

*Opportunistische screening op genitale infecties met Chlamydia trachomatis onder de seksueel actieve bevolking van Amsterdam.*

*IV. Kosteneffectiviteitsanalyse van screening uitgebreid met het oog op de specifieke dynamiek van een infectieziekte\**

R. WELTE, M. KRETZSCHMAR, J. C. JAGER, R. LEIDL, J. A. R. VAN DEN HOEK EN M. J. POSTMA

Eerder berichtten wij in het Tijdschrift over de resultaten van een farmaco-economisch model voor de kosteneffectiviteit van opportunistische screening op asymptomatische infectie met *Chlamydia trachomatis* (CT) in de huisartspraktijk.<sup>1-4</sup> Het model betrof een verbetering ten opzichte van de internationale norm,<sup>5</sup> door inclusie van farmacotherapie voor partners teneinde herinfectie te voorkomen.<sup>6,7</sup> Recentelijk hebben wij het model met herinfectie toegepast op CT-screening in de zwangerschap.<sup>8</sup> Zoals reeds eerder aangegeven,<sup>4</sup> achtten wij voor situaties buiten de zwangerschap verdere uitbreiding van het farmaco-economische model relevant, met name ten aanzien van de typische dynamiek in de verspreiding van een infectieziekte. Immers, de prevalentie in de bevolking zal door screening en partnermeebehandeling steeds verder teruggedrongen worden, waardoor de infectiekans daalt en CT-complicaties steeds minder voorkomen. In dit artikel geven wij aan hoe het model is uitgebreid met het oog op de dynamiek van verspreiding van CT in de bevolking.<sup>9</sup>

Voor een volledige beschrijving van de schatting van de overgangskansen op de langetermijncomplicaties van CT-infectie – zoals ‘pelvic inflammatory disease’ (PID), extra-uteriene graviditeit en onvruchtbaarheid – en de directe en indirecte kosten die daarmee samenhangen, verwijzen wij naar onze vorige publicaties.<sup>1-3</sup> Wel houden wij hier rekening met een conservatievere schatting ten aanzien de overgangskans op PID, waarvoor wij in de voorgaande versies van ons farmaco-economisch mo-

\*Dit onderzoek werd eerder gepubliceerd in *Sexually Transmitted Diseases* (2000;27:518-29) met als titel ‘Cost-effectiveness of screening programs for Chlamydia trachomatis. A population-based dynamic approach’.

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven.  
Centrum voor Zorgonderzoek: R. Welte, gezondheidseconoom; dr. J. C. Jager, theoretisch bioloog.  
Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie: mw. dr. M. Kretzschmar, biomathematicus.  
Universiteit Ulm, Abteilung für Gesundheitsökonomie, Ulm, Duitsland.  
Prof. dr. R. Leidl, gezondheidseconoom.  
Gemeentelijke Geneeskundige en Gezondheidsdienst, Amsterdam.  
Mw. dr. J. A. R. van den Hoek, arts-epidemioloog.  
Groningen University Institute for Drug Exploration, A. Deusinglaan 1, 9713 AV Groningen.  
Dr. M. J. Postma, farmaco-econoom.  
Correspondentieadres: dr. M. J. Postma (m.postma@farm.rug.nl).

SAMENVATTING

*Doel.* Schatten van de kosteneffectiviteit van opportunistische screening op asymptomatische infectie met *Chlamydia trachomatis* (CT) bij seksueel actieve personen in de Amsterdamse huisartspraktijk.

*Opzet.* Farmaco-economische modelberekening.

*Methode.* Behalve de kansen op CT-infectie en op complicaties daarvan (zoals extra-uteriene graviditeit en onvruchtbaarheid) en de kosten ten gevolge van screening en CT-complicaties werden ook epidemiologische gegevens over de verspreiding van CT in een modelberekening gebracht. Op basis daarvan werd geschat wat de directe en indirecte nettokosten van screening zouden zijn per vermeden ernstige complicatie van CT-infectie.

*Resultaten.* Screening van 15-34-jarige vrouwen zou kosten besparen, vergeleken met geen screening. Toevoegen van mannen aan een screening gericht op vrouwen van dezelfde leeftijdsgroep zou geen kosten besparen. Nettokosten bedroegen dan f 2500,- – f 6100,- (circa € 1000,- – € 3000,-) per vermeden ernstige complicatie, afhankelijk van de specifieke leeftijdsgroep. De nettokosten van screening zouden hoger zijn bij een lagere CT-prevalentie voorafgaand aan de screening, bij een kortere screeningsperiode en bij een lager percentage opgespoorde partners; ze zouden lager uitvallen bij lagere testkosten en bij een hoger risico op complicaties.

