijn de kosten per gewonnen levensjaar van aspirine, dipyridamol of clopidogrel als monotherapie of in combinatie in vergelijking tot placebo of monotherapie berekend. De berekeningen zijn uitgevoerd met behulp van een Markov-model met een levenslange tijdshorizon.

Schematisch zien de stappen in de modelberekening er als volgt uit:



In de modelberekening zijn de volgende factoren meegenomen (voor een theoretisch cohort van duizend geïndexeerde patiënten van zestig jaar met een beroerte):

- transitiekansen per zes maanden voor 'geen event', beroerte, myocardiinfarct en sterfte;
- stijgende kans op events bij stijgende leeftijd;
- directe medische kosten per event per zes maanden;
- discontovoet voor zowel kosten als effecten van 3,5 % per jaar.

De resultaten laten voor de vergelijking tussen clopidogrel en aspirine incrementele kosten tussen de £ 800 en £ -300 (2007 € 1100 en € -500) zien en incrementele gewonnen levensjaren tussen de 0,005 en 0,12 (afhankelijk van de trial waar de effectschattingen op zijn gebaseerd), leidend tot kosteneffectiviteitsratio's tussen dominant en £ 143.000 (2007 € 202.000) per gewonnen levensjaar. Voor de overige vergelijkingen waren alle kosteneffectiviteitsratio's dominant met kostenbesparingen tussen £ 200 en £ 1000 (2007 € 200 en € 1500) en gewonnen levensjaren tussen 0,08 en 0,24. Er zijn multivariate probabilistische sensitiviteitsanalyses uitgevoerd en er zijn 'acceptability-curven' berekend. In ten minste 61 % van de simulaties is er sprake van kostenbesparingen, in ten minste 75 % van de simulaties worden gewonnen levensjaren gevonden en de kosteneffectiviteitsratio's zijn in ten minste 60 % van de simulaties dominant (Heeg et al., 2007).

3.3.4 Zorg vanuit stroke units of stroke services

Globale omschrijving economische evaluaties

De kosteneffectiviteit van stroke units of stroke services is beschreven in vijf economische evaluaties (Kalra et al., 2005; Moodie et al., 2006; Van Exel et al., 2005; Claesson et al., 2000; Launois et al., 2004). De economische evaluaties zijn zeer verschillend van opzet.

Stroke units

In vier economische evaluaties worden kosten per QALY (of levensjaar zonder handicap) berekend van de zorg op een stroke unit in vergelijking tot de gebruikelijke zorg (Kalra et al., 2005; Moodie et al., 2006; Van Exel et al., 2005; Claesson et al., 2000; Launois et al., 2004). Moodie et al. (2006) rapporteren kosten per extra patiënt die volledige zorg krijgt aangeboden (AU\$ 9900; 2007 € 4800) en kosten per voorkomen patiënt met ernstige complicaties (AU\$ 16.000; 2007 € 14.000) wanneer zorg vanuit stroke units wordt vergeleken met de gebruikelijke zorg. Claesson et al. (2000) rapporteren jaarlijkse kosten per patiënt van 170.000 Zweedse kronen (2007 € 22.000) bij behandeling op een stroke unit en 191.000 Zweedse kronen (2007 € 25.000) op een 'normale ziekenhuisafdeling'. Deze studie vond na twaalf maanden geen verschil op overlijden en terugkeer naar huis.

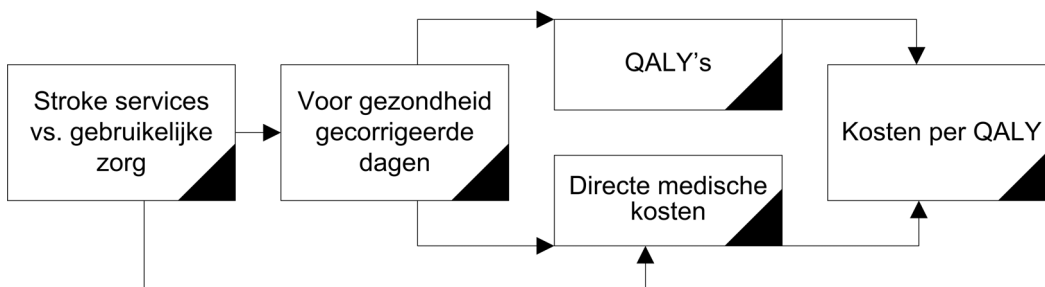
Stroke services

Van Exel et al. (2005) rapporteren kosteneffectiviteitsratio's voor verschillende ketenzorgprojecten in Nederland. Ten opzichte van een controlegroep variëren deze van kostenbesparend voor de ene ketenzorgregio tot ruim € 3 miljoen per QALY voor een andere ketenzorgregio.

Ter illustratie uitgebreide beschrijving van één van de economische evaluaties

De kosteneffectiviteit van stroke services zal hieronder verder geïllustreerd worden aan de hand van de Nederlandse economische evaluatie van Van Exel et al. (2005). In deze economische evaluatie is de kosteneffectiviteit van stroke services in Delft, Haarlem en Nijmegen (N=411) vergeleken met de gebruikelijke zorg (N=187). Deze economische evaluatie had het design van een prospectieve niet-gerandomiseerde trial met een tijdshorizon van zes maanden. De directe medische kosten per voor gezondheid gecorrigeerde dag na de beroerte (met daaromheen betrouwbaarheidselipsen) zijn berekend en daarnaast ook 'acceptability-curven' (door middel van nonparametrische bootstrapping).

Schematisch zien de stappen in de studie er als volgt uit:



Patiënten die in Delft behandeld werden hadden gemiddeld de kortste opnameduur in het ziekenhuis met 82 % van de opnamedagen om medische redenen (in tegenstelling tot opnamedagen als gevolg van wachtlijsten) versus 43-49 % in de andere regio's. Dit leverde Delft gemiddeld € 2500 per patiënt op. Per honderd patiënten werden er gedurende zes maanden in Delft, Haarlem, Nijmegen en in de controlegroep respectievelijk 7700, 4500, 6000 en 6200 'voor gezondheid gecorrigeerde dagen' gerapporteerd. Delft scoorde daarbij statistisch significant beter dan de controlegroep en Haarlem statistisch significant slechter. De gemiddelde kosten per patiënt waren in Delft, Haarlem, Nijmegen en in de controlegroep respectievelijk € 13.000, € 17.000, € 20.000 en € 14.000. Hierbij was Nijmegen statistisch significant duurder dan de controlegroep. De kosteneffectiviteitsratio's ten opzichte van de controlegroep voor Delft, Haarlem en Nijmegen waren: €-19.000, € 78.000 en € 3 miljoen per QALY. Een mogelijke reden voor de gunstige effecten in de regio Delft wordt gezocht in de opzet van de stroke service: de Delftse variant was het meest eenvoudig en gestructureerd opgezet.

3.4 Waarin verschillen economische evaluaties van preventieve interventies met die van curatieve interventies?

De resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyses van de vier beschreven interventies in de keten van preventie naar zorg rondom beroerte illustreren een grote diversiteit in de gezondheidseconomische literatuur op meerdere aspecten. In Tabel 3.1 is te zien in hoeverre de resultaten van verschillende kosteneffectiviteitsanalyses vergelijkbaar zijn door de frequentieverdeling weer te geven op categorieën binnen de verschillende aspecten. In de cellen wordt weergegeven waar de verschillen binnen interventies zich bevinden en in de rijen worden de verschillen tussen de interventies van preventie naar zorg weergegeven.

Tabel 3.1: Vergelijkbaarheid binnen en tussen interventies in de keten van preventie naar zorg voor beroerte

Aspecten van kosten-effectiviteitsanalyses	Categorieën	Aantal studies (percentage van aantal studies binnen aspect en interventie)			
		Stop-roken-interventies	Trombolysen	Aspirine + dypridamol	Stroke units/services
Uitkomstmaat	QALY's/DALY's gained		7x (78 %)	4x (50 %)	1x (20 %)
	LYs gained			1x (13 %)	
	Voorkomen beroerte			3x (38 %)	
	Sterfte	1x (25 %)			2x (40 %)
	Andere uitkomstmaat	3x (75 %)	2x (22 %)		2x (40 %)
Controlegroep/ Referentiescenario	Huidige situatie/gebruikelijke zorg	4x (100 %)	6x (67 %)	1x (13 %)	5x (100 %)
	Andere interventie		1x (11 %)	7x (88 %)	
	Niets doen		2x (22 %)		
Tijdshorizon	< 1 jaar				2x (40 %)
	>= 1 en < 2 jaar		3x (33 %)	1x (13 %)	2x (40 %)
	>= 2 en < 5 jaar			2x (25 %)	
	>= 5 en < 25 jaar	4x (100 %)			1x (20 %)
	>= 25 jaar of levenslang		6x (67 %)	5x (63 %)	
Discontovoet (voor kosten (K) en effecten (E))	Niet	1x (25 %)	2x (22 %)	2x (25 %)	4x (80 %)
	K: 3-4 %; E: 0 %	2x (50 %)		1x (13 %)	1x (20 %)
	K: 3-4 %; E: 3-4 %		2x (22 %)	2x (25 %)	
	K: 5-6 %; E: 0 %		2x (22 %)	2x (25 %)	
	K: 5-6 %, E: 5-6 %	1x (25 %)	3x (33 %)	1x (13 %)	
Perspectief (zoals genoemd in artikel)	Gezondheidszorg	4x (100 %)	7x (78 %)	6x (75 %)	4x (80 %)
	Maatschappelijk		2x (22 %)	2x (22 %)	1x (20 %)
Type kosten	Directe medische kosten	4x (100 %)	7x (78 %)	6x (75 %)	2x (40 %)
	Directe en indirecte medische kosten				3x (60 %)
	Medische en niet-medische kosten		2x (22 %)	2x (25 %)	
Onderzoeksdesign/ model	Kostenconsequentieanalyse	4x (100 %)	2x (22 %)		
	Modelsimulatie		7x (78 %)	8x (100 %)	1x (20 %)
	Originele studie (RCT/cohortstudie)				4x (80 %)
Presentatie van onzekerheid	Niet	2x (50 %)			1x (20 %)
	Gevoeligheidsanalyse		2x (22 %)	4x (50 %)	2x (40 %)
	Onzekerheidsanalyse		3x (33 %)	1x (13 %)	
	Probabilistische sensitiviteitsanalyse	2x (50 %)	4x (44 %)	3x (38 %)	2x (40 %)
Kosteneffectiviteitsratio (2007 €)	Kostenbesparingen/dominant	4x (100 %)	8x (89 %)	3x (38 %)	1x (20 %)
	<5000			3x (38 %)	1x (20 %)
	5000-10.000		1x (11 %)		
	10.000-20.000				1x (20 %)
	20.000-50.000			2x (25 %)	
	>50.000				2x (40 %)

Deze tabel laat zien dat er voor dit voorbeeld op enkele aspecten grote onderlinge verschillen zijn in de kosteneffectiviteitsanalyses tussen, maar ook binnen de interventies.

Op de aspecten uitkomstmaat, referentiescenario, tijdshorizon en discontovoet – die in het algemeen van grote invloed zijn op de kosteneffectiviteitsratio's – zijn de volgende resultaten te zien:

- Als uitkomstmaat is er in de keten van preventie naar zorg een verschuiving zichtbaar van QALY's/DALY's naar andere uitkomstmaten. Hier is geen logische verklaring voor te geven. Zowel voor preventieve als curatieve interventies geldt dat QALY's of DALY's de meest optimale uitkomstmaat zijn, welke goed onderling te vergelijken zijn.
- De secundair preventieve interventie aspirine + dypiridamol wordt meestal vergeleken met een andere interventie (placebo of alleen aspirine); bij de andere interventies is het referentiescenario meestal de gebruikelijke zorg. Het is logisch dat bij medicijnstudies vaker voor een andere interventie wordt gekozen en voor preventieve interventies of nieuwe interventies (zoals stroke services) vaker voor 'de bestaande situatie'.
- Naarmate een interventie meer opschuift in de keten van preventie naar zorg wordt de tijdshorizon korter. Dit lijkt logisch gezien de verschuiving in doelgroep van gezonde rokers met een relatief lange levensverwachting naar patiënten met een chronische beroerte met een relatief korte levensverwachting.
- Naarmate een interventie meer opschuift in de keten van preventie naar zorg worden kosten en effecten minder vaak verdisconteerd. Discontovoet heeft bij een lange tijdshorizon een groter effect dan bij een korte tijdshorizon. Het lijkt dus ook logisch dat er bij een korte tijdshorizon minder vaak verdisconteerd wordt. Wel er zijn er grote verschillen binnen de interventies te zien in de percentage waartegen alleen kosten, of kosten én effecten, worden verdisconteerd.

Op de aspecten perspectief, type kosten, onderzoeksmodel en presentatie van onzekerheid – welke een minder grote rol spelen in de onderlinge vergelijkbaarheid – zien we het volgende:

- Er zijn tussen de interventies geen grote verschillen met betrekking tot perspectief zichtbaar. Voor alle interventies geldt dat het grootste deel van de kosteneffectiviteitsanalyses het gezondheidszorgperspectief hanteert en een klein deel het maatschappelijk perspectief.
- Het type kosten hangt sterk samen met het gekozen perspectief. Analooq aan het gezondheidszorgperspectief worden in de meeste studies alleen directe medische kosten gerapporteerd. In slechts enkele studies worden indirecte medische kosten of niet-medische meegenomen. Bij preventieve interventies wordt veel gebruikgemaakt van modelsimulaties en bij curatieve interventies wordt meer gebruikgemaakt van originele studies. Dit lijkt in dit voorbeeld ook logisch, omdat de curatieve interventies vaker een korte tijdshorizon hebben. Preventieve interventies hebben in het algemeen een lange tijdshorizon. Om de effecten op de lange termijn te schatten is een modelstudie een logisch design.
- In de meeste studies wordt onzekerheid gepresenteerd, maar de gebruikte methode verschilt zowel tussen als binnen de interventies.

Concluderend kan gezegd worden dat er zowel op invloedrijke aspecten als op minder invloedrijke aspecten verschillen zijn tussen en binnen de interventies. De verschillen lijken voor de invloedrijke aspecten groter te zijn dan voor de minder invloedrijke aspecten. Er kan dus voor dit voorbeeld gezegd worden dat de preventieve en curatieve interventies niet zonder meer met elkaar te vergelijken zijn.

Wanneer we – met enige voorzichtigheid vanwege bovengenoemde onderlinge verschillen – de kosteneffectiviteitsratio's met elkaar vergelijken zien we dat de spreiding tussen de laagste en hoogste kosteneffectiviteitsratio's steeds groter wordt naarmate een interventie meer opschuift in de keten van preventie naar zorg; in het algemeen genomen lijken de kosteneffectiviteitsratio's steeds ongunstiger te worden.

