

RIVM rapport 403505007/2001

**Literatuuronderzoek naar kosten-effectiviteits-
aspecten van de screening van zwangeren op
syfilis ter preventie van congenitale syfilis**

J.N. Struijs, G.A. de Wit, J.C. Jager

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van het instituut voor Medical Technology Assessment (iMTA), in het kader van project V/ 403505/04, Kosten-effectiviteits-aspecten van richtlijnen van preventie van infectie met HIV, *Chlamydia trachomatis*, hepatitis B en syfilis.

Abstract

This report presents the results of a literature review on the cost effectiveness of the screening of pregnant women for syphilis to prevent congenital syphilis in the Netherlands. Different databases (Medline, INAHTA Database, CRD Databases, HealthSTAR, NGC database) were used to search for national and international economic evaluations. 'Reference tracking' was also used to access publications. Our searches yielded 45 publications, of which 16 were guidelines. Eventually, five publications did meet our inclusion criteria. All the other publications did not address the cost-effectiveness of screening pregnant women for syphilis to prevent congenital syphilis. The parameters that were included in the review are the type of economic evaluation, the target population, the different cost data, the discount rate, the sensitivity analysis, and the results of the studies.

The results of the studies show favourable cost-effectiveness ratios for screening in both the big cities and the rural areas of the Netherlands. All the studies used the same disease model but failed to perform a proper sensitivity analysis. Therefore, in this literature review a sensitivity analysis of the disease model was made. The sensitivity analysis showed that screening of pregnant women for syphilis to be cost-effective, independent of the circumstances.

The conclusion of the literature review is that screening of pregnant women for syphilis to prevent congenital syphilis is cost-effective. The screening of pregnant women should be continued in the big cities as well as in the rural areas of the Netherlands.

Voorwoord

Dit literatuuronderzoek naar kosten-effectiviteitsaspecten van screening van zwangeren op syfilis ter preventie van congenitale syfilis, is onderdeel van het RIVM-project 'Doelmatigheid van interventies in zorg en preventie' (project nr. V/403505). Het deelproject 'Kosten-effectiviteitsaspecten van richtlijnen bij preventie van infectie met HIV, *Chlamydia trachomatis*, hepatitis B en syfilis' (project nr. V/403505/04) is uitgevoerd in opdracht van het instituut voor Medical Technology Assessment (iMTA) van de Erasmus Universiteit Rotterdam in het kader van het 'Richtlijnenprogramma (1997-2002): ontwikkeling richtlijnen op basis van informatie over kosteneffectiviteit'. Dit richtlijnenprogramma betreft het herijken van richtlijnen voor de patiëntenzorg (zowel medische als paramedische en verpleegkundige) op basis van informatie uit kosten-effectiviteitsanalyses in opdracht van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS). Het bovengenoemde deelproject wordt uitgevoerd in samenwerking met het Groningen University Institute for Drug Exploration (GUIDE). Het onderzoek is uitgevoerd bij het Centrum van ZorgOnderzoek (CZO).

Dr. J.C. Jager, projectleider

Inhoud

Samenvatting	9
1 Inleiding	11
2 (Congenitale) syfilis: de ziekte - een korte beschrijving	13
2.1 Verwekker en transmissie	13
2.2 Klinische verschijnselen	13
2.2.1 Primaire syfilis	14
2.2.2 Secundaire syfilis	14
2.2.3 Latente syfilis	14
2.2.4 Tertiaire syfilis	15
2.2.5 Congenitale syfilis	15
2.3 Diagnostiek	16
2.4 Behandeling	17
2.5 Risicofactoren	18
2.6 Epidemiologie	18
3 Opzet en doelstelling van literatuuronderzoek	21
3.1 Gebruikte databases	21
4 Resultaten van de selectieprocedure	23
4.1 De vergelijking van de geselecteerde studies	23
4.1.1 Type economische evaluatie	24
4.1.2 Doelpopulatie	26
4.1.3 Kostensoorten	27
4.1.4 Discontovoet	28
4.1.5 Sensitiviteitsanalyse	29
4.2 Resultaten en conclusies literatuuronderzoek	31
5 Algemene conclusies en discussie	35
Literatuur	37

Bijlage I	Verzendlijst	41
Bijlage II	Samenvatting van de geselecteerde studies en richtlijnen	43
Bijlage III	De niet-geselecteerde studies en richtlijnen (in alfabetische volgorde)	46
Bijlage IV	Sensitiviteitsanalyse van het model van Stray-Pedersen	49

Samenvatting

In Nederland neemt de incidentie van syfilis sinds begin van de jaren tachtig af. De daling kan worden toegeschreven aan een combinatie van gedragsverandering en bestrijdings- en screeningsprogramma's bij bezoekers van soa-poliklinieken en zwangere vrouwen. In andere Europese landen wordt dezelfde trend waargenomen (Wijgergangs, 1999). De vraag rijst nu dan ook of de screening van zwangeren op syfilis ter preventie van congenitale syfilis vanuit kosten-effectiviteitsoverwegingen nog wel zinvol is. Het voorliggende rapport tracht de vraag te beantwoorden of de screening van zwangeren op syfilis ter preventie van congenitale syfilis bij pasgeborenen inderdaad nog zinvol is.

De zoekstrategie in het literatuuronderzoek leverden in de vijf geraadpleegde databases (Medline, INAHTA Database, CRD Databases, HealthSTAR, NGC database) 45 referenties op met betrekking tot syfilis, waarvan 16 richtlijnen. Voor nagenoeg al deze referenties gold dat deze niet voldeden aan de algemene selectiecriteria, veelal omdat het geen economische evaluatie van screening op syfilis *bij zwangeren* was. Na deze eerste selectie bleven slechts vijf economische evaluaties over (waarvan twee economische evaluaties buiten de zoekstrategieën om zijn achterhaald via de referentielijsten van de gevonden publicaties ('reference tracking' of sneeuwbalmethode). De geselecteerde economische evaluaties zijn aan de hand van de volgende aspecten systematisch besproken; het type economische evaluatie, de doelpopulatie, de verschillende kostensoorten, de discontovoet, de sensitiviteitsanalyse en de resultaten en conclusies literatuuronderzoek.

Ondanks de verschillen in aannames en methodologie geven de gevonden economische evaluaties een consistent beeld te zien, namelijk dat de screening van zwangeren op syfilis kosteneffectief is. Naast de screening in de grote steden blijkt ook de screening op syfilis bij zwangeren op het platteland ter preventie van congenitale syfilis kosteneffectief. De grootste onzekerheid bij het interpreteren van de resultaten van de geselecteerde studies is dat alle studies hetzelfde model hanteren en geen van alle een goede sensitiviteitsanalyse van dit model beschrijven. Hierom is in deze literatuurreview een sensitiviteitsanalyse gemaakt van het gebruikte model. Bij de uitgevoerde sensitiviteitsanalyse blijken de overgangskansen wel gevoelig voor de resultaten. In elke sensitiviteitsanalyse blijft de screening van zwangeren op syfilis

echter kosteneffectief. Tijdens dit literatuuronderzoek zijn geen aanwijzingen gevonden dat de conclusies van de geselecteerde studies veranderd zouden zijn als gevolg van recente ontwikkelingen op het gebied van bijvoorbeeld de kosten van de screeningstesten, de incidentie van syfilis bij zwangeren, enz. Op basis van dit literatuuronderzoek kan geconcludeerd worden dat de screening van zwangeren op syfilis ter preventie van congenitale syfilis zinvol is.

1 Inleiding

Congenitale syfilis is een serieuze maar te voorkomen ziekte. De *Treponema pallidum*, de veroorzaker van syfilis, kan door een geïnfecteerde zwangere vrouw worden overgedragen aan de foetus. Deze transmissie kan vruchtdood of ernstige congenitale afwijkingen veroorzaken. Door de zwangere reeds in een vroeg stadium van de zwangerschap te behandelen kan infectie van de foetus worden voorkomen. In Nederland vindt sinds 1951 serologische screening op syfilis plaats na het eerste contact met de zwangerschapsbegeleider (rond de 12^e zwangerschapsweek), in combinatie met onderzoek gericht op de rhesusfactor en de aanwezigheid van een hepatitis B-infectie.

Op basis van de aangiftecijfers van de Inspectie van de Gezondheidszorg en op basis van de resultaten van screening kan worden vastgesteld dat de incidentie van syfilis de laatste decennia sterk is gedaald. Hierdoor kan syfilis als een veel kleiner gezondheidsprobleem worden beschouwd dan in het verleden. De vraag rijst nu dan ook of de screening van zwangeren op syfilis ter preventie van congenitale syfilis vanuit kosten-effectiviteitsoverwegingen nog wel zinvol is.

Het voorliggende literatuuronderzoek tracht de vraag te beantwoorden of de screening van zwangeren op syfilis ter preventie van congenitale syfilis bij pasgeborenen inderdaad nog zinvol is. Het literatuuronderzoek heeft als doel inzicht te verkrijgen in de methoden en resultaten van eerder gepubliceerde economische evaluaties met betrekking tot screening van zwangeren op syfilis.

Hoofdstuk 2 geeft een korte beschrijving van de transmissieroutes van de verwekker van syfilis. Ook de klinische verschijnselen, de diagnostiek en de behandeling van syfilis en congenitale syfilis worden beschreven. Tevens wordt ingegaan op de risicofactoren en epidemiologie van syfilis en congenitale syfilis.

Hoofdstuk 3 bespreekt het literatuuronderzoek, waarbij wordt ingegaan op de geraadpleegde databases en de algemene in- en exclusiecriteria.

Hoofdstuk 4 toont de resultaten van het literatuuronderzoek. Aan de hand van de verschillende kenmerken van de economische evaluaties worden de geselecteerde studies besproken.

Het literatuuronderzoek wordt in hoofdstuk 5 afgesloten met algemene conclusies en een discussie.

2 (Congenitale) syfilis: de ziekte - een korte beschrijving

Bij het schrijven van dit hoofdstuk is o.a. gebruik gemaakt van de RIVM-rapporten: Seksueel Overdraagbare Aandoeningen in Nederland (Van de Laar et al., 1993), Preventie van Congenitale Syfilis: economische evaluatie met cijfers van de streeklaboratoria voor de volksgezondheid (Gruteke et al., 1995) en Seksueel Overdraagbare Aandoeningen in Nederland; update 1996 (Van de Laar et al., 1997).