*Conclusie.* Vanuit farmaco-economisch perspectief is een CT-screeningsprogramma voor seksueel actieve vrouwen in Amsterdam aan te bevelen.

del 25% aanhielden bij afwezigheid van behandeling. Recentelijk is een lager percentage van 10% voor kosteneffectiviteitsanalyse gesuggereerd.<sup>10,11</sup> Hier hanteren wij een overgangskans op PID van 10%.

De eerder door ons gepubliceerde schattingen voor CT-screening van vrouwen waren exclusief de potentiële effecten van de invloeden van screening op de verspreiding van CT in de bevolking. De geschatte kosteneffectiviteit bleek sterk afhankelijk van de leeftijdsgrens die voor de doelgroep van de screening werd gekozen, omdat de prevalentie afneemt naarmate de leeftijd stijgt: 16,8, 9,1, 6,9 en 3,4% onder seksueel actieve vrouwen van respectievelijk 15-19, 20-24, 25-29 en 30-34 jaar (schattingen voor Amsterdam uit de pilotstudie).<sup>1</sup> De geschatte kosteneffectiviteit voor Amsterdam bedroeg f 401,- en f 799,- per vermeden ernstige complicatie bij screeningsstrategieën gericht op vrouwen van 15 jaar tot en met respectievelijk 24 en 29 jaar.<sup>4</sup> Deze bedragen wa-

ren gebaseerd op een overgangskans voor PID van 25%. Het hanteren van 10% leidt allicht tot minder gunstige schattingen van de kosteneffectiviteit. Inclusie van de effecten op de verspreiding van CT in de bevolking leidt daarentegen tot verbetering van de kosteneffectiviteit. Het nettoresultaat van beide factoren wordt hieronder uitgewerkt.

#### METHODE

De nieuwe versie van ons farmaco-economische model voor CT-screening integreert een uitgebreid epidemiologisch submodel met de indirecte effecten van CT-screening op de verspreiding in de bevolking.<sup>9</sup> Dit zogenaamde dynamische model integreert de directe effecten van CT-screening op de deelnemers met de indirecte effecten op de CT-incidentie en -prevalentie en de resulterende veranderingen in de infectiedruk in de bevolking. De indirecte effecten zijn van groot belang, omdat ieder effectief CT-screeningsprogramma op de langere termijn leidt tot dalingen in het vóórkomen van CT en dalende infectiedruk in de bevolking. Dit indirecte effect is beschreven voor landen met een historie op het gebied van CT-screening, zoals Zweden en de VS.<sup>12 13</sup>

In onze vorige kosteneffectiviteitsberekeningen voor CT-screening in dit tijdschrift beperkten wij ons tot opportunistische screening van vrouwen in de huisartspraktijk; dat wil zeggen, de CT-test wordt aangeboden aan seksueel actieve vrouwen indien 'toch al' een huisartsbezoek plaatsvindt.<sup>1 3 8</sup> Inclusie van indirecte effecten op de verspreiding van CT maakt het tevens mogelijk strategieën zinvol te analyseren waarbij ook mannen worden gescreend. Immers, mannen dragen evenzeer bij aan de verspreiding van CT als vrouwen. Opsporing en behandeling van mannen verlaagt daarom eveneens de infectiedruk. Voor details van het dynamische model verwijzen wij naar onze recente publicatie.<sup>9</sup>

Het dynamische model is een individugericht stochastisch computermodel voor seksueel overdraagbare aandoeningen (SOA), waarin het aangaan en verbreken van partnerschappen, de overdracht van CT tijdens een partnerschap en de effecten van screening worden gesimuleerd in een hypothetische populatie. De populatie is opgedeeld in een seksueel zeer actieve groep en de rest. De eerste groep onderscheidt zich van de laatste door een verhoogde kans op het aangaan van losse, kortdurende partnerschappen, hetgeen de seksueel zeer actieve groep een grote rol geeft in de verspreiding van CT.