4 Vergelijking kosteneffectiviteit van preventie en zorg voor dikkedarmkanker

4.1 Beschrijving ziektebeeld

Dikkedarmkanker is een kwaadaardige aandoening van de dikke darm (colon) en/of de endeldarm (rectum) (Kampman et al., 2006). Dikkedarmkanker ontwikkelt zich bijna altijd uit een darmpoliep. Een poliep (adenoom) is een uitstulping of een verdikking van het slijmvlies dat de binnenkant van de darm bekleedt. Poliepen kunnen hyperplastisch of adenomateus zijn. Hyperplastische poliepen ontwikkelen zich bijna nooit tot een darmtumor. Adenomateuze poliepen kunnen zich tot een carcinoom ontwikkelen (Van den Berg, 2007b).

Dikkedarmkanker is in Nederland een van de meest voorkomende vormen van kanker. Bij vrouwen is dikkedarmkanker, na borstkanker, de belangrijkste vorm van kanker en bij mannen is het na prostaat- en longkanker de belangrijkste kankervorm (Schrijvers en Van Ballegooien, 2006). In 2002 waren er naar schatting in Nederland 39.000 personen met dikkedarmkanker (Kampman et al., 2006). De prevalentie van dikkedarmkanker is in de periode 1998-2004 naar schatting met 5 % toegenomen. In 2004 overleden 2260 mannen en 2169 vrouwen aan dikkedarmkanker (Kampman et al., 2006).

4.2 Keten van preventie naar zorg

4.2.1 Primaire preventie

Primaire preventie van dikkedarmkanker is mogelijk door het bevorderen van een gezonde leefstijl. Naast genetische aanleg zijn voeding (lage groente- en fruitconsumptie, hoge consumptie van rood vlees en vleeswaren), overmatig alcoholgebruik, lichamelijke inactiviteit, overgewicht en hormonale factoren mogelijk van invloed op het ontstaan van dikkedarmkanker (World Cancer Research Fund, 2007). Roken verhoogt het risico op het ontstaan van darmpoliepen, maar de relatie tussen roken en darmkanker is onduidelijk (Schrijvers en Van Ballegooien, 2006). Regelmatig aspirinegebruik en het gebruik van andere (niet-corticosteroïde) ontstekingsremmers (zoals ibuprofen) kan het risico op de ontwikkeling van darmpoliepen en dikkedarmkanker verlagen. Dit wordt ook wel *chemopreventie* genoemd (Jänne en Mayer, 2000; Siezen et al., 2006; Thun et al., 1993). Momenteel worden er veel preventieve interventies uitgevoerd die gericht zijn op het bevorderen van gezond eetgedrag, voldoende lichaamsbeweging, het beperken van schadelijk alcoholgebruik en het stoppen met roken. Echter, deze preventieve interventies worden niet uitgevoerd om specifiek dikkedarmkanker te voorkomen. Chemopreventie kan wel specifiek worden toegepast ter preventie van terugkeer van dikkedarmkanker. Dit is een vorm van secundaire preventie.

Chemopreventie is gericht op het voorkomen van de groei van adenomateuze poliepen en verdere ontwikkeling van darmtumoren. Aspirine (en andere niet-corticosteroïde ontstekingsremmers zoals ibuprofen) is het meest onderzocht als geneesmiddel voor de chemopreventie van dikkedarmkanker. Naast aspirine kunnen COX-2-remmers effectief zijn in het voorkomen van darmtumoren (Rich en Shepard, 2003; Piazuelo et al., 2003; Stoecklmacher en Lenz, 2003; Koga, 2003; Gaspirini et al., 2003).

In diverse RCT's wordt een causaal verband aangetoond tussen het gebruik van aspirine en een lagere incidentie van dikkedarmkanker (Chan et al., 2005; Chan et al., 2006; Giovannucci et al., 1994; Jacobs et al., 2007; Dubé et al., 2007). Daar staat tegenover dat er nog maar weinig onderzoeksgegevens zijn die op de lange termijn weergeven wat het effect is van dosering of duur van het gebruik van aspirine (Leshno et al., 2008). Wanneer niet alleen gekeken wordt naar de effecten van aspirinegebruik, maar ook naar de bijwerkingen, dan lijkt chemopreventie niet geschikt voor primaire preventie. Het gebruik van aspirine lijkt geschikt te zijn bij risicogroepen voor dikkedarmkanker (Leshno et al., 2008; Baron et al., 2003; Sandler et al., 2003; Cook et al., 2005).

4.2.2 Secundaire preventie

Door *screening* kan dikkedarmkanker in een vroeger stadium worden gevonden dan wanneer het pas ontdekt zou worden als een patiënt met symptomen naar de huisarts gaat. Ook kunnen adenomateuze poliepen door screening opgespoord worden die vervolgens verwijderd kunnen worden. Het verwijderen van poliepen reduceert het risico op het ontstaan van dikkedarmkanker (Schrijvers en Van Ballegoijen, 2006; Van den Berg, 2007b).

Mogelijke methoden om dikkedarmkanker op te sporen zijn (Van den Berg, 2007b):

- Endoscopisch onderzoek. De binnenkant van de dikke darm wordt met een flexibele endoscoop onderzocht. Als met dit onderzoek de hele dikke darm (zowel het distale als het proximale deel) wordt onderzocht, wordt dit een colonoscopie genoemd. Wanneer een kortere endoscoop wordt gebruikt en alleen het laatste deel van de dikke darm wordt onderzocht, noemt men dit sigmoidoscopie.
- *FOBT* (Fecaal Occult Bloed Test). Dit is een niet-invasieve screeningsmethode waarmee kleine, meestal niet zichtbare, hoeveelheden bloed in de ontlasting kunnen worden aangetoond. Op basis van de gebruikte detectiemethode wordt onderscheid gemaakt tussen de 'guaiaac'-kleurstofmethode (gFOBT) en de meer recent ontwikkelde immunochemische technieken (iFOBT). Bij een positieve FOBT-uitslag vindt een endoscopisch onderzoek plaats.
- Colonografie, ook wel virtuele colonoscopie genoemd. De dikke darm wordt in beeld gebracht met een niet-invasieve beeldvormende techniek. Een techniek die hiervoor kan worden gebruikt is de computertomografie (CT). Bij CT wordt een persoon op een tafel door een scanner geschoven. In deze scanner zijn een röntgenbuis en een ontvanger tegenover elkaar gemonteerd. Terwijl de patiënt door de scanner geschoven wordt, draait de buis rondjes om de patiënt en maakt zo beelden van de dikke darm.
- Een fecale DNA-test. Hiermee kunnen DNA-markers in de ontlasting worden aangetoond.

Colonografie en de fecale DNA-test worden nog niet aanbevolen om te gebruiken als screeningsinstrument op dikkedarmkanker. Beide methoden zijn nog te weinig onderzocht op nauwkeurigheid, betrouwbaarheid en kosten (Lansdorp-Vogelaar et al., 2008). Screening met de FOBT is vooralsnog de meest gebruikte methode om grote poliepen en tumoren mee op te sporen. Dit is ook de enige screeningsmethode waarvan gerandomiseerd onderzoek sterftereductie aan dikkedarmkanker heeft aangetoond.

4.2.3 Behandeling

De meest toegepaste behandelingen bij dikkedarmkanker zijn (KWF Kankerbestrijding, 2008):

- een operatie (*chirurgie*);
- een behandeling met celdelingremmende medicijnen (*chemotherapie*);
- bestraling (radiotherapie).

Vaak is een combinatie van deze behandelmethoden nodig.

Chirurgie

Bij colonkanker is het chirurgisch verwijderen van de tumor de standaardbehandeling. Bij deze operatie worden verschillende technieken gebruikt; de open chirurgie en de laparoscopische chirurgie. Bij open chirurgie wordt een grote incisie gemaakt in de buikwand om de tumor weg te snijden. Bij laparoscopische chirurgie (kijkoperatie) worden er enkele kleine incisies gemaakt in de buikwand waar holle kokertjes worden ingebracht. Vervolgens worden via deze kokers een videocamera en chirurgische instrumenten binnengebracht om de tumor weg te snijden. De open chirurgie is de meest gebruikte behandeling bij het verwijderen van tumoren (De Verteuil et al., 2007). Sinds 1991 wordt ook laparoscopische chirurgie steeds vaker toegepast (VIKC, 2008; Jacobs et al., 1991).

Chemotherapie

Dikkedarmkankerpatiënten met uitzaaiingen kunnen aanvullende chemotherapie krijgen (Kampman et al., 2006). Chemotherapie is een behandeling met celdodende of celdelingremmende medicijnen (cytostatica). Er zijn verschillende soorten cytostatica, elk met een eigen werking. De medicijnen kunnen op verschillende manieren worden toegediend, bijvoorbeeld per infuus, als tablet of per injectie. Chemotherapie kan bij dikkedarmkanker onderdeel zijn van een curatieve behandeling (adjuvante behandeling). Zo wordt doorgaans aan mensen bij wie de ziekte in stadium III is (tumor groeit door de darmwand heen, tot in de regionale lymfeklieren), een behandeling met cytostatica aangeboden. Uit onderzoek is gebleken dat de overlevingskansen door deze adjuvante behandeling toenemen (VIKC, 2008).

Radiotherapie

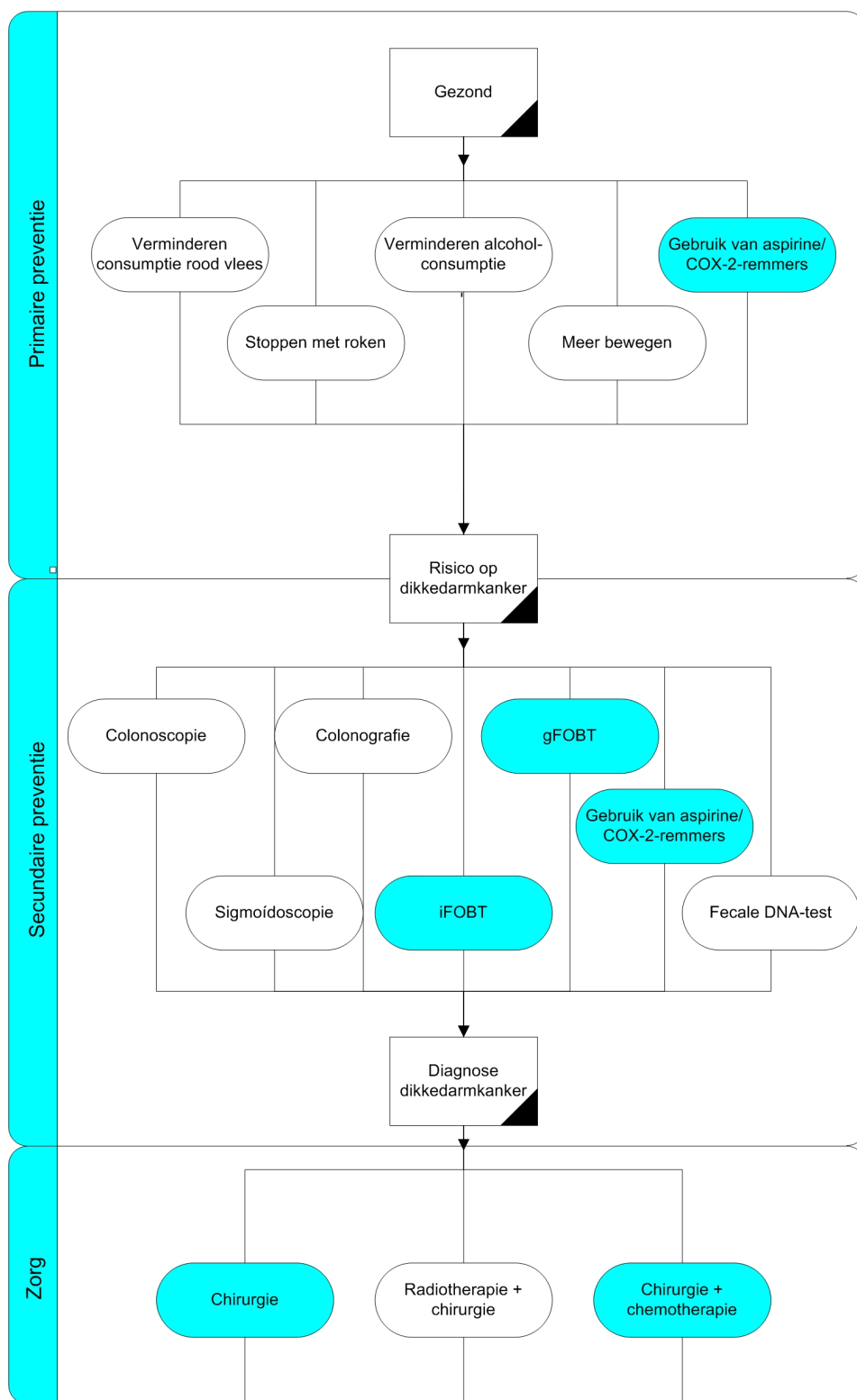
De standaardbehandeling van endeldarmkanker is het geheel of gedeeltelijk verwijderen van het rectum. Radiotherapie is een plaatselijke behandeling om kankercellen te vernietigen, terwijl de gezonde cellen zo veel mogelijk gespaard blijven (KWF Kankerbestrijding, 2008). Door preoperatieve bestraling (radiotherapie) neemt de kans op terugkeer van de tumor verder af (VIKC, 2008; Bosset et al., 1994; Kapiteijn et al., 2001).

Chirurgie en chemotherapie

Bij open chirurgie bestaat er een hoger risico op complicaties en langere opnameduur dan bij laparoscopische chirurgie. Laparoscopische chirurgie lijkt op de korte termijn een beter alternatief te zijn voor de open chirurgie (De Verteuil et al., 2007). Voordelen van laparoscopische chirurgie ten opzichte van open chirurgie zijn minder postoperatieve pijn, minder preoperatief bloedverlies, sneller herstel van de darmfunctie en een kortere ziekenhuisopname. De resultaten op de korte termijn laten lagere postoperatieve morbiditeits- en mortaliteitscijfers zien vergeleken met de open chirurgie. Daar staat tegenover dat op de lange termijn geen significant verschil is aangetoond in overleving en ziektevrije overleving van dikkedarmkanker (Murray et al., 2006; Reza et al., 2006; Martel en Boushey, 2006). De nadelen van laparoscopische chirurgie zijn de langere operatieduur, de complexiteit van deze techniek en daarmee gepaard ook hogere kosten (Lacy et al., 2002; Schwenk et al., 1998; Stage et al., 1997; De Verteuil et al., 2007).

In Nederland geldt de aanbeveling dat, aangezien er in de literatuur onvoldoende bewijs is dat laparoscopische chirurgie ten minste gelijkwaardig is aan open chirurgie, deze vorm van chirurgie alleen in een gecontroleerde setting uitgevoerd dient te worden, mits er voldoende expertise aanwezig is (VIKC, 2008).

In Figuur 4.1 staat een globale keten van preventie naar zorg weergegeven voor dikkedarmkanker. De ingekleurde interventies zijn geselecteerd voor de beschrijving van kosteneffectiviteit in de volgende paragraaf.