2.1 Verwekker en transmissie

Syfilis wordt verwekt door de *Treponema pallidum* (*T. Pallidum*). Deze bacteriesoort behoort tot de familie van de Spirochaetaceae. De pathogenese en de immunobiologie van syfilis zijn nog niet geheel opgehelderd. Het variabele ziekteverloop houdt waarschijnlijk verband met de immuunstatus van de geïnfecteerde. Infectie met *T. Pallidum* leidt tot een zekere mate van immuniteit. De bescherming tegen herinfectie is echter verre van volledig.

De bacterie verspreidt zich op verschillende manieren. De belangrijkste transmissieroute van syfilis is via seksueel contact met een geïnfecteerde partner (horizontale transmissie). De infectie kan worden overgedragen door laesies in huid en slijmvliezen. Het is minder waarschijnlijk dat de treponema's door de intacte huid kunnen penetreren (Musher, 1990). Een andere belangrijke transmissieroute is de overdracht van de infectie van een zwangere op de foetus (verticale transmissie). De derde transmissieroute is die via bloedtransfusie met geïnficeerd bloed. Deze transmissiekans is het grootst met bloed van donoren met een vroege infectieuze syfilisinfectie, aangezien syfilis in dit stadium bij serologische screening nog niet aantoonbaar is.

2.2 Klinische verschijnselen

Hieronder volgt een beknopte beschrijving van de verschillende ziektestadia van syfilis.

2.2.1 *Primaire syphilis*

Primaire syphilis gaat vrijwel nooit gepaard met algemene ziekteverschijnselen en wordt gekenmerkt door een primaire ulcus en lokale lymfeklierzwellings. De primaire ulcus, meestal solitair, manifesteert zich op de plaats van de enting, meestal urogenitaal of in de pubisstreek. De incubatietijd duurt gemiddeld 21 dagen (minimaal 10 en maximaal 90 dagen). Spontane genezing van de ulcus treedt meestal op na 3 tot 6 weken (Musher, 1990) (Van Voorst Vader, 1997).

2.2.2 *Secundaire syphilis*

De secundaire syphilis treedt op bij 60-90% van de onbehandelde patiënten drie tot zes weken na het ontstaan van de primaire ulcus. Secundaire syphilis gaat vaak gepaard met misselijkheid, braken, hoofdpijn, slapeloosheid, koorts en spier- en gewrichtspijnen. Ook treedt bij secundaire syphilis een diffuse huiduitslag op. Meestal betreft het niet-jeukende zweren op de romp en extremiteiten, inclusief handpalmen en voetzolen. Ook andere vormen van huidlaesies komen voor. Op de slijmvliezen van mond en keelholte en op de tong kunnen ook laesies zichtbaar zijn. Al deze huidlaesies zijn bij secundaire syphilis infectieus. Spontaan herstel kan optreden na een aantal weken tot maanden. Echter, tot een jaar na dit spontane herstel kunnen recidieven van de huidlaesies optreden.

2.2.3 *Latente syphilis*

De periode na de spontane genezing van secundaire syphilis wordt vroege latente syphilis genoemd. In deze periode zijn er in principe geen klinische verschijnselen. Wel kunnen nog recidieven van de secundaire laesies ontstaan. Tijdens deze periode blijft transmissie mogelijk. Het CDC (Centre for Disease Control) definieert de vroege latente syphilis tot één jaar na en de WHO (World Health Organization) tot twee jaar na spontane genezing van secundaire syphilis.

De volledig symptomloze periode daarna noemt men late latente syphilis. Late latente syphilis kan maanden tot jaren duren voordat tertiaire syphilis zich eventueel manifesteert. Latente syphilis gaat dan over in een toestand van persisterende latentie, waarbij de specifieke antistoffen positief blijven (Clark, 1964).

2.2.4 *Tertiaire syphilis*

Bij tertiaire syphilis kunnen zich tientallen jaren na de primaire infectie verschijnselen voordoen aan huid, mondslijmvlies, gehemelte, strottenhoofd, neustussenschot, skelet, cardiovasculair systeem (symptomatische cardiovasculaire syphilis) en centraal zenuwstelsel (symptomatische neurosyphilis).

Bij meer dan 70% van de onbehandelde syphilis treedt geen tertiaire syphilis op.

Symptomatische cardiovasculaire syphilis ontstaat na 20 tot 40 jaar in 10-15% van de onbehandelde gevallen. Deze cardiovasculaire syphilis leidt tot aneurysmata en/ of vernauwingen van de aorta en aortaklepdefecten. Cardiovasculaire syphilis was veruit de meest voorkomende vorm van syphilis in de tijd dat er nog geen antibiotica beschikbaar waren.

Neurosyphilis komt voor bij 5% van de onbehandelde gevallen en heeft twee verschillende verschijningsvormen. Dementia paralytica treedt op na 5 tot 25 jaar bij 1% van de onbehandelde gevallen. Symptomen als gevolg van lokale ischaemie treden op bij 5% van de onbehandelde gevallen (Wolters, 1987).

2.2.5 *Congenitale syphilis*

Congenitale syphilis ontstaat door overdracht van de infectie van de zwangere vrouw naar de foetus. Passage via de placenta kan plaatsvinden vanaf de negende week, maar schade aan de vrucht treedt pas op vanaf de vierde maand als het immuunapparaat zich ontwikkelt (Harter, 1976).

Het stadium van infectie van de moeder bepaalt de (verticale) transmissiekans.

Wanneer de moeder een primaire infectie doormaakt is de kans op congenitale syphilis 50%, wanneer de moeder een vroege latente syphilis of een late latente syphilis doormaakt zijn deze kansen respectievelijk 40% en 10% (Fiumara et al., 1952).

Op grond van de klinische verschijnselen wordt onderscheid gemaakt in vroege congenitale syphilis en late congenitale syphilis. Kinderen met vroege congenitale syphilis hebben symptomen van syphilis in de eerste weken en maanden na de geboorte. Een aantal van deze kinderen ontwikkelt fulminante congenitale syphilis met fatale afloop. De symptomen bestaan uit afwijkingen aan de huid en of slijmvliezen, botafwijkingen en hepatosplenomegalie (vergroting van lever en milt).

De late congenitale syphilis bij pasgeborenen laat zich qua symptomen vergelijken met tertiaire syphilis bij volwassenen. Neurosyphilis komt bij congenitale syphilis vaker voor dan bij volwassenen met syphilis. Tussen de 10 en 20% van de kinderen met

congenitale syfilis zal later neurosyfilis ontwikkelen. De verschijnselen van late congenitale syfilis zijn onder andere botafwijkingen leidend tot een zadelneus en specifieke afwijkingen van bovenste snijtanden (zogenaamde Hutchinson tanden), blindheid door atrofie van de nervus opticus, mentale retardatie, doofheid door atrofie van de nervus acusticus en ontsteking van het hoornvlies (interstitiële keratitis). Verder wordt aangenomen dat kinderen met congenitale syfilis op school en werk minder presteren dan gezonde leeftijdsgenoten.

2.3 Diagnostiek

De diagnose syfilis (primair, secundair, latent, tertiair of congenitaal) wordt vastgesteld op basis van anamnese, lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek. Latente syfilis is uitsluitend met behulp van serologisch onderzoek te diagnosticeren. In Nederland worden zwangeren onderzocht op syfilis, ter preventie van congenitale syfilis. Zwangeren behoren vroeg in de zwangerschap te worden onderzocht. In de praktijk gebeurt dit na het eerste contact tussen de zwangere en haar zwangerschapsbegeleider. Bij de zwangere wordt bloed afgenomen en in een laboratorium onderzocht op syfilis.

In de laboratoria wordt voor alle zwangere vrouwen een TPHA (*Treponema Pallidum* Haemagglutination Assay) uitgevoerd. Indien deze TPHA negatief is wordt aangenomen dat de zwangere vrouw nooit met syfilis in contact is gekomen. Het onderzoek wordt daarmee afgerond. Een afwijkend resultaat van de TPHA-screeningstest wordt direct gerapporteerd en gevolgd door nader onderzoek op hetzelfde bloedmonster. Deze aanvullende onderzoeken zijn de VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) test en de FTA-abs (Fluorescent Treponemal Antibody absorption) test. De FTA-abs test stelt vast of de vrouw ooit met syfilis besmet is. De VDRL test bepaalt of er sprake is van een actieve syfilis. In enkele laboratoria wordt in plaats van de VDRL test gebruik gemaakt van de RPR (Rapid Plasma Reagin card) test. In de praktijk worden de FTA-abs test en de VDRL test gelijktijdig uitgevoerd, om de resultaten zo snel mogelijk aan de zwangerschapsbegeleider te kunnen melden. Indien de uitslagen dubieus of tegenstrijdig zijn dient na enkele weken hetzelfde screeningstraject herhaald te worden. De TPHA en FTA-abs test zijn testen die anti-treponemale antistoffen aantonen. De TPHA wordt ook bij bloeddonoren gebruikt als

screeningstest. Deze test is gevoelig en specifiek. Positieve uitslagen worden bevestigd met de FTA-abs test. De FTA-abs test is gevoelig en vooral zeer specifiek. Indien bij de pasgeborene twijfel bestaat over het hebben van congenitale syfilis dient de 19S-IgM-FTA-abs test te worden uitgevoerd. Dit is een bevestigingstest die bij de pasgeborene specifieke anti-treponemale IgM-antistoffen aantoonst. Omdat het IgM de placenta kan passeren wijst een IgM-respons bij de neonat met zekerheid op congenitale syfilis. Bij een negatieve IgM-respons is congenitale syfilis echter niet uitgesloten. Herhaalde controle is noodzakelijk en congenitale syfilis is pas na één jaar definitief uit te sluiten, wanneer de TPHA, FTA-abs en de VDRL negatief zijn geworden. Door verschillende onderzoeksgroepen is de bevinding gedaan dat alternatieve IgM-immunoassays een betere sensitiviteit hebben, met een gelijk-blijvende specificiteit, dan de 19S-IgM-FTA-abs test. Vooralsnog wordt de moeilijk uitvoerbare 19S-IgM-FTA-abs test (o.a. door de CDC) als de test gezien om congenitale syfilis vast te stellen.

2.4 Behandeling

Bij verdenking op een infectie wordt de zwangere verwezen naar de dermatovenereoloog voor aanvullend onderzoek en behandeling. Als de waarschijnlijkheidsdiagnose syfilis wordt gesteld, wordt de vrouw met penicilline behandeld. Syfilis is hiermee relatief eenvoudig te behandelen. Wel bestaan voor de verschillende stadia verschillende behandelingsschema's.