Als uitgangspunt voor een simulatie geldt de zogenaamde 'prescreening'-prevalentie van circa 7% voor vrouwen en 6% voor mannen in de leeftijdscategorie 15-34, hetgeen redelijk overeenkomt met de Amsterdamse situatie.<sup>14</sup> Wij analyseerden de effecten van CT-screening gedurende een periode van 10 jaar. Het nieuwe model kent een aantal marginale wijzigingen ten opzichte van het vorige, omdat in de tussentijd betere gegevens voorhanden kwamen:<sup>1 3</sup> de kans op extra-uteriene graviditeit werd verlaagd van 9 naar 8% en de specificiteit van de CT-test werd verlaagd van 100 naar 99,5%. Beide wijzigingen hebben een marginale verslechtering van de kosteneffectiviteit tot gevolg.

De directe kosten, indirecte kosten en complicaties van het niet-screenen op asymptomatische CT-infectie werden in het model vergeleken met de gevolgen van screening (kosten van testen, farmacotherapie en resterende complicaties) gedurende een periode van 10 jaar. Directe en indirecte kosten werden berekend voor het kostenjaar 1997. Conform de Nederlandse richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek werden de indirecte kosten van productieverlies geschat met behulp van de frictiekostenmethode.<sup>15</sup> Kosten werden gedeconteerd tegen 4% om de tijdsvoorroep weer te geven.<sup>15</sup> Ernstige complicaties betreffen PID, chronische buikpijn, extra-uteriene graviditeit, onvruchtbaarheid en neonatale pneumonie.

Uit deze vergelijking resulteerde de geschatte kosteneffectiviteit, uitgedrukt in nettokosten per vermeden ernstige complicatie. Nettokosten zijn het verschil tussen de kosten van screening en bijbehorende farmacotherapie, en de baten van vermeden kosten van CT-complicaties. Rapportage van de kosteneffectiviteit geschiedt vanuit maatschappelijk perspectief, waarin de indirecte kosten van productieverlies worden meegenomen, en vanuit gezondheidszorgperspectief, waarin de indirecte kosten worden geëxcludeerd. Het maatschappelijk perspectief wordt in de recente Nederlandse richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek geprefereerd.<sup>15</sup>

De kosteneffectiviteit werd geschat voor de 'baseline'-strategie, waarin seksueel-actieve mannen en vrouwen van 15-24 in Amsterdam worden gescreend tijdens een niet-SOA-gerelateerd huisartsbezoek, en voor diverse alternatieve strategieën. Screening vindt maximaal eens per jaar plaats. Elke strategie werd vergeleken met de huidige praktijk, waarin geen test op CT plaatsvindt bij bezoekers van de huisarts als er geen vermoeden op CT bestaat. Voor de baselinestrategie werd een gevoeligheidsanalyse uitgevoerd, waarin de belangrijke veronderstellingen werden gevarieerd.

#### RESULTATEN

Vanuit maatschappelijk perspectief (inclusief indirecte kosten van productieverlies) werden in de baselinestrategie kostenbesparingen gerealiseerd (tabel). Vanuit een beperkter gezondheidszorgperspectief was dit niet het geval (alleen directe kosten). De tabel toont tevens de resultaten voor een aantal andere strategieën, waarvan wij de resultaten vanuit maatschappelijk perspectief hier bespreken.

Screenen van uitsluitend vrouwen in de beschouwde leeftijdsgroepen was altijd kostenbesparend. Inclusie van 25-29-jarige mannen en vrouwen bij de 15-24-jarigen in de baselinestrategie resulteerde in positieve nettokosten: ruim f 200,- per voorkomen ernstige complicatie. Verdere verhoging van de leeftijdsgrens naar 34 jaar resulteerde in nettokosten per vermeden ernstige complicatie van bijna f 800,-.

De tabel toont eveneens de incrementele kosteneffectiviteit van het toevoegen van de mannen uit een bepaalde leeftijdsgroep ten opzichte van het uitsluitend screenen van de vrouwen. Dan blijkt bijvoorbeeld dat

doelgroep	nettokosten (in f) per vermeden ernstige complicatie*†			
	kosteneffectiviteit‡		incrementele kosteneffectiviteit§	
	directe kosten	directe en indirecte kosten	directe kosten	directe en indirecte kosten
vrouwen; 15-24 jaar	50	kostenbesparend		
vrouwen en mannen; 15-24 jaar	740	kostenbesparend	3180	2530
vrouwen; 15-29 jaar	280	kostenbesparend		
vrouwen en mannen; 15-29 jaar	1070	230	4000	3330
vrouwen; 15-34 jaar	610	kostenbesparend		
vrouwen en mannen; 15-34 jaar	1650	790	6100	5420

\*Ernstige complicaties: 'pelvic inflammatory disease', chronische buikpijn, extra-uteriene graviditeit, onvruchtbaarheid en neonatale longontsteking.