Figuur 4.1: Globale keten van preventie naar de zorg voor dikkedarmkanker

4.3 Resultaten kosteneffectiviteitsanalyses preventieve en curatieve interventies

4.3.1 Chemopreventie ter voorkoming van (terugkerende) dikkedarmkanker

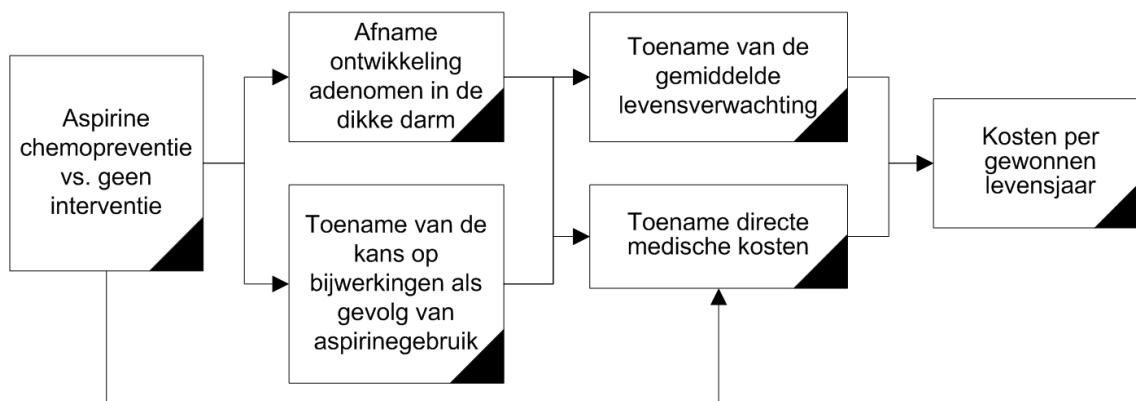
Globale omschrijving economische evaluaties

In vier studies is een kosteneffectiviteitsanalyse gedaan naar chemopreventie van dikkedarmkanker. De samenstelling van de gebruikte cohorten verschilt per studie. In twee studies is de incrementele kosteneffectiviteitsratio berekend van chemopreventie bij gezonde personen. De twee andere studies zijn gericht op chemopreventie bij personen met een verhoogd risico op dikkedarmkanker. In een studie van Suleiman et al. (2002) is chemopreventie met aspirine vergeleken met geen interventie. De kosteneffectiviteitsratio bedroeg \$ 47.000 (2007 € 49.000) per gewonnen levensjaar vergeleken met geen interventie. In een studie van Hur et al. (2004) is chemopreventie met aspirine vergeleken met het gebruik van COX-2-remmers. Het gebruik van aspirine resulteerde in 0,03 meer QALY's en kostte gemiddeld \$ 23.000 (2007 € 24.000) minder per patiënt dan het gebruik van de COX-2-remmers. In een studie van DuPont et al. (2007) is chemopreventie met aspirine vergeleken met geen interventie. De kosteneffectiviteitsratio van het gebruik van aspirine is berekend op \$ 88.000 (2007 € 80-102) per gewonnen levensjaar vergeleken met geen interventie. In een studie van Ladabaum et al. (2003) is chemopreventie met COX-2-remmers vergeleken met geen interventie. De kosteneffectiviteitsratio is berekend op \$ 233.000 (2007 € 259.000) per gewonnen levensjaar.

Ter illustratie uitgebreide beschrijving van één van de economische evaluaties

De kosteneffectiviteit van het gebruik van chemopreventie met aspirine zal hieronder verder geïllustreerd worden aan de hand van de economische evaluatie van DuPont et al. (2007). In deze studie zijn de kosten per gewonnen levensjaar berekend van chemopreventie met aspirine vergeleken met geen interventie. De berekeningen zijn gemaakt met behulp van een Markov-model. In dit model is het natuurlijke verloop van incidentele dikkedarmkanker gesimuleerd bij personen op vijftigjarige leeftijd met een voorgeschiedenis van dikkedarmkanker.

Schematisch zien de stappen in de modelberekening er als volgt uit:



In de modelberekeningen zijn de volgende factoren meegenomen:

- theoretisch cohort van personen op vijftigjarige leeftijd met een verhoogd risico op het ontwikkelen van dikkedarmkanker;
- de tijdsduur is de resterende levensduur van dit cohort verdeeld in cycli van één jaar. Personen kunnen zich gedurende deze cycli in verschillende gezondheidstoestanden bevinden (gezond slijmvlies in dikke darm, beginstadium adenoom, gevorderd stadium adenoom, beginstadium dikkedarmkanker, gevorderd stadium dikkedarmkanker en overlijden aan dikkedarmkanker);
- alleen het effect van aspirine op de ontwikkeling van adenomateuze poliepen is meegenomen, niet het effect op de ontwikkeling van dikkedarmkanker zelf (vanwege ontbrekende data). Er wordt aangenomen dat de ontwikkeling van adenomateuze darmpoliepen een indicatie geeft van de ontwikkeling van dikkedarmkanker;
- er wordt aangenomen dat bij personen die aspirine gebruiken 15 % minder vaak sprake is van ontwikkeling van poliepen vergeleken met personen die geen aspirine gebruiken;
- er wordt aangenomen dat alle gevallen van dikkedarmkanker zich stapsgewijs ontwikkelen (van normaal weefsel naar dikkedarmkanker). Het risico op het ontwikkelen van dikkedarmkanker zonder dat hier een poliep aan voorafgaat wordt klein geacht;
- de therapietrouw is 100 %;
- het gezondheidszorgperspectief is van toepassing, alleen directe medische kosten zijn meegenomen;
- discontovoet van 3 % per jaar voor kosten en effecten.

De goedkoopste maar minst effectieve optie is om geen interventie uit te voeren (gemiddelde kosten \$ 500 per patiënt; gemiddelde levensverwachting twaalf jaar per patiënt). Chemopreventie met aspirine kost gemiddeld \$ 1300 (2007 € 1400) per patiënt en levert een levensverwachting van dertien jaar per patiënt op. De kosteneffectiviteitsratio van chemopreventie met aspirine vergeleken met geen interventie is \$ 88.000 (2007 € 89.000) per gewonnen levensjaar. Zowel een eenwegs- als tweewegssensitiviteitsanalyse van de gemiddelde kosten en effectiviteit van chemopreventie met aspirine heeft niet geleid tot aanpassing van de conclusies.

4.3.2 Screening op en vroegtijdige behandeling van (voorstadium) dikkedarmkanker

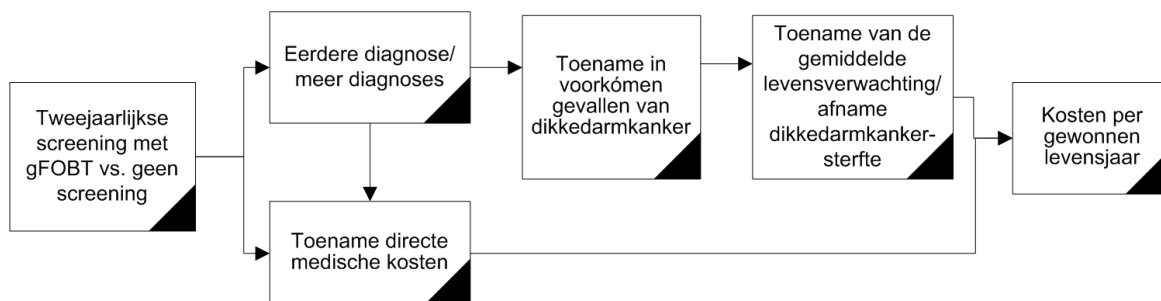
Globale omschrijving economische evaluaties

Acht studies laten zien dat een screeningsprogramma met een tweejaarlijkse of jaarlijkse FOBT rond de € 3000 (range € 100-€ 23.000) per gewonnen levensjaar kost vergeleken met geen screening (Flanagan et al., 2003; Stone et al., 2004; Gyrð-Hansen et al., 1998; Berchi et al., 2004; Lejeune et al., 2004; Van Ballegooijen et al., 2003; Helm et al., 2000; Murray, 2004; Whynes, 2004). Wanneer de kosteneffectiviteitsratio's van screening met gFOBT worden vergeleken met die van screening met iFOBT, laten verschillende studies zien dat screening met iFOBT kosteneffectiever is dan gFOBT (Van den Berg, 2007b). Hierbij is uitgegaan van een sensitiviteit van 40-52 % voor gFOBT en 70-82 % voor iFOBT. Met iFOBT zou dus meer effect bereikt kunnen worden tegen redelijke incrementele kosten van € 3100-€ 21.000 per extra gewonnen levensjaar (Van Ballegooijen et al., 2003; Berchi et al., 2004; Van den Berg et al., 2007).

Ter illustratie uitgebreide beschrijving van één van de economische evaluaties

De kosteneffectiviteit van screening op dikkedarmkanker met gFOBT zal hieronder geïllustreerd worden aan de hand van de economische evaluatie van Lejeune et al. (2004). In deze studie zijn de kosten per gewonnen levensjaar berekend van tweejaarlijkse screening op dikkedarmkanker met gFOBT vergeleken met geen screening. De berekeningen zijn gemaakt met behulp van een Markov-model.

Schematisch zien de stappen in de modelberekening er als volgt uit:



In de modelberekeningen zijn de volgende factoren meegenomen:

- theoretisch cohort van gezonde personen in de leeftijd van 50-74 jaar (n=100.000);
- dit cohort wordt gedurende 20 jaar gemonitord of totdat een deelnemer de 85-jarige leeftijd heeft bereikt of tot aan het moment dat een deelnemer overlijdt;
- na een positieve FOBT volgt een colonoscopie en indien nodig wordt het gezwel chirurgisch verwijderd;
- gedurende de tijdshorizon kan een deelnemer zich in verschillende gezondheidstoestanden bevinden: afwezigheid van dikkedarmkanker of adenoom, dikkedarmkanker, adenoom met diameter groter dan 1 centimeter, sterfte aan dikkedarmkanker en sterfte aan een andere oorzaak. Aangenomen wordt dat dikkedarmkanker alleen ontstaat uit adenomen groter dan 1 centimeter;
- epidemiologische en economische gegevens zijn afkomstig uit een gecontroleerde trial;
- het gezondheidszorgperspectief is toegepast;
- discontovoet van 3 % per jaar voor kosten en effecten.

De kosteneffectiviteitsratio van tweejaarlijkse screening op dikkedarmkanker met gFOBT bedraagt € 3400 per gewonnen levensjaar vergeleken met geen screening. Uit de sensitiviteitsanalyse blijkt dat de mate van participatie aan de screeningstest een grote invloed heeft op de kosteneffectiviteitsratio (10 % toename in acceptatie veroorzaakt een 20 % lagere ratio). Wanneer de sensitiviteit van de test van 60 % naar 70 % ging, daalde de kosteneffectiviteitsratio naar € 3200 per gewonnen levensjaar. Wanneer de specificiteit daalde van 99 % naar 90 %, daalde de ratio met 19 %. De behandelingskosten van dikkedarmkanker bleken geen invloed te hebben op de uitkomst. De kosten van de gFOBT (daling van € 3,20 naar € 1,60 veroorzaakt een 11 % lagere ratio) hadden een grotere invloed (Lejeune et al., 2004).

4.3.3 Behandeling dikkedarmkanker met chirurgie en chemotherapie

Globale omschrijving economische evaluaties

Open chirurgie en laparoscopische chirurgie

In een studie van Murray et al. (2006) is de kosteneffectiviteit berekend van laparoscopische chirurgie in vergelijking met open chirurgie. Hieruit kwam naar voren dat laparoscopische chirurgie duurder is dan open chirurgie (gemiddeld £ 250-£ 300 duurder per patiënt) (2007 € 390-€ 470). Daarnaast gaat laparoscopische chirurgie gepaard met een sneller herstel van de patiënt, maar er is geen bewijs gevonden voor een verschil in overleving drie jaar na de operatie. De vraag of de extra kosten die gemaakt worden met laparoscopische chirurgie opwegen tegen de voordelen van een sneller herstel van de patiënt blijft onbeantwoord (Murray et al., 2006). De kans dat laparoscopische chirurgie kosteneffectiever is dan open chirurgie is geschat op ongeveer 40 % wanneer men bereid is om £ 30.000 (2007 € 47.000) per QALY te betalen. In een studie van De Verteuil et al. (2007) bleek

laparoscopische chirurgie duurder (£ 300; 2007 € 400) en enigszins minder effectief (-0,05 levensjaren) te zijn vergeleken met open chirurgie (De Verteuil et al., 2007; VIKC, 2008).

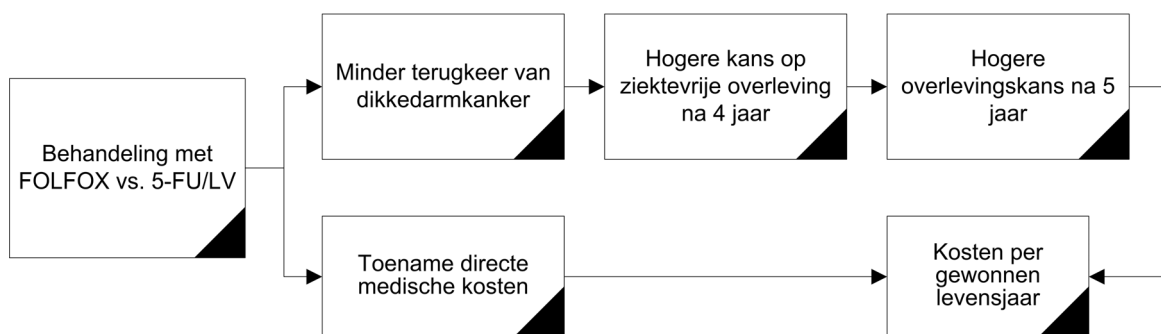
Chemotherapie met FOLFOX en capecitabine

In een studie van Eggington et al. (2006) is de kosteneffectiviteit berekend van zowel een behandeling met FOLFOX als capecitabine. Beide medicijnen zijn vergeleken met de standaard behandeling, 5-FU/LV. De behandeling met capecitabine zal £ 3300 (2007 € 5000) per patiënt besparen tegen 1,0 extra QALY's vergeleken met 5-FU/LV. De behandeling met FOLFOX zal 1,3 QALY's opleveren tegen £ 3900 (2007 € 5600) vergeleken met 5-FU/LV. FOLFOX kost £ 3000 (2007 € 4500) per QALY. Aballéa et al. (2007) hebben een kosteneffectiviteitsratio berekend van \$ 21.000 (2007 € 20.000) per gewonnen levensjaar voor de behandeling met FOLFOX vergeleken met 5-FU/LV. Dit zou uitkomen op \$ 23.000 (2007 € 23.000) per QALY.

