

# Proefschrift

## Kosteneffectiviteit van infectieziektebestrijding vanuit een volksgezondheidsperspectief

A. Krabbe-Lug er

Kosteneffectiviteitanalyses worden veelvuldig gebruikt om bij maatregelen ter bestrijding van infectieziekten tot een weloverwogen beslissing te komen. Dit proefschrift bespreekt verschillende actuele onderwerpen rond infectieziektebestrijding in Nederland. Centraal in deze analyses staat de kosteneffectiviteitsratio, waarbij een nieuwe interventie wordt vergeleken met de bestaande interventie. Als de ratio lager is dan een bepaalde drempelwaarde wordt de interventie als kosteneffectief beschouwd. Hoewel er geen officiële drempelwaarde bestaat in Nederland, wordt voor preventieve maatregelen de vuistregel aangehouden dat een gewonnen levensjaar (of voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar, QALY)  20.000 mag kosten.

### Dynamisch transmissiemodel

In gezondheidseconomische analyses worden vaak verschillende soorten modellen gebruikt om kosten en effecten te schatten. Een belangrijke karakteristiek van vaccinaties bij infectieziekten is dat door een verminderde infectiedruk ook niet-gevaccineerde personen beschermd worden tegen infectie. Dit wordt aangeduid met ‘kudde-immuniteit’ en betekent dat een niet geïnfecteerde persoon minder kans loopt besmet te raken. Kudde-immuniteit is een extern effect van vaccinatie. Een extern effect betreft iemand die niet bij de interventie betrokken is.

Een dynamisch transmissiemodel kan het effect van de kudde-immuniteit meenemen in de schattingen van het aantal infecties in de bevolking. Een dynamisch model schat ook hoe het aantal infecties over de tijd verandert door de verspreiding. Dit in tegenstelling tot het statische transmissiemodel, dat zeer veel gebruikt is in gezondheidseconomische analyses en waarbij het percentage van de populatie met een (symptomatische) infectie op een gegeven tijdstip is hierbij de basis is voor de berekeningen van de kosteneffectiviteit van een interventie tegen infectie. Kudde-immuniteit is een positief effect, maar er zijn ook negatieve externe effecten door vaccinatie op populatieniveau. Een voorbeeld hiervan is een verschuiving in leeftijd van infectie (zo is waterpokken ernstiger naarmate de leeftijd hoger is). Een ander negatief extern effect is dat de ziekteverwekker waartegen

gevaccineerd wordt vervangen wordt door een andere stam of andere soort ziekteverwekker die ook ziekte kan veroorzaken (bijvoorbeeld serotypevervanging bij pneumokokken). Als zulke effecten worden meegenomen in economische evaluaties zou de kosteneffectiviteit minder gunstig kunnen uitvallen.

### Pandemie

Een van de onderwerpen van dit proefschrift is het onderzoeken van de kosteneffectiviteit van verschillende maatregelen ter beperking van de consequenties van een eventuele influenzapandemie. Het dynamische model dat gebruikt wordt voor de analyses is een deterministisch leeftijdsgestructureerde SEIR (Susceptible, Exposed, Infected, Recovered)-transmissiemodel (plus een compartiment ‘G’ - herstel). (Figuur 1) De parameters die het model bevat zijn vooral gebaseerd op schattingen van hoe seizoensgriep zich verspreidt in een vatbare populatie. Er is rekening mee gehouden dat ook asymptomatische patiënten griep kunnen verspreiden, en dat de verspreiding aan bepaalde leeftijdsklassen verbonden is. Sinds dit onderzoek, is er daadwerkelijk een pandemie geweest: de nieuwe influenza A (H1N1). Deze modelresultaten zijn echter niet vergeleken met de gevolgen van de recente pandemie.

## Vaccinatie

Het effect van vaccinatie tegen een pandemisch influenzavirus is onderzocht voor 3 West-Europese landen: Duitsland, Nederland en het Verenigd Koninkrijk. Aan de hand van 3 scenario's voor verschillende vaccinatiestrategieën is onderzocht welke van de strategieën het meest kosteneffectief is in vergelijking met geen vaccinatie. De 3 vaccinatiestrategieën zijn gericht op de hele populatie, enkel de ouderen, en enkel kinderen van 5-19 jaar oud (potentiële 'superspreaders'). Hiervoor is het dynamische model gekoppeld aan een economisch model. In de scenario's verschilt de mate van beschikbaarheid van een vaccin (vóór of tijdens de pandemie). De invloed op de kosteneffectiviteit van één van de bevindingen van de recente pandemie, de mogelijke reeds aanwezige immuniteit onder ouderen, is ook onderzocht in de scenario's. Het SEIR-transmissiemodel bevat landspecifieke demografische kenmerken en sociale contactpatronen. De gezondheidszorgconsumptie en kostprijzen voor de zorg zijn specifiek voor de drie landen. Welke vaccinatiestrategie het meest kosteneffectief is verschilt tussen de scenario's voor de verschillende landen. De kosteneffectiviteit valt anders uit in de scenario's als er reeds immuniteit aanwezig is en de leeftijdsopbouw van de bevolking verschilt tussen de landen.

## Antivirale middelen

Een andere aanpak om een pandemie te beperken is zieke mensen met antivirale middelen behandelen. Als voorbereiding is het belangrijk dat de middelen snel gedistribueerd kunnen worden. Een voorraad is daarvoor essentieel en de kosteneffectiviteit van het aanhouden van een voorraad antivirale middelen is ook onderzocht. Ook in deze studie is de effectiviteit geschat met het dynamische model waarbij het effect van de middelen op de ziekteduur en verspreiding van het virus gemodelleerd is. Voor de geschatte kans op een pandemie is uitgegaan van het aanhouden van een voorraad antivirale middelen voor een periode van 30 jaar. Het blijkt dat een voorraad aanhouden kosteneffectief is als het risico op een pandemie groter is dan 9% tijdens die 30-jarige periode als daarbij kosten voor werkverzuim tijdens de ziekte worden meegerekend.

Het geschatte risico op een pandemie is van groot belang bij de beslissing om wel of niet te investeren in een voorraad antivirale middelen. Daarbij wordt de kosteneffectiviteit beïnvloed door de dekking en het gebruik van de antivirale middelen in de populatie, omdat het gebruik de verspreiding van de infectie vermindert. Omdat er onzekerheid is over welk deel van de bevolking ziek zou worden tijdens een pandemie, en over hoeveel mensen ook antivirale middelen zouden slikken is dit onderzocht in een sensitiviteitsanalyse. Als de dekking lager zou zijn of als een groter aandeel van de bevolking ziek zouden worden, blijft een voorraad aanhouden nog steeds kosteneffectief.

Het belang van een dynamisch model in het berekenen van de effecten van behandeling met antivirale middelen is te zien in een hoofdstuk waar verschillen en overeenkomsten tussen berekeningen die uitgevoerd zijn met 2 verschillende modeltypes zijn geanalyseerd. Dit is gedaan door het schatten van kosteneffectiviteitsratio's met behulp van een dynamisch model en een statisch

model (een beslisboom). Tevens is de gevoeligheid van epidemiologische factoren en aspecten van het gebruik van antivirale middelen op de ratio's van de 2 modellen onderzocht. Het therapeutische gebruik blijkt kosteneffectief te zijn in vergelijking met geen interventie, ongeacht welk model wordt gebruikt. Belangrijke andere bevindingen zijn dat de kosteneffectiviteitsratio in het statische model niet verandert als het aandeel van de bevolking dat geïnfecteerd is groter wordt, terwijl de ratio in het dynamische model toeneemt naarmate de pandemie in omvang toeneemt. Dit impliceert dat in het dynamische model de kosteneffectiviteit afhankelijk is van de proportie mensen in de bevolking die geïnfecteerd en symptomatisch is en vervolgens ook behandeld wordt. Dit heeft beleidsimplicaties met betrekking tot voorbereidingen gericht op het beteugelen van een pandemie, bijvoorbeeld wat betreft de omvang van het aanhouden van een voorraad antivirale middelen.

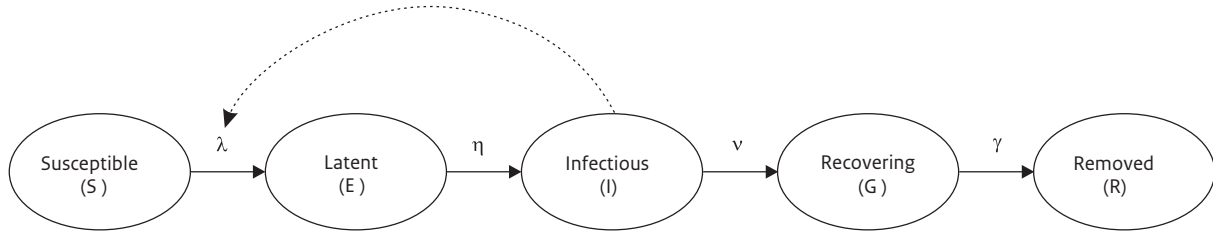
## Literatuurstudie

Als afronding van de kosteneffectiviteit van het beperken van een influenzapandemie is een literatuurstudie uitgevoerd. Er wordt een overzicht gegeven van het toepassen van dynamische en statische modellen in de schatting van de kosteneffectiviteit van interventies tegen de verspreiding van een pandemisch influenzavirus. Onderzoek naar verschillende interventies is terug te vinden in de literatuur: het aanhouden van een voorraad antivirale middelen voor behandeling en/of preventief gebruik ervan, vaccinatiestrategieën, sluiting van scholen, en beperkingen van het internationale reisverkeer. De kosteneffectiviteit van deze maatregelen varieert, maar is over het algemeen gunstig. In de bestudeerde publicaties van deze studies worden vaker statische dan dynamische modellen gebruikt. Een aanbeveling die uit deze literatuurstudie volgt is dat nader onderzoek verricht zou moeten worden naar de koppeling tussen dynamische modellen voor pandemieën met economische gegevens over de impact op nationale economieën, met het meenemen van directe, indirecte, medische en niet-medische kosten.

## Rijksvaccinatieprogramma

### Rubella

Hierna wordt een probleem in het, overigens verder zeer succesvolle, RVP onderzocht, namelijk clustering van niet gevaccineerde personen in een sommige regio's. In deze regio's is er beperkte kudde-immuniteit om onbeschermden individuen te beschermen tegen een infectie, bijvoorbeeld rubella. Omdat een infectie bij een zwangere vrouw ingrijpende gevolgen kan hebben op het ongeboren kind zou een screening- en vaccinatieprogramma voor rubella-antistoffen kunnen helpen in de bestrijding van deze gevolgen door een onbeschermden zwangere voor een volgende zwangerschap te vaccineren. Tijdens een epidemie in Nederland gedurende 2004-2005 werden 11 kinderen geboren met congenitale afwijkingen die gerelateerd konden worden aan een rubella-infectie van de moeder tijdens de zwangerschap. Veel van deze afwijkingen hadden voorkomen kunnen worden als de moeder



**Figuur 1** Dynamisch transmissiemodel

$\lambda$  = snelheid van besmet worden (infectiedruk)  
 $\eta$  = snelheid van besmettelijk worden

$v$  = snelheid van besmettelijkheid verliezen  
 $\gamma$  = snelheid van herstel of sterfte

gevaccineerd was geweest. De onderzoeksbevindingen gebaseerd op deze epidemie laten zien dat screening van niet-gevaccineerde vrouwen in regio's met een lage vaccinatiegraad kosteneffectief zou kunnen zijn, hoewel de kosteneffectiviteit afhankelijk is van de mate waarin vrouwen bereid zijn zich te laten vaccineren. Het screenen van grotere groepen, bijvoorbeeld van alle niet-gevaccineerde vrouwen in het hele land, zou niet kosteneffectief zijn.

## Pertussis

In Nederland is, zoals in veel geïndustrialiseerde landen, pertussis endemisch ondanks een hoge vaccinatiegraad bij zuigelingen. Hoewel vaccinatie in de kinderyears beschermt tegen deze ernstige ziekte, geeft het geen levenslange bescherming. Deze studie had 2 doelstellingen: de zorgkosten van pertussis te schatten en het schatten van de kosteneffectiviteit van de vaccinatiestrategie bestaande uit een voorschoolse boosterinjectie. Ondanks het feit dat zuigelingen maar 5% van de ziektegevallen uitmaken, zijn ze verantwoordelijk voor bijna de helft van de totale zorgkosten gerelateerd aan pertussis. De retrospectieve economische evaluatie van de boosterstrategie vergeleek de periode 1999-2001 met 2002-2006. De boostervaccinatie blijkt niet kosteneffectief te zijn volgens de gehanteerde drempelwaarde, ondanks de grote reductie van het aantal gevallen in de totale populatie en de reductie bij zuigelingen in het bijzonder. De kosteneffectiviteit van vaccinatiestrategieën om de ziekte bij zuigelingen te verminderen, hangt grotendeels af van de groepsimmunitet, omdat pasgeborene baby's geen antistoffen hebben tegen pertussis. Voordat alternatieve strategieën ingevoerd worden om de zuigelingen te beschermen, bijvoorbeeld door het vaccineren van volwassenen in nauw contact met pasgeborene baby's of het revaccineren van adolescenten, dient de kosteneffectiviteit van zulke maatregelen nader onderzocht te worden, bij voorkeur met dynamische modellering.

## Conclusie

Dit proefschrift levert een bijdrage aan de discussie omtrent het belang van het gebruik van dynamische modellen en pleit voor het gebruik van dynamische modellen bij economische evaluaties van de bestrijding van infectieziekten waar de overdracht van de infectie een rol speelt. Vanuit een beleidsperspectief is de informatie over effecten die meegenomen kunnen worden in een

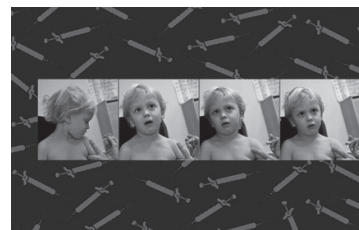
dynamisch model cruciaal voor de verdeling van financiële en andere beperkte middelen bij het nemen van beslissingen over vaccinatiestrategieën. Sommige onderzoekers redeneren dat dynamische modellen niet nodig zijn in deze context, omdat de kosteneffectiviteitsratio's nog gunstiger zouden worden als positieve externe effecten zoals kudde-immunitet meegerekend worden. Deze redenering kan echter tegengesproken worden. Enerzijds omdat er negatieve externe effecten kunnen zijn die de positieve overheersen, maar anderzijds ook omdat het gebruik van statische modellen kan ertoe leiden dat een vaccinatiestrategie wordt gekozen die weliswaar kosteneffectief is, maar een dynamisch model zou kunnen laten zien dat een andere vaccinatiestrategie nog kosteneffectiever kan zijn. Externe (positieve en negatieve) effecten van vaccinatie moeten daarom worden meegenomen in economische evaluaties om tot een evenwichtige verdeling van publieke middelen te komen.

## Auteur

A. Krabbe-Lugnér, Centrum Infectieziektebestijding, RIVM, Bilthoven

Correspondentie:

A. Krabbe-Lugnér | [Anna.lugner@rivm.nl](mailto:Anna.lugner@rivm.nl)



Cost-effectiveness of controlling infectious diseases from a public health perspective.

A. Krabbe-Lugnér  
 Rijksuniversiteit Groningen  
 Promotoren: prof.dr. M.J. Postma, Dr. J. Wallinga.  
 ISBN-nummer 978-90-367-4646-5 (boek),  
 978-90-367-4645-8 (digitaal)  
[www.irs.ub.rug.nl/ppn/331361213](http://www.irs.ub.rug.nl/ppn/331361213)