Primaire, secundaire en latente syfilis

Primaire, secundaire en latente syfilis kan eenvoudig worden behandeld door het toedienen van (benzathinebenzyl)penicilline op dag 1, 8 en 15 (Van Voorst Vader et al., 1997). Voor zwangeren, kinderen jonger dan 7 jaar, en personen met overgevoeligheid voor penicilline, worden andere behandelingsschema's aanbevolen. De behandeling met antibiotica is zeer effectief. De laesies genezen snel en volledig. In slechts een kleine minderheid (1-5%) van de gevallen is een tweede behandeling noodzakelijk.

Patiënten moeten elke drie maanden tot zes maanden gedurende twee jaar na de behandeling gecontroleerd worden op (blijvende) aanwezigheid van syfilis. Voor

HIV-geïnfekteerden patiënten geldt een afwijkend controlebeleid (Van Voorst Vader et al., 1997).

Congenitale syfilis en neurosyfilis

In geval van congenitale syfilis en neurosyfilis wordt een intensiever intraveneus behandelingsschema gevolgd verdeeld over drie (pasgeborenen) tot zes (volwassenen) doses per dag gedurende 10 tot 14 dagen (Van Voorst Vader et al., 1997).

2.5 Risicofactoren

Risicogroepen voor syfilis zijn personen met veel wisselende seksuele contacten, zoals prostituees, prostituanten, homo- en biseksuele mannen en intraveneuze drugsgebruikers. In Nederland wordt het grootste deel van de syfilisgevallen waargenomen in de grote steden (Amsterdam, Rotterdam en Den Haag), tevens is meer dan de helft van de patiënten met primaire of secundaire syfilis van niet-Nederlandse nationaliteit.

Verder is de interactie met HIV complex. Enerzijds hebben de patiënten met syfilis een vergrote kans op het verwerven van een HIV-infectie, anderzijds kan de progressie van HIV worden beïnvloed door het doormaken van of het hebben doorgemaakt van een syfilisinfectie.

2.6 Epidemiologie

In Nederland neemt de incidentie van syfilis sinds begin jaren tachtig af met een scherpe daling sinds 1984. De daling vindt vooral plaats bij mannen. De daling kan worden toegeschreven aan een combinatie van gedragsverandering (als gevolg van de AIDS-epidemie), bestrijdings- en screeningsprogramma's bij bezoekers van soa-poliklinieken en zwangere vrouwen.

In andere Europese landen wordt een zelfde trend waargenomen. Dit in tegenstelling tot de Verenigde Staten waar tot 1990 een toename te zien was (Wijgergangs, 1999). Het aantal aangegeven gevallen van congenitale syfilis in de periode van 1 april 1997 tot en met 1 april 1999 bedroeg 3. Na 1 april 1999 is de nieuwe infectieziektewet in werking getreden. Hierdoor is de aangifteplicht voor syfilis en congenitale syfilis per 1 april 1999 vervallen (IGZ, 1999). Als gevolg hier van zijn er geen volledige overzichten voor 1999 van het aantal syfilis gevallen in Nederland beschikbaar.

De polikliniek voor seksueel overdraagbare aandoeningen (soa) van de Amsterdamse GG&GD registreert het aantal gevallen van primaire en secundaire syfilis echter nog steeds. Uit deze soa-surveillance blijkt dat er in Amsterdam in 1999 een sterke toename was van het aantal syfilisgevallen, met name onder homoseksuele mannen. Het totaal aantal gevallen van infectieuze syfilis bedroeg 76 in 1999, een toename van 111% ten opzichte van het jaar daarvoor (Fennema et al., 2000). Onder mannen met homoseksuele contacten nam het aantal gevallen van infectieuze syfilis toe van 9 in 1998 naar 40 in 1999. Deze toename wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een toename van het aantal onbeschermd seksuele contacten (Fennema et al., 2000).

3 Opzet en doelstelling van het literatuuronderzoek

Het literatuuronderzoek heeft als doel inzicht te verkrijgen in de methoden en resultaten van eerdere gepubliceerde economische evaluaties met betrekking tot de screening van zwangeren op syfilis ter preventie van congenitale syfilis.

De economische evaluaties die bij het literatuuronderzoek werden gevonden, zijn geselecteerd op basis van een aantal algemene criteria:

- het onderwerp van de publicatie moet een economische evaluatie zijn de van screening van zwangeren op syfilis ter preventie van congenitale syfilis;
- de publicatie dient in Nederlands, Engels, Duits of Frans te zijn geschreven;
- de publicatie dient in Nederlandse bibliotheken beschikbaar te zijn.

Op basis van de referentielijsten van de gevonden artikelen werd verder gezocht naar relevant geachte literatuur (sneeuwbalmethode of 'reference tracking').

3.1 Gebruikte databases

Voor het selecteren en verzamelen van de studies ten behoeve van dit literatuuronderzoek zijn de volgende bronnen gebruikt:

1. Medline

Deze database van de United States National Library of Medicine is doorzocht met behulp van het zoekprogramma Winspirls over de periode van 1966 tot en met maart 2000. Het zoekprofiel luidde als volgt: Syphilis (all subheadings) WITH Costs and Cost- analysis (all subheadings) OR Economics (all subheadings) OR Prevention and control (all subheadings).

2. INAHTA Database

Het International Network of Agencies of Health Technology Assessment (INAHTA) beheert een database met publicaties van de leden van deze organisatie. Ook deze

database is toegankelijk via internet [www.inahta.org]. Het zoekprofiel luidde als volgt: Syphilis OR Congenital syphilis.

3. CRD Databases

De website van het Centre for Reviews and Dissemination (CRD) geeft toegang tot de volgende databases: de database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE), De NHS Economic Evaluation Database (NHS EED) en de Health Technology Assessment (HTA) Database. Deze databases zijn via het internet [<http://nhscrd.york.ac.uk>] met de volgende zoektermen doorzocht: Syphilis OR Congenital syphilis.

4. HealthSTAR

De HealthSTAR (Health Services, Technology, Administration, and Research) bestaat uit de voormalige Health (Health Planning and Administration) en HSTAR (Health Services/ Technology Assessment Research) databases. Ook de HealthSTAR database is via internet [<http://igm.nlm.nih.gov>] toegankelijk. De hierbij gebruikte zoekterm was: Syphilis OR Congenital syphilis AND Costs OR Cost-analysis OR Economics AND Exclude Medline references.

5. NGC database

De National Guideline Clearinghouse (NGC) database bevat 'evidence based' klinische richtlijnen. Ook deze database is toegankelijk via internet [www.guideline.gov]. De zoekterm luidde als volgt: Syphilis OR Congenital syphilis.

4 Resultaten van de selectieprocedure

De zoektermen, zoals beschreven in hoofdstuk 3, leverden in de vijf geraadpleegde databases 45 referenties op, waarvan 16 richtlijnen. Voor nagenoeg al deze referenties gold dat deze niet voldeden aan de algemene selectiecriteria, zoals beschreven in hoofdstuk 2, veelal omdat het geen economische evaluatie van screening op syfilis bij zwangeren was.

4.1 De vergelijking van de geselecteerde studies

Na deze eerste selectie bleven slechts vijf economische evaluaties over (waarvan twee buiten de zoekstrategieën om zijn achterhaald). In bijlage II wordt een beknopte samenvatting van de geselecteerde studies gegeven. De overige niet-geselecteerde artikelen worden in bijlage III weergegeven.

De vijf economische evaluaties met betrekking tot screening tijdens de zwangerschap zijn:

1. Stray-Pedersen B. Economic evaluation of maternal screening to prevent congenital syphilis. *Sex Transm Dis* 1983;10:167-72.
2. Gruteke P, Postma MJ, Jager JC, Loeber JG, Van de Laar MJW, Conyn-van Spaendonck MAE. Preventie van congenitale syfilis; een inventariserend onderzoek naar de vraag of de screening van syfilis moet worden voortgezet. RIVM-rapport 968903001. Bilthoven, Rijksinstituut voor de Volksgezondheid en Milieu, oktober 1991.
3. Bindels PJE, Postma MJ, Peerbooms PGH, Coutinho RA, van den Hoek, JAR. Het nuttig effect van screening voor lues bij zwangere vrouwen in Amsterdam in de periode 1985-1989. *Ned Tijdschr Geneeskund* 1991;135:1319-22.
4. Gruteke P, Postma MJ, Grosheide PM, Jager JC, Conyn van Spaendonck MAE, Loeber JG. Preventie van Congenitale syfilis; economische evaluatie met cijfers van de Streeklaboratoria voor de volksgezondheid. RIVM-rapport 199003042. Bilthoven, Rijksinstituut voor de Volksgezondheid en Milieu; 1995.

5. Bont J, Cairo I, van Doornum GJJ, Coutinho RA, Bleeker OP. Het nuttig effect van serologische screening op syfilis in de zwangerschap in de regio Amsterdam, 1991-1995. Ned Tijdschr Geneeskund 1999; 143: 2312-15.

Hierna zullen de geselecteerde studies aan de hand van een aantal aspecten van economische evaluaties worden besproken. Deze aspecten zijn: type economische evaluatie, gekozen perspectief, onderzochte populatie, de kostensoorten die zijn meegenomen in het onderzoek, de discontovoet van de kosten (en effecten) van de screening en de sensitiviteitsanalyse.

4.1.1 Type economische evaluatie

Er zijn 4 typen (volledige) economische evaluaties. Dit zijn de kosten-minimalisatie-analyse, de kosten-batenanalyse, de kosten-effectiviteitsanalyse en de kosten-utiliteitsanalyse;

- Kosten-minimalisatie-analyse (KMA):
Een KMA onderzoekt verschillende alternatieven met een gelijke effectiviteit, zodat alleen de kosten van deze interventies hoeven te worden onderzocht.
- Kosten-batenanalyse (KBA):
In een KBA worden alle kosten en alle baten in geld gewaardeerd. In deze benaderingswijze dienen de effecten (zoals gewonnen levensjaren en kwaliteit van leven) in geld te worden uitgedrukt.
- Kosten-effectiviteitsanalyse (KEA):
In een KEA worden de verschillende alternatieven vergeleken in relatie tot een specifieke opbrengst, bijvoorbeeld kosten per voorkomen infectie of kosten per gewonnen levensjaar.
- Kosten-utiliteitsanalyse (KUA):
In deze benaderingswijze kunnen zowel de levensverlengende als de kwaliteitsverhogende aspecten van een interventie worden uitgedrukt in een uniforme opbrengstmaat. Een voorbeeld hiervan is de QALY (Quality Adjusted Life Year); een voor kwaliteit gecorrigeerd levensjaar. De resultaten worden dan uitgedrukt in kosten per QALY.