Ter illustratie uitgebreide beschrijving van één van de economische evaluaties

De kosteneffectiviteit van de behandeling van dikkedarmkanker met FOLFOX zal hieronder geïllustreerd worden aan de hand van de economische evaluatie van Aballéa et al. (2007). In deze studie zijn de kosten per gewonnen levensjaar berekend van de behandeling van dikkedarmkanker met FOLFOX vergeleken met de standaardbehandeling 5-FU/LV. De berekeningen zijn gemaakt door extrapolaties van data uit de MOSAIC-studie.

Schematisch zien de stappen in de modelberekening er als volgt uit:



In de berekeningen zijn de volgende factoren meegenomen:

- gebaseerd op een studie met 2246 patiënten (gemiddelde leeftijd 61 jaar) met stadium II (40 %) of III (60 %) dikkedarmkanker;
- data geselecteerd met betrekking tot de stadium III-dikkedarmkankerpatiënten (n=1347) gerandomiseerd verdeeld in FOLFOX (n=672) en 5-FU/LV (n=675);
- in de studie werden patiënten gemiddeld gedurende vier jaar behandeld;
- de mate van ziektevrije overleving na vier jaar is naar vijf jaar geëxtrapoliseerd;
- na een ziektevrije overleving van vijf jaar wordt aangenomen dat er geen risico meer is op terugkeer van dikkedarmkanker;
- na deze vijf jaar is de resterende levensduur van patiënten geëxtrapoliseerd;
- het verzekeraarsperspectief is toegepast;
- discontovoet van 3 % per jaar voor kosten en effecten.

De gemiddelde kosten van chemotherapie met FOLFOX en 5-FU/LV bedroegen respectievelijk \$ 29.000 (2007 € 29.000) en \$ 6500 (2007 € 6400) per patiënt. Uit de analyse is gebleken dat patiënten die behandeld zijn met FOLFOX minder kans op terugkeer van dikkedarmkanker en een hogere kans op een ziektevrije overleving van vier jaar hebben vergeleken met 5-FU/LV. Hiermee worden kosten bespaard doordat er minder behandelingen van terugkerende dikkedarmkanker plaatsvinden en de

kosten per behandeling lager zijn dan met 5-FU/LV. Chemotherapie met FOLFOX is berekend op \$ 21.000 (2007 € 20.000) per gewonnen levensjaar vergeleken met 5-FU/LV.

Uit een eenwegssensitiviteitsanalyse is gebleken dat, wanneer de kans op overleving na vijf jaar toeneemt of de kosten voor het behandelen van de terugkeer van dikkedarmkanker dalen, dit een iets hogere kosteneffectiviteitsratio oplevert. Wanneer het effect van de behandeling met FOLFOX langer aanhoudt dan vijf jaar en de overlevingskansen na vijf jaar toenemen, levert dit een iets lagere ratio op.

4.4 Waarin verschillen economische evaluaties van preventieve interventies met die van curatieve interventies?

De kosteneffectiviteitsanalyses voor de drie beschreven interventies op het gebied van dikkedarmkanker in de keten van preventie naar zorg laten diverse uitkomsten zien. Om inzicht te krijgen *waar* in de keten en binnen een interventie zich *welke* verschillen voordoen wordt een aantal aspecten van de geïnccludeerde kosteneffectiviteitsanalyses weergegeven in Tabel 4.1.

**Tabel 4.1: Vergelijkbaarheid binnen en tussen interventies in de keten van preventie naar zorg voor
dikkedarmkanker**

Aspecten van kosten- effectiviteitsanalyses	Categorieën	Aantal studies (percentage van aantal studies binnen aspect en interventie)		
		Chemopreventie	Screening	Chirurgie + chemotherapie
Uitkomstmaat	QALY's/DALY's gained	1x (25 %)	2x (25 %)	3x (75 %)
	LY's gained	3x (75 %)	6x (75 %)	1x (25 %)
	Voorkomen dikkedarmkanker			
	Sterfte			
	Andere uitkomstmaat			
	N.v.t. (kostenanalyse)			
Controlegroep/ referentiescenario	Huidige situatie/gebruikelijke zorg		1x (12 %)	4x (100 %)
	Andere interventie	1x (25 %)	2x (25 %)	
	Niets doen	3x (75 %)	5x (63 %)	
Discontovoet (voor kosten (K) en effecten (E))	Niet			
	K: 3-4 %, E:0 %		1x (12 %)	
	K:3-4 %, E:3-4 %	4x (100 %)	3x (38 %)	1x (50 %)
	K:5-6 %, E:0 %		2x (25 %)	3x (75 %)
	K:5-6 %, E:5-6 %		2x (25 %)	
Tijdshorizon	< 1 jaar			
	>= 1 en < 2 jaar			
	>=2 en <5 jaar		1x (12 %)	
	>=5 en <25 jaar	1x (25 %)	3x (38 %)	
	>=25 jaar	3x (75 %)	4x (50 %)	4x (100 %)
Perspectief (zoals in de studie aangegeven)	Gezondheidszorg	3x (75 %)	8x (100 %)	4x (100 %)
	Maatschappelijk	1x (25 %)		
Type kosten	Directe medische kosten	3x (75 %)	8x (100 %)	4x (100 %)
	Directe en indirecte medische kosten			
	Medische en niet-medische kosten	1x (25 %)		
Onderzoeksdesign/ model	Kostenanalyse			
	Modellsimulatie	4x (100 %)	7x (88 %)	4x (100 %)
	Originele studie (RCT/cohortstudie)		1x (12 %)	
Presentatie van onzekerheid	Niet			
	Gevoeligheidsanalyse	3x (75 %)	6x (75 %)	4x (100 %)
	Onzekerheidsanalyse			
	Probabilistische sensitiviteitsanalyse	1x (25 %)	2x (25 %)	
Kosteneffectiviteitsratio (2007 €)	Kostenbesparingen/dominant	1x (25 %)		2x (50 %)
	<5000		5x (63 %)	1x (25 %)
	5000–10.000		1x (12 %)	
	10.000–20.000		1x (12 %)	
	20.000–50.000	1x (25 %)	1x (12 %)	1x (25 %)
	>50.000	2x (50 %)		

Uit Tabel 4.1 komt naar voren dat de geïnccludeerde kosteneffectiviteitsanalyses op een aantal aspecten in grote mate verschillen en op een aantal aspecten minder verschillen.

Op de aspecten uitkomstmaat, referentiescenario, tijdshorizon en discontovoet – die in het algemeen van grote invloed zijn op de kosteneffectiviteitsratio's – zijn de volgende resultaten te zien:

- De uitkomstmaat lijkt over te gaan van gewonnen levensjaren naar QALY's/DALY's naarmate een interventie meer opschuift in de keten van preventie naar zorg.
- Bij chemopreventie en screening wordt voornamelijk 'niets doen' als referentiescenario gebruikt en bij zorg juist de 'gebruikelijke zorg'. Overigens moet hierbij wel opgemerkt worden dat het scenario 'niets doen' in een aantal kosteneffectiviteitsanalyses juist de huidige situatie betekent. Dit kan een vertekend beeld geven.
- De tijdshorizon die gehanteerd is bij de meeste kosteneffectiviteitsanalyses ligt rond de 25 jaar. Een logische verwachting zou zijn dat de tijdshorizon korter wordt naarmate een interventie in de keten opschuift van preventie richting zorg. Een persoon zonder dikkedarmkanker heeft immers een langere levensverwachting dan een dikkedarmkankerpatiënt.
- Bij chemopreventie wordt bij alle geïnccludeerde kosteneffectiviteitsanalyses rond de 4 % verdisconteerd voor zowel kosten als effecten. Vooral bij screening wordt geen eenduidig percentage gebruikt en wordt er onderscheid gemaakt tussen een percentage voor de kosten en voor de effecten. Ook bij zorg is dit beeld niet eenduidig. Dit maakt een vergelijking lastig.

Op de aspecten perspectief, type kosten, onderzoeksmodel en presentatie van onzekerheid – welke een minder grote rol spelen in de onderlinge vergelijkbaarheid – zien we het volgende:

- Bijna alle kosteneffectiviteitsanalyses hebben gebruikgemaakt van het gezondheidszorgperspectief. Bij slechts één kosteneffectiviteitsanalyse is gebruikgemaakt van een maatschappelijk perspectief.
- De type kosten die in een kosteneffectiviteitsanalyse worden geïnccludeerd hangen sterk samen met het gekozen perspectief. Omdat op één na alle kosteneffectiviteitsanalyses een gezondheidszorgperspectief hebben gehanteerd, betekent dit dat alleen directe medische kosten zijn meegenomen. In de studie waarbij een maatschappelijk perspectief gehanteerd is, zijn zowel medische als niet-medische kosten meegenomen.
- Bij alle kosteneffectiviteitsanalyses, op één na, is bij het berekenen van de kosteneffectiviteitsratio's gebruikgemaakt van modelsimulaties.
- Bij de meeste kosteneffectiviteitsanalyses is een gevoeligheidsanalyse gedaan om de robuustheid van de resultaten aan te tonen.

Concluderend kan gezegd worden dat er zowel op invloedrijke aspecten als op minder invloedrijke aspecten verschillen zijn tussen en binnen de interventies. De verschillen lijken voor de invloedrijke aspecten groter te zijn dan voor de minder invloedrijke aspecten. Er kan dus voor dit voorbeeld gezegd worden dat de preventieve en curatieve interventies niet zonder meer met elkaar te vergelijken zijn.

Ten slotte is te zien dat, als we de kosteneffectiviteitsratio's met elkaar vergelijken, de spreiding tussen de hoogste en laagste kosteneffectiviteitsratio bij chemopreventie en chirurgie een stuk groter is dan bij screening. Wanneer een interventie meer opschuift in de keten van preventie naar zorg lijken de kosteneffectiviteitsratio's gemiddeld genomen iets gunstiger te worden. Hierbij moet wel opgemerkt worden dat door bovengenoemde verschillen enige voorzichtigheid in acht genomen moet worden bij het onderling vergelijken van kosteneffectiviteitsratio's.

5 Conclusies, discussie en beleidsimplicaties

5.1 Conclusie

De kosteneffectiviteitsanalyses van preventieve en curatieve interventies, zoals die in de gezondheidseconomische literatuur worden gerapporteerd, zijn niet zonder meer met elkaar te vergelijken, doordat er op meerdere aspecten een grote diversiteit blijkt te zijn. Dit wil niet zeggen dat kosteneffectiviteitsanalyses onderling in het geheel niet vergelijkbaar zijn. Een deel van de gevonden verschillen is door het toepassen van een aantal correcties vergelijkbaar te maken. Dat geldt met name voor verschillen in de aspecten perspectief, type kosten, onderzoeksmodel en presentatie van onzekerheid. Een deel van de gevonden verschillen is van grotere invloed op de vergelijkbaarheid, doordat ze niet of moeilijk aan te passen zijn. Dat geldt met name voor de aspecten uitkomstmaat, referentiescenario, tijdshorizon en discontovoet. Zowel voor beroerte als dikkedarmkanker geldt dat de grootste verschillen zijn gevonden op de meest invloedrijke aspecten. Door de verschillen op meerdere belangrijke aspecten van kosteneffectiviteitsanalyses is enige mate van voorzichtigheid geboden bij het vergelijken van kosteneffectiviteitsratio's van preventieve en curatieve interventies (en voor het vergelijken van kosteneffectiviteitsratio's binnen interventies). Als we kijken naar de kosteneffectiviteitsratio's voor preventie van en zorg rondom beroerte en dikkedarmkanker is een tegengesteld beeld te zien. Voor beroerte is er een indicatie dat preventie doelmatiger is dan zorg, maar voor dikkedarmkanker lijkt het beeld omgekeerd te zijn.

Uit ons literatuuronderzoek blijkt dat het niet mogelijk is om een algemene uitspraak te doen over wat nu doelmatiger is: preventie of zorg. Zowel voor preventieve als curatieve interventies worden gunstige en minder gunstige kosteneffectiviteitsratio's gerapporteerd. Zoals de voorbeeldziekten beroerte en dikkedarmkanker illustreren, kan het beeld wat doelmatiger is per ziektebeeld verschillen.

Het is niet direct mogelijk om op basis van de resultaten uit meerdere kosteneffectiviteitsanalyses een afgewogen uitspraak te doen over de verdeling van het gezondheidszorgbudget over preventieve of curatieve interventies. Daarvoor lijkt het nodig om resultaten uit kosteneffectiviteitsanalyses vergelijkbaar te maken. Er is meer nodig dan het enkel naast elkaar leggen van resultaten uit de bestaande economische literatuur. Hier wordt in paragraaf 5.3 verder op ingegaan.

5.2 Discussie

Dit rapport is een verkenning van de literatuur. We hebben op systematische wijze naar kosteneffectiviteitsanalyses voor een aantal interventies gezocht, maar geen volledigheid nagestreefd. We verwachten echter dat dit geen grote invloed heeft gehad op de conclusie dat kosteneffectiviteit van preventieve en curatieve interventies niet zonder meer met elkaar te vergelijken zijn. Het lijkt aannemelijk dat het toevoegen van nog meer kosteneffectiviteitsanalyses binnen de gekozen interventies of het toevoegen van andere interventies het diverse beeld dat er nu bestaat niet zou doen veranderen.

Een andere opmerking van methodologische aard is de keus om te focussen op specifieke ziektebeelden. Dit heeft als voordeel dat één factor van potentiële onvergelijkbaarheid uitgeschakeld is, en dat het beleidsmatig logischer lijkt om binnen een specifiek ziektegebied of een specifiek deelgebied van de zorg te kijken. Een nadeel is echter dat zo de effecten van de interventies op andere ziekten

buiten beschouwing zijn gebleven. Zeker door de preventieve interventies kunnen naast de onderzochte ziektebeelden ook andere ziekten worden voorkomen. Door in te zoomen op één ziektebeeld worden deze effecten (en kosten of besparingen) niet meegewogen in de kosteneffectiviteitsratio's. Verder kan deze keuze ertoe geleid hebben dat hiermee specifieke kosteneffectiviteitsanalyses van preventieve interventies zijn gevonden die minder goed vergelijkbaar zijn met die van curatieve interventies, dan wanneer meer algemene kosteneffectiviteitsanalyses van preventieve interventies waren gekozen. Dit kan vooral bij stop-rokeninterventies ter preventie van beroerte gebeurd zijn. De vier kosteneffectiviteitsanalyses die in dit rapport staan beschreven zijn duidelijk andere kosteneffectiviteitsanalyses dan de 'gemiddelde' kosteneffectiviteitsanalyse naar stop-rokeninterventies. Wij vonden kosteneffectiviteitsanalyses met een relatief korte tijdshorizon, een andere uitkomstmaat dan QALY's en als onderzoeksdesign een kostenconsequentieanalyse. De 'gemiddelde' kosteneffectiviteitsanalyse naar stop-rokeninterventies hanteert een lange tijdshorizon, heeft QALY's als uitkomstmaat en is gebaseerd op modelberekeningen. Toch verschillen de conclusies van beide typen kosteneffectiviteitsanalyses niet veel van elkaar: stop-rokeninterventies laten in het algemeen gunstige kosteneffectiviteitsratio's van enkele duizenden euro's per QALY zien (Feenstra et al., 2005b; Feenstra et al., 2005a); de specifieke kosteneffectiviteitsanalyses die in dit rapport zijn beschreven laten kostenbesparingen zien (Hurley, 2005; Juster et al., 2007; Lightwood en Glantz, 1997; Ong en Glantz, 2004).