†Prijspeil 1997; directe kosten worden gemaakt in de gezondheidszorg, indirecte hangen samen met ziekteverzuim.

‡Nettokosten (in f) per vermeden ernstige complicatie, die worden gemaakt bij screening en waarbij per doelgroep is vergeleken met geen screening.

§Nettokosten (in f) per vermeden ernstige complicatie, die worden gemaakt bij screening van mannen en vrouwen en waarbij per leeftijdsgroep is vergeleken met screening van alleen vrouwen.

||'Baseline'-strategie.

door 15-24-jarige mannen toe te voegen aan een screeningsprogramma voor vrouwen van dezelfde leeftijd, de nettokosten voor het vermijden van een extra ernstige complicatie ruim f 2500,- bedroegen. Voor 15-34-jarige mannen bedroeg deze incrementele kosteneffectiviteit ruim f 5400,-.

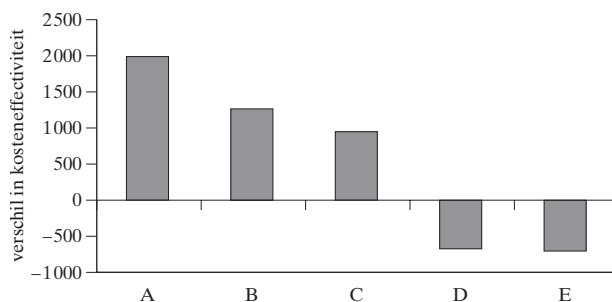
De gevoeligheidsanalyse toonde aan dat de kosteneffectiviteit sterk afhankelijk was van de prescreening-CT-prevalentie, het aantal jaren van analyse, de percentages waarbij partneropsporing plaatsvindt, de testkosten en het risico op PID (figuur). Reductie van de participatie aan de screening van 94% (zoals waargenomen in de pilotstudie) naar 80% of het disconteren van ernstige complicaties met 4% had daarentegen een gering effect (niet in de figuur opgenomen).

#### BESCHOUWING

Onze resultaten tonen aan dat opportunistische screening in de huisartspraktijk vanuit maatschappelijk perspectief mogelijk kostenbesparend is, uitgaande van een prevalentie van asymptomatische CT zoals gevonden in de Amsterdamse pilotstudie. Daarbij is uitgegaan van een conservatieve kans op PID na onbehandelde asymptomatische CT-infectie van 10%, aanzienlijk lager dan de gangbare 25% in de internationale literatuur.<sup>5</sup> Onze resultaten geven een aanzienlijke verbetering aan van de kosteneffectiviteit ten opzichte van onze eerdere berekeningen voor opportunistische screening in Amsterdamse huisartspraktijken (bijvoorbeeld f 401,- per vermeden ernstige complicatie; toen nog op basis van een kans van 25% op PID).<sup>3</sup> De oorzaak van deze verbetering ligt in de inclusie van de indirecte effecten van screening op de verspreiding van CT in de bevolking.

De incrementele kosteneffectiviteit van het toevoegen van mannen aan een screening gericht op vrouwen van dezelfde leeftijd bedroeg f 2500,- - f 6100,- per vermeden ernstige complicatie. Dit is relatief ongunstig in vergelijking met de potentiële kostenbesparingen als

hiervoor aangegeven. Deze ongunstige kosteneffectiviteit heeft mede te maken met de opzet van het screeningsprogramma: opportunistische screening gaat uit van testen indien de huisarts bezocht wordt. Omdat mannen minder frequent de huisarts bezoeken dan vrouwen, heeft het screeningsprogramma bij hen minder effect. Een screeningsprogramma hoeft niet per se kostenbesparend te zijn om ingevoerd te worden. Het is vooral van belang of de netto-investering de gezondheidswinst 'waard is'. Daarbij valt het nog te bezien of bedragen van f 2500,- of meer voor de maatschappij



Resultaten van de gevoeligheidsanalyse (het variëren van modelaannamen) voor het berekenen van de kosteneffectiviteit van opportunistische screening op asymptomatische infectie met *Chlamydia trachomatis* (CT) in de huisartspraktijk: het verschil in directe en indirecte nettokosten per vermeden ernstige complicatie ten opzichte van de 'baseline'-strategie (het screenen van 15-24-jarige mannen en vrouwen met een kosteneffectiviteit van f 111,- per vermeden ernstige complicatie); A: halvering van de prescreening-CT-prevalentie; B: halvering van de periode van screening (5 in plaats van 10 jaar); C: halvering van het percentage opgespoorde partners (65% van de partners van vrouwen en 44% van de partners van mannen worden in de baselinestrategie opgespoord); D: reductie in de testkosten met 25% (f 45,- in de baselinestrategie); E: verdubbeling van het risico op 'pelvic inflammatory disease' (20% in plaats van 10%).

acceptabel zijn ter preventie van ernstige complicaties als onvruchtbaarheid en extra-uteriene graviditeit.

Intensieve partneropsporing en continuering van de screening gedurende vele jaren zijn cruciaal voor het succes van het screeningsprogramma. Beide factoren zijn van grote invloed op het indirecte effect van de screening op de verspreiding in de bevolking. Momenteel wordt in 1 van de 2 gevallen een partner opgespoord. Falende partneropsporing leidt tot een grote mate van herinfectie en verdere verspreiding. Een relatief korte duur van screening impliceert een prevalentie aan het einde van de screening die nog steeds voldoende groot is om een snelle hernieuwde verspreiding van CT te veroorzaken. Het prescreeningsniveau voor de prevalentie wordt snel weer hersteld. Indien de screening echter bijvoorbeeld 10 jaar gecontinueerd wordt, wordt CT bijna uit de bevolking geëradiceerd en duurt het lang aler het prescreeningsniveau voor de prevalentie weer bereikt wordt na het stoppen van de screening.

Zoals elke studie heeft ook onze analyse haar beperkingen. In dit verband kan gewezen worden op de complexiteit van het dynamische model en de gevoeligheid voor specifieke veronderstellingen, hetgeen typerend is voor dit type dynamische modellen.

#### CONCLUSIE

Vanuit farmaco-economisch perspectief gezien is CT-screening onder Amsterdamse vrouwen via de huisartspraktijk aan te bevelen; volgens het model is screening van vrouwen kostenbesparend voor alle onderzochte leeftijdsgroepen.

Deze studie werd financieel en inhoudelijk ondersteund binnen het kader van het project voor Richtlijnontwikkeling van het Instituut voor Medical Technology Assessment (iMTA, Rotterdam; projectcoördinator namens het iMTA, mw.dr. L.Hakkaart-van Royen, gezondheidseconoom).

Prof.dr.R.A.Coutinho, medisch microbioloog/epidemioloog, dr.G.J.J.van Doornum, medisch microbioloog, en J.E.A.M.van Bergen, huisarts-epidemioloog, droegen bij aan dit onderzoek ten aanzien van respectievelijk de opzet van het farmaco-economisch model, specificatie van de assumpties voor testkarakteristieken en kritisch commentaar.

#### ABSTRACT

*Opportunistic screening for genital infections with Chlamydia trachomatis among the sexually active population of Amsterdam. IV. Cost-effectiveness analysis of screening including the dynamics of the spread of an infectious disease in a population*

**Objective.** To estimate cost effectiveness of opportunistic screening for *Chlamydia trachomatis* (CT) in sexually active persons in general practices in Amsterdam, the Netherlands.

**Design.** Pharmacoeconomic model calculation.

**Method.** In addition to the risk of CT infection and associated complications (such as ectopic pregnancy and infertility) and the costs of screening and CT complications, epidemiological data on the spread of CT was also included in the model calculation. On the basis of this calculation, an estimate was made of the net direct and indirect costs of screening for an avoided serious complication associated with CT infection.

**Results.** Screening women in the age group 15-34 years was estimated to save costs compared with no screening. Adding

men to a screening directed at women only would not save costs. Net costs were then estimated at approximately € 1000-€ 3000 per avoided serious complication, depending on the specific age group considered. The net costs of screening would be higher if the CT prevalence prior to screening was lower, if the screening period was shorter and if the rate of identified partners was lower. The costs would be less if the test costs were less and if there was a higher risk of complications.

**Conclusion.** From a pharmacoeconomic point of view a CT-screening programme for sexually active women in Amsterdam can be recommended.

#### LITERATUUR

- 1 Postma MJ, Welte R, Hoek JAR van den, Doornum GJJ van, Coutinho RA, Jager JC. Opportunistische screening op genitale infecties met *Chlamydia trachomatis* onder de seksueel actieve bevolking in Amsterdam. II. Kosteneffectiviteitsanalyse van screening bij vrouwen. Ned Tijdschr Geneesk 1999;143:677-81.
- 2 Postma MJ, Hoek JAR van den. Screening op infectie door *Chlamydia trachomatis*: welke doelgroep en tegen welke prijs [ingezonden]? Ned Tijdschr Geneesk 1999;143:1237-8.
- 3 Postma MJ, Welte R, Hoek JAR van den, Jager JC, Doornum GJJ van, Coutinho RA. Opportunistische screening op genitale infecties met *Chlamydia trachomatis* onder de seksueel actieve bevolking in Amsterdam. III. Kosteneffectiviteitsanalyse van screening bij vrouwen uitgebreid met de rol van herinfectie en partnermeebehandeling. Ned Tijdschr Geneesk 1999;143:2383-5.
- 4 Hoek JAR van den, Welte R, Bergen JEAM van, Doornum GJJ van. Screening op asymptomatische infectie met *Chlamydia trachomatis*: gunstige kosteneffectiviteit bij een prevalentie van tenminste 3% [ingezonden]. Ned Tijdschr Geneesk 2001;145:500.
- 5 Howell MR, Quinn TC, Gaydos CA. Screening for *Chlamydia trachomatis* in asymptomatic women attending family planning clinics. Ann Intern Med 1998;128:277-84.
- 6 Postma MJ, Welte R, Hoek JAR van den, Doornum GJJ van, Mulder-Folkerts DKF, Coutinho RA, et al. Cost-effectiveness of screening asymptomatic women for *Chlamydia trachomatis*. The importance of reinfection and partner referral. HEPAC 2000;1:103-10.
- 7 Postma MJ, Welte R, Hoek JAR van den, Doornum GJJ van, Jager JC, Coutinho RA. Cost-effectiveness of partner pharmacotherapy in screening women for asymptomatic infection with *Chlamydia trachomatis*. Value in Health 2001;4:266-75.
- 8 Postma MJ, Bakker A, Welte R, Bergen JEAM van, Hoek JAR van den, Jong-van den Berg LTW de, et al. Screening op asymptomatische infectie met *Chlamydia trachomatis* in de zwangerschap: gunstige kosteneffectiviteit bij een prevalentie van tenminste 3%. Ned Tijdschr Geneesk 2000;144:2350-4.
- 9 Kretzschmar M, Welte R, Hoek A van den, Postma MJ. Comparative model-based analysis of screening programs for *Chlamydia trachomatis* infections. Am J Epidemiol 2001;153:90-101.
- 10 Valkengoed IGM van, Postma MJ, Morré SA, Brule AJC van den, Meijer CJLM, Bouter LM, et al. Cost-effectiveness analysis of a population-based screening programme for asymptomatic *Chlamydia trachomatis* infections in women by means of home-obtained urine specimens. Sex Transm Infect 2001;77:276-82.
- 11 Postma MJ. Screening op asymptomatische infectie met *Chlamydia trachomatis*: gunstige kosteneffectiviteit bij een prevalentie van tenminste 3% [ingezonden]. Ned Tijdschr Geneesk 2001;145:500.
- 12 Hermann B, Egger M. Genital *Chlamydia trachomatis* infections in Uppsala County, Sweden, 1985-1993. Sex Trans Dis 1995;22:253-60.
- 13 *Chlamydia trachomatis* genital infections - United States, 1995. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997;46:193-8.
- 14 Hoek JAR van den, Mulder-Folkerts DKF, Coutinho RA, Dukers NHTM, Buimer M, Doornum GJJ van. Opportunistische screening op genitale infecties met *Chlamydia trachomatis* onder de seksueel actieve bevolking in Amsterdam. I. Meer dan 90% deelname en bijna 5% prevalentie. Ned Tijdschr Geneesk 1999;143:668-72.
- 15 College voor Zorgverzekering (CvZ). Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Amstelveen: CvZ; 1999.

Aanvaard op 3 oktober 2001