Daarnaast zijn ook nog partiële evaluaties mogelijk, zoals bijvoorbeeld de kosten-analyse (Drummond et al., 1997). Hierbij worden uitsluitend de financiële kosten en de (financiële) effecten weergegeven. Dit type analyse maakt het mogelijk een

verhoudingsgetal tussen de kosten van een programma en de besparingen als gevolg van dit programma te berekenen.

Onderstaande tabel geeft aan welk type economische evaluatie door de geselecteerde studies is gebruikt. Voor de terminologie is gebruik gemaakt van tabel 2.1 van Drummond et al. (1997). Tevens geeft tabel 1 het publicatiejaar, het referentiejaar en het land waar de studie is uitgevoerd weer. Als laatste wordt in deze tabel aangegeven wat het gekozen perspectief van de studies was. Dit is van belang om te achterhalen welke kosten zijn meegenomen in de berekeningen.

Tabel 1: Type economische evaluatie, publicatie- en referentiejaar en gekozen perspectief van de evaluatie

Eerste auteur (publicatiejaar)	Type economische evaluatie	Referentiejaar	Land	Gekozen perspectief
Stray-Pedersen (1983)	Kostenanalyse	1983	Noorwegen	Maatschappelijk
Gruteke (1991)	KEA	1988	Nederland	Maatschappelijk
Bindels (1991)	Kostenanalyse	1988	Nederland	Maatschappelijk
Gruteke (1995)	KEA #	1992	Nederland	Maatschappelijk
Bont (1999)	Kostenanalyse	1995	Nederland	Maatschappelijk

Hoewel de auteurs de studie niet als zodanig benoemen is in principe alle informatie aanwezig om een kosten-effectiviteitsratio te berekenen.

Het onderzoek van Stray-Pedersen is uitgevoerd in Noorwegen. De epidemiologische data van Noorwegen komen overeen met de epidemiologische gegevens van Nederland. Indien dit niet het geval was zou het onderling vergelijken van de resultaten van de studies sterk worden bemoeilijkt. De overige vier studies zijn uitgevoerd in Nederland.

Het gekozen perspectief bepaalt welke kosten in de evaluatie worden meegenomen. Er kunnen velen perspectieven worden onderscheiden zoals het maatschappelijk perspectief, het perspectief van de verzekeraar, het perspectief van de zorgaanbieder en het perspectief van de patiënt, enz (Gold, 1996). De farmaco-economische richtlijnen (CVZ, 1999) nemen het maatschappelijk perspectief als uitgangspunt.

Het maatschappelijk perspectief houdt rekening met alle actoren in de samenleving. Dit betekent dat alle kosten (óók de kosten buiten de gezondheidszorg) in de evaluatie moeten worden meegenomen.

Hoewel alle vijf de studies in principe trachten een maatschappelijk perspectief te kiezen komt dit niet altijd even goed uit de verf. Zo nemen alle studies wel de indirecte kosten buiten de gezondheidszorg mee (speciaal onderwijs), maar de productiviteitsverliezen worden meestal buiten beschouwing gelaten. Paragraaf 3.1.3 besteedt meer aandacht aan de kostensoorten die in de evaluaties zijn meegenomen.

4.1.2 Doelpopulatie

Het voorkomen van syfilis verschilt sterk tussen de grote steden (Amsterdam en Rotterdam) en het platteland (de rest van Nederland). De specifieke populaties in de verschillende onderzoeken bepalen de resultaten van de verschillende kosten-effectiviteitsratio's sterk. Om deze reden is het van belang om de verschillende populaties zoals deze zijn onderzocht in de geselecteerde economische evaluaties goed in kaart te brengen.

Tabel 2 toont een overzicht van de verschillende doelpopulaties.

Tabel 2: Overzicht van de verschillende doelpopulaties

Eerste auteur	Doelpopulatie zwangeren	Opmerkingen
Stray-Pedersen	Noorwegen	• Op basis van uitslagen van 50.000 sera.
Gruteke (1991)	Nederland (onderscheid grote steden en rest van Nederland)	• Schatting syfilisincidentie onder zwangeren op basis van aangiftecijfers van de Geneeskundige Hoofdinspectie in Nederland in 1988.
Bindels	Amsterdam	• Op basis van uitslagen van sera syfilis screening gedurende 1985-1989.
Gruteke (1995)	Nederland (onderscheid grote steden en rest van Nederland)	• Op basis van gerapporteerde uitslagen van de syfilis screening voor de Streek-laboratoria gedurende 1991-1992.
Bont	Amsterdam	• Schatting op basis van ingezonden sera syfilis screening gedurende 1991-1995.

Alleen in de twee studies van Gruteke zijn als populatie zwangeren uit geheel Nederland meegenomen. In de resultaten van deze twee studie worden dan ook naast de baten-kostenratio's van de grote steden (Amsterdam en Rotterdam) ook de baten-kostenratio's voor de rest van Nederland weergegeven.

Stray-Pedersen onderzocht alle zwangeren uit 1988 uit geheel Noorwegen, zonder onderverdeling van mate van stedelijkheid. Bindels en Bont hadden alleen de zwangeren in Amsterdam als doelpopulatie.

4.1.3 Kostensoorten

In economische evaluatie kunnen verschillende kosten worden onderscheiden; directe kosten, indirecte kosten en intangibles (Drummond et al., 1997).

Onder directe kosten worden verstaan de kosten van (in dit geval) de screening, diagnostiek, behandeling en verzorging van een bepaalde aandoening of ziekte. Naast directe kosten ontstaan door ziekte ook indirecte kosten. Indirecte kosten zijn kosten die voortkomen uit vermindering van productie als gevolg van een bepaalde aandoening of ziekte.

Intangibles zijn kosten in termen van pijn, verminderde kwaliteit van leven en dergelijke. Deze kosten zijn moeilijk meetbaar, maar zijn voor de kosten die een ziekte met zich meebrengt wel van belang.

Tabel 3 geeft per studie weer welke kosten zijn meegenomen in de berekeningen.

Tabel 3: Overzicht van de verschillende kostensoorten die zijn meegenomen in de geselecteerde studies

Eerste auteur	Directe kosten	Productiviteits- verliezen	Intangibles
Stray-Pedersen	Ja	Ja	Nee
Gruteke (1991)	Ja	Nee	Nee
Bindels	Ja	Nee	Nee
Gruteke (1995)	Ja	Nee	Nee
Bont	Ja	Nee	Nee

Alle studies nemen uiteraard de directe kosten mee in de berekeningen. Toch zitten in de berekeningen van de directe kosten verschillen. Bont veronderstelt bijvoorbeeld dat de directe kosten alleen uit kosten van de screeningstesten bestaan. De ziekenhuis-kosten van de te vroeg geboren en van de kinderen met congenitale syfilis berekent de studie van Bont niet. De studie van Gruteke berekent deze ziekenhuiskosten bijvoorbeeld wel.

Ook in het berekenen van de indirecte kosten zitten verschillen. Zo zijn de productiviteitsverliezen alleen in de studie van Stray-Pedersen meegenomen. Alle studies nemen wel weer de kosten van speciaal onderwijs mee in de berekeningen. Geen van de studies neemt de intangibles-kosten mee in de kostenberekeningen.

4.1.4 *Discontovoet*

Bij een economische evaluatie kunnen de kosten en de effecten verspreid optreden in de tijd. Bij de screening van zwangeren op syfilis is dit het geval. Er moet eerst geïnvesteerd worden in de screening voordat de effecten (= het aantal vóórkomen gevallen van congenitale syfilis) kunnen worden gerealiseerd. Economen zijn het erover eens dat met deze tijdsvoorkeur rekening moet worden gehouden, dit noemt men discontering. De hoogte van deze discontovoet is tijdsafhankelijk en varieert per land. Internationaal worden verschillende percentages als basis voor discontering gehanteerd. Op dit moment is het geldende disconteringspercentage in Nederland 4% (CVZ, 1999).

Over het disconteren van effecten bestaat wel een controverse. Recente Nederlandse richtlijnen geven aan dat toekomstige uitkomsten en effecten met hetzelfde percentage moeten worden gediscoteerd (CVZ, 1999).

Tabel 4: Gebruikte discontovoet voor de kosten en effecten

Eerste auteur	Disconteren kosten	Disconteren effecten	Discontovoet
Stray-Pedersen	Ja	N.v.t.#	7%
Gruteke (1991)	Ja	Ja	5%
Bindels	Ja	N.v.t.#	5%
Gruteke (1995)	Ja	Nee	5%
Bont	Ja	N.v.t.#	5%

Omdat geen effecten zijn opgenomen in deze analyse(s)

Tabel 4 toont de verschillende discontopercentages van de vijf geselecteerde studies. Het gebruik van andere discontopercentages heeft uiteraard invloed op de uitkomsten van de verschillende studies.

Het disconteren van de kosten is in alle studies gebeurd. De discontovoet bij alle Nederlandse studies was 5%. Het discontopercentage in de Noorse studie was 7%.

De studie van Gruteke (1991) geeft een niet-gedisconteerde en een gediscoteerde variant. Het aantal gewonnen levensjaren worden gediscoteerd met 5%. Het rapport van Gruteke (1995) geeft alleen een niet gediscoteerde variant aan.

4.1.5 Sensitiviteitsanalyse

Een sensitiviteitsanalyse onderzoekt de invloed van de gemaakte veronderstellingen en de gekozen parameterwaarden op de resultaten én maakt inzichtelijk welke veronderstelling en/of parameterwaarden het meest van invloed zijn op de resultaten. Tabel 5 geeft een overzicht van de sensitiviteitsanalyses in de geselecteerde studies.

Tabel 5: Overzicht sensitiviteitsanalyses van de geselecteerde studies

Eerste auteur	Sensitiviteits-analyse	Gevarieerde parameters	Meeste invloedrijke parameter
Stray-Pedersen	Ja	<ul style="list-style-type: none"> • Discontovoet • Incidentie syfilis • Transmissiekans • Sensitiviteit en specificiteit screeningstest 	• Wordt niet beschreven
Gruteke (1991)	Ja	• Discontovoet	N.v.t
Bindels	Nee	N.v.t.	N.v.t
Gruteke (1995)	Nee	N.v.t.	N.v.t
Bont	Nee	N.v.t.	N.v.t

Alleen de studie van Stray-Pedersen beschrijft een summiere sensitiviteitsanalyse. De overige studies beschrijven eigenlijk in zijn geheel geen sensitiviteitsanalyse. Gruteke

(1991) varieert alleen met de discontovoet. Alleen het variëren van de discontovoet is te weinig om dit als een sensitiviteitsanalyse te beschouwen.

Stray-Pedersen heeft in Noorwegen een model ontwikkeld voor het verrichten van een economische evaluatie van screening op syfilis bij zwangeren. Alle andere geselecteerde studies baseren hun berekeningen op het model van Stray-Pedersen. Het gebruikte ziektemodel van Stray-Pedersen wordt echter op geen enkele wijze gevalideerd, noch door Stray-Pedersen zelf, noch in de vier Nederlandse studies. Toch gebruiken alle vijf de geselecteerde studies het model van Stray-Pedersen. De resultaten van alle studies dienen hierdoor als onzeker te worden beschouwd. Geen van de geselecteerde studies heeft een goede sensitiviteitsanalyse van het ziektemodel uitgevoerd. De gevoeligheid van de verschillende overgangskansen op de verschillende ratio's is niet bekend. Echter een beter onderbouwd model dan het model van Stray-Pedersen is niet voorhanden. Het verder valideren van het ziektemodel van Stray-Pedersen of het opstellen van een nieuw model dient daarom te worden overwogen. De invloed van de veronderstellingen en de gekozen parameterwaarden dienen te worden onderzocht.

Omdat het ziektemodel een cruciale plaats inneemt in de vijf studies, is besloten het model te reproduceren voor de Nederlandse situatie, teneinde zelf een sensitiviteitsanalyse van het model te kunnen maken. Bijlage IV beschrijft een sensitiviteitsanalyse van het model van Stray-Pedersen.

Uit de sensitiviteitsanalyse blijkt dat het percentage vroegtijdige sterfte het meest gevoelig is voor de resultaten van zowel de screening in de grote steden als voor de screening in de rest van Nederland. De screening van zwangeren op syfilis blijft bij het variëren van de overgangskansen in het ziektemodel ten alle tijden kosten-effectief, dat wil zeggen dat de baten de kosten vrijwel altijd de kosten overtreffen. Voor een uitgebreide beschrijving van de sensitiviteitsanalyse wordt verwezen naar bijlage IV.

4.2 Resultaten en conclusies literatuuronderzoek

De resultaten van de studies worden afhankelijk van het type economische evaluatie in een opbrengstmaat uitgedrukt. De kosten-analyses (Stray-Pedersen, 1983; Bindels, 1991; Bont, 1999) drukken de gevonden resultaten uit in een baten-kosten ratio. De kosten-effectiviteitsanalyses (Groteke, 1991; Groteke, 1995) geven de resultaten zowel in baten-kostenratio's als in kosten per gewonnen levensjaar.

De resultaten van de verschillende studies worden in tabel 6 weergegeven.

Tabel 6: *Overzicht van de verschillende ratio's van de geselecteerde studies*

Eerste auteur	Kosten-effectiviteitsratio's (kpgl #)	Baten-kostenratio's +	Opmerkingen
Stray-Pedersen	*	• 3,8 in geheel Noorwegen	• Kosten worden gediscoteerd met 7% • Zowel directe als indirecte kosten zijn meegenomen
Groteke (1991)	• f 48.800,- (gediscoteerd) voor geheel NL • f 9.800,- (niet-gediscoteerd) voor geheel NL	• 3,81 in Amsterdam en Rotterdam • 0,27 in rest van Nederland	• Gezondheidseffecten niet meegenomen • Over de periode 1988-1989 • Kosten en effecten gediscoteerd met 5%
Bindels	*	• 6,21 (in Amsterdam)	• Over de periode 1985-1989 • Gezondheidseffecten niet meegenomen • Geen indirecte kosten • Kosten gediscoteerd met 5%
Groteke (1995)	• f 910,- voor geheel Nederland • f 10.100,- voor de rest van NL.	• 2,2 in geheel Nederland • 6,1 in Amsterdam • 3,8 in Rotterdam • 1,4 in rest van Nederland	• Over de tweede helft van 1991 en 1992 • Kosten gediscoteerd met 5%

Bont	*	• 15 in Amsterdam	• Over de periode 1991-1995
			• Kosten gediscnteerd met 5%
			• Gezondheidseffecten niet meegenomen
			• Geen indirecte kosten
# kpgl= kosten per gewonnen levensjaar	* = niet gedefinieerd	+ = ratio > 1 : de financiële baten overtreffen de kosten	
		ratio < 1 : de financiële kosten overtreffen de baten	

Ondanks de verschillende gebruikte methodieken voor het berekenen van de ratio's, zoals beschreven in de voorgaande paragrafen van hoofdstuk 3 toont tabel 6, een eenduidig beeld, namelijk dat de screening van zwangeren op syfilis ter preventie van congenitale syfilis gunstige ratio's oplevert, dat wil zeggen dat de financiële baten groter zijn dan de kosten.

De studie van Stray-Pedersen beschrijft een baten-kostenratio van 3,8. De studie van Gruteke (1991) beschrijft dat in de grote steden de screening een kostenbesparende interventie is. In de rest van Nederland is dit in deze studie niet het geval. De baten-kostenratio komt dan uit op 0,27. De kosten per gewonnen levensjaar bedragen f 9.800,- (niet-gedisconteerd) en indien de effecten gediscoteerd worden f 48.800,-.

Ook de studie van Bindels beschrijft een gunstige baten-kostenratio van 6,21 voor de screening van zwangeren in Amsterdam.

De tweede studie van Gruteke et al. (1995) geeft een baten-kostenratio van 2,2 voor heel Nederland. De kosten per gewonnen levensjaar bedragen voor geheel Nederland f 3.600,- (gediscoteerd). De baten-kostenratio's bedragen voor Amsterdam 6,1 en voor Rotterdam 3,8. De baten-kostenratio's voor de rest van Nederland is 1,4.

Bont beschrijft in zijn studie een zeer gunstige kostenbaten-ratio van 15 voor screening van zwangeren in Amsterdam. Bij nadere bestudering van de studie lijkt er sprake te zijn van een verkeerde interpretatie van het model van Stray-Pedersen. Wanneer de baten-kostenratio wordt herberekend blijkt deze uit te komen op 6.

De screening van zwangeren op syfilis is in alle studies in de grote steden kosteneffectief. Over de screening van zwangeren in de rest van Nederland zijn de resultaten tegenstrijdig; in de studie van Gruteke (1991) overstijgen de kosten van de screening ruim drie maal de opbrengsten van de screening, terwijl de update van deze studie uit 1995 een positieve verhouding van de financiële baten en de kosten van de screening op het platteland beschrijft. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat in de eerste studie van Gruteke de aanname werd gedaan dat syfilis 15 keer minder vaak voorkomt op het platteland dan in de grote steden. In de update werd de incidentie in de rest van Nederland gebaseerd op daadwerkelijke uitslagen van sera uit de screening van zwangere in 1991 en 1992. Tussen de eerder geschatte incidentie en de op uitslagen gebaseerde incidentie bestaat een groot verschil. Syfilis blijkt in de grote steden ongeveer 5 keer meer voor te komen dan in de rest van Nederland. De baten-kosten ratio van 0,27 die Gruteke in 1991 beschreef voor de rest van Nederland blijkt dan sterk beïnvloedt te zijn door de ongunstige aanname over het voorkomen van syfilis in de rest van Nederland.

Bij het interpreteren van deze resultaten moet één grote kanttekening worden gemaakt namelijk dat het gebruikte model een onzekere factor is, omdat geen van de vijf studies het ziektemodel valideert. Bij de sensitiviteitsanalyse in bijlage IV blijkt dat het variëren van de parameterwaarden aanzienlijke wijzigingen geven ten op zichten van de basisraming. Echter bij elke sensitiviteitsanalyse in bijlage IV blijft de screening van zwangeren op syfilis kosten-effectief.

5 Algemene conclusies en discussie

Er zijn relatief erg weinig economische evaluaties uitgevoerd die betrekking hebben op de screening van zwangeren op syfilis. De reden waarom er zo weinig aandacht is voor dit onderwerp is waarschijnlijk tweeledig. Ten eerste is het gezondheidsprobleem voor de Nederlandse maatschappij, ondanks de ernstige gevolgen van syfilis, relatief klein, gezien de zeer lage prevalentie van de aandoening. Ten tweede komt uit het weinige onderzoek dat verricht werd een positief beeld ten aanzien van de kosten-effectiviteit naar voren. Om bovenstaande redenen is er weinig aandacht voor het verrichten van economische evaluaties naar de screening van zwangeren op syfilis.

De gevonden economische evaluaties geven een consistent beeld te zien, namelijk dat de screening van zwangeren op syfilis kosteneffectief is. Naast de screening in de grote steden blijkt ook de screening op syfilis bij zwangeren op het platteland ter preventie van congenitale syfilis kosteneffectief.

De grootste onzekerheid bij het interpreteren van de resultaten van de geselecteerde studies is dat alle studies hetzelfde model hanteren en geen van alle een goede sensitiviteitsanalyse van dit model beschrijven. Zoals al eerder gezegd dienen de verschillende overgangskansen in het model van Stray-Pedersen te worden onderzocht op hun gevoeligheid voor de uitkomsten van het model. Er is overigens in de literatuur geen aanwijzing te vinden dat de gekozen overgangskansen in het model niet correct zouden zijn. Bij de uitgevoerde sensitiviteitsanalyse in bijlage IV blijken de overgangskansen van het Stray-Pedersen wel gevoelig voor de resultaten. In elke sensitiviteitsanalyse blijft de screening van zwangeren op syfilis echter kosteneffectief.

In de vijf geselecteerde economische evaluaties is een positief neveneffect van de screening van zwangeren niet meegenomen in de verschillende berekeningen, namelijk de vóórkomen kosten van de lange termijn gevolgen van de geïnfecteerde moeder. Door de moeder een adequate behandeling te geven worden de lange termijn gevolgen van syfilis vóórkomen. Deze niet-berekende kosten hebben een gunstig effect op de resultaten. De kosten-effectiviteit is waarschijnlijk nog gunstiger dan beschreven in de vijf studies.

Recent is een toename van de incidentie van syfilis (in Amsterdam) beschreven door (Fennema et al., 2000). Wanneer de incidentie van syfilis onder zwangeren toeneemt zal ook de kosten-effectiviteit van interventies ter voorkoming van (congenitale) syfilis gunstiger worden.

Tijdens dit literatuuronderzoek zijn geen aanwijzingen gevonden dat de conclusies van de geselecteerde studies veranderd zouden zijn als gevolg van recente ontwikkelingen op het gebied van bijvoorbeeld de kosten van de screeningstesten, de incidentie van syfilis bij zwangeren, enz. Op basis van dit literatuuronderzoek kan geconcludeerd worden dat de screening van zwangeren op syfilis ter preventie van congenitale syfilis zinvol is.

Literatuur

- Bindels PJE, Postma MJ, Peebooms PGH, Coutinho RA, van den Hoek JAR. Het nuttig effect van het serologisch screeningsprogramma voor lues bij zwangere vrouwen in Amsterdam in de periode 1985-1989. Ned Tijdschr Geeskund 1991; 135: 1319-22.
- Clark EG, Danbolt N. The Oslo study of the naturek course of untreated syphilis: an epidemiological investigation based on a re-study of the Boeck-Bruuskggaard material. Med Clin North Am 1964; 48: 613-623
- CVZ (College voor Zorgverzekeringen). Richtlijnen voor farmaco-economische onderzoek. Amstelveen: College voor Zorgverzekeringen, 1999.
- Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes, Second edition. Oxford: Oxford University Press, 1997.
- Fennema JSA, Cairo I, Coutinho RA. Sterke toename van gonorroe en syfilis onder bezoekers van de Amsterdamse SOA polikliniek. Ned Tijdschr Geneeskund 2000; 144: 602-3.
- Fiumara NJ, Fleming WL, Downing JG, Good FL. The incidence of prenatal syphilis at the Boston City Hospital. Eng J Med 1952; 247: 48-52.
- Gold MR, Siegel, Russell LB, et al. Cost-effectiveness in Health and Medicine. Eerste druk. New York: Oxford University Press; 1996.
- Gruteke P, Postma MJ, Jager JC, Loeber JG, Van de Laar MJW, Conyn-van Spaendonck MAE. Preventie van congenitale syfilis; een inventariserend onderzoek naar de vraag of de screening van syfilis moet worden voortgezet. RIVM-rapport 1990030001. Bilthoven, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 1991.

- Gruteke P, Postma MJ, Grosheide PM, Jager JC, Conyn-van Spaendonck MAE, Loeber JG. Preventie van Congenitale syfilis; economische evaluatie met cijfers van de Streeklaboratoria voor de volksgezondheid. RIVM-rapport 199003042. Bilthoven: Rijksinstituut voor de Volksgezondheid en Milieu, 1995.
- Harter CA, Benisrsche K. Fetal syphilis in the first trimester. Am J Obstet Gynecol 1976; 124: 705-11.
- Heringa MP. Computer ondersteunde screening in de prenatale zorg. Proefschrift, Rijksuniversiteit Groningen, Groningen 1998.
- Inspectie voor de Gezondheidszorg. Infectieziektewet. IGZ Bulletin. Den Haag, 1999.
- Laar MJW van de et al., Seksueel Overdraagbare Aandoeningen in Nederland. RIVM-rapport 441500 001. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 1993.
- Laar MJW van den, Ossewaarde JM (red.). Seksueel Overdraagbare Aandoeningen in Nederland; update tot en met 1996. RIVM-rapport 441500 006. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 1997.
- Musher DM. Biology of *Treponema Pallidum*. In: Sexually Transmitted Diseases. Eds. Holmes KK, Mårdh PA, Sparling PF Wiesner. McGraw Hill, 1990; pp 205-212.
- Schellekens JFP, Schouls LM, Van de Laar MJW. Syfilis. In: Van de Laar MJW (red.). Seksueel overdraagbare aandoeningen in Nederland, hoofdstuk 3. Rapportnummer 441500001. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 1993.
- Stray-Pedersen B. Economic evaluation of maternal screening to prevent congenital syphilis. Sex Transm Dis 1983; 10: 167-72.

- Voorst Vader PC van, Burger CW, Van der Meijden WI, Bleker OP, Cairo I, Merkus JMWM, Thio HB, Mourits MJE, van Doornum GJJ, Ossewaarde JM, redactie. SOA Diagnostiek & Therapie Richtlijnen 1997. 2e (herziene) druk. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, 1997.
- Wolters EC. Treatment of Neurosyphilis. Clin Neuropharmacol 1987; 10:143-154.
- Wijgergangs LM, Rijlaarsdam J, Laar MJW van de. De aangifte van gonorroe en syfilis in de periode 1976-1998. Infectieziektenbulletin 1999; 10(6): 123-4.

Bijlage I Verzendlijst

1	Directeur-Generaal van de Volksgezondheid, drs. N.C. Oudendijk (wnd.)
2	Directeur Gezondheidsbeleid, drs.A.A.W. Kalis, arts
3	Hoofdinspecteur voor de Gezondheidszorg (plaatsvervanger), prof. dr. Kingma
4	Inspecteur Infectieziekten van de Inspectie Gezondheidszorg, J.K. van Wijngaarden, arts
5	Voorzitter van de Gezondheidsraad, prof. dr. J.A. Knottnerus
6	Ministerie van VWS, drs. M. Esveld
7	Ministerie van VWS, drs. G. van 't Bosch
8	Ministerie van VWS, drs. R. Schaafsma
9	Ministerie van VWS, drs. W. Reimerink
10	Landelijke Vereniging van GGD's
11	Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding, drs. J.E. van Steenberg
12-13	Stichting soa-bestrijding, T. Coenen
14	Bestuur Nederlandse Vereniging voor Studie van soa
15-50	Leden soa-commissie CBO
51	Instituut voor Medische Technology Assessment, Erasmus Universiteit Rotterdam, prof. dr. F.F.H. Rutten
52	Instituut voor Medische Technology Assessment, Erasmus Universiteit Rotterdam, dr. M.P.M.H. Rutten-van Mölken
53	Instituut voor Medische Technology Assessment, Erasmus Universiteit Rotterdam, dr. E. Grijseels
54	Instituut voor Medische Technology Assessment, Erasmus Universiteit Rotterdam, dr. L. Hakkaart-van Roijen
55	Instituut voor Medische Technology Assessment, Erasmus Universiteit Rotterdam, drs. P. Verboom
56	Erasmus universiteit, Erasmus Universtiteit
57	European monitoring centre on drugs and drug addiction (EMCDDA) te Lissabon, drs. L. Wiessing
58	Stichting Sanquin, prof. dr. E.J. Ruitenberg
59	Academisch Ziekenhuis Rotterdam, dr. W.I. van der Meijden
60	GG & GD Amsterdam, prof. dr. R.A. Coutinho
61	GG & GD Amsterdam, dr. J.A.R. van den Hoek
62	Academisch Medisch Centrum Amsterdam, prof. dr. O.P. Bleker
63	Depot Nederlandse Publikaties en Nederlandse Bibliografie
64	Directie RIVM
65	Directeur Sector Volksgezondheid RIVM, prof. dr. D. Kromhout
66	Hoofd Centrum voor ZorgOnderzoek, prof. dr. G.A.M. van den Bos
67	Hoofd Centrum voor Volksgezondheid Toekomstverkenningen, dr. D. Ruwaard
68	Hoofd Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie, drs. J. Kool
69	Hoofd Centrum voor Chronische Ziekten Epidemiologie, prof. dr. J. Seidell
70	Hoofd Laboratorium voor Infectieziekten Screening, dr. J.G. Loeber
71	Hoofd Laboratorium voor Infectieziekten Onderzoek, dr. T.G. Kimman
72	Hoofd Laboratorium voor Microbiologische Gezondheidsbescherming, dr. A.H. Henken
73	dr. M. van den Hoop, SBD
74	dr. M.J.W. van de Laar, CIE
75	dr. M.A.E. Conyn-van Spaendonck, CIE
76	dr. J.F.P. Schellekens, LIS

77	dr. L.M. Schouls, LIO
78	medewerkers CZO
79-82	auteurs
83	SBD/Voorlichting & Public Relations
84	Bureau Rapportenregistratie
85	Bibliotheek RIVM
86-95	Bureau Rapportenbeheer
96-110	Reserve-exemplaren

Bijlage II

Samenvatting van de geselecteerde studies en richtlijnen

Hieronder zullen de vijf geselecteerde economische evaluaties kort worden besproken.

- *Stray-Pedersen B. Economic evaluation of maternal screening to prevent congenital syphilis. Sex Transm Dis 1983; 10: 167-72.*

In deze kostenanalyse, uitgevoerd in Noorwegen in het begin van de jaren tachtig, wordt een economisch evaluatie model geïntroduceerd. Het ziektemodel beschrijft de gevolgen voor de kinderen van de met syfilis geïnfekteerde zwangeren (dus indien een zwangere reeds is besmet). De transmissiekans van een geïnfekteerde zwangere om de infectie over te dragen aan de foetus werd in dit ziektemodel op 60% geschat. Het ziektemodel ging van de volgende veronderstellingen uit: van de geïnfekteerde pasgeborenen is 20% gezond, is 20% te vroeg geboren maar gezond, heeft 40% congenitale syfilis en overlijdt 20% . Verder werd verondersteld dat van de kinderen met congenitale syfilis (= 40% van de geïnfekteerde pasgeborenen) de helft speciaal onderwijs nodig heeft en de andere helft langdurig intramurale zorg voor verstandelijk gehandicapten nodig heeft.

Dit onderzoek was gebaseerd op 50.000 screeningen van zwangeren op syfilis. De baten-kostenratio van de screening in dit onderzoek was 3,8.

- *Gruteke P, Postma MJ, Jager JC, Loeber JG, Van de Laar MJW, Conyn-van Spaendonck MAE. Preventie van congenitale syfilis; een inventariserend onderzoek naar de vraag of de screening van syfilis moet worden voortgezet. RIVM-rapport 1990030001. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 1991.*

Deze kosten-effectiviteitsanalyse geeft allereerst een korte beschrijving van klinische, laboratorium-technische en epidemiologische aspecten van syfilis en congenitale syfilis. Het rapport maakt gebruik van het model van congenitale syfilis van Stray-Pedersen (Stray-Pedersen, 1983). Aan de hand van cijfers van de GG&GD van Amsterdam wordt een voorlopige schatting gemaakt van de kosten en de baten van het screeningsprogramma ter preventie van congenitale syfilis. De kosten per gewonnen levensjaar wordt op basis van deze berekeningen in 1988 geschat op f 48.800,- . Hierbij zijn zowel de kosten als de effecten gediscoteerd met 5%. Afschaffing van het screeningsprogramma wordt in het rapport als niet wenselijk beschouwd, aangezien geen alternatief van het screeningsprogramma is

opgesteld. Aanbevolen wordt om de resultaten van screening van zwangeren landelijk vast te leggen om een betere kosten-effectiviteitsanalyse in de toekomst mogelijk te maken. Op deze manier is men beter in staat om de syfilisincidentie onder zwangeren te bepalen.

- *Bindels PJE, Postma MJ, Peerbooms, PGH Coutinho RA, Van den Hoek JAR. Het nuttig effect van screening voor lues bij zwangere vrouwen in Amsterdam in de periode 1985-1989. Ned Tijdschr Geeskund 1991; 135: 1319-22.*

Deze kostenanalyse bespreekt het serologisch screeningsprogramma aan de hand van gegevens van de Amsterdamse GG&GD. Het totaal aantal sera dat werd gescreend op syfilis in dit onderzoek was 37.520 in de periode van 1985-1989. Bij 55 (0,15%) van deze vrouwen waren de screeningstesten positief voor syfilis. Het screeningsprogramma vóórkam naar schatting twee gevallen van congenitale syfilis. Deze kostenanalyse maakte ook gebruik van het model van Stray-Pedersen. Dit model werd enigszins aangepast: de kans dat een geïnfecteerde zwangere de infectie overdraagt aan de foetus wordt afhankelijk van het ziektestadium waarin de moeder zich bevindt. De resultaten van het onderzoek werden uitgedrukt in baten en kosten van het screeningsprogramma. Deze baten-kostenratio bedroeg voor de regio Amsterdam 6,2.

- *Gruteke P, Postma MJ, Grosheide PM, Jager JC, Conyn-van Spaendonck MAE, Loeber JG. Preventie van congenitale syfilis; economische evaluatie met cijfers van de Streeklaboratoria voor de volksgezondheid. RIVM-rapport 199003042. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 1995.*

Dit rapport is een update van het hierboven beschreven rapport uit 1991 (Gruteke, 1991). Dit rapport gebruikt de aantallen en de resultaten van de serologische screeningstesten op syfilis van zwangeren in 1991 en 1992 uit de verschillende streeklaboratoria. Ook maakt dit rapport gebruik van het model van Stray-Pedersen. In totaal zijn in deze studie 242.365 sera gescreend op syfilis. Het aantal positieve uitslagen was 28. Het aantal door de screening achterhaalde vrouwen met een uitslag behorende bij een actieve syfilis wordt geschat op 9 à 10 vrouwen.

De kosten per gewonnen levensjaar bedragen in deze berekeningen f 910,- op landelijk niveau en f 10.100,- buiten de grote steden (Rotterdam en Amsterdam). Het screeningsprogramma in Amsterdam en Rotterdam is kostenbesparend.

- Bont J, Cairo I, Van Doornum GJJ, Coutinho RA, Bleeker OP. Het nuttig effect van serologische screening op syfilis in de zwangerschap in de regio Amsterdam, 1991-1995. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1999; 143(46): 2312-15.

Dit onderzoek geeft een kosten-batenanalyse van het screeningsprogramma van zwangeren met behulp van sera van zwangeren uit de periode van 1991-1995 in de regio Amsterdam. Het aantal ingezonden bloedmonsters was 54.344. Het aantal door de screening achterhaalde zwangeren met een positieve uitslag was 24. Het aantal vóórkomen gevallen van congenitale syfilis werd geschat op 5,4. De kostenanalyse werd uitgevoerd met behulp van dezelfde methode die Bindels et al. (Bindels et al., 1991) toepasten in de analyse over de periode 1985-1989. Bij de kostenanalyse is dus eigenlijk gebruik gemaakt van een aangepaste versie van het Stray-Pedersen model. In het onderzoek worden de kosten en baten niet uitgedrukt in kosten per gewonnen levensjaar. Er is wel voldoende informatie om de kosten per gewonnen levensjaar te herberekenen. De wel benoemde baten-kostenratio bedraagt 15.

Bijlage III

De niet-geselecteerde studies (in alfabetische volgorde)

- 1) Aral SO. The social context of syphilis persistence in the southeastern United States. *Sex Transm Dis* 1996; 23: 9-15.
- 2) Banger M, Olbrich HM, Fuchs S, Gastpar M. Cost effectiveness of syphilis screening in a clinic for general psychiatry. *Nervenarzt* 1995; 66: 49-53.
- 3) Bateman DA, Phibbs CS, Joyce T, Heagarty MC. The hospital cost of congenital syphilis. *J Pediatr* 1997; 130: 752-8.
- 4) Cancre N, Bois F, Gresenguet G, Fretz C, Fournel JJ, Belec L. Screening blood donations for hepatitis C in Central Africa: analysis of a risk and cost based decision tree. *Med Decis Making* 1999; 19: 296-306.
- 5) Chesson HW, Pinkerton SD, Irwin KL, Rein D, Kassler WJ. New HIV cases attributable to syphilis in the USA: estimates from a simplified transmission model. *AIDS* 1999; 13: 1387-96.
- 6) Chisholm CA, Katz VL, McDonald TL, Bowes WA Jr. Penicillin desensitization in the treatment of syphilis during pregnancy. *Am J Perinatol* 1997; 14: 553-4.
- 7) Coles FB, Muse AG, Hipp SS. Impact of a mandatory syphilis delivery test on reported cases of congenital syphilis Upstate New York. *J Public Health Manag Pract* 1998; 4: 50-6.
- 8) Engelgau MM, Woernle CH, Rolfs RT, Greenspan JR, O'Cain M, Gorsky RD. Control of epidemic early syphilis: the results of an intervention campaign using social networks. *Sex Transm Dis* 1995; 22: 203-9.
- 9) Finelli L, Crayne EM, Spitalny, KC. Treatment of infants with reactive syphilis serology, New Jersey: 1992 to 1996. *Pediatrics* 1998; 102: e27.
- 10) Holmes KK, Puziss M. Recommendations of the study group for research and training in sexually transmitted diseases [news] *J Infect Dis* 1980; 142: 639-42.
- 11) Jenniskens F, Obwaka E, Kirisuah S, Moses S, Yusufali FM, Achola JO, Fransen L, Laga M, Temmerman M. Syphilis control in pregnancy: decentralization of screening facilities to primary care level, a demonstration project in Nairobi, Kenya. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 48: S121-8.
- 12) Khalemin IA, Kaganovich EL, Bannikov EA, Evsina PI. Determination of the economic costs of syphilis treatment. *Vestn Dermatol Venerol* 1981; 5: 31-2.

- 13) Krivoruchko ZA, Rafaliuk NI, Shuster LA. Disputable and unsolved aspects of mass screening. *Sov Zdravookhr* 1991; 8: 48-51.
- 14) Lissovoy G de, Zenilman J, Nelson KE, Ahmed F, Celentano DD. The cost of a preventable disease: estimated U.S. national medical expenditures for congenital syphilis, 1990. *Public Health Rep* 1995; 110: 403-9.
- 15) Luger A. Differential evaluation of serologic syphilis reactions in the United States and Europe. *Hautarzt* 1996; 47: 643.
- 16) Macready N. Trial of Denver nurses points up system flaws. *OR Manager* 1999; 15: 32-3.
- 17) McNeeley SG, Hendrix SL, Mazzoni MM, Kmak DC, Ransom SB. Medically sound, cost-effective treatment for pelvic inflammatory disease and tubo-ovarian abscess. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*.
- 18) Anon. Evaluation of congenital syphilis surveillance system New Jersey, 1993. *Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44: 225-7.
- 19) Oxman AD, Scott EA, Sellors JW, Clarke JH, Millson ME, Rasooly I, Frank JW, Naus M, Goldblatt E. Partner notification for sexually transmitted diseases: an overview of the evidence. *Can J Public Health* 1994; 85: S41-S47.
- 20) Peterman TA, Toomey KE, Dicker LW, Zaidi AA, Wroten JE, Carolina J. Partner notification for syphilis: a randomized, controlled trial of three approaches. *Sex Transm Dis* 1997; 24: 511-518.
- 21) Schmunis GA, Zicker F, Pinheiro F, Brandling-Bennett D. Risk for transfusion-transmitted infectious diseases in Central and South America. *Emerg Inf Dis* 1998; 4: 5-11.
- 22) Stoll BJ, Glover S, Freed G, Nahmias AJ. Cost of congenital syphilis. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 621-2.
- 23) Walker GJA. Antibiotics for syphilis diagnosed during pregnancy (protocol). Antibiotics for syphilis diagnosed during pregnancy (Protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software.
- 24) Welch J. Antenatal screening for syphilis. Still important in preventing disease *Br Med J* 1998; 317: 1605-6.

De gevonden richtlijnen zijn:

- 1) [Screening for syphilis](#). United States Preventive Services Task Force, 1996.
- 2) [Counseling to prevent HIV infection and other sexually transmitted diseases](#). United States Preventive Services Task Force, 1996.
- 3) [Infectious disease testing for blood transfusions](#). Office of Medical Applications of Research, 1995.
- 4) [Prenatal care](#). Kaiser Permanente Health Plan, Inc. Mid-Atlantic Permanente Medical Group, 1997.
- 5) [Circumcision policy statement](#). American Academy of Pediatrics. 1999.
- 6) [Summary of policy recommendations for periodic health examination](#). American Academy of Family Physicians, 1996 (revised 1997).
- 7) [Depression](#). American Medical Directors Association, 1996.
- 8) [Dementia identification and assessment: guidelines for primary care practitioners](#). University HealthSystem Consortium/Department of Veterans Affairs, 1997.
- 9) [Screening for hearing impairment](#). United States Preventive Services Task Force, 1996.
- 10) [Guidelines for adolescent preventive services \(GAPS\)](#). American Medical Association, 1997.
- 11) [Practice guidelines for psychiatric consultation in the general medical setting](#). Academy of Psychosomatic Medicine, 1998.
- 12) [Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia](#). American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 1994 (reviewed 1998).
- 13) [Transfusion alert: use of autologous blood](#). National Heart, Lung, and Blood Institute (U.S.), 1994 (reviewed 1998).
- 14) [Recognition and initial assessment of Alzheimer's disease and related dementias](#). Agency for Healthcare Research and Quality, 1996.
- 15) [Practice parameters for the forensic evaluation of children and adolescents who may have been physically or sexually abused](#). American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 1996.
- 16) [Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias of late life](#). American Psychiatric Association, 1996.

Bijlage IV

Sensitiviteitsanalyse van het model van Stray-Pedersen

Aangezien geen enkele van de geselecteerde studies een sensitiviteitsanalyse beschrijft van het model van Stray-Pedersen wordt in deze bijlage een sensitiviteitsanalyse van dit model beschreven.

Een sensitiviteitsanalyse heeft als doel het inzichtelijk maken van de invloed van een bepaalde parameter op de uiteindelijke uitkomsten. Deze sensitiviteitsanalyse van het model van Stray-Pedersen schenkt met name aandacht aan de verschillende overgangskansen van het ziektemodel.

Het Stray-Pedersen model beschrijft de volgende uitkomsten voor kinderen die tijdens de zwangerschap met syfilis zijn besmet:

- vroegtijdige sterfte (dat wil zeggen voor het einde van de zwangerschap)
- gezond (dat wil zeggen geen gevolgen ondervindt van de besmetting)
- te vroeg geboren wordt maar gezond is
- verstandelijk gehandicapt
- verstandelijk gehandicapt en te vroeg geboren

Het model van Stray-Pedersen beschrijft dat deze vijf uitkomsten even vaak voorkomen, dat wil zeggen dat elke uitkomst bij 20% van de kinderen die tijdens de zwangerschap besmet voorkomt. Hoewel er geen aanwijzingen zijn dat deze veronderstelling onjuist is, hebben wij de gevoeligheid van de aanname onderzocht.

Tabel IV.1 geeft een overzicht van de waarden van de overgangskansen die in de basisraming en in de sensitiviteitsanalyse zijn gekozen.

Tabel IV.1: De waarde van de verschillende overgangskansen

Parameter	Waarde in basisraming	Waarde in Sensitiviteitsanalyse
Vroegtijdige sterfte	0,2	0,1- 0,3
Gezond	0,2	0,1- 0,3
Te vroeg geboren maar gezond	0,2	0,1- 0,3
Verstandelijk gehandicapt	0,2	0,1- 0,3
Verstandelijk gehandicapt en te vroeg geboren	0,2	0,1- 0,3

Voor de sensitiviteitsanalyse hebben we ons waar mogelijk gebaseerd op het model van Bont (Bont et al., 1999). Dit model werd op een aantal punten (discontovoet, de kosten van de screeningstesten en het berekenen van de kosten van neonatale ziekenhuiszorg, het disconteren van effecten) aan de actualiteit aangepast.

Verder veronderstelt ons bewerkte model dat de verhouding in incidentie tussen de grote steden en de rest van Nederland ten opzichte van de gevonden verhouding in Gruteke (Gruteke et al., 1995) en de gevonden verhouding in de aangiftecijfers van de Inspectie van de Gezondheidszorg (IGZ) van 1998 onveranderd is.

In de basisraming zijn de waarden van de overgangskansen van het ziektemodel van Stray-Pedersen niet veranderd. Onderstaande tabel geeft de parameterwaarden in de basisraming van het bewerkte model weer.

Tabel IV.2: Overzicht van de verschillende parameterwaarden

Parameter	Waarde
Percentage vroegtijdige sterfte	0,2
Percentage gezond	0,2
Percentage te vroeg geboren maar gezond	0,2
Percentage verstandelijk gehandicapt	0,2
Percentage verstandelijk gehandicapt en te vroeg geboren	0,2
Additionele kosten speciaal onderwijs (per jaar)	f 26.918,-
Kosten intramurale verzorging van verstandelijk gehandicapten (per jaar)	f 96.400,-
Neonatale ziekenhuiskosten (per geïnfecteerd kind)	f 14.468,-
Kosten TPHA	f 8,03
Kosten VDRL test en FTA-abs test	f 33,55
Kosten controle kinderen (per kind)	f 964,-
Discontovoet (kosten en effecten)	4%

Wanneer met deze parameterwaarden de kosten per gewonnen levensjaar (gedisconteerd) worden berekend blijken deze in de grote steden -/- (minus) f 20.065,- en voor de rest van Nederland - f 3.965,- te bedragen.

- *Het percentage vroegtijdige sterfte*

De sensitiviteitsanalyse laat zien dat de resultaten erg gevoelig zijn voor deze overgangskans. Bij het variëren in het percentage vroegtijdige sterfte van 0,2 naar 0,1 worden de kosten per gewonnen levensjaar - f 37.994,- in de grote steden en -f 11.583,- in de rest van Nederland. Indien de parameter wordt gevarieerd naar 0,3 worden de kosten per gewonnen levensjaar respectievelijk - f 12.206,- en f 629,- bij de screening in de grote steden in de rest van Nederland. Ondanks de grote gevoeligheid van deze overgangskans blijven de kosten-effectiviteitsratio's zodanig dat de screening van zwangeren op syfilis kosteneffectief blijft.

- *Het percentage te vroeg geboren maar gezond*

Deze overgangskans heeft ook een grote invloed op de resultaten. Indien deze overgangskans wordt veranderd in 0,1 resulteert dit in - f 20.499,- per gewonnen levensjaren in de grote

steden en - f 6.190,- per gewonnen levensjaar in de rest van Nederland. Als het percentage te vroeg geboren 0,3 bedraagt, resulteert dit in de grote steden en de rest van Nederland in respectievelijk - f 19.508,- en f 1.110,- per gewonnen levensjaar. Ook bij deze sensitiviteitsanalyse blijft de screening kosteneffectief.

- *Het percentage verstandelijk gehandicapt en te vroeg geboren*

In deze sensitiviteitsanalyse is de parameterwaarde van het percentage verstandelijk gehandicapt en te vroeg geboren gevarieerd. Hieruit blijkt dat deze overgangskans een nagenoeg gelijkwaardige invloed heeft op de kosten-effectiviteitsratio's als het percentage verstandelijk gehandicapt. De kosten per gewonnen levensjaar bedragen in de grote steden en de rest van Nederland respectievelijk - f 14.414,- en f 627,- bij een overgangskans van 0,1 en respectievelijk - f 26.570,- en - f 9.256,- bij een overgangskans van 0,3. Voor de exacte procentuele afwijkingen wordt verwezen naar tabel III.3. De resultaten zijn vrij gevoelig voor de overgangskans van het model, maar ook in deze sensitiviteitsanalyse blijft de screening van zwangeren op syfilis kosteneffectief.

- *Het percentage verstandelijk gehandicapt*

Het percentage verstandelijk gehandicapt wordt in deze sensitiviteitsanalyse veranderd. Bij een overgangskans van 0,1 bedragen de kosten per gewonnen levensjaar in de grote steden en in de rest van Nederland respectievelijk - f 14.504,- en f 537,-. Indien de overgangskans 0,3 bedraagt worden deze bedragen respectievelijk - f 26.467,- en - f 9.153,-. Ook voor deze overgangskans geldt dat deze meer invloed heeft op de uitkomsten voor de rest van Nederland dan op de uitkomsten in de grote steden.

- *Het percentage gezond*

Het percentage gezonde pasgeborenen blijkt in de grote steden niet van grote invloed op de uitkomsten van het model. De procentuele afwijkingen bedragen in dit geval maximaal 3,2%. De overgangskans heeft een grotere invloed op de kosten-effectiviteitsratio's voor de rest van Nederland. In het ongunstige geval bedragen de kosten per gewonnen levensjaar - f 1.000,- in de rest van Nederland. Voor de exacte waarden wordt verwezen naar tabel III.3.

Conclusie sensitiviteitsanalyse

De resultaten zijn erg gevoelig voor de overgangskansen van het ziektemodel van Stray-Pedersen. Toch worden de kosten-effectiviteitsratio's nooit zodanig dat de screening van zwangeren op syfilis niet meer kosteneffectief is.

De kosten per gewonnen levensjaar bedragen in de grote steden in het meest ongunstige geval (= het percentage vroegtijdige sterfte bedraagt 0,3) -/- f 12.206,-.

Voor de rest van Nederland bedragen de kosten per gewonnen levensjaar in het meest ongunstige geval (= het percentage verstandelijk gehandicapt en te vroeg geboren bedraagt 0,3) f 627,-. Alle andere sensitiviteitsanalyses geven gunstigere kosten-effectiviteitsratio's.

Tabel IV.3 geeft de exacte waarden van de verschillende sensitiviteitsanalyses weer.

Tabel IV.3: Overzicht van de uitkomsten van de verschillende sensitiviteitsanalyses

Parameter	Waarde	Waarde Overige parameters	Grote steden		Rest van Nederland	
			Kpgl #	Afwijking (in %)	Kpgl #	Afwijking (in %)
Basisraming			- f 20.065		- f 3.965	
Vroegtijdige sterfte	0,1	0,225	- f 37.994	-89,4	- f 11.583	-292,1
	0,3	0,175	- f 12.206	39,2	- f 629	84,2
Te vroeg geboren en gezond	0,1	0,225	- f 20.499	-2,2	- f 6.190	-56,1
	0,3	0,175	- f 19.508	2,8	- f 1.110	86,1
Te vroeg geboren en verstandelijk gehandicapt	0,1	0,225	- f 14.414	28,2	f 627	115,8
	0,3	0,175	- f 26.570	-32,4	- f 9.256	-233,4
Verstandelijk gehandicapt	0,1	0,225	- f 14.504	27,7	f 537	113,5
	0,3	0,175	- f 26.467	-31,9	- f 9.153	-230,8
Gezond	0,1	0,225	- f 20.585	-2,6	- f 6.275	-158,3
	0,3	0,175	- f 19.398	3,4	- f 1.000	74,8

= Kosten per gewonnen levensjaar

Uit de sensitiviteitsanalyses blijkt dat de variatie van de waarden van de verschillende overgangskansen procentueel meer invloed heeft op de kosten-effectiviteitsratio's voor de rest

van Nederland dan voor de grote steden. In absolute zin varieert dit per overgangskans. Zo hebben de overgangskansen 'te vroeg geboren maar gezond' en 'verstandelijk gehandicapt' meer invloed op de resultaten voor de rest van Nederland dan op de resultaten voor de grote steden. Voor de overige overgangskansen is dit precies andersom. Deze hebben in absolute zin meer invloed op de resultaten voor de grote steden dan op de resultaten voor de rest van Nederland.

Op basis van bovenstaande sensitiviteitsanalyses kan worden gesteld dat het Stray-Pedersen model, hoewel dit niet goed onderbouwd is, niet erg gevoelig is voor veranderingen in de aanpassingen. De conclusie blijft in alle gevallen dezelfde, namelijk dat de screening van zwangeren op syfilis ter preventie van congenitale syfilis zowel in de grote steden als in de rest van Nederland kosteneffectief is.