Wanneer we dus van tevoren andere keuzes hadden gemaakt, zou het diverse beeld dat we op verschillende aspecten van kosteneffectiviteitsanalyses hebben gevonden minder divers geweest kunnen zijn. Dit was het geval geweest als we voor meer algemene stop-roken-interventies hadden gekozen, maar ook wanneer we van tevoren hadden geselecteerd op invloedrijke aspecten van kosteneffectiviteitsanalyses; bijvoorbeeld door alleen kosteneffectiviteitsanalyses te includeren met QALY's als uitkomstmaat en een levenslange tijdshorizon. We hebben ervoor gekozen om geen restricties van te voren aan te brengen om daarmee te kunnen laten zien in hoeverre resultaten uit meerdere kosteneffectiviteitsanalyses, zoals die in de praktijk worden gerapporteerd, bruikbaar zijn in beleidsvragen. Het is daarmee duidelijk geworden dat er vervolgstappen nodig zijn en/of restricties van tevoren om resultaten vergelijkbaarder en daarmee bruikbaarder in beleid te maken.

5.3 Beleidsimplicaties

Kosteneffectiviteitsanalyses laten de kosten en effecten zien van marginale veranderingen in één bepaalde interventie vergeleken met een alternatief. Voor beleidsvragen met betrekking tot de kosteneffectiviteit van een nieuwe interventie in vergelijking tot een bestaande interventie voor een specifieke situatie (met betrekking tot een specifieke doelgroep, de Nederlandse situatie et cetera) kunnen losse kosteneffectiviteitsanalyses heel goed gebruikt worden.

Echter, voor beleidsvragen met betrekking tot prioritering over ziektebeelden of de optimale verdeling van financiële middelen over preventie of zorg kunnen resultaten uit meerdere bestaande kosteneffectiviteitsanalyses niet zonder meer gebruikt worden, doordat er op meerdere aspecten onderling grote diversiteit bestaat. Hiervoor is een extra stap nodig om de vergelijkbaarheid groter te maken. Mogelijkheden om de vergelijkbaarheid groter te maken zijn het aanbrengen van restricties op voorhand, waarmee naar meer vergelijkbare kosteneffectiviteitsanalyses gezocht kan worden en de opzet van nieuwe kosteneffectiviteitsanalyses (wanneer van tevoren hoge eisen gesteld worden aan consistentie). Verder liggen er mogelijkheden op het terrein van het op een gedegen manier interpreteren, samenvatten en wegen van de bestaande literatuur. Ten slotte kunnen door het toepassen van correcties op onvergelijkbare aspecten soms toch nog min of meer vergelijkbare uitkomsten

worden verkregen. Dit is analoog aan de aanpak die wel is voorgesteld voor het internationaal vergelijkbaar maken van resultaten uit kosteneffectiviteitsanalyses.

Hierbij moet opgemerkt worden dat naast informatie over kosten en effecten natuurlijk ook andere overwegingen een rol spelen in beleidsbeslissingen met betrekking tot de verdeling van het gezondheidszorgbudget. Voorbeelden van aspecten die mee kunnen wegen zijn rechtvaardigheid of solidariteit, ethische aspecten en de algemene waardering van preventie en zorg.

5.4 Vervolgstappen

Een voorbeeld van een concrete volgende stap, waarin resultaten uit kosteneffectiviteitsanalyses zo veel mogelijk vergelijkbaar kunnen worden gemaakt, ligt in een zogenoemde ‘generalized cost effectiveness analysis’ (in het Nederlands ook wel integrale of ketenkosteneffectiviteitsanalyse genoemd). Dit is een kosteneffectiviteitsanalyse waarbij niet één interventie of programma wordt vergeleken met een andere, maar waarin informatie van meerdere interventies voor een bepaalde aandoening uit de gehele keten van preventie naar zorg tegelijkertijd wordt ingevoerd in een model ten opzichte van een referentiescenario (bijvoorbeeld ‘de huidige praktijk’) (Feenstra et al., 2006). De WHO heeft richtlijnen opgesteld voor het uitvoeren van ‘generalized cost effectiveness analyses’ (Tan-Torres Edejer et al., 2003). Als referentiescenario adviseren deze richtlijnen een theoretisch nulscenario van het niet hebben van een gezondheidszorgsysteem (Hutubessy et al., 2003; Murray et al., 2000). Een nadeel van een integrale kosteneffectiviteitsanalyse is de arbeidsintensiviteit, omdat voor elke interventie een bijna volledig nieuwe analyse moet worden uitgevoerd. Bovendien ontbreekt in dit type uitgebreide kosteneffectiviteitsstudies vaak nog de informatie over de budgetimpact, of mogelijke omvang van de totale kosten en gezondheidseffecten. Dat soort informatie is wel essentieel bij een afweging tussen preventie en zorg.

Een ander voorbeeld van een volgende stap ligt in de zogenoemde ‘budgetallocatiemodellen’. Recent zijn enkele studies verschenen waarbij in een optimalisatiemodel informatie over de kosteneffectiviteit van maatregelen is gecombineerd met informatie over epidemiologie en demografie (Earnshaw et al., 2002). Dit type modellen heeft als voordeel dat ze inzicht geven in de totale omvang van de gezondheidswinst en de kosten. Dat is zeer relevant voor beleidsmakers die een budget zo optimaal mogelijk willen verdelen. Immers, het maakt nogal wat uit of voor een doelmatige interventie een budget van € 10 miljoen of € 100 miljoen vereist is. In de simpelste vorm bestaat een budgetallocatiemodel uit informatie over de kosten en gezondheidseffecten van een aantal maatregelen, een budgetbeperking op de totale kosten voor alle maatregelen samen en een algoritme om geld zo te verdelen over de maatregelen dat er zo veel mogelijk gezondheidswinst wordt geboekt. Hierbij is het belangrijk om te weten dat sommige typen maatregelen gemakkelijk in een verschillende omvang zijn uit te voeren en andere meer het karakter van ‘alles of niets’ hebben. In budgetallocatiemodellen is het mogelijk om rekening te houden met dit type beperkingen. Dit type modellen is niet gebonden aan interventies in preventie of zorg alleen, maar de meeste toepassingen concentreren zich op een beperkt deelgebied van de gezondheidszorg. Nadeel van deze aanpak is opnieuw de relatief grote arbeidsintensiviteit. Voordeel ten opzichte van de integrale kosteneffectiviteitsanalyses is dat ook informatie over de omvang van interventies, zorggebruik en epidemiologische en demografische gegevens worden meegewogen.

Binnen het RIVM is onlangs een budgetallocatiemodel voor diabetes uitgewerkt (Hoogenveen et al., 2005). Het zou zinvol zijn dit ook voor andere chronische ziektebeelden te doen. Binnen de kennisvraag 1.5 voor 2009 zal daarom ook voor het ziektebeeld COPD een budgetallocatiemodel worden uitgevoerd.

Literatuur

- Aballéa S, Chancellor JVM, Raikou M, Drummond MF, Weinstein MC, Jourdan S, Bridgewater J. Cost-effectiveness analysis of oxaliplatin compared with 5-fluorouracil/leucovorin in adjuvant treatment of stage III colon cancer in the US. *American Cancer Society*, 2007;109:1082-9.
- Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, et al.. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med*, 2003; 348:891-9.
- Berchi C, Bouvier V, Reaud J, Launoy G. Cost-effectiveness analysis of two strategies for mass screening for colorectal cancer in France. *Health Econ*, 2004; 13:227-38.
- Bosset JF, Pelissier EP, Maniion G, Pavy JJ, Horiot JC, Hamers HP, Bartelink H. Plea for a preoperative adjuvant approach in the management of rectal cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 1994; 27:205-8.
- Boulenger S, Nixon J, Drummond M, Ulmann P, Rice S, de Pouvourville G. Can economic evaluations be made more transferable? *Eur J Health Econ*, 2005; 6:334-46.
- Busch MCM, Feenstra TL, van Gelder BM. Roken. In: *Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid 2007*; Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Preventie\ Gericht op gezondheidsdeterminanten\ Preventie gericht op leefstijl\ Roken, 11 december 2007.
- CBO. Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement 2006. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en Nederlands Huisartsen Genootschap, 2006.
- CBO. Conceptrichtlijn Diagnostiek, behandeling en zorg voor patiënten met een beroerte. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, 2007.
- Chambers M, Hutton J, Gladman J. Cost-effectiveness analysis of antiplatelet therapy in the prevention of recurrent stroke in the UK. Aspirin, dipyridamole and aspirin-dipyridamole. *Pharmacoeconomics*, 1999; 16:577-93.
- Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt J, et al.. Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer. *JAMA*, 2005; 294:914-23.
- Chan AT, Manson JE, Feskinach D, et al.. Long-term aspirin use and mortality: implications for chemoprevention. *Gastroenterology*, 2006; 130:688 (A101).
- Claesson L, Gosman-Hedstrom G, Johannesson M, Fagerberg B, Blomstrand C. Resource utilization and costs of stroke unit care integrated in a care continuum: A 1-year controlled, prospective, randomized study in elderly patients: the Goteborg 70+ Stroke Study. *Stroke*, 2000; 31:2569-77.
- Cohen JT, Neumann PJ, Weinstein MC. Does preventive care save money? Health economics and the presidential candidates. *N Engl J Med*, 2008; 358:661-3.
- Cook NR, Min Lee I, Gaziano M, Gordon D, Ridker PM. The Women's Health Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 2005; 294:47-55.
- Dalziel K, Segal L, Mortimer D. Review of Australian health economic evaluation - 245 interventions: what can we say about cost effectiveness? *Cost Eff Resour Alloc*, 2008; 6:9.
- De Verteuil RM, Hernández RA, Vale L. Economic evaluation of laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Intl J of Technology Assessment in Health Care*, 2007; 23:464-72.
- Demaerschalk BM, Yip TR. Economic benefit of increasing utilization of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in the United States. *Stroke*, 2005; 36:2500-3.
- Drummond M, Pang F. Transferability of economic evaluation results. In: Drummond M, McGuire A, editors. *Economic evaluation in health care. Merging theory with practice*. Oxford: Oxford University Press, 2001. p. 256-76.
- Dubé C, Rostom A, Lewin G, Tsertsvadze A, Barrowman N, Code C, et al.. The use of aspirin for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2007; 146:365-75.
- DuPont AW, Arguedas MR, Wilcox CM. Aspirin chemoprevention in patients with increased risk for colorectal cancer: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007;26:431-41.

- Earnshaw SR, Richter A, Sorensen SW, Hoerger TJ, Hicks KA, Engelgau M, Thompson T, Narayan KM, Williamson DF, Gregg E, Zhang P. Optimal allocation of resources across four interventions for type 2 diabetes. *Med Decis Making*, 2002; 22:S80-91.
- Egginton S, Tappenden P, Pandor A, Paisley S, Saunders M, Seymour M, Sutcliffe P, Chilcott J. Cost-effectiveness of oxaliplatin and capecitabine in the adjuvant treatment of stage III colon cancer. *British Journal of Cancer*, 2006;95:1195-201.
- Ehlers L, Andersen G, Clausen LB, Bech M, Kjolby M. Cost-effectiveness of intravenous thrombolysis with alteplase within a 3-hour window after acute ischemic stroke. *Stroke*, 2007; 38:85-9.
- Ehlers L, Muskens WM, Jensen LG, Kjolby M, Andersen G. National use of thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke via telemedicine in Denmark: a model of budgetary impact and cost effectiveness. *CNS Drugs*, 2008; 22:73-81.
- Fagan SC, Morgenstern LB, Petitta A, Ward RE, Tilley BC, Marler JR, Levine SR, Broderick JP, Kwiatkowski TG, Frankel M, Brott TG, Walker MD. Cost-effectiveness of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. NINDS rt-PA Stroke Study Group. *Neurology*, 1998; 50:883-90.
- Feenstra TL, Hamberg-van Reenen HH, Hoogenveen RT, Rutten-van Molken MP. Cost-effectiveness of face-to-face smoking cessation interventions: a dynamic modeling study. *Value Health*, 2005a; 8:178-90.
- Feenstra TL, van Baal PHM, de Wit GA, Polder JJ, de Hollander AEM. Kosteneffectiviteitsanalyses over de keten van preventie, cure en care. Discussie van een raamwerk voor integrale kosteneffectiviteitsanalyse. RIVM-rapport 2700091003. Bilthoven: RIVM, 2006.
- Feenstra TL, van Baal PHM, Vijgen SMC, Stolk E, Bemelmans WJE. Cost-effectiveness of interventions to reduce tobacco smoking in the Netherlands. An application of the RIVM Chronic Disease Model. RIVM-rapport 260601003. Bilthoven: RIVM, 2005b.
- Flanagan W, Le Petit C, Berthelot J, White K, Coombs B, Jones-McLean E. Potential impact of a population-based colorectal cancer screening in Canada. *Chronic Diseases in Canada*, 2003; 24:81-8.
- Franke CL, Bots ML. Beroerte. In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid 2006; Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Gezondheid en ziekte\ Ziekten en aandoeningen\ Hartvaatstelsel\ Beroerte, 12 december 2006.
- Gaspirini G, Longo R, Sarmiento R, Morabito A. Inhibitors of cyclooxygenase 2: a new class of anticancer agents? *Lancet Oncol*, 2003; 4:605-15.
- Gerard K, Mooney G. QALY league tables: handle with care. *Health Econ*, 1993; 2:59-64.
- Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, et al.. Aspirin use and risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Ann Intern Med*, 1994; 121:241-6.
- Gyrd-Hansen D, Sogaard J, Kronborg O. Colorectal cancer screening: efficiency and effectiveness. *Health Econ*, 1998; 7:9-20.
- Heeg B, Damen J, van Hout B. Oral antiplatelet therapy in secondary prevention of cardiovascular events: an assessment from the payer's perspective. *Pharmacoeconomics*, 2007; 25:1063-82.
- Helm J, Russo M, Biddle A, Simpson K, Ransohoff D, Sandler RS. Effectiveness and economic impact of screening for colorectal cancer by mass fecal occult blood testing. *American Journal of Gastroenterology*, 2000; 95:3250-58.
- Hoogenveen R, Feenstra TL, van Baal PHM, Baan CA. A conceptual framework for budget allocation in the RIVM Chronic Disease Model. A case study of Diabetes mellitus. RIVM-rapport 260706001. Bilthoven: RIVM, 2005.
- Hur C, Simon LS, Gazelle GS. The cost-effectiveness of aspirin versus cyclooxygenase-2-selective inhibitors for colorectal carcinoma chemoprevention in healthy individuals. *American Cancer Society*, 2004;101:189-97.
- Hurley SF. Short-term impact of smoking cessation on myocardial infarction and stroke hospitalisations and costs in Australia. *Med J Aust*, 2005; 183:13-7.
- Hutubessy R, Chisholm D, Edejer TT. Generalized cost-effectiveness analysis for national-level priority-setting in the health sector. *Cost Eff Resour Alloc*, 2003; 1:8.

- Hutubessy RC, Baltussen RM, Evans DB, Barendregt JJ, Murray CJ. Stochastic league tables: communicating cost-effectiveness results to decision-makers. *Health Econ*, 2001; 10:473-7.
- IBO preventie. Gezond gedrag bevordert. Eindrapportage van de werkgroep IBO preventie. Interdepartementaal beleidsonderzoek, 2006-2007, nr. 1: Interdepartementaal beleidsonderzoek, 2007.
- Imai H, Kuroi K, Ohsumi S, Ono M, Shimoizuma K. Economic evaluation of the prevention and treatment of breast cancer – present status and open issues. *Breast Cancer*, 2007; 14:81-7.
- Jacobs EJ, Thun MJ, Bain EB, Rodriguez C, Henley SJ, Calle EE. A large cohort study of long-term daily use of adult-strength aspirin and cancer incidence. *J Natl Cancer Inst*, 2007; 99:608-15.
- Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc*, 1991; 1:144-50.
- Jänne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 2000; 342:1960-68.
- Juster HR, Loomis BR, Hinman TM, Farrelly MC, Hyland A, Bauer UE, Birkhead GS. Declines in hospital admissions for acute myocardial infarction in New York state after implementation of a comprehensive smoking ban. *Am J Public Health*, 2007; 97:2035-9.
- Kalra L, Evans A, Perez I, Knapp M, Swift C, Donaldson N. A randomised controlled comparison of alternative strategies in stroke care. *Health Technol Assess*, 2005; 9:iii-iv, 1-79.
- Kampman E, Cats A, Nagengast F. Wat zijn de mogelijkheden voor diagnostiek en behandeling? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid 2006; Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Gezondheid en ziekte\ Ziekten en aandoeningen\ Kanker\ Dikkedarmkanker, 13 maart 2006.
- Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:638-46.
- Koga H. Hepatocellular carcinoma: is there a potential for chemoprevention using cyclooxygenase-2 inhibitors? *Cancer*, 2003; 98:661-7.
- KWF Kankerbestrijding. Behandeling bij dikkedarmkanker. Internet <http://www.kwfkankebestrijding.nl/index.jsp?objectid=15204> geraadpleegd 27-08-2008.
- Ladabaum U, Scheiman JM, Fendrick AM. Potential effect of cyclooxygenase-2-specific inhibitors on the prevention of colorectal cancer: a cost-effectiveness analysis. *Am J Med*, 2003; 114:546-54.
- Lachaine J. Therapeutic options for the prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting: a pharmacoeconomic review. *Pharmacoeconomics*, 2006; 24:955-70.
- Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taura P, Pique JM, et al.. Laparoscopyassisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet*, 2002; 359:2224-9.
- Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooien M, Kuijpers EJ. Screening for colorectal cancer: which test can we afford? *Z Gastroenterol*, 2008; 46:S38-S40.
- Launois R, Giroud M, Megnigbeto AC, Le Lay K, Presente G, Mahagne MH, Durand I, Gaudin AF. Estimating the cost-effectiveness of stroke units in France compared with conventional care. *Stroke*, 2004; 35:770-5.
- Lejeune C, Arveux P, Dancourt V, Bejean S, Bonithon-Kopp C, Faivre J. Cost-effectiveness analysis of fecal occult blood screening for colorectal cancer. *Int J Technol Assess Health Care*, 2004; 20:434-9.
- Leshno M, Moshkowitz M, Arber N. Aspirin is clinically effective in chemoprevention of colorectal neoplasia: point/counterpoint. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008; 17.
- Lightwood JM, Glantz SA. Short-term economic and health benefits of smoking cessation: myocardial infarction and stroke. *Circulation*, 1997; 96:1089-96.
- Mar J, Begiristain JM, Arrazola A. Cost-effectiveness analysis of thrombolytic treatment for stroke. *Cerebrovasc Dis*, 2005; 20:193-200.
- Marissal JP, Selke B. Economic assessment of the secondary prevention of ischaemic stroke with dipyridamole plus aspirin (Aggrenox/Asasantin) in France. *Pharmacoeconomics*, 2004; 22:661-70.

- Martel G, Boushey RP. Laparoscopic colon surgery: past, present and future. *Surg Clin North Am*, 2006; 86:867-97.
- Matchar DB, Samsa GP, Liu S. Cost-effectiveness of antiplatelet agents in secondary stroke prevention: the limits of certainty. *Value Health*, 2005; 8:572-80.
- Mauskopf J, Rutten F, Schonfeld W. Cost-effectiveness league tables: valuable guidance for decision makers? *Pharmacoeconomics*, 2003; 21:991-1000.
- Moodie M, Cadilhac D, Pearce D, Mihalopoulos C, Carter R, Davis S, Donnan G. Economic evaluation of Australian stroke services: a prospective, multicenter study comparing dedicated stroke units with other care modalities. *Stroke*, 2006; 37:2790-5.
- Moodie ML, Carter R, Mihalopoulos C, Thrift AG, Chambers BR, Donnan GA, Dewey HM. Trial application of a Model of Resource Utilization, Costs, and Outcomes for Stroke (MORUCOS) to assist priority setting in stroke. *Stroke*, 2004; 35:1041-6.
- Murray A, Lourenco T, R. dV, Hernandez R, Fraser C, McKinley A, et al.. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Health Technol Assess*, 2006; 10:1-160.
- Murray CJ, Evans DB, Acharya A, Baltussen RM. Development of WHO guidelines on generalized cost-effectiveness analysis. *Health Econ*, 2000; 9:235-51.
- Murray DK. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer: evidence from the Nottingham faecal occult blood trial. *Journal of Medical screening*, 2004; 11:11-5.
- Ong MK, Glantz SA. Cardiovascular health and economic effects of smoke-free workplaces. *Am J Med*, 2004; 117:32-8.
- Piazuelo E, Jimenez P, Lana A. COX-2 inhibitors in esophagitis, Barrett's esophagus and esophageal cancer. *Curr Pharm Des*, 2003; 9:2267-80.
- Pirraglia PA, Rosen AB, Hermann RC, Olchanski NV, Neumann P. Cost-utility analysis studies of depression management: a systematic review. *Am J Psychiatry*, 2004; 161:2155-62.
- Reza MM, Blasco JA, Andradas E, Cantero R, Mayol J. Systematic review of laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg*, 2006; 93:921-8.
- Rich TA, Shepard R. COX-2 inhibitors as radiation sensitizers for upper GI tract cancers: esophagus, stomach, and pancreas. *Am J Clin Oncol*, 2003; 26:S110-S3.
- Sandercock P, Berge E, Dennis M, Forbes J, Hand P, Kwan J, Lewis S, Lindley R, Neilson A, Wardlaw J. Cost-effectiveness of thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke assessed by a model based on UK NHS costs. *Stroke*, 2004; 35:1490-7.
- Sandler RS, Halabi S, Baron JA, Budinger S, Paskett E, et al.. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2003; 348:883-90.
- Sarasin FP, Gaspoz JM, Bounameaux H. Cost-effectiveness of new antiplatelet regimens used as secondary prevention of stroke or transient ischemic attack. *Arch Intern Med*, 2000; 160:2773-8.
- Schrijvers CTM, van Ballegooien M. Wat wordt er met preventie van dikkedarmkanker beoogd? In: *Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid 2006*; Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Preventie\ Van ziekten en aandoeningen\ Kanker\ Dikkedarmkanker, 7 september 2006.
- Schwenk W, Bohm B, Haase O, Junghans T, Muller JM. Laparoscopic versus conventional colorectal resection: a prospective randomised study of postoperative ileus and early postoperative feeding. *Langenbecks Arch Surg*, 1998; 383:49-55.
- Scott G, Scott HM. Application of the findings of the European Stroke Prevention Study 2 (ESPS-2) to a New Zealand ischaemic stroke cost analysis. *Pharmacoeconomics*, 1997; 12:667-74.
- Shah H, Gondek K. Aspirin plus extended-release dipyridamole or clopidogrel compared with aspirin monotherapy for the prevention of recurrent ischemic stroke: a cost-effectiveness analysis. *Clin Ther*, 2000; 22:362-70; discussion 0-1.
- Siezen CLE, Tijhuis MJ, Kram NR, van Soest EM, de Jong DJ, Fodde R, et al.. Protective effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on colorectal adenomas is modified by a polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor delta. *Pharmacogenet Genomics*, 2006; 16:43-50.

- Sinclair SE, Frighetto L, Loewen PS, Sunderji R, Teal P, Fagan SC, Marra CA. Cost-Utility analysis of tissue plasminogen activator therapy for acute ischaemic stroke: a Canadian healthcare perspective. *Pharmacoeconomics*, 2001; 19:927-36.
- Stage JG, Schulze S, Moller P, Overgaard H, Andersen M, Rebsdorf-Pedersen VB, et al.. Prospective randomized study of laparoscopic versus open colonic resection for adenocarcinoma. *Br J Surg*, 1997; 84:391-6.
- Stahl JE, Furie KL, Gleason S, Gazelle GS. Stroke: Effect of implementing an evaluation and treatment protocol compliant with NINDS recommendations. *Radiology*, 2003; 228:659-68.
- Stoehlmacher J, Lenz HJ. Cyclooxygenase-2 inhibitors in colorectal cancer. *Semin Oncol*, 2003; 30:10-6.
- Stone C, Carter R, Vos T, St John J. Colorectal cancer screening in Australia: An economic evaluation of a potential biennial screening program using faecal occult blood tests. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 2004; 28:273-82.
- Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007:CD000197.
- Struijs JN, van Genugten ML, Evers SM, Ament AJ, Baan CA, van den Bos GA. Future costs of stroke in the Netherlands: the impact of stroke services. *Int J Technol Assess Health Care*, 2006; 22:518-24.
- Suleiman S, Rex DK, Sonnenberg A. Chemoprevention of colorectal cancer by aspirin: a cost-effectiveness analysis. *Gastroenterology*, 2002;122:78-84.
- Szucs TD, Dedes KJ. Balancing costs and benefits in cancer therapy and prevention. *Ann Oncol*, 2008; 19 Suppl 7:vii313-9.
- Tan-Torres Edejer T, Baltussen R, Adam T, Hutubessy R, Acharya A, Evans DB, Murray CJL. Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis. Geneva: World Health Organisation, 2003.
- Thun MJ, Namboodiri MM, Calle EE, Flanders WD, Heath CW. Aspirin use and risk of fatal cancer. *Cancer Res*, 1993; 53:1322-7.
- Valery L, Anke O, Inge KK, Johannes B. Effectiveness of smoking cessation interventions among adults: a systematic review of reviews. *Eur J Cancer Prev*, 2008; 17:535-44.
- Van Ballegooijen M, Habbema J, Boer R. Report to the Agency for Healthcare Research and Quality. A comparison of the cost-effectiveness of fecal occult blood test with different test characteristics in the context of annual screening in the Medicare population: Bethesda, 2003.
- Van den Berg M, van Gils P, van Kranen H. Literatuuronderzoek naar methoden voor dikkedarmkankerscreening. RIVM-rapport nr. 270214001. Bilthoven: RIVM, 2007.
- Van Exel NJ, Koopmanschap MA, Scholte op Reimer W, Niessen LW, Huijsman R. Cost-effectiveness of integrated stroke services. *Qjm*, 2005; 98:415-25.
- Van Oers JAM. Zijn opbrengsten en kosten in evenwicht? In: Van Oers JAM, editor. *Gezondheid op Koers? Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002* RIVM, Bilthoven: Bohn Stafleu Van Loghum, 2002. p. 129-38.
- Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 1988; 19:604-7.
- VIKC. Vereniging Integrale Kankercentra. Oncologische richtlijn coloncarcinoom. Website Oncoline <http://www.oncoline.nl> – Overzicht richtlijnen – Coloncarcinoom. Geraadpleegd 02-09-2008, 2008.
- Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003:CD000213.
- Welte R, Feenstra T, Jager H, Leidl R. A decision chart for assessing and improving the transferability of economic evaluation results between countries. *Pharmacoeconomics*, 2004; 22:857-76.
- Whynes, DK. On behalf of the Nottingham FOB Screening Trial. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer: evidence from the Nottingham faecal occult blood trial. *Journal of Medical screening*, 2004;11:11-5.
- World Cancer Research Fund. American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer, a global perspective. Washington D.C.: AICR, 2007.
- Yip TR, Demaerschalk BM. Estimated cost savings of increased use of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in Canada. *Stroke*, 2007; 38:1952-5.

- Zethraeus N, Ben Sedrine W, Caulin F, Corcaud S, Gathon HJ, Haim M, Johnell O, Jonsson B, Kanis JA, Tsouderos Y, Reginster JY. Models for assessing the cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2002; 13:841-57.
- Zethraeus N, Borgstrom F, Strom O, Kanis JA, Jonsson B. Cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis--a review of the literature and a reference model. *Osteoporos Int*, 2007; 18:9-23.

Lijst van afkortingen

COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronische obstructieve longziekten)
COX (-1/2)	Cyclooxygenase (enzym) (variant 1 en variant 2)
CT	Computertomografie
CVA	Cerebrovasculair accident (beroerte)
DALY	Disability Adjusted Life-Year (voor ziekte gecorrigeerde gewonnen levensjaar)
FOBT	Fecaal Occult Bloed Test (gFOBT met 'guaiac'-kleurstofmethode; iFOBT met immunochemische technieken)
FOLFOX	Folinic acid Fluorouracil Oxaliplatin (chemotherapie)
5-FU/LV	5-Fluorouracil met Leucovorin (chemotherapie)
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio (incrementele kosteneffectiviteitsratio)
MRS	Modified Rankin Scale (functioneringsschaal)
QALY	Quality Adjusted Life-Year (voor kwaliteit van leven gecorrigeerde gewonnen levensjaar)
RCT	Randomized Controller Trial (gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek)
r-TPA	Recombinant Tissue Plasminogen Activator (trombolyse)
TIA	Transient Ischaemic Attack (transiënte ischemische aanval of miniberoerte)
VTV	Volksgezondheid Toekomst Verkenning
VWS	Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Bijlage 1: Economische evaluaties beroerte

Studie	Populatie	Tijds- horizon	Interventie	Referentie	Uitkomstmaat	Effecten	Kosten	ICER	Sensitiviteits- analyse	Pers- pectief	Design
Primaire preventie: stoppen met roken											
Hurley (2005)	Alg. populatie uit Australië (35-64 jaar)	7 jaar	Anti-rook- campagnes; scenario 1: 1 % reductie in 1 jaar; scenario 2: 5 % in 5 jaar	Huidige situatie	Ziekenhuis- opnamen (ZHO) t.g.v. myocardinfarct (MI) of beroerte	Scen. 1: 1.000 ZHO t.g.v. MI en 350 t.g.v. beroerte voorkomen; scen. 2: resp. >3000 en >1000	Scenario 1: besparing van \$ 20,4 (2007 € 20,8) miljoen; scenario 2: besparing van \$ 61,6 (2007 € 62,8) miljoen	Niet berekend	Niet gedaan	Gezond- heidszorg	Kostencon- sequentie- analyse (model- simulatie)
Juster et al. (2007)	Alg. populatie uit VS (>35 jaar)	10 jaar	Algeheel rookverbod; verwachte afname blootstelling passieve rook 50 %	Rookverbod op de werk- plek	ZHO t.g.v. MI of beroerte	3813 ZHO t.g.v. MI en geen t.g.v. beroerte voorkomen	Besparing van \$ 56 (2007 € 62) miljoen	Niet berekend	Niet gedaan	Gezond- heidszorg	Kostencon- sequentie- analyse (model- simulatie)
Light- wood & Glatz (1997)	Alg. populatie uit VS	1 en 7 jaar	Anti-rook- campagne; 1 % verwachte reductie rokers	Huidige situatie	ZHO t.g.v. MI of beroerte	924 ZHO t.g.v. MI en 538 t.g.v. beroerte voorkomen na 1 jaar en resp. 64.000 en 34.000 na 7 jaar	Besparing na 1 en 7 jaar: resp. \$ 44 (2007 € 51) miljoen en \$ 3,2 (2007 € 3,7) miljard	Per stopper: \$ 47 (2007 € 55) in jaar 1 en \$ 853 (2007 € 998) in jaar 2-7	Probabilistische sensitiviteits- analyse: geen grote verschillen	Gezond- heidszorg	Kostencon- sequentie- analyse (model- simulatie)
Ong & Stan- ton (2004)	Werken- den uit VS; N= 60,7 miljoen (35-64 jaar)	1 en 7 jaar	Rookverbod op de werkvloer; afname passieve rook 29 %	Huidige situatie: rookverbod op 69 % werkplek- ken	Incidentie en sterfte aan MI en beroerte	Na 1 jaar: voorkomen (sterfte aan) 1540 (480) MI en 360 (130) beroertes; na 7 jaar: 6250 (1960) MI en 1270 (460) beroertes voorkomen	Na 1 jaar: bespa- ringen van \$ 49 (2007 € 50) resp. \$ 12 (2007 € 12) miljoen; na 7 jaar: \$ 224 (2007 € 231) resp. \$ 55 (2007 € 57) miljoen	Niet berekend	Probabilistische sensitiviteits- analyse: blijft besparend	Gezond- heidszorg	Kostencon- sequentie- analyse (model- simulatie)

Studie	Populatie	Tijds- horizon	Interventie	Referentie	Uitkomstmaat	Effecten	Kosten	ICER	Sensitiviteits- analyse	Pers- pectief	Design
Acute zorg: trombolyse											
De- maer- schalk & Yip (2005)	Incidente pt. uit VS	1 jaar	Toegenomen gebruik r-TPA naar resp. 4 %, 6 %, 8 %, 10 %, 15 % en 20 %	Huidige situatie: 2 % krijgt r-TPA	N.v.t.	N.v.t.	Besparing per pt.: \$ 600; totaal toege- nomen resp. \$ 15, \$ 22, \$ 30, \$ 37, \$ 55 en \$ 74 (2007 € 13, € 22, € 30, € 37, € 54 en € 73) miljoen	N.v.t.	Gevoeligheids- analyse: varieert van kosten- besparend tot extra kosten	Gezond- heidszorg	Kostencon- sequentie- analyse (model- simulatie)
Ehlers et al. (2007)	Pt. in acute fase uit Dene- marken; N=100 (68 jaar)	1, 2, 3 en 30 jaar	R-TPA	Gebrui- kelijke zorg	QALY's	Resp. 0,44, 0,83, 1,17 en 3,07 QALY's gewonnen; bij gebruikelijke zorg is dit resp. 0,38, 0,71, 1,01 en 2,64	100 pt. behandelen kost resp. \$27, \$35, \$43 en \$96 (2007€ 26, €34, €42 en €92) duizend; gebruike- lijke zorg: \$24, \$35, \$45 en \$112 (2007€ 23, €34, €44 en €108) duizend	Resp. \$ 56.000 (2007 € 53.000) en \$ 3615 (2007 € 3470) per QALY, dominant en dominant	Probabilistische sensitiviteits- analyse: lange- termijnschat- tingen vrij onzeker, rt-PA blijft dominant	Gezond- heidszorg	Model- simulatie
Fagan et al. (1998)	Pt. in acute fase uit VS; N=1.000 (67 jaar)	30 jaar	R-TPA	Placebo	QALY's	Gem. opnameduur r-TPA vs. placebo: 10,9 vs. 12,4 dagen; terugkeer naar huis: 48 % vs. 36 %; QALY's per 1000 pt.: 3934 vs. 3183	Ziekenhuiskosten: \$ 1,7 (2007 € 2,0) miljoen; besparingen revalidatiecentrum en verpleeghuis: \$ 6,2 (2007 € 7,2) miljoen per 1000 pt.	\$8000 (2007 € 9300) per QALY	Probabilistische sensitiviteits- analyse: bespa- ringen hebben een zekerheid van ruim 90 %	Gezond- heidszorg	Model- simulatie
Mar et al. (2005)	Pt. 1 jaar na ziekte- verschijn- selen uit VS; N=535	Levens- lang	R-TPA	Geen r-TPA	QALY's	R-TPA vs. geen r-TPA levert voor mannen in totaal 5144 vs. 4616 QALY's op; voor vrouwen 6339 vs. 5684 QALY's	R-TPA vs. geen r- TPA: besparing per pt.: € 6000	Dominant	Probabilistische sensitiviteits- analyse: dominant in 96 % van de simulaties	Maat- schap- pelijk	Model- simulatie

Moo- die et al. (2004)	Incidente pt. uit Australië; N=30.895	Levens- lang	R-TPA	Gebrui- kelijke zorg	DALY's	R-TPA levert in 1 ^e jaar na beroerte in totaal 155 DALY's op	Gebruikelijke zorg kost in 1 ^e jaar in totaal \$ 344 (2007 € 389) miljoen, r-TPA \$ 0,13 (2007 € 0,15) miljoen extra	Dominant	Onzekerheids- analyse: van dominant tot \$ 2553 (2007 € 2885)	Gezond- heidszorg	Model- simulatie
San- der- cock et al. (2004)	Pt. in acute fase uit UK	1 jaar en levens- lang	R-TPA binnen 6 uur na optreden ziekteverschijn- selen	Gebrui- kelijke zorg	QALY's	Per 100 pt. levert r-TPA na 1 jaar 0.81 QALY's op; levenslang: 3,63 QALY's	Per 100 behandelde pt.: 1 jaar £ 11.000 (2007 € 17.000- €20.000); levenslang: £-350.000 (2007 €- 529.000- €-645.000)	Na 1 jaar: £ 14.000 (2007 € 21.000- €25.000) per QALY; levenslang: dominant	Probabilistische sensitiviteits- analyse: van niet- kosteneffectief tot dominant	Gezond- heidszorg	Model- simulatie
Sin- clair et al. (2001)	Pt. in acute fase uit Canada (67 jaar)	Levens- lang	R-TPA	Geen t-PA	QALY's	R-TPA vs. geen r-TPA: in totaal 13.100 vs. 9700 QALY's	Per pt. r-TPA vs. geen r-TPA: \$ 103.000 vs. \$107.000 (2007 € 93.000 vs. € 96.000)	Dominant	Onzekerheids- analyse: geen aanpassing conclusies	Gezond- heidszorg	Model- simulatie
Stahl et al. (2003)	Pt. in acute fase in Canada	1 jaar	R-TPA	Gebrui- kelijke zorg	QALY's	R-TPA resp. gebruikelijke zorg leveren gemiddeld 3,63 resp. 3,64 QALY's op	R-TPA resp. gebruikelijke zorg kosten \$ 69.000 en \$ 70.000 (2007 € 71.000 en € 72.000) per pt.	Dominant	Gevoeligheids- analyse: redelijk robuust voor alle variabelen	Maat- schap- pelijk	Model- simulatie
Yip & De- maer- schalk (2007)	Pt. in acute fase (Canada)	1 jaar	Toegenomen gebruik r-TPA naar resp. 2 %, 4 %, 6 %, 8 %, 10 %, 15 % en 20 %	Huidige situatie: 1,4 % krijgt r- TPA	N.v.t.	N.v.t.	Besparingen: resp. \$ 0,76, \$ 1,5, \$ 2,3, \$ 3,0, \$ 3,8, \$ 5,7 en \$ 7,6 (2007 € 0,58, € 1,1, € 1,7, € 2,2, € 2,9, € 4,3 en € 5,8) miljoen	N.v.t.	Onzekerheids- analyse : van extra kosten tot besparingen	Gezond- heidszorg	Kostencon- sequentie- analyse (model- simulatie)

Studie	Populatie	Tijds- horizon	Interventie	Referentie	Uitkomstmaat	Effecten	Kosten	ICER	Sensitiviteits- analyse	Pers- pectief	Design
Secundaire preventie: aspirine + dipyridamol											
Cham- bers et al. (1999)	Pt. 30 dagen na beroerte uit UK; N=1000	2, 5 en 25 jaar	Aspirine en dipyridamol als mono- of combinatie- therapie	Mono- therapie	Nieuwe beroertes, life- years with disability (DLY's), disability-free LY's, beroertevrije LY's en QALY's	Combinatietherapie vs. aspirine: na 5 jaar in totaal 29 beroertes en 17 DLY's voorkomen; 31 disability-free LY's, 92 beroerte- vrije LY's en 19 QALY's	Combinatietherapie vs. aspirine kost £ 55 (2007 € 99) per pt.	Combinatietherapie vs. aspirine: na 5 jaar: £ 600 (2007 € 1100) per beroertevrij LY en £ 2900 (2007 € 5200) per QALY; na 25 jaar £ 1000 (2007 € 1800) per QALY	Gevoeligheids- analyses: ICER blijft onder £ 11.000 (2007 € 19.800) per QALY	Gezond- heidszorg	Model- simulatie
Heeg et al. (2007)	Pt. uit UK; N=1000 (60 jaar)	Levens- lang	Aspirine, dipyridamol of clopidogrel als mono- of combinatie- therapie	Placebo of mono- therapie	Nieuwe beroertes, myocardinfarct en (MI) en LYs	Combinatietherapie vs. aspirine: levert 0,077 of 0,24 LY's op; vs. clopidogrel: kost 0,11 LYs extra	Combinatietherapie vs. aspirine levert per pt. £ 497 of £ 150 (2007 € 701 of € 212) op; vs. clopidogrel: £ 844 (2007 € 1184)	Dominant	Probabilistische sensitiviteits- analyses en acceptability- curves: 60 % simulaties dominant	Gezond- heidszorg	Model- simulatie
Maris- sal & Selke (2004)	Pt. uit Fran- krijk; N= 10.000	18 maan- den	Aspirine en dipyridamol als mono- of combinatie- therapie	Niets doen of mono- therapie	Nieuwe beroertes	Combinatietherapie vs. aspirine voorkomt 1.831 nieuwe beroertes; vs. dipyridamol: 1646	Kosten per pt. voor combinatietherapie, aspirine en dipyri- damol: resp. \$ 2185, \$ 2669 en \$ 2974 (2007 € 2469, € 3016 en € 3361)	Combinatietherapie vs. aspirine: \$ 24.000 (2007 € 27.000) per voorkomen beroerte; vs. dipyridamol: \$ 32.000 (2007 € 36.000)	Probabilistische sensitiviteits- analyses: blijft kosteneffectief	Maat- schap- pelijk	Model- simulatie

Mat- char et al. (2005)	Manne- lijke pt. uit VS; N= 10.000 (70 jaar)	Levens- lang	Aspirine, dipyridamol of clopidogrel als mono- of combinatie- therapie	Placebo of mono- therapie	QALY's	Combinatietherapie, aspirine, clopidogrel en placebo leveren in totaal resp. 3,93 3,70, 3,77 en 3,54, 3,54 QALY's op	Combinatietherapie, aspirine, clopidogrel en placebo kosten in totaal resp. \$ 53.000, \$ 49.000, \$ 53.000 en \$ 48.000 (2007 € 49.000-€ 62.000, € 45.000-€ 57.000, € 49.000-€ 62.000 en € 45.000-€ 57.000)	Aspirine vs. placebo en combinatie- therapie vs. clopidogrel: resp. \$ 1725 en \$ 1769 (2007 € 1604-€ 2018 en € 1645-€ 2070) per QALY	Probabilistische sensitiviteits- analyses: robuust	Gezond- heidszorg	Model- simulatie
Moodie et al. (2004)	pt. uit Austra- lië; N= 30.895	Levens- lang	Aspirine	Gebrui- kelijke zorg	DALY's	Levert in eerste jaar na de beroerte 964 DALY's op	Aspirine vs. gebrui- kelijke zorg kost in jaar 1 \$ 800.000 (2007 € 900.000) extra	\$ 1421 (2007 € 1606) per DALY	Onzekerheids- analyse: robuust	Gezond- heidszorg	Model- simulatie
Sarasin et al. (2000)	Pt. met beroerte of TIA van 65 jaar	Levens- lang	Aspirine + dipyridamol of clopidogrel	Alleen aspirine	QALY's	Combinatietherapie aspirine en clopido- grel leveren resp. 11,1, 10,8 en 11,0 QALY's per pt. op	Combinatietherapie, aspirine en clopido- grel kosten resp. \$ 41.000, \$ 44.000 en \$ 50.000 (2007 € 49.000, € 46.000 en € 56.000) per pt.	Combinatiether- apie: dominant; clopidogrel: \$ 27.000 (2007 € 30.000) per QALY	Gevoeligheids- analyse: clopidogrel niet robust	Gezond- heidszorg	Model- simulatie
Scott & Scott (1997)	Pt. Uit Nieuw- Zeeland; N=6724	2 jaar	Aspirine en dipyridamol als mono- of combinatie- therapie	Alleen aspirine en placebo	Voorkomen beroertes	Combinatietherapie vs. placebo voorkomt 26 beroertes per 1000 pt.; vs. aspirine: 29	Combinatietherapie vs. placebo: besparend; vs. aspirine: \$ 18.000 (2007 € 14.000) per 1000 pt.	Niet berekend	Gevoeligheids- analyse: van kostenbesparing en tot hogere kosten	Gezond- heidszorg en maat- schap- pelijk	Model- simulatie
Shah & Gondek (2000)	Pt. uit VS; N=1000	2 jaar	Aspirine + dipyridamol of clopidogrel	Aspirine	Voorkomen beroertes	Combinatietherapie en clopidogrel vs. aspirine: voorkomt resp. 33 en 11 beroertes	Medicatie per jaar combinatietherapie, clopidogrel en aspi- rine: resp. \$ 1077, \$ 1099 en \$ 24 (2007 € 1163, € 1187 en € 26)	Combinatie- therapie vs. aspirine: \$ 28.000 en (2007 € 31.000) per voor-komen beroerte	Gevoeligheids- analyse: robuust	Gezond- heidszorg	Model- simulatie

Studie	Populatie	Tijds- horizon	Interventie	Referentie	Uitkomstmaat	Effecten	Kosten	ICER	Sensitiviteits- analyse	Pers- pectief	Design
Zorg: stroke units en stroke services											
Karla et al. (2005)	Pt. uit Engeland die mogelijk thuis begeleid kunnen worden	1 jaar	Stroke units; N=152	Gebruikelijke zorg; N=152 en zorg aan huis; N=153	Overlijden t.g.v. beroerte, blijvende opname en QALY's	Nog in leven/niet blijvend opgenomen voor stroke unit, gebruikelijke zorg en zorg aan huis: resp. 87 %, 69 % en 78 %; QALY's: reps. 0,30, 0,22 en 0,22	Stroke units, gebruikelijke zorg en zorg aan huis resp. £ 11.000, £ 10.000 en £ 7000 (2007 € 20.000, € 16.000 en € 12.000) per pt. per jaar	Stroke unit vs. zorg aan huis: £ 64.000-£ 137.000 (2007 € 110.000-€ 234.000) per QALY	Gevoeligheidsanalyse en acceptability curves: 29 % kosteneffectief voor stroke unit; 42 % voor zorg aan huis	Maatschappelijk	RCT
Lau-nois et al. (2004)	Pt. uit Frankrijk	5 jaar	Stroke units	Gebruikelijke zorg	Overleving, blijvende opname en LY zonder handicaps	Stroke unit vs. gebruikelijke zorg: resp. 11 en 8,3 trimesters zonder handicaps	Stroke unit vs. gebruikelijke zorg: resp. € 35.000 en € 31.000 (2007 € 40.000 en € 37.000) per pt.	€1359 (2007 € 1563) per LY zonder handicap	Gevoeligheidsanalyse: bij 10x hogere kosten: ICER<€16	Gezondheidszorg	Model-simulatie
Moodie et al. (2006)	Pt. tot 28e week na beroerte	6 maanden	Stroke units; N=102	Gebruikelijke zorg; N=84 en mobiele stroke services; N=209	Kwaliteit van zorg en ontwikkelen van ten minste 1 ernstige complicatie	Stroke unit, mobiele unit en gebruikelijke zorg: per 1000 pt. resp. 353, 129 en 36 goede zorg en 59, 158 en 250 met complicatie (p<0.05)	Stroke unit, mobiele unit en gebruikelijke zorg: gem. kosten resp. \$ 15.000, \$ 16.000 en \$ 12.000 (2007 € 13.000, € 13.000 en € 10.000) per pt.	Stroke unit vs. gebruikelijke zorg: resp. \$ 10.000 (2007 € 8200) en \$ 16.000 (2007 € 14.000); vs. mobiele units: dominant	Probabilistische sensitiviteitsanalyse: resultaten zijn redelijk robuust	Gezondheidszorg	Prospectieve cohortstudie
Van Exel et al. (2005)	Pt. uit Nederland	6 maanden	Stroke services (in Delft, Haarlem en Nijmegen); N=411	Gebruikelijke zorg; N=187	'Voor gezondheid gecorrigeerde dagen' per 100 pt.	Delft, Haarlem, Nijmegen en gebruikelijke zorg: resp. 7700, 4500, 6000 en 6200 voor gezondheid gecorrigeerde dagen per 100 pt.	Delft, Haarlem, Nijmegen en gebruikelijke zorg: gem. kosten resp. € 13.000, € 17.000, € 20.000 en € 14.000	Delft, Haarlem en Nijmegen vs. gebruikelijke zorg: resp. €-19.000, €78.000 en € 3,0 miljoen per QALY	Probabilistische sensitiviteitsanalyse: 80 % kosteneffectief Delft; 95 % niet Haarlem en Nijmegen	Gezondheidszorg	Prospectief niet gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek

Bijlage 2: Economische evaluaties dikkedarmkanker

Studie	Populatie	Tijds- horizon	Interventie	Referentie	Uitkomstmaat	Effecten	Kosten	ICER	Sensitiviteits- analyse	Pers- pectief	Design
Chemopreventie											
DuPont et al. (2007)	Pt. (50+) met eerder verwijderde gezwollen	Levens- duur cohort in periodes van 1 jaar	Aspirine (325 mg per dag)	Geen interventie	Gewonnen levensjaren	12,285 jaren per patiënt	Gem. totale kosten per pt. \$ 1335 (2007 €1362)	\$87.609 (2007 € 89.361) per gewonnen levensjaar	Probabilistische sensitiviteits- analyse: geen grote verschillen	Gezond- heidszorg	Model- simulatie
Hur et al. (2004)	Gezonde mannen (50 jaar)	10 jaar	Aspirine (325 mg per dag)	COX-2 remmers (400 mg tweemaal per dag)	QALY's	Aspirine 7,60 en COX-2 7,57 QALY's per persoon	Aspirine \$181 (2007€186) en COX-2 \$ 23.403 (2007€ 24.105) gem. per persoon	Aspirine vs. COX- 2-remmers + 0,03 QALY's en \$ -23.000 (2007 € -24.000)	Gevoeligheids- analyse: geen grote verschillen	Maat- schap- pelijk	Model- simulatie
Lada- baum et al. (2003)	Personen (50 jaar) met gem. risico en familielid met dikke- darm- kanker (DDK)	30 jaar	COX-2- remmers	Geen interventie	Gewonnen levensjaren	Gem. risico vs. eerstegraads vs. tweedegraads familielid met DDK: resp. 18,73, 18,63 en 18,57 levensjaren	Gem. risico vs. eerstegraads vs. tweedegraads familielid met DDK: resp. \$ 6950 (2007 € 7715), \$ 7830 (2007 € 6891) en \$ 8360 (2007 € 9280)	Gem. risico vs. eerstegraads vs. tweedegraads familielid met DDK: resp. \$ 233.000 (2007 € 259.000), \$ 80.000 (2007 € 89.000) en \$ 57.000 (2007 € 63.000) per gewonnen levensjaar	Gevoeligheids- analyse: robuust	Gezond- heidszorg	Model- simulatie

Studie	Populatie	Tijds- horizon	Interventie	Referentie	Uitkomstmaat	Effecten	Kosten	ICER	Sensitiviteits- analyse	Pers- pectief	Design
Sulei- man et al. (2002)	Gezonde personen; N=100.000 (50 jaar)	Levens- duur cohort in periodes van 1 jaar	Aspirine (325 mg per dag)	Geen interventie	Gewonnen levensjaren	Totaal: 5301 levenjaren	Totaal: \$ 388 (2007 € 399) miljoen	\$ 47.000 (2007 € 49.000) per gewonnen levensjaar	Gevoeligheids- analyse: ICER varieert van kosten- besparend tot extra kosten	Gezond- heidszorg	Model- simulatie
Screening dikkedarmkanker											
Lejeune et al. (2004)	Gezonde personen (50-74 jaar)	20 jaar	Tweejaar- lijkse screening met gFOBT	Geen interventie	Gewonnen levensjaren	2,88 gewonnen levensjaren	Totale kosten screening niet weergegeven	€3357 per gewonnen levensjaar (2006 €)	Gevoeligheids- analyse: ICER gerelateerd aan sensitiviteit, specificiteit en kosten gFOBT	Gezond- heidszorg	Model- simulatie
Berchi et al. (2004)	Gezonde personen (50-74 jaar)	20 jaar	Tweejaar- lijkse screening met iFOBT	Tweejaar- lijkse screening met gFOBT	Gewonnen levensjaren	gFOBT vs. iFOBT: 16,70 resp. 16,72 levensjaren	gFOBT vs. iFOBT: € 179 resp. € 238 per persoon	€2980 per gewonnen levensjaar	Gevoeligheids- analyse: variatie in deelname, specificiteit en sensitiviteit iFOBT en verloop DDK van grote invloed	Gezond- heidszorg	Model- simulatie
Gyrd- Hansen et al. (1998)	Cohorten van 65-74 jaar, 60- 74 jaar en 55-74 jaar	36 jaar	Tweejaar- lijkse screening met gFOBT	Geen interventie	Gewonnen levensjaren	Tussen de 974 en 1425 gewonnen levensjaren	Totale kosten DDK 16-25 (2007 € 2,2-3,5) miljoen	DDK 17.000- 18.800 (2007 € 2400-2600) per gewonnen levensjaar	Gevoeligheids- analyse: variatie in kosten en overlevings- kansen van grote invloed	Gezond- heidszorg	Model- simulatie

Stone, et al. (2004)	Gezonde personen uit Australië (55-69 jaar)	3-5 jaar	Tweejaarlijkse screening met gFOBT	Huidige situatie: minimale opportunistische screening	DALY's	250 voorkomen sterfgevallen per jaar	Bruto kosten \$A 55 (2007 € 48) miljoen per jaar	\$A 17.000 (2007 € 14.960) per DALY	Probabilistische sensitiviteitsanalyse: sterfte-reductie en deelnamegraad van invloed	Gezondheidszorg	Model-simulatie
Helm et al. (2000)	Gezonde personen (45-75 jaar)	10 jaar	Tweejaarlijkse screening met gFOBT	Geen interventie	Gewonnen levensjaren	Totaal 1-1,3 miljoen levensjaren	Totaal \$ 3-20 (2007 € 3,4-22,6) biljoen berekend over 10 jaar	\$ 2500-\$ 20.500 (2007 € 2800-€ 23.000) per gewonnen levensjaar	Gevoeligheidsanalyse: ICERs tussen \$ 1300 en \$ 32.500 (2007 € 1500 en € 37.000)	Gezondheidszorg	Model-simulatie
Van Balle-gooyen et al. (2003)	Gezonde personen; (N=1 miljoen) (65-79 jaar)	30 jaar	Jaarlijkse screening met iFOBT	Jaarlijkse screening gFOBT (Hemo II en SENSE)	Gewonnen levensjaren	iFOBT vs. Hemo vs. SENSE: totaal resp. 233.000, 192.000 en 232.000 levensjaren	iFOBT vs. Hemo vs. SENSE: resp. \$ 83 (2007 € 81), \$ 206 (2007 € 199) en \$ 776 (2007 € 752) miljoen	iFOBT vs. Hemo vs. SENSE: resp. \$357 (2007€ 346), \$ 1.071 (2007€ 1.039) en \$3.342 (2007€ 3.242) per gewonnen levensjaar	Gevoeligheidsanalyse: variatie in follow-up, deelnamegraad en testeigenschappen en referentie van invloed	Gezondheidszorg	Model-simulatie
Whynes (2004)	Gezonde personen (45-74 jaar)	25 jaar	Tweejaarlijkse screening met gFOBT	Geen interventie	Gewonnen levensjaren	Totaal: 788 gewonnen levensjaren	Gem. behandelkosten: £ 4340 (2007 € 6770)	£ 1584 (2007 € 2471) per gewonnen levensjaar	Probabilistische sensitiviteitsanalyse: variatie parameters van invloed	Gezondheidszorg	RCT
Flanagan et al. (2003)	Gezonder personen (50-74 jaar)	25 jaar	Tweejaarlijkse screening met gFOBT	Geen interventie	Gewonnen levensjaren	0,016 gewonnen levensjaren per persoon	Totaal: \$ 112 (2007 € 94) miljoen per jaar	\$ 11.900 (2007 € 9900) per gewonnen levensjaar	Gevoeligheidsanalyse: variaties in frequentie en deelnamegraad van invloed	Gezondheidszorg	Model-simulatie

Studie	Populatie	Tijds- horizon	Interventie	Referentie	Uitkomstmaat	Effecten	Kosten	ICER	Sensitiviteits- analyse	Pers- pectief	Design
Chirurgie en chemotherapie											
De Ver- teuil et al. (2007)	Pt.	25 jaar	Laparo- scopische chirurgie	Open chirurgie	Gewonnen levensjaren	Laparoscopische vs. open chirurgie: resp. 15,3 en 15,4 gewonnen levensjaren	Laparoscopische vs. open chirurgie: resp. £ 10.500 (2007 € 15.800) en £ 10.200 (2007 € 15.400)	Dominant	Gevoeligheids- analyse: variatie in (ziektevrije) overlevings- kansen van invloed	Gezond- heidszorg	Model- simulatie
Murray et al. (2006)	Pt. (65 jaar)	25 jaar	Laparo- scopische chirurgie	Open chirurgie	Gewonnen levensjaren en QALY's	Laparoscopische vs. open chirurgie: resp. 15,3 en 15,4 levensjaren en resp. 14,6 en 14,7 QALY's	Laparoscopische vs. open chirurgie: resp. £ 9900 (2007 € 14.900) en £ 9600 (2007 € 14.500)	Dominant	Gevoeligheids- analyse: variatie in kosten en (ziektevrije) overleving van invloed	Gezond- heidszorg	Model- simulatie
Egging- ton et al. (2006)	Pt. bij wie stadium III DDK chirurgisch is verwij- derd	Levens- duur cohort	FOLFOX en capecitabine	5-FU/LV	Gewonnen levensjaren en QALY's	FOLFOX en capecitabine: toename van resp. 1,36 en 1,02 levensjaren vergeleken met 5- FU/LV en resp. 1,33 en 0,98 QALY's vergeleken met 5-FU/LV	FOLFOX en capecitabine: toename van resp. £ 3900 (2007 € 5900) en afname van £ 3300 (2007 € 5000) vergeleken met 5- FU/LV	FOLFOX: £ 2970 (2007€ 4485) per QALY en £ 2890 (2007€ 4364) per levensjaar. Capecitabine gedomineerd door 5-FU/LV	Gevoeligheids- analyse: geen grote verschil- len	Gezond- heidszorg	Model- simulatie
Abba- léa et al. (2007)	Pt. met stadium II en III DDK	Levens- duur cohort	FOLFOX	5-FU/LV	Gewonnen levensjaren en QALY's	FOLFOX vs. 5-FU/LV: resp. 12,3 en 11,5 levensjaren en resp. 9,9 en 9,2 QALY's	FOLFOX vs. 5-FU/LV: resp. \$ 56.300 (2007 € 55.800) en \$ 39.300 (2007 € 38.900)	\$ 20.600 (2007€ 20.400) per gewonnen levensjaar en \$ 22.800 (2007€ 22.600) per QALY	Gevoeligheids- analyse: over- levingskans, effectiviteit en kosten terug- kerende DDK van invloed	Gezond- heidszorg	Model- simulatie

RIVM

Rijksinstituut
voor Volksgezondheid
en Milieu

Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl