

Masterthese

Kosten-effectiviteitsanalyses en de cursus ‘Geen Paniek’

Esther Boonk

Enschede, 31 mei 2012

Kosten-effectiviteitsanalyses en de cursus ‘Geen Paniek’

Faculteit: Gedragwetenschappen
Opleiding: Psychologie
Masterspecialisatie: Geestelijke Gezondheidsbevordering
Afstudeerbegeleiders: Dr. P.A.M. Meulenbeek
H.C. Prenger, MSc.
Naam: Esther Boonk
Studentnummer: s1000950
Datum: 31-05-2012

UNIVERSITEIT TWENTE.

Voorwoord

‘Psycholoog worden..’ Dat is al jaren een grote droom. Nu is het eindelijk zo ver! Mijn masterthese ligt hier voor jullie. Ik hoop dat jullie het met veel interesse zullen lezen.

De hulp en steun van veel mensen heeft er voor gezorgd dat ik deze droom waar heb kunnen maken. Als eerste wil ik graag mijn afstudeerbegeleiders, Peter Meulenbeek en Rilana Prenger, bedanken. Bedankt voor de goede begeleiding, de feedbackgesprekken en de tips waardoor ik telkens weer verder kon en uiteindelijk dit stuk heb kunnen schrijven. Ik heb erg fijn met jullie samengewerkt. Daarnaast wil ik graag Laura Holsbeeke bedanken voor de motiverende gesprekken, de hulp en de vele kopjes thee. Door jouw hulp bleef ik positief en gemotiveerd en heb ik mooie resultaten neer kunnen zetten.

Verder wil ik mijn familie en vrienden bedanken voor de hulp en steun tijdens de afgelopen jaren. Graag wil ik Ada Drost bedanken voor haar kritische blik en de grafische ondersteuning. In het bijzonder wil ik mijn ouders bedanken die mij het mogelijk hebben gemaakt deze studie te kunnen volgen!

Ook wil ik mijn leuke, lieve collega’s bij Mediant, de Bremmele, bedanken voor de steun en motivatie de afgelopen maanden. Ik ben jullie enorm dankbaar dat ik de kans heb gekregen al bij jullie aan het werk te kunnen gaan!

Als laatst wil ik mijn lieve, bijzondere paard Berlinus bedanken! Een paar maanden geleden is hij in mijn leven gekomen. Hij inspireert me om hard te werken en nooit op te geven.

Esther Boonk

Enschede, 31 mei 2012

Samenvatting

Achtergrond – In zowel de somatische als de geestelijke gezondheidszorg speelt bij de keuze voor een geschikte interventie een aantal belangrijke aspecten mee. Naast dat de effectiviteit van belang is, zijn de kosten van dit soort interventies de laatste jaren ook aanzienlijk gestegen, waardoor steeds vaker de vraag rijst naar de kosteneffectiviteit. Economische evaluatie probeert een antwoord te geven op de vraag hoe de verhouding tussen effecten en middelen is. De voornaamste aspecten van de kosten-effectiviteitsanalyse worden toegelicht. Tevens wordt de huidige stand van zaken in het onderzoeksveld van economische evaluaties in de gezondheidszorg in kaart gebracht. Daarnaast werd een kosten-effectiviteitsanalyse uitgevoerd van de preventieve en vroeginterventie ‘Geen Paniek’. Smit e.a. (2009) lieten reeds zien dat de interventie kosteneffectief blijkt te zijn op het gebied van preventie.

Methoden - In totaal namen 217 cursisten deel aan de gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT), waarbij 109 deelnemers werden toegewezen aan de interventie en 108 deelnemers op de wachtlijst kwamen te staan (de gebruikelijke zorg). De primaire uitkomstmaat was het wel of niet hebben van een paniekstoornis volgens de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM-IV) bij follow-up, gemeten met de Mini International Neuropsychiatric Interview Plus (MINI-Plus). Als secundaire uitkomstmaat werd een klinisch significante verandering op de Panic Disorder Severity Scale (PDSS-SR) genomen. Alle kosten werden in de analyse meegenomen vanuit het maatschappelijke perspectief.

Resultaten - De mediane incrementele kosten-effectiviteitsratio (ICER) is €6.503 (95% BI 3.395 – 29.517) per succes op de MINI/DSM-IV PD status, met een kans van 79% meer aanvaardbaar te zijn vanuit een oogpunt van kosteneffectiviteit dan de gebruikelijke zorg bij een maximale betalingsbereidheid van €10.000. De grootste kostenpost was de tijd geïnvesteerd door de therapeuten. Een gevoeligheidsanalyse gaf aan dat de kosteneffectiviteit verbetert wanneer de begeleiding door therapeuten verminderd wordt.

Conclusie - De resultaten laten zien dat de interventie naast de eerder bewezen kosteneffectiviteit op het gebied van preventie (Smit e.a., 2009), eveneens kosteneffectief blijkt te zijn wanneer het gaat om preventie én behandeling van paniekstoornis. Wanneer de tijd geïnvesteerd door therapeuten minimaal wordt gehouden, verbetert de kosteneffectiviteit verder. De resultaten zijn veelbelovend. Er wordt aanbevolen het onderzoek in een RCT met een langere follow-up periode van beide condities te repliceren en door te gaan met de implementatie van de interventie.

Abstract

Background - In somatic and mental health care some important aspects are involved in the choice of an appropriate intervention. Besides the importance of the effectiveness of the intervention, the costs of such interventions also increased substantially in recent years, thereby arising more interest for the cost-effectiveness. Economic evaluation examines the relationship between effects and resources. The main aspects of the cost-effectiveness analyses are explained here. We also examined the current state of affairs in the field of economic evaluation in the health care area. Also there was a cost-effectiveness analysis of preventive and early intervention 'Don't panic' conducted. Smit e.a. (2009) already showed that the intervention appears to be cost-effective in the field of prevention.

Methods - A total of 217 participants participated in the randomized controlled trial (RCT), in which 109 participants were assigned to the intervention and 108 participants to the waiting list (care-as-usual). The primary outcome measure was whether or not having a panic disorder according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM-IV) at follow-up measured with the Mini International Neuropsychiatric Interview Plus (MINI-Plus). As a secondary outcome measure was a clinically significant change on the Panic Disorder Severity Scale (PDSS-SR) used. All costs were included in the analysis from the societal perspective.

Results - The median incremental cost-effectiveness ratio (ICER) is €6.503 (95% CI 3.395 – 29.517) per success on the MINI/DSM-IV, which has a likelihood of 79% of being more acceptable from a cost-effectiveness point of view than care-as-usual when a willingness-to-pay ceiling is assumed of €10.000. The most significant cost driver was therapists' time. A sensitivity analysis indicated that cost-effectiveness improves when the number of therapist hours is reduced.

Conclusion - The results show that the intervention in addition to the previously proven cost-effectiveness in the field of prevention (Smit e.a., 2009), appears to be cost-effective when it comes to prevention and treatment of panic disorder. When the time invested by therapists is reduced to a minimum, the cost-effectiveness will increase further. The results are promising. It is recommended that the study will be replicated in a RCT with a longer follow-up period of both conditions and continue with the implementation of the intervention.

Inhoud

Samenvatting	4
Abstract	5
Deel 1: Kosten-effectiviteitsanalyses	8
1.1 Kosteneffectiviteit	9
1.2 Het belang van economische evaluatie	9
1.3 Vormen van economische evaluatie	10
1.4 Uitkomstmaten bij economische evaluatie	11
1.5 De kosten-effectiviteitsanalyse	12
1.5.1 Perspectief	12
1.5.2 De kosten	13
1.5.3 Modelleren	14
1.5.4 De kosten-effectiviteitsratio	15
1.5.5 De gevoeligheidsanalyse	15
1.5.6 Het kosten-effectiviteitsvlak en de kosten-effectiviteit acceptatie curve	16
1.6 Huidige stand van zaken	18
Deel 2: Kosten-effectiviteitsanalyse van een preventieve en vroeginterventie voor panieklachten	22
2 Achtergrond	23
2.1 Beschrijving cursus ‘Geen Paniek’	23
3 Methoden	25
3.1 Ontwerp	25
3.2 Werving deelnemers	25
3.3 Power	27
3.4 Randomisatie	27

3.5	Condities	27
3.6	Uitkomsten.....	28
3.7	Kosten.....	28
3.8	Analyses.....	31
3.9	Gevoeligheidsanalyse	31
4	Resultaten	32
4.1	Eigenschappen van de deelnemers	32
4.2	Therapietrouw.....	32
4.3	Medicatiegebruik	33
4.4	MINI/DSM-IV PD status als primaire uitkomstmaat.....	33
4.4.1	Incrementele effectiviteit	33
4.4.2	Incrementele kosten.....	33
4.4.3	Incrementele kosteneffectiviteit	35
4.5	Gevoeligheidsanalyses.....	36
4.5.1	Toetsen van scenario's.....	36
4.5.2	Onzekerheid en aanvaardbaarheid.....	37
4.6	Klinisch significante verandering op PDSS-SR als secundaire uitkomstmaat.....	41
4.6.1	Incrementele effectiviteit.....	41
4.6.2	Incrementele kosteneffectiviteit	41
4.7	Gevoeligheidsanalyses.....	41
4.7.1	Toetsen van scenario's.....	41
4.7.2	Onzekerheid en aanvaardbaarheid.....	42
5	Discussie.....	46
	Referentielijst	50

Deel 1:

Kosten-effectiviteitsanalyses

1.1 Kosteneffectiviteit

Diverse onderzoekers houden zich bezig met het onderzoeken van de effectiviteit van interventies in de gezondheidszorg. Wanneer men bijvoorbeeld een bepaald behandelprogramma wil inzetten bij een patiënt is het belangrijk van te voren een inschatting te kunnen maken van het te verwachten effect van deze interventie. Men zal het liefst de interventie willen inzetten die het beste resultaat voor die patiënt zal opleveren. Echter zijn de kosten van dit soort interventies de laatste jaren ook aanzienlijk gestegen, waardoor steeds vaker de vraag rijst naar de kosteneffectiviteit van deze interventies (Cohen & Reynolds, 2008). Economische evaluatie probeert een antwoord te geven op de vraag hoe de verhouding tussen uitkomsten (effecten) en middelen (geld en menskracht) is. De kern van een economische evaluatie is de vergelijking van twee of meer alternatieve bestedingen van middelen. Het is mogelijk interventies onderling met elkaar te vergelijken. Meestal wordt een interventie vergeleken met een groep die geen behandeling krijgt (bijvoorbeeld een groep op de wachtlijst) of met de gebruikelijke zorg (CAU). Door middel van economische evaluatie wordt geprobeerd economische criteria te identificeren en expliciet te maken waarop keuzes gebaseerd kunnen worden (Drummond, Sculpher, Torrance, O'Brien & Stoddart, 2005).

1.2 Het belang van economische evaluatie

Economische evaluaties spelen een belangrijke rol bij besluitvorming op diverse terreinen binnen de gezondheidszorg. Zo moet voor het toevoegen van een nieuw vaccin aan het Rijksvaccinatieprogramma eerst de kosteneffectiviteit (doelmatigheid) diepgaand onderzocht worden. Ook de doelmatigheid van nationale screeningsprogramma's, zoals bijvoorbeeld darmkankerscreening, wordt voorafgaand aan de beslissing om tot implementatie over te gaan uitvoerig onderzocht (De Wit, Tariq, van Gils & Panneman, 2010).

Kosteneffectiviteit speelt eveneens een steeds belangrijkere rol bij de onderbouwing van nieuw overheidsbeleid (Van Gils, Tariq, Hamberg - van Reenen & van den Berg, 2009). Een reden hiervan is dat middelen in de gezondheidszorg steeds schaarser worden. Een manier om hiermee om te gaan is het verkrijgen van meer specifieke diagnoses en het verminderen van de duur van behandelingen door het introduceren van richtlijnen gebaseerd op wetenschappelijke studies naar de effecten en kosten van behandeling.

Zorgverzekeraars hebben een grote interesse in economisch bewijs om de toegang tot en de kwaliteit van de (geestelijke) gezondheidszorg te controleren. In ontwikkelde landen zijn de uitgaven voor gezondheidszorg een steeds belangrijker economische en politieke kwestie. De kosten stijgen onder andere door nieuwe medische producten en technologieën. Men is het er over eens dat dit niet houdbaar is op de lange termijn, maar onderzoek naar het verminderen van deze toename blijkt ingewikkeld te zijn (Berghmans, Berg, van den Burg & ter Meulen, 2004).

De discipline van de kosten-effectiviteitsanalyse heeft zich over een aantal decennia ontwikkeld als een hulpmiddel voor objectieve beoordeling van de waarde van nieuwe medische strategieën, door het gelijktijdig onderzoeken van extra gezondheidsvoordelen in het licht van de extra kosten (Cohen & Reynolds, 2008).

1.3 Vormen van economische evaluatie

Er bestaan diverse vormen van economische evaluaties. De belangrijkste vier hiervan zijn: de kostenanalyse, de kosten-effectiviteitsanalyse, de kosten-utiliteitsanalyse en de kosten-batenanalyse. Bij al deze vormen wordt er gekeken naar de kosten, maar zij verschillen in de manier waarop de effecten van de interventies worden gemeten en beoordeeld.

De kostenanalyse is een vorm van een partiële evaluatie. Het neemt wel de kosten van één of meer interventies mee in de evaluatie, maar niet de effecten. Op basis van de analyse kan er wel een schatting worden gemaakt welke interventie het goedkoopst is, maar het levert geen inzicht in de verhouding tussen kosten en effecten op. Wanneer men daar iets over wil zeggen is een volledige economische evaluatie noodzakelijk.

De kosten-effectiviteitsanalyse, de kosten-utiliteitsanalyse en de kosten-batenanalyse zijn allen vormen van volledige economische evaluaties. De kosten-effectiviteitsanalyse onderzoekt zowel de kosten als de effecten van een interventie. De kosten die bij een interventie komen kijken worden gerelateerd aan de te behalen gezondheidswinst. De kosten van de interventie worden in geld uitgedrukt en de effecten in een relevante uitkomstmaat. De kosten-utiliteitsanalyse onderzoekt eveneens zowel de kosten als de effecten van interventies. De kosten worden wederom in geld uitgedrukt, de effecten in het aantal levensjaren die gecorrigeerd zijn voor de kwaliteit van leven. De kosten-batenanalyse geeft zowel de kosten als de effecten van interventies weer in geld. Er wordt gekeken welke interventie de laagste netto kosten of de grootste besparing heeft (De Wit, Tariq, van Gils & Panneman, 2010; Drummond e.a., 2005; Feenstra, van Baal, de Wit, Polder & de Hollander, 2006).

1.4 Uitkomstmaten bij economische evaluatie

Bij de kosten-effectiviteitsanalyse verschilt de gekozen uitkomstmaat per interventie. In principe kan elke relevante uitkomstmaat worden meegenomen, mits het om een effectiviteitsmaat gaat. Zo kan bij een stoppen met roken programma het aantal stoppers de effectmaat zijn. Bij een valpreventieprogramma zal dit bijvoorbeeld het aantal voorkomen valpartijen zijn. Bij een meer algemene uitkomstmaat kunnen de resultaten van kosten-effectiviteitsanalyses van interventies gericht op verschillende gezondheidsproblemen met elkaar worden vergeleken. Dit kan bijvoorbeeld het aantal gewonnen levensjaren zijn. Wanneer als uitkomstmaat de gewonnen levensjaren worden genomen dan is de interventie die de laagste netto kosten per gewonnen levensjaar met zich meebrengt de meest kosteneffectieve of meest doelmatige interventie (De Wit, Tariq, van Gils & Panneman, 2010; Feenstra, van Baal, de Wit, Polder & de Hollander, 2006).

Het verschil tussen de kosten-effectiviteitsanalyse en de kosten-utiliteitsanalyse wordt bepaald door de keuze van de uitkomstmaat. De kosten-utiliteitsanalyse is een bijzondere vorm van kosten-effectiviteitsanalyse, omdat het de Quality Adjusted Life Years (QALY) als uitkomstmaat gebruikt. De QALY staat voor: voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar. Effecten op de lengte van het leven (gewonnen levensjaren) en de kwaliteit van leven worden hiermee gebundeld in één getal. Als twee alternatieve interventies met elkaar worden vergeleken en interventie B heeft een grotere QALY dan interventie A, dan levert interventie B dus extra kwaliteit van leven en / of extra levensjaren op. De kosten die de interventie met zich meebrengt worden gerelateerd aan de te behalen gezondheidswinst en aan eventuele besparingen op toekomstige zorg. Door het gebruik van deze uitkomstmaat kunnen de uitkomsten van verschillende gezondheidsproblemen of gezondheidsgedragingen onderling met elkaar worden vergeleken. Een interventie die €6.000 per gewonnen QALY kost, is per definitie doelmatiger dan een interventie die €10.000 per gewonnen QALY kost (De Wit, Tariq, van Gils & Panneman, 2010; Feenstra, van Baal, de Wit, Polder & de Hollander, 2006).

1.5 De kosten-effectiviteitsanalyse

Over het algemeen worden de kosten-utiliteitsanalyse en de kosten-effectiviteitsanalyse (KEA) vaak onder één noemer gebruikt. Een KEA is de meest toegepaste vorm van economische evaluatie van interventies (Drummond e.a., 2005). In de komende paragrafen zullen de diverse onderdelen van de KEA worden toegelicht. Er wordt daarbij dieper ingegaan op het perspectief van waaruit de analyse plaatsvindt en de wijze waarop de kosten worden vastgesteld. Daarnaast wordt het modelleren uitgelegd, wat in bepaalde gevallen nodig is om iets te kunnen zeggen over de lange-termijn effecten. De eigenschappen van de kosten-effectiviteitsratio worden besproken evenals de gevoeligheidsanalyse die gebruikt wordt om rekening te houden met een bepaalde mate van onzekerheid. Ten slotte worden het kosten-effectiviteitsvlak en de kosten-effectiviteit acceptatie curve besproken waarmee de resultaten grafisch kunnen worden weergegeven.

1.5.1 Perspectief

Een belangrijke keuze bij economische evaluaties is vanuit welk perspectief de evaluatie wordt uitgevoerd. Het perspectief geeft aan vanuit welk oogpunt wordt gekeken. De financiering van zorg is afhankelijk van het type zorg: bijvoorbeeld preventie komt (vaak) voor rekening van de Rijksbegroting, terwijl behandeling uit de zorgverzekeringswet wordt vergoed. Als er vanuit een werkgever wordt gekeken zullen er andere kosten moeten worden meegenomen dan wanneer er vanuit de zorgverzekeraar wordt gekeken. Het perspectief bepaalt welke kosten en opbrengsten worden meegenomen, hoe deze worden gemeten en hoe deze dienen te worden gewaardeerd (De Wit, Tariq, van Gils & Panneman, 2010; Feenstra, van Baal, de Wit, Polder & de Hollander, 2006). Veelgebruikte perspectieven zijn:

- Het maatschappelijke perspectief > Alle kosten en effecten worden meegenomen, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de opbrengsten toekomen.
- Het perspectief van de betaler > Alleen de kosten en effecten die voor de betaler belangrijk zijn worden meegenomen.
- Het werkgeversperspectief > Een werkgever wil graag weten wat de kosten van gezondheidsbevordering of preventie zijn.
- Het perspectief van de consument > De kosten en opbrengsten worden gemeten en gewaardeerd volgens de mening van de patiënt of consument.

Nederlandse richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, opgesteld door het College voor Zorgverzekeringen, schrijven het maatschappelijke perspectief voor (CvZ, 2006).

1.5.2 De kosten

Nadat bepaald is welk perspectief wordt gekozen, gaat men verder met de identificatie van de kosten. Het vaststellen van de kosten van een interventie doorloopt een aantal fasen.

Ten eerste moeten alle kosten die de interventie met zich meebrengt in kaart worden gebracht. De gemaakte kosten zijn onder te verdelen in vier soorten: directe kosten binnen de gezondheidszorg, directe kosten buiten de gezondheidszorg, indirecte kosten binnen de gezondheidszorg en indirecte kosten buiten de gezondheidszorg. Directe kosten binnen de gezondheidszorg omvatten alle kosten die verband houden met de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling. Bijvoorbeeld polikliniekbezoek, verpleegdagen, röntgenfoto's en fysiotherapie. Directe kosten buiten de gezondheidszorg omvatten alle kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg, maar die wel een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling. Bijvoorbeeld reiskosten en tijdskosten van patiënt en mantelzorgers. Indirecte kosten binnen de gezondheidszorg omvatten het zorggebruik van de cliënten in de extra gewonnen levensjaren (als gevolg van het volgen van de interventie). Zo wordt een herstelde patiënt na een hartoperatie waarschijnlijk ouder en zal dus ook meer medische kosten maken zoals doktersbezoeken en dergelijke. In de praktijk blijkt vaak dat de indirecte kosten binnen de gezondheidszorg niet (kunnen) worden meegenomen in de analyse. Indirecte kosten buiten de gezondheidszorg omvatten productiviteitskosten zoals ziekteverzuim en efficiëntieverlies (bij betaald werk en bij onbetaald werk) en overige kosten waaronder speciaal onderwijs en kosten van politie en / of justitie.

Ten tweede moet bepaald worden hoe men deze kosten gaat meten. De patiënten zouden bijvoorbeeld een dagboek bij kunnen houden of de gegevens kunnen worden verzameld via de zorgverleners.

Ten derde moeten de kosten gewaardeerd worden, de prijzen moeten worden bepaald. Voor het meten en waarderen van kosten wordt doorgaans de handleiding gebruikt van Hakkaart – van Roijen, Tan & Bouwmans (2010). Tevens worden veelal een aantal aanbevelingen gedaan. Vanuit het maatschappelijk perspectief dienen alle relevante kosten in de analyse meegenomen te worden en dienen alle kosten gewaardeerd te worden tegen marktprijzen. Alleen als dat niet mogelijk is kan gebruik gemaakt worden van tarieven.

Voor elke economische evaluatie wordt een basisjaar gekozen. Alle kosten worden berekend voor dit basisjaar. Het basisjaar is meestal het jaar waarin de interventie wordt uitgevoerd. Disconteren houdt in dat de waarde die gegeven wordt aan de kosten en effecten afhankelijk is van het tijdstip waarop zij optreden. Bij bijvoorbeeld preventieve interventies is dit zeker nodig, omdat daar het grootste deel van de kosten en effecten op langere termijn plaatsvinden. De invloed van discontering op de conclusie van de economische evaluatie kan het beste duidelijk worden gemaakt door de kosten en effecten zowel ongedisconteerd als gediscoteerd weer te geven, volgens de gegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Kostprijzen uit een eerder jaar moeten met de consumentenprijsindex (CPI) aangepast worden naar het basisjaar dat voor de analyse wordt gekozen. De CPI is een index die de prijsstijging (inflatie) weergeeft van goederen en diensten ten opzichte van het jaar van aanschaf (De Wit, Tariq, van Gils & Panneman, 2010; Feenstra, van Baal, de Wit, Polder & de Hollander, 2006).

1.5.3 Modelleren

De tijdshorizon beslaat de periode waarin de kosten en effecten van een interventie worden gemeten. Over het algemeen wordt er gekozen voor een tijdshorizon waarin de effecten van de interventie volledig worden meegenomen. De effecten die een interventie creëert worden enerzijds vaak bijgehouden tijdens de deelname aan de interventie. Er worden vaak voormetingen gedaan, tussenmetingen en nametingen. Anderzijds zijn er ook interventies waarbij de gezondheidseffecten vaak pas na vele jaren te zien zijn, bijvoorbeeld bij preventieve interventies. Om dan toch iets te kunnen zeggen over de lange-termijn effecten van een interventie zal in die situaties een vertaling gemaakt moeten worden van tussentijdse effecten (bijvoorbeeld stoppen met roken) die wel vastgesteld zijn naar lange-termijn effecten (bijvoorbeeld minder mensen met longkanker of COPD) die niet waargenomen zijn in de (kortdurende) effectstudie. Modelleren is een methode waarbij met behulp van wiskundige technieken data uit verschillende bronnen bij elkaar worden gebracht, om de effecten van een bepaalde interventie voor een langere termijn uit te rekenen en inzicht te geven in de onzekerheid van de uitkomsten. Zo kan er bijvoorbeeld een voorspelling worden gedaan over het effect van stoppen met roken op het ontstaan van longkanker of COPD. Hiervoor kunnen bijvoorbeeld beslisbomen of Markov-modellen worden gebruikt. Over het algemeen wordt bij modelleren de werkelijkheid vereenvoudigd (De Wit, Tariq, van Gils & Panneman, 2010).

1.5.4 De kosten-effectiviteitsratio

De meest gebruikte uitkomstmaat voor de KEA is de zogenoemde *kosten-effectiviteitsratio*. Deze ratio wordt berekend als het verschil in kosten tussen twee interventies gedeeld door het verschil in effect van deze twee interventies. In de noemer staat de extra gezondheid, wat ook wel het incrementele effect wordt genoemd. In de teller staan de extra kosten die samenhangen met het implementeren van de interventie, wat ook wel de incrementele kosten worden genoemd (De Wit, Tariq, van Gils & Panneman, 2010). De berekening ziet er dan als volgt uit:

$$\frac{\text{Netto kosten interventie B} - \text{netto kosten interventie A}}{\text{Effecten interventie B} - \text{effecten interventie A}}$$

Een ratio is een overzichtelijke maat en geeft snel inzicht in de resultaten van een interventie in vergelijking met een alternatief. Echter laat deze ratio niets zien van de absolute omvang van de kosten en effecten of de verdeling daarvan.

Vervolgens wordt er gekeken welk limiet de maatschappij bereid is te betalen voor de extra gezondheidswinst. Dit wordt ook wel de betalingsbereidheid of in het Engels ‘the willingness to pay (WTP)’ genoemd. De acceptatie van de interventie zal dan afhangen van de hoogte van dit limiet (De Wit, Tariq, van Gils & Panneman, 2010).

1.5.5 De gevoeligheidsanalyse

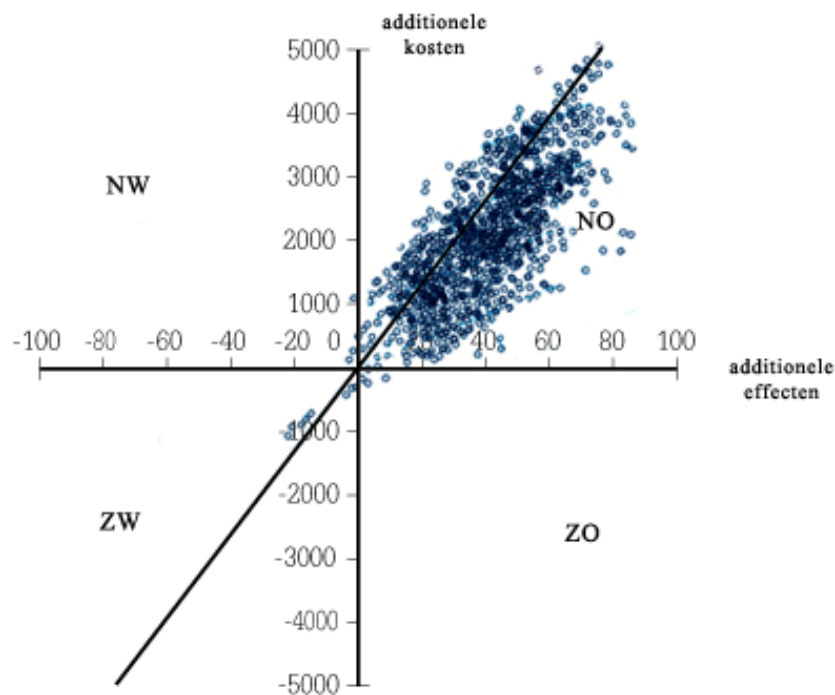
Er bestaat altijd een zekere mate van onzekerheid over de nauwkeurigheid van de uitkomsten. Dit wordt veroorzaakt doordat vaak gegevens uit diverse bronnen in de analyses bijeen worden gebracht. Deze onzekerheid kan echter met behulp van gevoeligheidsanalyses goed beschreven en gekwantificeerd worden. In een gevoeligheidsanalyse wordt getest in hoeverre de uitkomsten van de economische evaluaties beïnvloed worden door de verschillende aannames die gedaan worden en door onzekerheid over die aannames. In economische evaluaties is niet altijd elk gegeven vooraf met 100% zekerheid te bepalen. In de resultaten moet dan worden aangegeven hoe de conclusies over kosteneffectiviteit bepaald worden door de aannames (De Wit, Tariq, van Gils & Panneman, 2010).

1.5.6 Het kosten-effectiviteitsvlak en de kosten-effectiviteit acceptatie curve

Om de uitkomsten van een KEA weer te geven worden doorgaans visuele hulpmiddelen gebruikt. Het kosten-effectiviteitsvlak geeft de extra kosten en de extra effecten van de onderzochte interventie ten opzichte van een alternatief weer. De gegevens rondom de effecten en kosten van een bepaalde interventie kunnen worden gesimuleerd in een wiskundig model. Dit wordt ook wel ‘bootstrapping’ genoemd. In dit rekenkundig model is de onzekerheid rondom de kosten en effecten van de interventie opgenomen. Data over de kosten zijn over het algemeen niet normaal verdeeld. Deze data zijn normaal gesproken rechts scheef (Briggs & Gray, 1999), wat veroorzaakt wordt doordat kosten niet minder kunnen zijn dan nul en er geen logische bovengrens is. In een trial is er vaak een klein percentage met zeer hoge kosten, die een veel groter effect hebben op de gemiddelde kosten dan de mediaan (Drummond e.a., 2005). In een bootstrapanalyse worden verschillende combinaties van kosten en effecten geanalyseerd. Hiervoor worden de verzamelde gegevens van de oorspronkelijke steekproef gebruikt. Op basis van deze gegevens weten we niet hoe de gehele populatie er uit ziet. Om zo dicht mogelijk bij de verdeling in de gehele populatie te komen worden er telkens nieuwe steekproeven getrokken uit de oorspronkelijke steekproef. Dit wordt ook wel een bootstrapsteekproef genoemd. Om iets te kunnen zeggen over de onzekerheidsmarge rondom de steekproef worden de bootstrapsteekproeven heel vaak uitgevoerd, vaak zo’n 1000 keer. Vervolgens wordt van al deze steekproeven het gemiddelde bepaald. Als je andere steekproeven trekt uit een hypothetische populatie, zul je zien dat die gemiddelden opleveren die vrij dicht liggen bij het steekproefgemiddelde van de oorspronkelijke steekproef. Verondersteld wordt dat de mate van variatie van de gemiddelden van steekproeven uit de gehele populatie zal lijken op de mate van variatie van de gemiddelden van de bootstrapsteekproeven. Op basis van deze bootstrapgemiddelden kan vervolgens een betrouwbaarheidsinterval worden bepaald. In een KEA wordt deze bootstrap uitgevoerd met de kosten en de effecten van de oorspronkelijke steekproef, voor zowel de experimentele groep als de controlegroep. Deze gegevens worden daarna met elkaar gecombineerd. Van elk van deze combinaties wordt vervolgens de ICER bepaald.

In een puntenwolk, zoals te zien in figuur 1, kunnen uiteindelijk punten worden geplaatst, waarbij elk punt een schatting is van de incrementele kosten en effecten zoals die in de werkelijkheid zouden kunnen zijn (de ICER), rekening houdend met de onzekerheid rondom de kosten en de effecten.

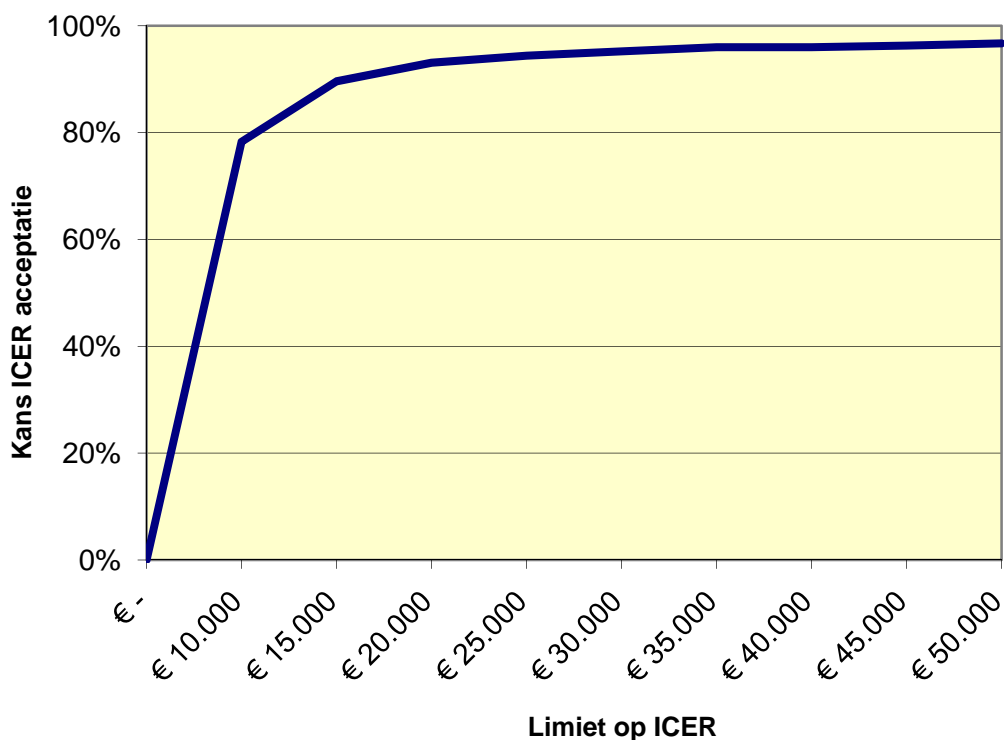
Het kosten-effectiviteitsvlak kan worden ingedeeld in vier kwadranten. De simulaties uit het voorbeeld in figuur 1 bevinden zich grotendeels in het noordoostelijke (NO) kwadrant, wat aangeeft dat de extra kosten van de interventie hoger zijn dan de extra kosten van het alternatief, terwijl de extra opbrengsten eveneens hoger zijn dan die van het alternatief. Er moet worden afgewogen of de extra kosten opwegen tegen de extra effecten. De acceptatie hangt sterk af van de betalingsbereidheid van de samenleving voor een extra eenheid gezondheidseffect. Dit is eveneens het geval wanneer de interventie zich in het zuidwesten (ZW) bevindt. De extra kosten van die interventies zijn immers lager, evenals de extra effecten. Wanneer de interventie zich voornamelijk in het zuidoosten (ZO) bevindt zijn de extra kosten lager terwijl de extra effecten hoger zijn. Deze interventie wordt dan ook wel dominant genoemd. Zo'n interventie zal in principe altijd worden ingevoerd. In het noordwestelijke (NW) kwadrant nemen de extra kosten toe en de extra effecten af. Deze interventies zijn altijd onacceptabel (De Wit, Tariq, van Gils & Panneman, 2010).



Figuur 1: Voorbeeld van een kosten-effectiviteitsvlak.

Een ander hulpmiddel bij het bepalen van de kosteneffectiviteit van een interventie is de kosten-effectiviteit acceptatie curve. Deze curve geeft de kans weer dat een interventie kosteneffectief is vergeleken met een alternatieve interventie of niets doen bij een bepaalde betalingsbereidheid voor een extra eenheid gezondheidseffect. Deze kans wordt berekend door te 'tellen' hoeveel van de kosten-effectiviteitsratio's, dus hoeveel punten uit de puntenwolk van figuur 1, zich onder de maximale betalingsbereidheid bevinden (De Wit, Tariq, van Gils & Panneman, 2010)..

Een voorbeeld van de kosten-effectiviteit acceptatie curve wordt weergegeven in figuur 2. In dit voorbeeld is te zien dat wanneer men maximaal bereid is €10.000 euro te betalen, de interventie een kans heeft van 78% om meer aanvaardbaar te zijn vanuit een oogpunt van kosteneffectiviteit dan een alternatief onder de gegeven condities. Wanneer men maximaal bereid is €20.000 te betalen, dan is dit percentage 93%. De kans op acceptatie van de interventie wordt dus groter, wanneer de maatschappij bereid is meer te betalen voor de interventie. Wanneer men bijvoorbeeld bereid is maximaal €20.000 te betalen voor een interventie gericht op een bepaald gezondheidsprobleem, dan kunnen de ICER acceptatie curves van diverse soortgelijke interventies met elkaar worden vergeleken om te kijken welke interventie de grootste kans heeft acceptabel te zijn vanuit een oogpunt van kosteneffectiviteit.



Figuur 2: Voorbeeld van een kosten-effectiviteit acceptatie curve

1.6 Huidige stand van zaken

Nu de diverse aspecten van de KEA uiteen zijn gezet, kan er worden gekeken op welke gebieden en op welke schaal er reeds KEA's zijn uitgevoerd. We zien dat economische evaluaties sinds vele jaren gangbaar zijn in de somatische gezondheidszorg. De eerste economische evaluaties werden in de jaren zeventig van de vorige eeuw uitgevoerd bij de invoering van dure medische technologieën, zoals nierdialyse, hart- en levertransplantatie. Bij de introductie van deze nieuwe voorzieningen was het de vraag of de hoge kosten opwegen tegen de evidente opbrengsten (wel of niet overlijden) van dergelijke ingrepen. In de jaren 80 en 90 werd economische evaluatie ingezet om beslissingen over de landelijke introductie van bijvoorbeeld borstkanker- en baarmoederhalskankerscreening te ondersteunen. Ook daarbij was de vraag of de grote investeringen voldoende levenswinst en winst in kwaliteit van leven zouden opleveren. De methoden die gebruikt worden bij economisch evaluatieonderzoek hebben sindsdien veel ontwikkelingen doorgemaakt (De Wit, Tariq, van Gils & Panneman, 2010). Naast tekstboeken (zoals Drummond e.a., 2005) zijn er richtlijnen gepubliceerd waar economische evaluaties aan moeten voldoen (CvZ, 2006; Hakkaart – van Roijen, Tan & Bouwmans, 2010; Oostenbrink, Bouwmans, Koopmanschap & Rutten, 2004).

De afgelopen jaren is te zien dat er steeds meer KEA's worden uitgevoerd. In de somatische gezondheidszorg zijn deze analyses vaak gericht op gezondheidsbevorderende interventies. In 2005 verscheen er bijvoorbeeld een rapport van het RIVM over de kosteneffectiviteit van tabaksontmoedigingsbeleid in Nederland (Feenstra, van Baal, Hoogenveen, Vijgen, Stolk & Bemelmans, 2005). Ook worden er KEA's uitgevoerd naar preventieve interventies gericht op het voorkomen van verschillende gezondheidsproblemen. In 2009 verscheen er een rapport van het RIVM gericht op de kosteneffectiviteit van preventie en zorg, waar preventieve en curatieve interventies voor beroerte en dikkedarmkanker met elkaar worden vergeleken (Hamberg - van Reenen, Bovendeur, Feenstra & van den Berg (2009).

In de geestelijke gezondheidszorg zijn er de afgelopen jaren eveneens KEA's uitgevoerd. Een grootschalig onderzoek in Nederland is het SCEPTRE onderzoek, wat staat voor 'Study on Cost-Effectiveness of Personality Disorder Treatment'. Zes GGZ instellingen in Nederland (Altrecht, de Gelderse Roos, GGZ Westelijk Noord-Brabant, Mentrum, Zaans Medisch Centrum en De Viersprong) zijn betrokken bij dit onderzoek naar de behandeling van persoonlijkheidsstoornissen.

Naast de effectiviteit wordt ook gekeken naar de kosteneffectiviteit van deze behandelingen. Diverse artikelen met veelbelovende uitkomsten zijn reeds gepubliceerd (Soeteman e.a., 2010; Soeteman e.a., 2011).

Wanneer we kijken naar angst- en depressieve stoornissen zien we dat het aantal uitgevoerde KEA's beperkt is. Er zijn relatief weinig artikelen hierover terug te vinden in de wetenschappelijke literatuur. Diverse onderzoekers geven ditzelfde beeld weer (Barret, Byford & Knapp, 2005; Konnopka, Leichsenring, Leibing & König, 2009). Tegenwoordig is te zien dat er steeds meer online behandelingen worden ontwikkeld met name gericht op angst- en stemmingsstoornissen. Gezien de hedendaagse ontwikkelingen is de vraag naar deze interventies groot. Er zal dus veel vraag zijn naar een vergelijking van dit soort interventies gericht op de kosteneffectiviteit. Diverse onderzoekers stellen dat er op dit gebied nog weinig onderzoek is gedaan (Paxling, 2011; Warmerdam, Smit, van Straten, Riper & Cuijpers, 2010).

In Nederland is in 2007 drie miljard euro uitgegeven aan preventie binnen de zorg. 75 miljoen euro werd uitgegeven aan de preventie van psychische aandoeningen (Post, de Bekker - Grob, Mackenbach & Slobbe, 2007). KEA's naar preventieve interventies ter voorkoming van psychische aandoeningen is dan ook een belangrijk onderdeel. Echter blijkt dat er ook op dit gebied nog weinig onderzoek is verricht naar de kosteneffectiviteit. Onderzoekers die dit constateren geven daarbij aan dat de behoefte aan de ontwikkeling van kosteneffectieve preventieve strategieën bij het verminderen van het ontstaan van mentale aandoeningen groot is (Smit, Willemse, Koopmanschap, Onrust, Cuijpers, & Beekman, 2006; Van 't Veer - Tazelaar e.a., 2010).

Deze grote behoefte zien we ook terug wanneer het de paniekstoornis aangaat. Paniekstoornis treft elk jaar twee tot drie procent van de volwassen bevolking en wordt geassocieerd met een grote ziektelast, aanzienlijke medische consumptie en een groot verlies aan productiviteit. Het ontstaan van nieuwe gevallen is eveneens groot, ongeveer 35% van alle gevallen jaarlijks zijn nieuw. Preventie van en vroeginterventie bij panieklachten is dus van groot belang (Meulenbeek, Willemse, Smit, van Balkom, Spinhoven & Cuijpers, 2008). Meta-analyses laten goede effecten zien voor cognitieve gedragstherapie (CGT) bij de behandeling van panieklachten (Bandelow, Seidler-Brandler, Becker, Wedekind & Rütther, 2007; Mitte, 2005; Westen & Morrison, 2001).

Studies naar preventie en vroeginterventie bij angststoornissen laten zien dat preventie van angststoornissen door middel van cognitief-gedragstherapeutische interventies eveneens succesvol blijken (Gardenswartz & Craske, 2001; Swinson, Soulios, Cox & Kuch, 1992). Van groot belang is dus de kosteneffectiviteit van dit soort interventies te onderzoeken om zo de meest kosteneffectieve interventies in te kunnen zetten gericht op preventie en vroeginterventie van panieklachten. Er zijn zeer weinig KEA's te vinden gericht op de kosteneffectiviteit van preventieve interventies van de paniekstoornis. De studies die te vinden zijn gebruikten andere uitkomstmaten waardoor resultaten onderling lastig vergeleken kunnen worden of de studies gaan specifiek over de behandeling van paniekstoornis (McHugh, Otto, Barlow, Gorman, Shear & Woods, 2007; Otto, Pollack & Maki, 2000). Gericht op de behandeling van paniekstoornis voerden Katon en collega's (2006) een KEA uit waarbij gebruikelijke zorg werd vergeleken met CGT in combinatie met medicatie in de behandeling van paniekstoornis. Gekeken naar de kosten gemaakt door ambulante behandelde patiënten varieert de ICER tussen de \$14.158 (€10.863) tot \$24.776 (€19.010) per QALY. De interventie blijkt daarmee kosteneffectiever te zijn dan de gebruikelijke zorg. Heuzenroeder e.a. (2004) vonden dat CGT in vergelijking met gebruikelijke zorg de meest kosteneffectieve behandelmethodes is voor paniekstoornis. Zij vonden een ICER van \$6.800 (€5.218) (95 % BI 2.900 – 15.000) per aan handicap aangepast levensjaar dat werd bespaard.

Deel 2:

Kosteneffectiviteit van een preventieve en vroeginterventie voor panieklachten

2 Achtergrond

2.1 Beschrijving cursus ‘Geen Paniek’

De afdeling preventie van GGnet, de organisatie voor geestelijke gezondheidszorg in Gelderland, ontwikkelde in 2000 een preventieve en vroeginterventie voor volwassenen met lichte tot matige panieklachten. Deze cursus wordt ‘Geen Paniek’ genoemd (Meulenbeek & Herzmanatus, 2000). De cursus is gebaseerd op cognitief-gedragsmatige principes en maakt gebruik van interventies die effectief zijn gebleken in de behandeling van panieklachten (Margraf, Barlow, Clark & Telch, 1993; Van Balkom e.a., 1997).

De doelstellingen van de cursus zijn het verminderen van panieklachten, het voorkomen dat de panieklachten of gevolgen hiervan verergeren en voorkomen dat personen die van een paniekstoornis hersteld zijn niet opnieuw een paniekstoornis krijgen. Centraal staat het aanleren van vaardigheden waarmee deelnemers beter kunnen omgaan met hun klachten. Deelnemers leren: omgaan met spanningsklachten, meer greep krijgen op gedachten die de paniek doen toenemen en zich opnieuw te begeven in voor hen moeilijke situaties. De cursus wordt gevolgd bij een preventieafdeling van een ggz-instelling. Het minimum aantal deelnemers is zes en het maximum is twaalf. De cursus bestaat na eerdere evaluaties momenteel uit acht bijeenkomsten van twee uur en een terugkombijeenkomst na twee tot drie maanden. Tijdens de bijeenkomsten komen verschillende technieken aan de orde, zoals ontspanningsoefeningen, herkennen van angstige gedachten, formuleren van rustgevende gedachten, oefeningen omtrent lichamelijke gevoelens en gedragsoefeningen. Voor de cursusleiders is een draaiboek ontwikkeld, waarin de inhoud en indeling van de bijeenkomsten uitgebreid beschreven staat (Meulenbeek, Herzmanatus, Smit, Willemse & van der Zanden, 2010a). Voor de cliënten is er een cursusmap waarin de bijeenkomsten beschreven staan en veel achtergrondinformatie gegeven wordt (Meulenbeek, Herzmanatus, Smit, Willemse & van der Zanden, 2010b). Ook worden alle andere benodigdheden, zoals registratieformulieren, meegeleverd.

De effectiviteit van deze interventie is reeds onderzocht en aangetoond in een gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT) (Meulenbeek e.a., 2010). Aan deze RCT namen 217 deelnemers deel. 100 van deze deelnemers voldeden aan de DSM-IV criteria van de paniekstoornis. 117 van deze deelnemers hebben last van panieklachten en agorafobische symptomen, maar voldoen niet aan de DSM-IV criteria van de paniekstoornis.

De deelnemers aan deze interventie lieten een significante afname zien in panieklachten en agorafobische symptomen na de cursus. Zes maanden na deelname aan de cursus bleken deze effecten behouden te zijn (Meulenbeek e.a. 2010).

Smit e.a. (2009) hebben een KEA uitgevoerd naar een subgroep van de RCT. Deze subgroep bestond uit de 117 deelnemers die wel panieklachten ervaren, maar niet voldoen aan de DSM-IV criteria van een paniekstoornis (=subklinische panieklachten). Er werd dus gekeken naar de preventieve werking van de cursus 'Geen Paniek' uit het oogpunt van de kosteneffectiviteit. De mediane ICER was €6.198 (95% BI 2.435 - 60.731) per paniekstoornis-vrije periode, die een kans heeft van 75,2% meer aanvaardbaar te zijn uit een oogpunt van kosteneffectiviteit dan de gebruikelijke zorg bij een betalingsbereidheid van €10.000 per paniekstoornis-vrije periode. De grootste kostenpost was de tijd geïnvesteerd door de therapeuten. De resultaten van deze KEA gericht op preventie zijn zeer veelbelovend.

In de RCT is ook een groep meegenomen met deelnemers die wel voldoen aan de criteria voor paniekstoornis. Hierbij gaat het dus om vroeginterventie, behandeling, van paniekstoornis. Eerder lieten Heuzenroeder e.a. (2004) en Katon e.a. (2006) al zien dat een CGT gebaseerde behandeling kosteneffectiever is in de behandeling van paniekstoornis dan gebruikelijke zorg. Een volgende stap is het onderzoeken van de kosteneffectiviteit van de gehele RCT (n = 217). Daarbij is het van belang te onderzoeken of de gevonden resultaten van de 'Geen Paniek' cursus ook voor de gehele groep, dus gericht op preventie en behandeling, kunnen worden vastgesteld of dat de interventie mogelijk alleen kosteneffectief blijkt te zijn wanneer het om preventie gaat. Wanneer de resultaten ook voor deze grotere steekproef kunnen worden vastgesteld, zou de 'Geen Paniek' cursus een veelbelovende interventie kunnen zijn in zowel de preventie als vroeginterventie van paniekstoornis.

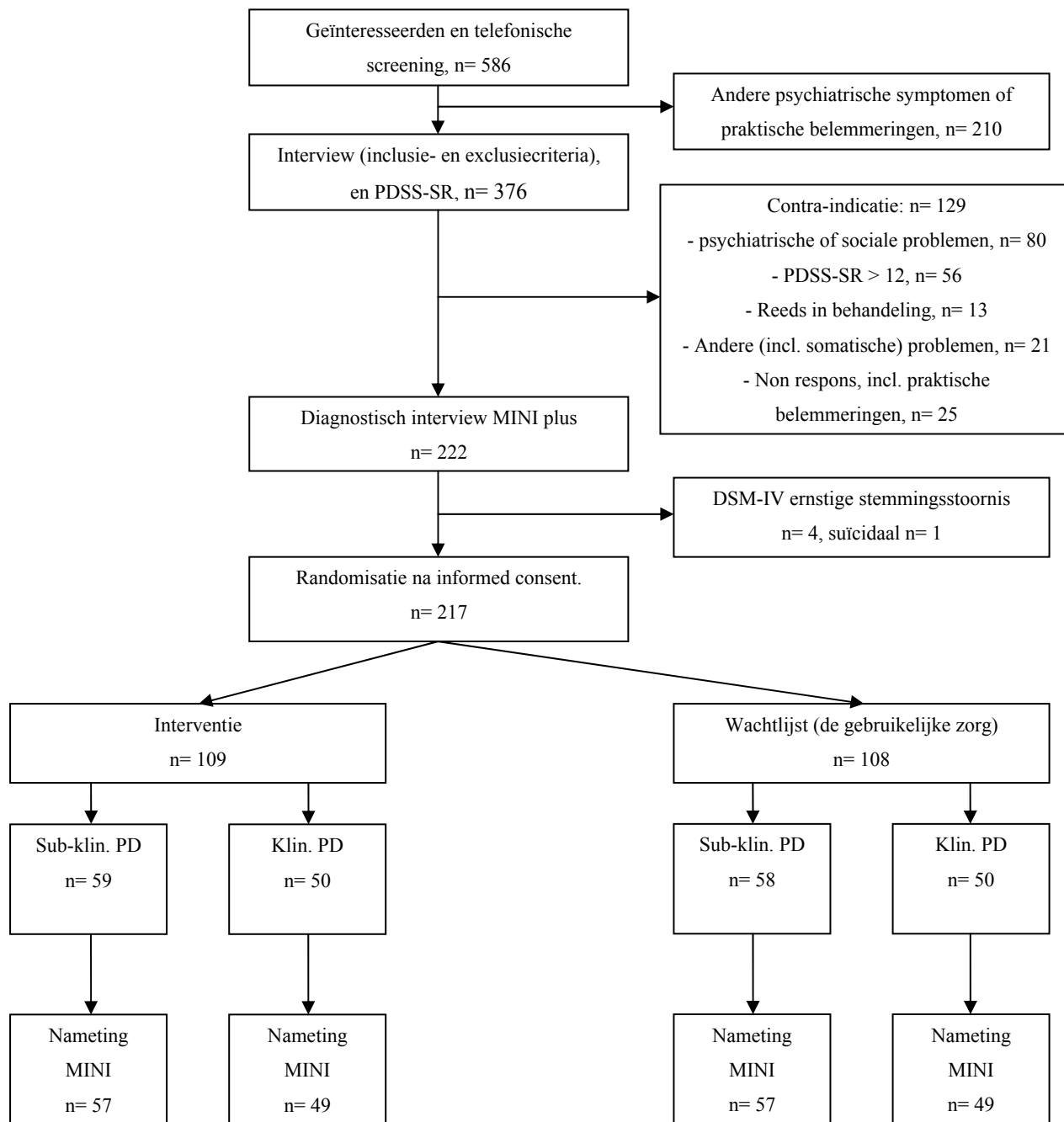
3 Methoden

3.1 Ontwerp

Meulenbeek e.a. (2008) geven een uitgebreide beschrijving van de RCT. De ‘Geen Paniek’ interventie wordt vergeleken met een wachtlijst controlegroep. Metingen vonden plaats bij de start van de trial (t0), evenals na drie maanden follow-up (t1). De experimentele groep onderging tevens een meting na zes maanden follow-up (t2) om de houdbaarheid van de effecten vast te stellen. Bij aanvang werd de Mini International Neuropsychiatric Interview Plus (MINI-Plus) (Sheehan e.a., 1998; Van Vliet e.a., 2000) afgenomen. Een onafhankelijke derde partij verzorgde de randomisatie, waarbij rekening is gehouden met een gelijke verdeling van de groepen subklinische panieklachten versus paniekstoornis en aanwezigheid versus afwezigheid van agorafobie.

3.2 Werving deelnemers

Deelnemers zijn verzameld door middel van oproepen via de media en het internet. Geïnteresseerden ondergingen een intake bij één van de zeventien deelnemende ggz-instellingen. Zij konden deelnemen aan de cursus wanneer zij aan de volgende inclusiecriteria voldeden: leeftijd van achttien jaar of ouder, geen behandeling voor de huidige klachten, geen ziekte die directe medische hulp behoeft en in staat zijn om zowel zelfstandig als in een groep te functioneren. Daarnaast was het van belang dat deelnemers een score van minder dan dertien behaalden op de Panic Disorder Severity Scale (PDSS-SR) wat de grens weergeeft van milde tot ernstige panieklachten (Houck, Spiegel, Shear & Rucci, 2002; Van der Meer & Berghout, 2004). Aanvullend werd de MINI-Plus afgenomen waarbij er vastgesteld werd of er volgens de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM-IV) (American Psychiatric Association, 1994) wel of geen sprake was van een paniekstoornis. Ook wordt hiermee eventuele agorafobie of een depressie vastgesteld. Van alle deelnemers werd een getekende informed consent ontvangen voor start van de trial. In figuur 3 wordt met behulp van een stroomschema de werving van de deelnemers schematisch weergegeven.



Figuur 3: Stroomschema van de werving van deelnemers voor de RCT.

3.3 Power

Met een $n = 129$ per conditie is de trial krachtig genoeg om een klinisch relevant verschil waar te nemen tussen de twee condities, met een gemiddelde gestandaardiseerde verschil score (Cohen's d) van ten minste 0,35 in een 2-zijdige test bij $\alpha = 0,05$ en een vermogen van $(1-\beta) = 0,80$ (Meulenbeek e.a., 2010).

3.4 Randomisatie

Een onafhankelijke derde partij die 'blind' was met betrekking tot de deelnemers verrichtte de randomisatie. De deelnemers werden gerandomiseerd in blokken van twee met een gelijke kans om ofwel de gebruikelijke zorg ($n = 108$, waarvan $n = 58$ met subklinische panieklachten) of de interventie ($n = 109$, waarvan $n = 59$ met subklinische panieklachten) te ontvangen. Zoals eerder besproken werd er rekening gehouden met subklinische panieklachten versus paniekstoornis en de aanwezigheid versus afwezigheid van agorafobie. Er werd aangenomen dat agorafobie een voorspellende relevante factor is voor de uitkomst.

3.5 Conditie

De experimentele conditie ontving een in tijd beperkte cognitief-gedragsmatige preventieve en vroeginterventie voor paniekstoornis: de 'Geen Paniek' cursus (Meulenbeek e.a., 2008). De keuze voor CGT is gemaakt, omdat dit de meest (kosten-) effectieve interventie voor paniekstoornis in de curatieve instelling blijkt (Heuzenroeder e.a., 2004; Myhr & Payne, 2006). De interventie bestond uit acht sessies van elk twee uur, gevolgd door een boostersessie van wederom twee uur. De boostersessie werd aangeboden drie maanden na afloop van de cursus. De cursus werd aangeboden door een preventiemedewerker en een psycholoog. De groepen bestonden uit gemiddeld tien personen (negen tot maximaal twaalf). De preventiewerkers en psychologen waren allen ervaren in het geven van interventies gebaseerd op CGT. Daarnaast is er een training specifiek gericht op de 'Geen Paniek' cursus gevolgd en dienden zij zich te houden aan het behandelprotocol dat terug te vinden is in het draaiboek (Meulenbeek e.a., 2010a). De deelnemers ontvingen een cursusmap (Meulenbeek e.a., 2010b). Volgens deze structuur werd de interventie aangeboden, bestaande uit: psycho-educatie over angst- en paniekaanvallen, het veranderen van de leefstijl, het omgaan met stress, relaxatietraining, cognitieve herstructurering, interoceptieve blootstelling en in vivo exposure.

Elke sessie werd het huiswerk besproken, werd er informatie gegeven en vond er training met betrekking tot praktische vaardigheden plaats. De interventie is van te voren uitgebreid getest in een pilotstudy (Meulenbeek e.a., 2008).

De controle conditie bestond uit mensen die gerandomiseerd werden naar een wachtlijstgroep. Zij wisten van te voren dat zij de interventie na drie maanden alsnog zouden ontvangen. De wachtlijstgroep was vrij in het gebruik van gezondheidszorg en geneesmiddelen, indien nodig. De wachtlijstgroep kan dus worden omschreven als de gebruikelijke zorg.

3.6 Uitkomsten

De uitkomsten worden weergegeven in twee uitkomstmaten. De primaire uitkomstmaat is het wel of niet hebben van een paniekstoornis volgens de DSM-IV, bij follow-up gemeten met de MINI-Plus. Daarbij werd succes op MINI/DSM-IV PD status gedefinieerd als deelnemers die ofwel op t0 geen paniekstoornis hebben en deze op t1 eveneens niet hebben of deelnemers die op t0 een paniekstoornis hebben en deze op t1 niet meer hebben.

De secundaire uitkomstmaat is een klinisch significante verandering op de PDSS-SR. Deze uitkomstmaat wordt meegenomen, omdat in deze KEA naast preventie ook wordt gekeken naar vroeginterventie van de ‘Geen Paniek’ cursus. Een klinisch significante verandering op de PDSS-SR wordt gedefinieerd als een score onder de vier (functionele bereik) op t1 met een verschil van tenminste 3.85 (betrouwbare verandering) ten opzichte van de meting op t0 (Meulenbeek e.a., 2010). Ook werd de PDSS-SR gebruikt om het behoud van de effecten te meten over langere termijn. De metingen vonden plaats op t0, t1 en t2.

3.7 Kosten

De gegevens over de kosten werden verzameld met de ‘Trimbos Institute and institute of Medical Technology Assessment Cost questionnaire for Psychiatry’, de TIC-P (Hakkaart - van Roijen, van Straten, Donker & Tiemens, 2002). In Nederland wordt de TIC-P het meest gebruikt om het gebruik van gezondheidsdiensten vast te stellen. De TIC-P is een zelfrapportage vragenlijst over het gebruik van hulpbronnen in de afgelopen vier weken. Daarnaast wordt er gekeken naar het verlies van productiviteit ten gevolge van ziekteverzuim en minder efficiënt werken wanneer men aanwezig is op de werkvloer maar zich niet goed voelt. De kosten werden berekend volgens de ‘Handleiding voor kostenonderzoek’ van Oostenbrink, Bouwmans, Koopmanschap & Rutten (2004).

Het jaar waarin de gegevens over de kosten zijn verzameld is 2003. Deze kostprijzen zijn met de consumentenprijsindex aangepast naar 2011, het basisjaar dat voor de analyse wordt gekozen (Centraal Bureau voor de Statistiek, 2012). Alle kosten die relevant waren vanuit het maatschappelijk perspectief werden inbegrepen. De kosten worden als volgt ingedeeld:

* Directe kosten binnen de gezondheidszorg: Kosten van opname in de eerste lijn en ambulante geestelijke gezondheidszorg, inclusief het vervoer per ambulance, bezoeken aan de spoedeisende hulp en het gebruik van ECG wanneer er een vermoeden is van hartproblemen. Daarnaast vallen hieronder ook de kosten van medicatie, in het bijzonder benzodiazepinen, kalmerende middelen en slaapmiddelen (berekend als de kostprijs per standaard dagelijkse dosis verkregen uit het Farmacotherapeutisch kompas (<http://www.fk.cvz.nl>), plus zes procent over de toegevoegde waarde belasting, vermenigvuldigd met het aantal voorgeschreven dagen, plus de apothekerkosten van €6,45 per recept).

* Directe kosten buiten de gezondheidszorg: Kosten voor het maken van een bezoek aan de gezondheidsdiensten: de kosten van reis-, parkeer- en tijdskosten van de deelnemers.

* Indirecte kosten buiten de gezondheidszorg: Kosten in verband met productieverlies door ziekteverzuim (Kessler & Frank, 1994; Lim, Sanderson & Andrews, 2000) en minder efficiënt werken wanneer iemand zich niet goed voelt (Brower, Koopmanschap & Rutten, 1999) werden in 2003 gewaardeerd op €33,90 per verloren uur in betaald werk en in de huiselijke sfeer op €8,30 per verloren uur, gelijk aan de kosten van een uur huishoudelijke hulp (Oostenbrink, Bouwmans, Koopmanschap & Rutten, 2004).

* Interventiekosten: De interventiekosten werden berekend als de kosten van de tijd geïnvesteerd door de therapeuten (€124 per uur); bestaande uit de intake (1 uur), acht sessies plus een boostersessie (2 uur elk), administratie en voorbereiding (1 uur per sessie), het interventieprotocol (€45 per therapeut) en de cursusmap (€25 per deelnemer). Het gemiddeld aantal deelnemers aan de ‘Geen Paniek’ cursussen was tien personen (Meulenbeek e.a., 2009). De interventiekosten per deelnemer werden in 2003 vastgesteld op €750 per deelnemer. Geïndexeerd naar 2011 worden deze kosten € 853,01.

De gebruikte tarieven voor berekening van de directe medische kosten en de directe niet-medische kosten (in 2003) worden per type gezondheidszorg weergegeven in tabel 1.

Tabel 1: Directe medische kosten en directe niet-medische kosten, per type zorg

Type gezondheidszorg	Directe medische kosten (in 2003 €)		Directe niet-medische kosten (in 2003 €)	
	Eenheid	Kostprijs (a)	Km, P, uur (b)	Kostprijs (c)
Huisarts	Bezoek	20,20	1,8 km, 1 u	11,10
Sociaal werker	Contact	45,00	7 km, 3 u	28,50
Fysiotherapeut	Contact	22,75	1,8 km, 2 u	19,40
Vrijgevestigde psychotherapeut	Sessie	76,00	5 km, 2 u	19,90
Regionale GGZ	Contact	124,00	10 km, 3 u	29,00
Algemeen ziekenhuis - ambulantly	Bezoek	56,00	7 km, 3 u	28,50
Psychiatrische instelling - ambulantly	Bezoek	88,00	12 km, 4 u	37,20
Academisch ziekenhuis - ambulantly	Bezoek	100,00	12 km, 3 u	29,30
Vervoer door ambulance	Rit	443,00	-	-
Spoedeisende hulp	Bezoek	139,00	7 km, 3 u	28,50
Gebruik van ECG	Film	36,33	7 km, 3 u	28,50
Thuiszorg	Uur	30,70	0 km, 0 u	0,00
Mantelzorg (familie, vrienden) (f)	Uur	8,30	0 km, 0 u	0,00

a: Integrale eenheid kostprijzen (Oostenbrink, Bouwmans, Koopmanschap & Rutten., 2004).

b: Gebaseerd op de gemiddelde afstand (in km) en reis + wachttijd + aantal behandelingen (in uren) voor het ontvangen van de behandeling (Oostenbrink, Bouwmans, Koopmanschap & Rutten, 2004).

c: Kosten van 1 km = € 0,16, parkeren = € 2,50 €, 1 uur tijd = € 8,30 (Oostenbrink, Bouwmans, Koopmanschap & Rutten, 2004).

d: Van DFL 77,00 in 1993, omgezet in euro, geïndexeerd voor 2003 en afgerond.

e: Van <http://www.ctg-zaio.nl> geïndexeerd met 1,10 zoals voorgesteld door Oostenbrink en collega's (Oostenbrink, Bouwmans, Koopmanschap & Rutten, 2004).

f: Gewaardeerd als huishoudelijke hulp (Oostenbrink, Bouwmans, Koopmanschap & Rutten, 2004).

Bron: Smit e.a., 2009

3.8 Analyses

Alle analyses werden uitgevoerd in overeenstemming met het intention-to-treat principe (Everitt, 2003). Dit houdt in dat alle deelnemers werden geanalyseerd in de toegewezen conditie.

Missende waarden bij follow-up zijn geïmputeerd met behulp van een regressiemodel met de best beschikbare voorspellers voor het resultaat en de best beschikbare voorspellers voor drop-out. De eerste set voorspellers was nodig om de meest precieze schattingen voor de missende waarden te krijgen. De laatste set voorspellers was nodig om te corrigeren voor bias die kan voortvloeien uit differentieel verlies bij follow-up met t0 variabelen (Demirtas, 2004). Deze variabelen werden geïdentificeerd met behulp van logistische regressie-analyses met MINI/DSM-IV PD status en drop-out als de afhankelijke variabelen en leeftijd, geslacht, burgerlijke staat en arbeidsstatus zoals gemeten bij aanvang. Met behulp van deze variabelen werden ontbrekende eindpunten voorspeld en vervangen.

De rest van de analyses werd uitgevoerd op basis van de verzamelde gegevens volgens de eerder beschreven stappen van de KEA. Alle analyses werden uitgevoerd in SPSS 18 en Excel 2007.

3.9 Gevoeligheidsanalyse

De grootste kostenpost was de tijd geïnvesteerd door de therapeuten (Meulenbeek e.a., 2010). Over deze kostenpost zou men enige controle kunnen uitoefenen, bijvoorbeeld door te vertrouwen op meer (eventueel computergestuurde) zelfhulp, vermindering van het aantal sessies of verhogen van het aantal deelnemers in een groep. Ook zouden de sessies kunnen worden gegeven door één therapeut in plaats van twee. In de feitelijke situatie namen twee therapeuten volledig deel aan alle sessies. Dit is een intensieve vorm van begeleiding en dat noemen we 'hoog'. In een alternatief hypothetisch scenario zou één therapeut de sessies kunnen begeleiden. Deze vorm van begeleiding noemen we 'medium'. Tot slot, kan één therapeut een uur van de twee uur durende sessies doorbrengen met de deelnemers. Deze vorm van begeleiding noemen we 'laag'.

De analyses werden herhaald voor de twee hypothetische scenario's om een beeld te krijgen van de invloed van het verminderen van de begeleiding door de therapeuten op de kosteneffectiviteit van de interventie. Daarbij werd de aanname gedaan dat de effectiviteit van de interventie zou worden verlaagd wanneer de intensiteit en dus de tijd van de begeleiding door een therapeut werd verminderd.

4 Resultaten

4.1 Eigenschappen van de deelnemers

Er is geen significant verschil in demografische variabelen en variabelen bij start van de studie tussen de experimentele en controlegroep. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers is 42 jaar, variërend van 20 tot 75 jaar. Het merendeel is vrouw (154 personen; 71%), heeft werk (151 personen; 70%) en is getrouwd of woont samen (169 personen; 78%). Op basis van de MINI-Plus kunnen de deelnemers worden onderverdeeld in mensen met een milde paniekstoornis ($n = 100$) en mensen met subklinische panieklachten ($n = 117$) (Meulenbeek e.a., 2010). Het gemiddelde PDSS-SR paniek en agorafobie symptoomniveau in de experimentele groep was 7.02 (s.d. = 3.24), in de wachtlijstgroep was dit 7.35 (s.d. = 3.24).

4.2 Therapietrouw

Uit de logboeken van de cursusleiders is op te maken dat in totaal 17 mensen (8%) niet gestart zijn met de interventie. Dit gaat om vier mensen van de experimentele groep en dertien mensen van de wachtlijstgroep. De voornaamste redenen hiervoor waren omstandigheden met betrekking tot werk, familie, persoonlijk of andere hulp. In totaal hebben 162 deelnemers (75%) de cursus afgerond met het bijwonen van minimaal zes bijeenkomsten. Dit betreft 82 mensen van de experimentele groep en 80 mensen van de wachtlijstgroep (die na drie maanden de interventie alsnog hebben gevolgd). Van de aanwezige cursisten blijkt het merendeel (83%) het huiswerk te hebben gemaakt voor elke sessie. Na afronden van de cursus werd een vragenlijst afgenomen bij de experimentele groep om de tevredenheid over de cursus in kaart te brengen. 91 personen (83%) hebben deze vragenlijst ingevuld. Daaruit bleek dat 88% aangaf dat de cursus hen geholpen heeft beter met de panieklachten om te kunnen gaan. Het meest hebben de cursisten gehad aan psycho-educatie, het veranderen van leefstijl, relaxatietraining en cognitieve herstructurering. Op een schaal van 1-10 kreeg de cursus een gemiddeld cijfer van 7,8 (Meulenbeek e.a., 2010).

4.3 Medicatiegebruik

In de experimentele groep gebruikten 36 personen (33%) medicatie bij aanvang van de RCT (t0), 3 personen (3%) startten met medicatie tijdens de cursus, 9 personen (8%) stopten met het gebruik van medicatie in deze periode. In de wachtlijstgroep gebruikten 48 personen (44%) medicatie bij aanvang van de RCT, 7 personen (6%) startten met medicatie in de periode tussen t0 en t1, 8 personen (7%) stopten met het gebruik van medicatie in deze periode. Het is dus niet waarschijnlijk dat de gevonden resultaten verklaard kunnen worden door veranderingen in medicatiegebruik.

4.4 MINI/DSM-IV PD status als primaire uitkomstmaat

Als primaire uitkomstmaat wordt het succes op de MINI/DSM-IV PD status genomen. Succes op de MINI/DSM-IV werd gedefinieerd als deelnemers die ofwel op t0 geen paniekstoornis hebben en deze op t1 eveneens niet hebben of deelnemers die op t0 een paniekstoornis hebben en deze op t1 niet meer hebben.

4.4.1 Incrementele effectiviteit

Na afronding van de interventie (t1) voldeden in de experimentele groep 89 mensen niet aan de criteria voor paniekstoornis volgens de MINI/DSM-IV. De kans op succes op de MINI/DSM-IV PD status was daarom $89/109 = 0.82$. In de wachtlijstgroep was de kans op succes op de MINI/DSM-IV PD status $75/108 = 0.69$. De incrementele effectiviteit is het verschil tussen de waarschijnlijkheid van een gunstige uitkomst in elk van de condities, in dit geval $0.82 - 0.69 = 0.13$. De ‘number needed to treat’ (NNT) is $1/0.13 = 7.69$, wat aangeeft dat bijna acht personen met subklinische of klinische symptomen de interventie moeten ontvangen (in plaats van de gebruikelijke zorg) om een gezondheidswinst te creëren van succes op de MINI/DSM-IV PD status bij één van hen.

4.4.2 Incrementele kosten

In tabel 2 is te zien dat de totale kosten bij start van de interventie hoger zijn in de wachtlijstgroep (gemiddeld €505) dan in de experimentele groep (gemiddeld €329). Dit geeft aan dat de randomisatie niet heeft geleid tot een gelijkmatige verdeling van deze omstandigheden op t0.

Bij nadere inspectie blijkt dat dit verschil wordt veroorzaakt door de hogere kosten in verband met de productieverliezen in de wachtlijstgroep. Vervolgens is het pre-post verschil van de totale kosten berekend om te corrigeren voor dit verschil bij aanvang van de RCT. In de experimentele groep is dit $€283 - €329 = - €46$. Het pre-post verschil in de wachtlijstgroep is $€528 - €505 = €23$. Ten slotte kunnen de incrementele kosten worden berekend als het verschil tussen de condities, dus $- €46 - €23 = - €69$. De interventie wordt geassocieerd met iets lagere maandelijkse kosten dan de gebruikelijke zorg.

De totale kosten van de experimentele groep blijken verder sterk te zijn gedaald bij de follow-up na zes maanden (t2). De kosten waren €329 op t0, €283 op t1 en uiteindelijk €181 op t2.

Tabel 2: Kosten (in gemiddelden en standaarddeviaties), naar tijd (voormeting, nameting en verschil) en conditie.

	Voormeting (t0)		Nameting (t1)		Verschil (t1-t0)	
	Gem.	Sd.	Gem.	Sd.	Gem.	Sd.
Experimentele groep						
Directe medische kosten	109	197	67	158	27	140
Directe medische kosten:	11	18	11	20	<1	11
Medicijngebruik afgelopen 4 weken						
Directe niet-medische kosten	40	60	31	54	-10	58
Indirecte kosten:	169	402	174	293	4	429
Verlies productiviteit betaald werk en huishouden						
Totale kosten	329	489	283	376	- 46	489
Totale kosten incl. interventie			1136	376	807	489
Wachlijstgroep (care-as-usual)						
Directe medische kosten	132	261	61	90	22	87
Directe medische kosten:	17	24	15	21	-1	17
Medicijngebruik afgelopen 4 weken						
Directe niet-medische kosten	39	57	33	51	- 6	65
Indirecte kosten:	318	695	419	964	101	682
Verlies productiviteit betaald werk en huishouden						
Totale kosten	505	845	528	992	23	717
Incrementele totale kosten					- 69	
Incrementele totale kosten incl. interventie					784	

Gem. = gemiddelde, Sd. = standaarddeviatie

4.4.3 Incrementele kosteneffectiviteit

De incrementele kosteneffectiviteit wordt berekend door de incrementele kosten (€784) te delen door de incrementele effecten (0.13). Deze berekening laat zien dat de gemiddelde ICER €6.031 is voor succes op de MINI/DSM-IV PD status.

4.5 Gevoeligheidsanalyses

4.5.1 Toetsen van scenario's

De voorgaande analyses werden herhaald voor de hypothetische scenario's waarbij de tijd van begeleiding door de therapeuten is verminderd. Dit gaat gepaard met lagere incrementele kosten namelijk €784,01 voor het hoge intensiteitsniveau, €357,51 voor het medium intensiteitsniveau en €147,10 voor het lage intensiteitsniveau. Uit de literatuur blijkt dat het verminderen van begeleiding door de therapeut in het leveren van cognitieve gedragstherapie voor paniekstoornis slechts een beperkte invloed op de effectiviteit heeft (Kenardy, Dow, Johnston, Newman, Thomson & Taylor, 2003; Lewis, Pearce & Bisson, 2012). Aangenomen wordt dat het waargenomen incrementele effect van 0.13 zal worden teruggebracht tot 0.09 en 0.06 als de tijd van begeleiding door therapeuten wordt verminderd. Dit resulteert in de gemiddelde ICER's van €6.031, €3.972 en €2.452 voor de feitelijke toestand en de twee hypothetische scenario's. Tabel 3 presenteert de mediane ICER's en de bijbehorende betrouwbaarheidsintervallen.

Tabel 3: Incrementele kosteneffectiviteit voor de 'Geen Paniek' cursus versus gebruikelijke zorg voor het hoge, midden en lage intensiteitsniveau van begeleiding door therapeuten, met succes op de MINI/DSM-IV PD status als uitkomstmaat.

	Hoog	Midden	Laag
Incrementele			
- Kosten	€784,01	€357,51	€147,10
- Effecten	0.13	0.09	0.06
Incrementele kosten/effecten *			
- Mediane ICER	€6.503	€3.804	€1.879
- Ondergrens	3.395	- 15.741	- 19.375
- Bovengrens	29.517	20.411	35.671

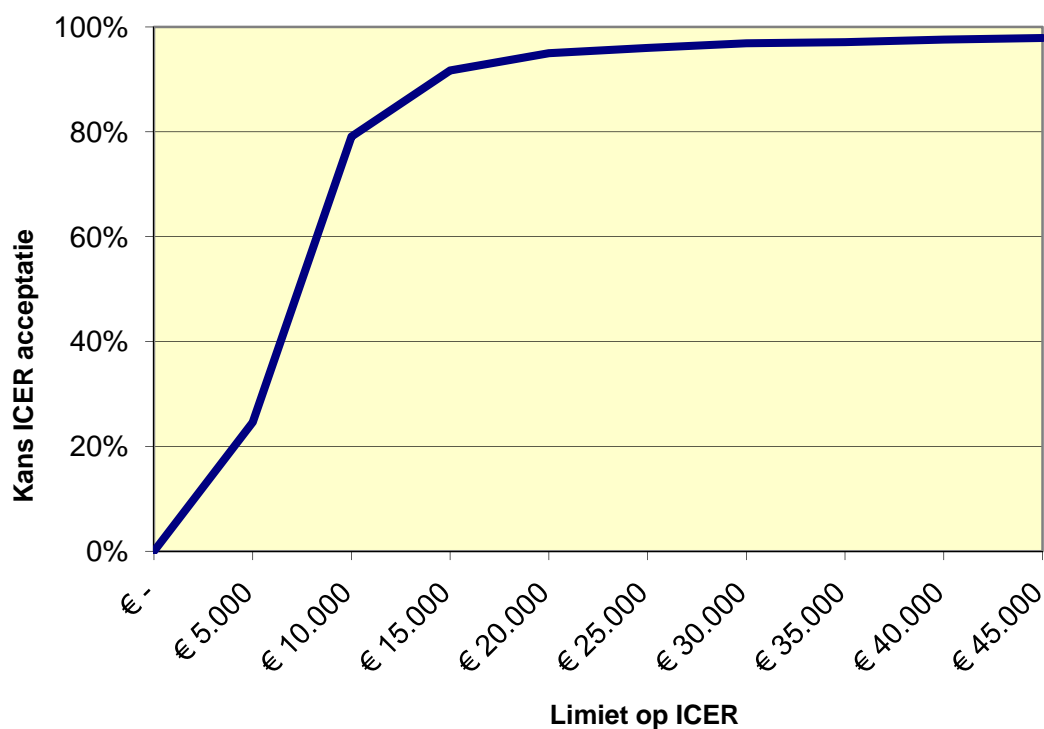
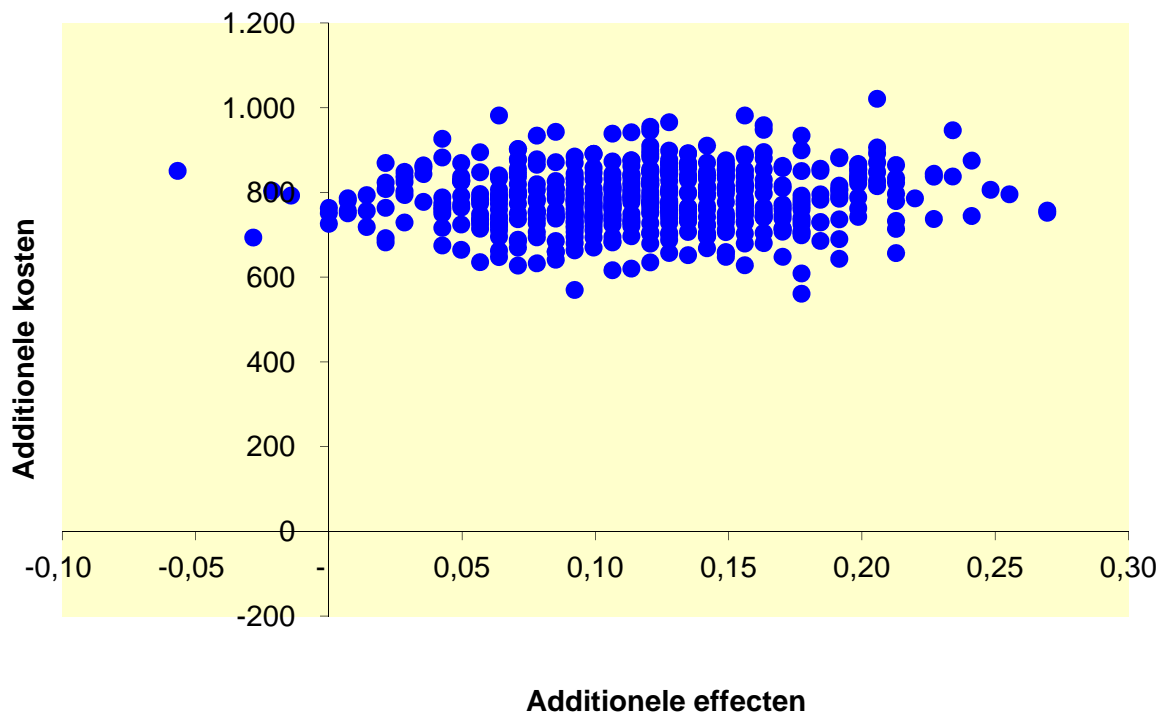
* Mediane ICER is het 50^e percentiel van de 1.000 gesimuleerde bootstrap ICER's. Ondergrens en bovengrens = 2,5^e en 97,5^e percentiel van de bootstrap verdeling.

4.5.2 Onzekerheid en aanvaardbaarheid

Om de onzekerheid van de analyses in beeld te brengen worden in de figuren 4, 5 en 6 de kosten-effectiviteitsvlakken weergegeven van 1.000 gesimuleerde bootstrap ICER's behorende bij de drie intensiteitsniveaus. Dit vlak is verdeeld in vier kwadranten. Te zien is dat de simulaties van deze interventie zich voor de drie intensiteitsniveaus grotendeels in het noordoostelijke kwadrant bevinden. Dit houdt in dat extra gezondheidswinst wordt gecreëerd bij extra kosten in vergelijking met de wachtlijstgroep. Dit is het geval bij alle drie scenario's. Aan de puntenwolk is te zien dat deze zich naar het zuiden verplaatst wanneer de extra kosten dalen bij de lagere intensiteitsniveaus. Eveneens is te zien dat de puntenwolk zich enigszins richting het westen verplaatst wanneer het intensiteitsniveau afneemt. Dit geeft aan dat de effectiviteit van de interventie enigszins wordt verminderd.

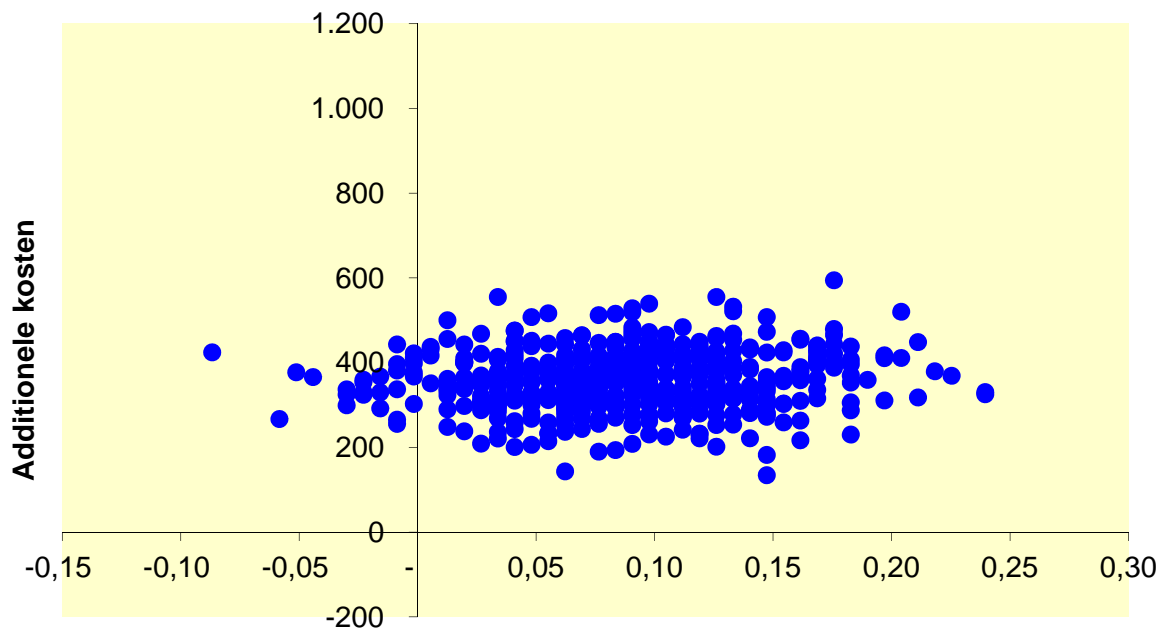
Naast het kosten-effectiviteitsvlak wordt per intensiteitsniveau tevens de acceptatiecurve weergegeven. Te zien is de kans dat de interventie meer aanvaardbaar is vanuit het oogpunt van kosteneffectiviteit dan het alternatief, waarbij verschillende plafonds worden weergegeven voor de betalingsbereidheid voor succes op de MINI/DSM-IV PD status. Zo is te zien dat wanneer men maximaal bereid is €10.000 te betalen, de interventie een kans heeft van 79% meer aanvaardbaar te zijn dan de gebruikelijke zorg onder de gegeven condities bij een hoog intensiteitsniveau van de begeleiding door de therapeuten. Bij het medium intensiteitsniveau stijgt dit percentage naar 85% en bij het lage intensiteitsniveau wordt dit percentage 80%. Voor preventieprogramma's wordt vaak een drempelwaarde van €20.000 genoemd (De Wit, Tariq, van Gils & Panneman, 2010). Wanneer men maximaal bereid is €20.000 te betalen, dan heeft de interventie een kans van 95% meer aanvaardbaar te zijn dan de gebruikelijke zorg onder de gegeven condities bij een hoog intensiteitsniveau van de begeleiding door de therapeuten. Bij het medium intensiteitsniveau daalt dit percentage naar 93% en bij het lage intensiteitsniveau wordt dit percentage 85%.

Hoog intensiteitsniveau

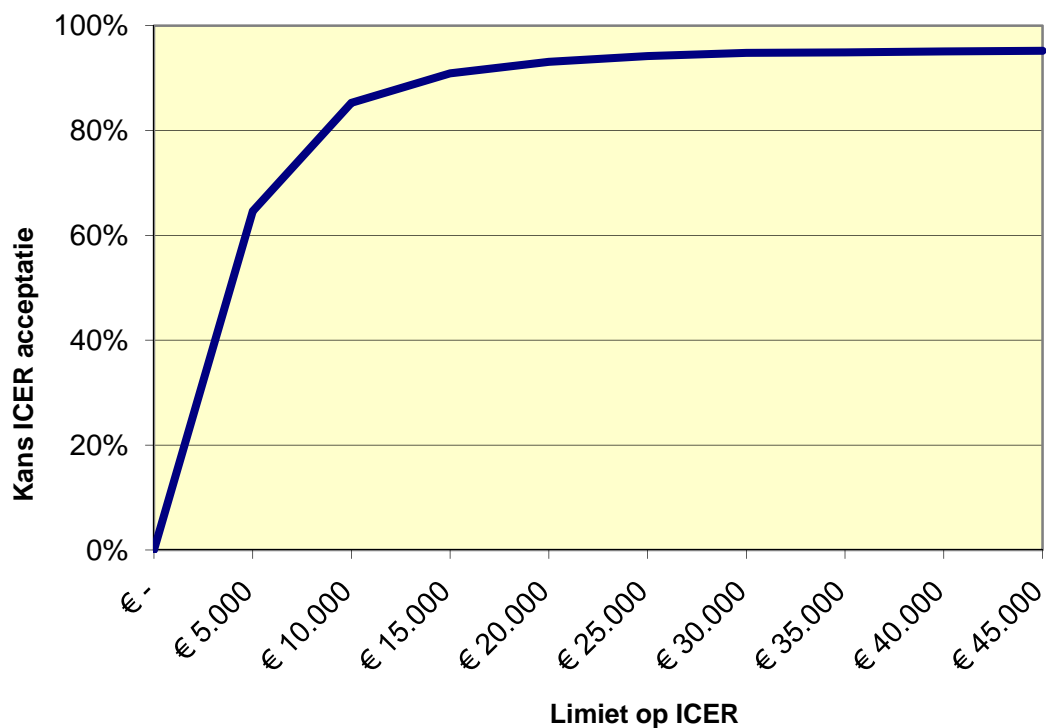


Figuur 4: Bootstrap verdeling ICER (n = 1000) in het kosten-effectiviteitsvlak en ICER acceptatie curve voor het hoge intensiteitsniveau van begeleiding door therapeuten (met succes op de MINI/DSM-IV PD status als uitkomstmaat).

Midden intensiteitsniveau

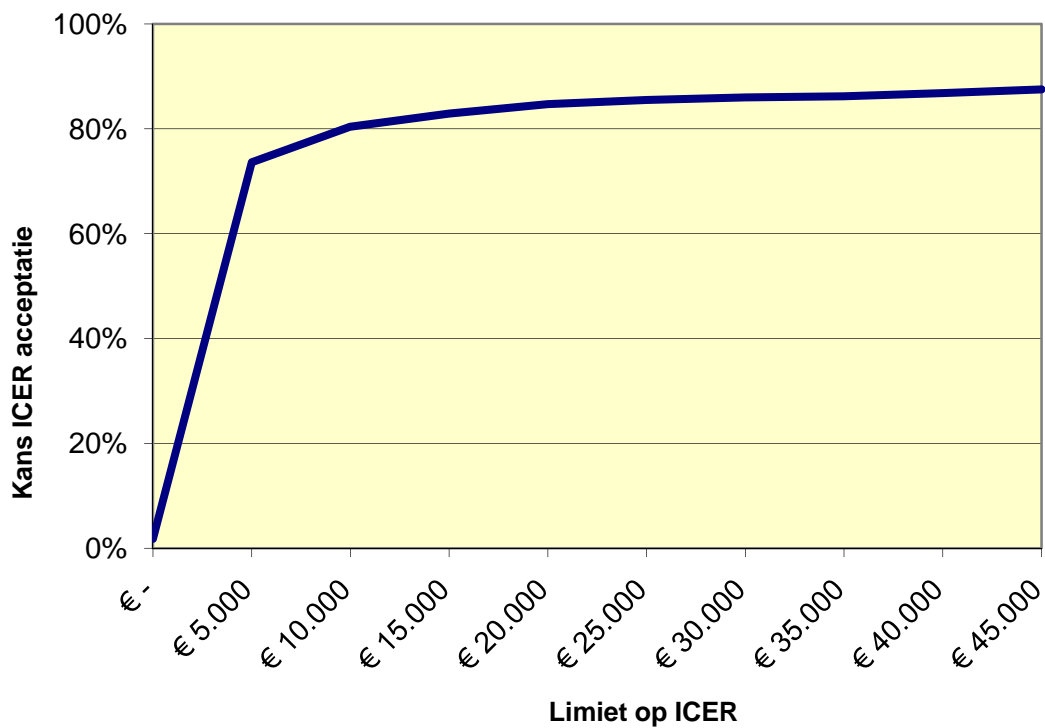
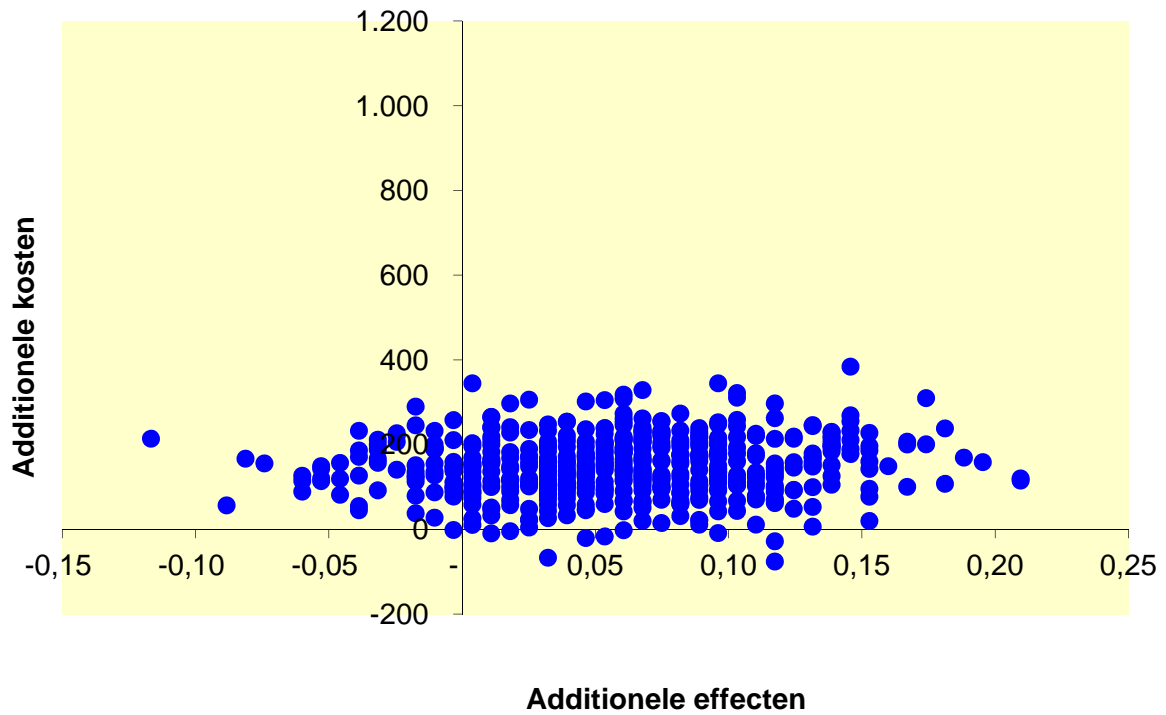


Additionele effecten



Figuur 5: Bootstrap verdeling ICER ($n = 1000$) in het kosten-effectiviteitsvlak en ICER acceptatie curve voor het medium intensiteitsniveau van begeleiding door therapeuten (met succes op de MINI/DSM-IV PD status als uitkomstmaat).

Laag intensiteitsniveau



Figuur 6: Bootstrap verdeling ICER ($n = 1000$) in het kosten-effectiviteitsvlak en ICER acceptatiecurve voor het lage intensiteitsniveau van begeleiding door therapeuten (met succes op de MINI/DSM-IV PD status als uitkomstmaat).

4.6 Klinisch significante verandering op PDSS-SR als secundaire uitkomstmaat

In de voorgaande analyses is als uitkomstmaat het succes op de MINI/DSM-IV PD status gebruikt. In de komende paragrafen zullen de analyses worden herhaald met een klinisch significante verandering op de PDSS-SR als uitkomstmaat. Dit werd gedefinieerd als een score onder de vier (functionele bereik) op t1 met een verschil van tenminste 3.85 (betrouwbare verandering) ten opzichte van de meting op t0 (Meulenbeek e.a., 2010).

4.6.1 Incrementele effectiviteit

Na afronding van de interventie (t1) behaalden in de experimentele groep 43 mensen een klinisch significante verandering op de PDSS-SR. De kans op een klinisch significante verandering op de PDSS-SR is dan $43/109 = 0.39$. In de wachtlijstgroep is deze kans $17/108 = 0.16$. De incrementele effectiviteit is in dit geval $0.39 - 0.16 = 0.23$. De 'number needed to treat' (NNT) is $1/0.23 = 4.35$, wat aangeeft dat meer dan vier personen met subklinische of klinische symptomen de interventie moeten ontvangen (in plaats van de gebruikelijke zorg) om een gezondheidswinst te creëren van een klinisch significante verandering op de PDSS-SR bij één van hen.

4.6.2 Incrementele kosteneffectiviteit

De incrementele kosteneffectiviteit wordt berekend door de incrementele kosten (€784) te delen door de incrementele effectiviteit (0.23). Deze berekening laat zien dat de gemiddelde ICER €3.409 is voor een klinisch significante verandering op de PDSS-SR.

4.7 Gevoeligheidsanalyses

4.7.1 Toetsen van scenario's

De voorgaande analyses werden met deze uitkomstmaat herhaald voor de hypothetische scenario's waarbij de tijd van begeleiding door de therapeuten is verminderd. De incrementele kosten waren €784,01 voor het hoge intensiteitsniveau, €357,51 voor het medium intensiteitsniveau en €147,10 voor het lage intensiteitsniveau. Aangenomen wordt dat het waargenomen incrementele effect van 0.23 zal worden teruggebracht tot 0.18 en 0.12 als de tijd van begeleiding door een therapeut wordt verminderd. Dit resulteert in de gemiddelde ICER's van €3.409, €1.986 en €1.226 per score van minder dan vier op de PDSS-SR voor de feitelijke toestand en de twee hypothetische scenario's.

Tabel 4 presenteert de mediane ICER's en de bijbehorende betrouwbaarheidsintervallen. De kosten-effectiviteitsvlakken en de ICER acceptatie curves worden weergegeven in figuur 7, 8 en 9.

Tabel 4: Incrementele kosteneffectiviteit voor de 'Geen Paniek' cursus versus gebruikelijke zorg voor het hoge, midden en lage intensiteitsniveau van begeleiding door therapeuten, met een klinisch significante verandering op de PDSS-SR als uitkomstmaat.

	Hoog	Midden	Laag
Incrementele			
- Kosten	€784,01	€357,51	€147,10
- Effecten	0.23	0.18	0.12
Incrementele kosten/effecten *			
- Mediane ICER	€3.275	€2.016	€1.253
- Ondergrens	2.172	962	- 109
- Bovengrens	5.719	4.673	6.044

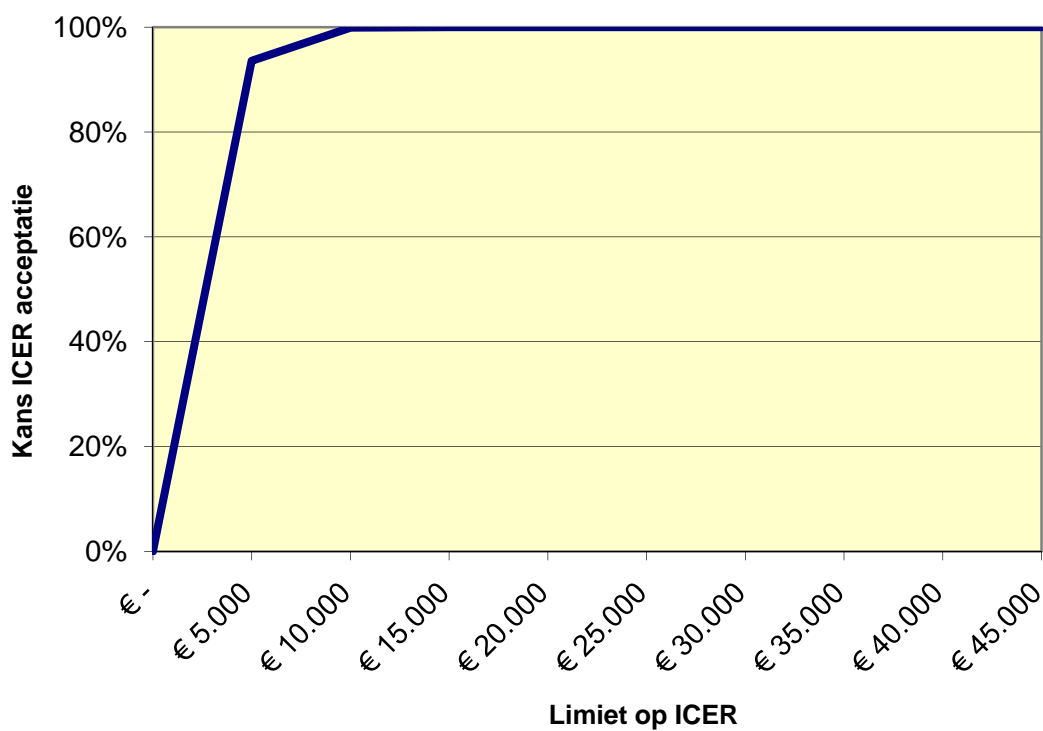
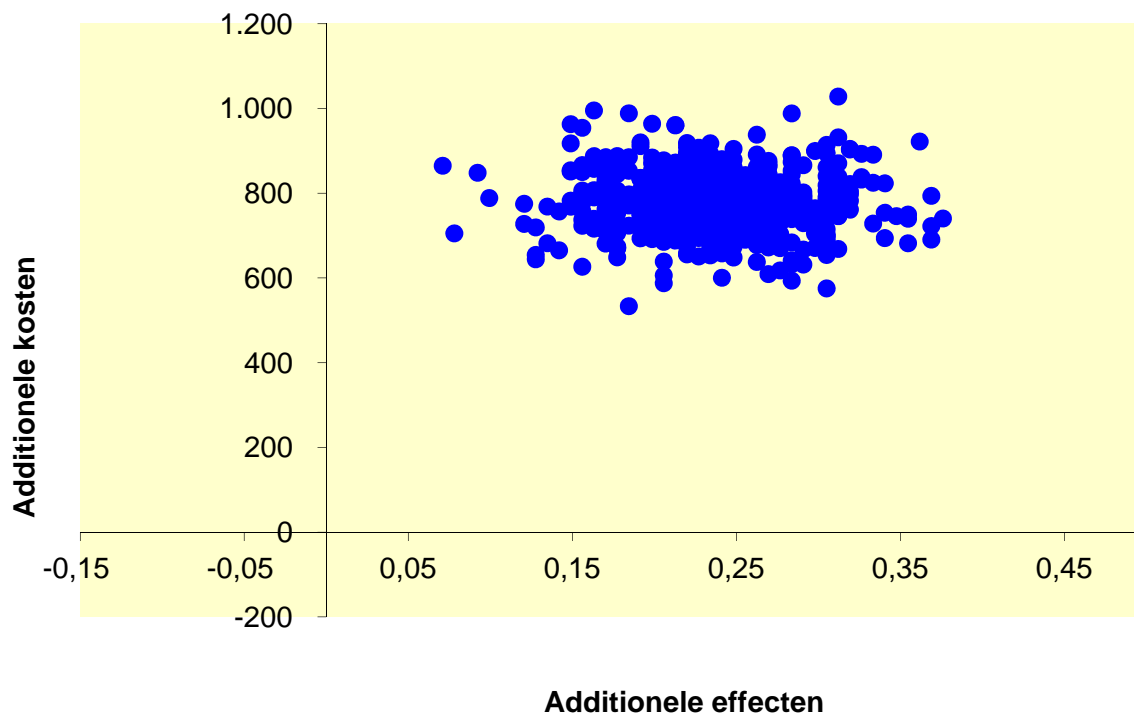
* Mediane ICER is het 50^e percentiel van de 1.000 gesimuleerde bootstrap ICER's. Ondergrens en bovengrens = 2,5^e en 97,5^e percentiel van de bootstrap verdeling.

4.7.2 Onzekerheid en aanvaardbaarheid

Om de onzekerheid van de analyses in beeld te brengen worden in de figuren 7, 8 en 9 de kosten-effectiviteitsvlakken weergegeven van 1.000 gesimuleerde bootstrap ICER's behorende bij de drie intensiteitsniveaus. Te zien is dat voor deze uitkomstmaat eveneens geldt dat de interventie zich voor de drie intensiteitsniveaus grotendeels in het noordoostelijke kwadrant bevindt. De extra gezondheidswinst bij extra kosten in vergelijking met de wachtlijstgroep wordt hier geconstateerd. In de ICER acceptatie curve is te zien dat wanneer men maximaal bereid is €10.000 te betalen, de interventie een kans heeft van 100% meer aanvaardbaar te zijn dan de gebruikelijke zorg onder de gegeven condities bij een hoog intensiteitsniveau van de begeleiding door de therapeuten. Bij het medium intensiteitsniveau blijft dit percentage 100% en bij het lage intensiteitsniveau wordt dit percentage 98%.

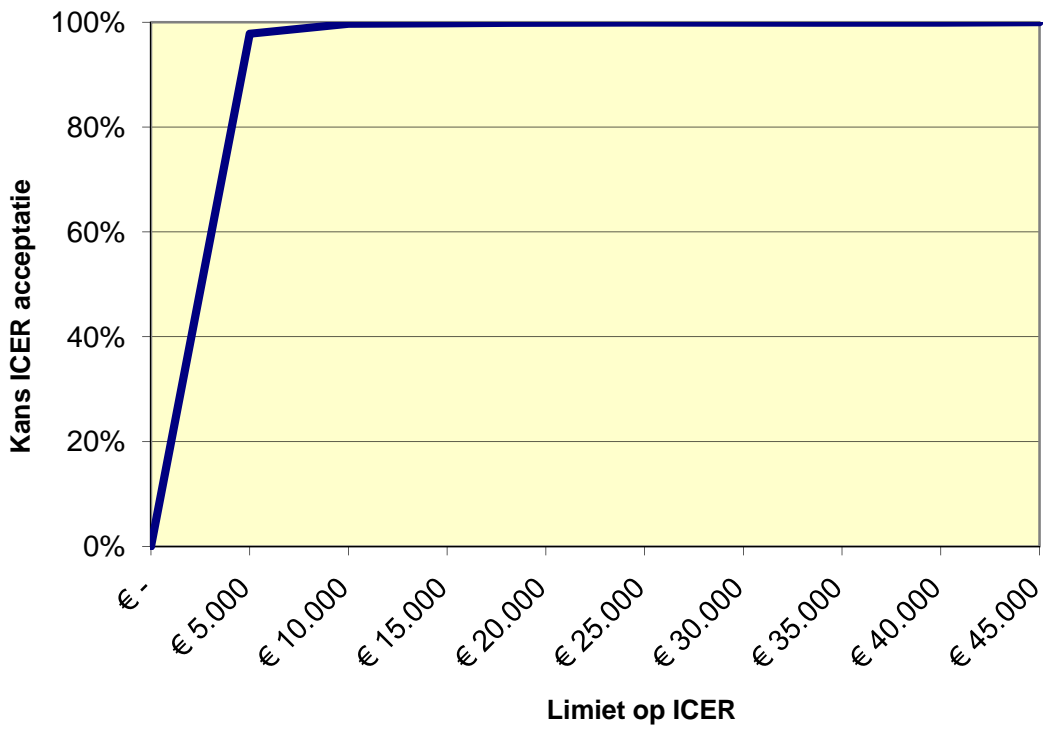
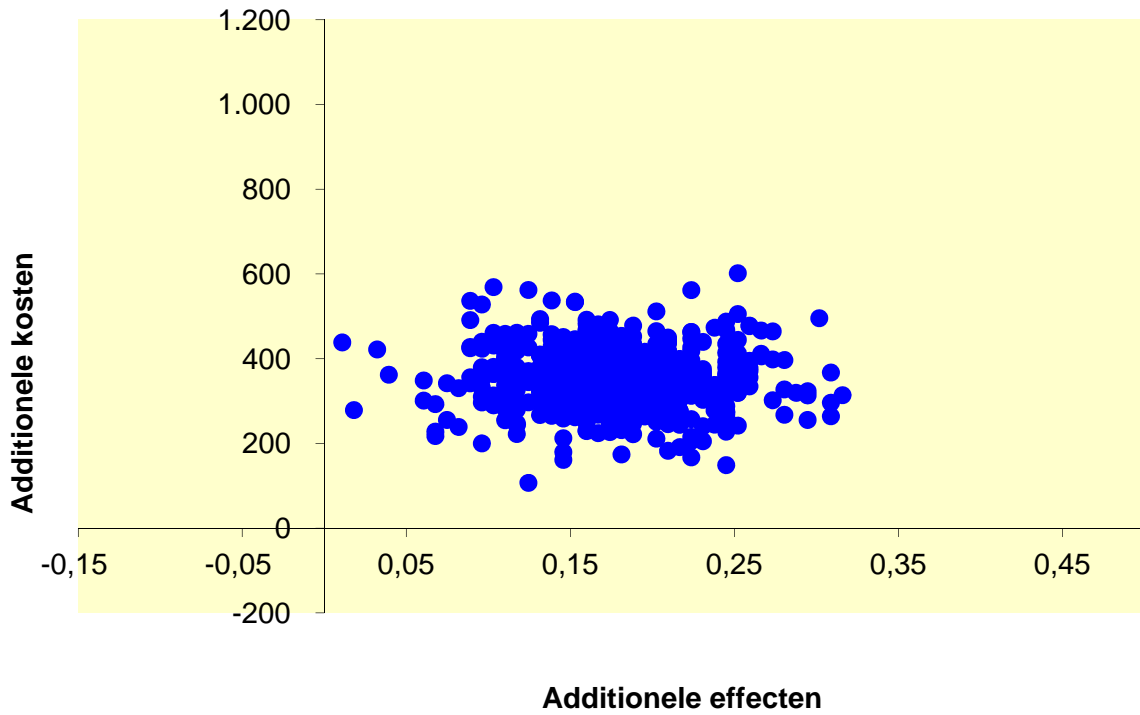
Wanneer men maximaal bereid is €20.000 te betalen, dan heeft de interventie een kans van 100% meer aanvaardbaar te zijn dan de gebruikelijke zorg onder de gegeven condities bij een hoog intensiteitsniveau van de begeleiding door de therapeuten. Bij het medium intensiteitsniveau blijft dit percentage 100% en bij het lage intensiteitsniveau is dit percentage 99%.

Hoog intensiteitsniveau



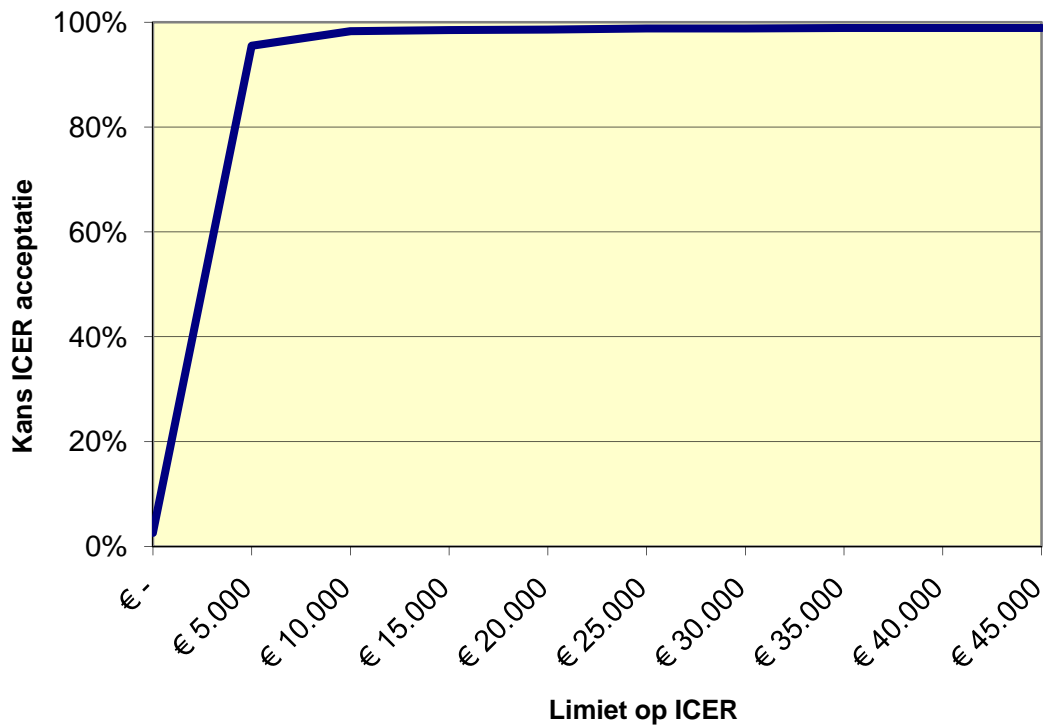
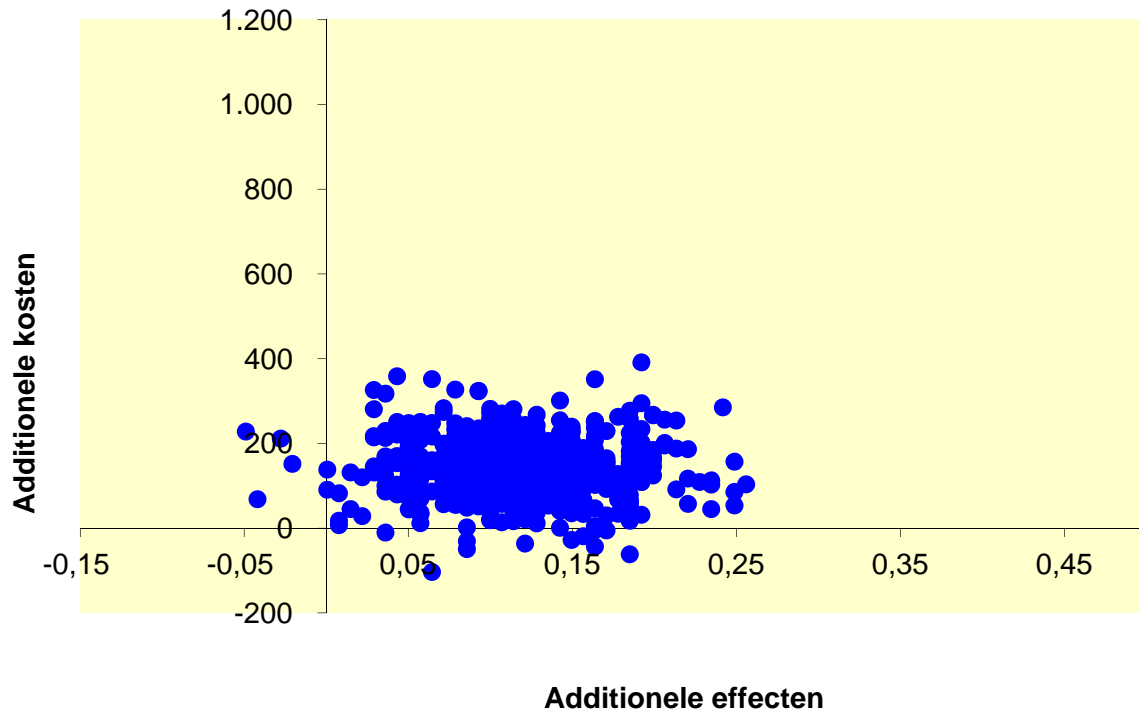
Figuur 7: Bootstrap verdeling ICER ($n = 1000$) in het kosten-effectiviteitsvlak en ICER acceptatie curve voor het hoge intensiteitsniveau van begeleiding door therapeuten (met een klinisch significante verandering op de PDSS-SR als uitkomstmaat).

Midden intensiteitsniveau



Figuur 8: Bootstrap verdeling ICER (n = 1000) in het kosten-effectiviteitsvlak en ICER acceptatie curve voor het midden intensiteitsniveau van begeleiding door therapeuten (met een klinisch significante verandering op de PDSS-SR als uitkomstmaat).

Laag intensiteitsniveau



Figuur 9: Bootstrap verdeling ICER (n = 1000) in het kosten-effectiviteitsvlak en ICER acceptatie curve voor het lage intensiteitsniveau van begeleiding door therapeuten (met een klinisch significante verandering op de PDSS-SR als uitkomstmaat).

5 Discussie

Kosteneffectieve interventies gericht op de preventie van paniekstoornis blijken van groot belang te zijn (Konopka e.a., 2009; Meulenbeek e.a., 2008). De afdeling preventie van GGnet heeft in 2000 een goede eerste stap gezet door de ontwikkeling en implementatie van een preventieve en vroeginterventie genaamd ‘Geen Paniek’, voor volwassenen met lichte tot matige panieklachten (Meulenbeek & Herzmanatus, 2000). De effectiviteit van deze interventie is reeds door hen aangetoond. Een zoektocht door de wetenschappelijke databases laat zien dat er tot op heden weinig onderzoek is gedaan naar de kosteneffectiviteit van dit soort interventies. Smit e.a. (2009) vonden veelbelovende resultaten in een KEA van een subgroep van 117 cursisten met subklinische panieklachten die deelnamen aan de ‘Geen Paniek’ cursus. De cursus bleek op basis van deze analyses een zeer geschikte interventie te zijn voor de preventie van paniekstoornis vanuit het oogpunt van de kosteneffectiviteit. Een belangrijke volgende stap was het uitvoeren van een KEA waarin de gehele steekproef van 217 deelnemers werd meegenomen, bestaande uit 117 deelnemers met subklinische panieklachten en 100 deelnemers gediagnosticeerd met paniekstoornis volgens de MINI/DSM-IV. Aan de hand van de huidige KEA werd onderzocht of de goede resultaten geconstateerd op het gebied van preventie ook konden worden gevonden voor preventie én vroeginterventie bij paniekstoornis. De resultaten bleken ook voor de gehele steekproef positief uit te vallen, wat inhoudt dat de interventie in de preventie én vroeginterventie van panieklachten een zeer geschikte interventie blijkt te zijn vanuit het oogpunt van de kosteneffectiviteit. De interventie blijkt goede resultaten te behalen waarbij de extra kosten zoveel mogelijk hanteerbaar blijven.

Het vergelijken van de resultaten met bestaande KEA's blijkt lastig. Soortgelijke KEA's zijn zeer weinig uitgevoerd en wanneer deze wel zijn uitgevoerd gebruiken zij vaak verschillende uitkomstmaten, wat het lastig maakt de economische evaluaties onderling te vergelijken. Katon e.a. (2006) vergeleken gebruikelijke zorg met CGT in combinatie met medicatie in de behandeling van paniekstoornis. Gekeken naar de kosten gemaakt door ambulant behandelde patiënten varieert de ICER tussen de \$14.158 (€10.863) en \$24.776 (€19.010) per QALY. Dit blijkt kosteneffectief te zijn. Heuzenroeder e.a. (2004) vonden een ICER van \$6.800 (€5.218) (95% BI 2.900 – 15.000) per aan handicap aangepast levensjaar (DALY) dat werd bespaard.

In de huidige studie naar de ‘Geen Paniek’ cursus werd een mediane ICER gevonden van €6.503 (95% BI 3.395 – 29.517) per succes op de MINI/DSM-IV PD status. Bij een klinisch significante verandering op de PDSS-SR als uitkomstmaat is de mediane ICER €3.275 (95% BI 2.172 – 5.719). Naast dat deze studie een andere uitkomstmaat gebruikt is er nog een belangrijk verschil met eerdere KEA’s gericht op de paniekstoornis. Er wordt hier gekeken naar preventie én vroeginterventie, dus behandeling, van de paniekstoornis. Aangetoond is dat de interventie eveneens kosteneffectief is wanneer het gaat om preventie én behandeling van paniekstoornis.

Het huidige design heeft tevens als toegevoegde waarde dat de deelnemers van de experimentele groep zijn gevolgd tot zes maanden na t0. Aan deze resultaten is te zien dat de effecten behouden blijven tot in ieder geval zes maanden na de start van de cursus. Dit behoud van de effecten gaat eveneens gepaard met een zeer sterke daling in de kosten van het zorggebruik op t2. Het effect van de cursus en de daling van de kosten in zorggebruik lijken dus langer door te werken. Echter is dit enkel aangetoond voor de experimentele groep en heeft er geen vergelijking plaatsgevonden met de controlegroep.

Limitaties

De uitgevoerde studie heeft een aantal beperkingen. Ten eerste heeft het onderzoek plaatsgevonden over een relatief korte tijdshorizon, namelijk drie maanden. Daarnaast refereert de MINI/DSM-IV PD status op t1 naar de laatste maand, maar werd het geïnterpreteerd als een indicatie voor de paniekstoornis-vrije periode na drie maanden. Mogelijk is hierdoor een periode van paniekstoornis gemist. Echter laat het volgen van de experimentele groep over nog eens drie maanden positieve resultaten zien, wat aangeeft dat dit waarschijnlijk van geringe invloed is geweest.

Ten tweede zijn er voor het uitvoeren van de gevoeligheidsanalyses aannames gedaan voor de twee hypothetische intensiteitsniveaus. De tijd geïnvesteerd door therapeuten kan op diverse manieren worden gelimiteerd. Er is gekozen voor het hypothetische scenario waarbij de begeleiding door de therapeuten verminderd wordt. Er zijn enkele aannames gedaan over de invloed hiervan op de effectiviteit van de interventie. Het is niet met zekerheid te zeggen dat deze aannames overeenkomen met de daling in effect wanneer dit scenario daadwerkelijk plaats zou vinden.

Aanbevelingen

De resultaten van het onderzoek zijn veelbelovend. Het wordt aanbevolen door te gaan met de implementatie van de ‘Geen Paniek’ cursus. Aanbevolen wordt een soortgelijke studie uit te voeren waarbij de controlegroep net zo lang gevolgd wordt als de experimentele groep. Belangrijk is dat de controlegroep de interventie dan pas ontvangt na t2 om te kunnen blijven vergelijken met de experimentele groep. Het behoud van de effecten over langere termijn en de daling van de kosten van het zorggebruik kunnen dan tevens in vergelijking met een controlegroep (gebruikelijke zorg) worden vastgesteld. Wanneer dit wordt uitgevoerd komt er voor bepaalde mensen of instanties mogelijk een ethisch bezwaar bij kijken. De controlegroep wordt dan langer onthouden van de interventie. Zij zouden de interventie na zes maanden alsnog kunnen volgen, in plaats van na drie maanden in het huidige design. Echter lijkt deze periode te overzien. De wachtlijsten bij ggz-instellingen zijn momenteel vaak net zo lang. Bovendien mogen de deelnemers uit de controlegroep in de tussentijd wel gebruik maken van de gebruikelijke zorg, waardoor zij toch zorg kunnen ontvangen wanneer dit nodig is. De verwachting is dat zij daardoor niet achteruit zullen gaan wat de klachten betreft. Belangrijk is deze mensen goed te monitoren en ze toch van de benodigde zorg te voorzien indien dit nodig is. Onderzoeksresultaten over langere termijn zijn zeker een belangrijke aanvulling, maar de gezondheid van individuen is eveneens van belang.

Daarnaast zijn in de uitkomsten van de gevoeligheidsanalyses veelbelovende resultaten gevonden, waarbij vermindering van begeleiding door therapeuten leidt tot minder kosten waarbij de interventie eveneens (kosten)effectief blijft. Mogelijk zouden de hypothetische scenario's die gebruikt zijn voor de gevoeligheidsanalyse getest kunnen worden in de praktijk. De mogelijke effecten van de vermindering van begeleiding door de therapeuten op de effectiviteit van de cursus kan dan betrouwbaar worden vastgesteld. Dit zou kunnen leiden tot een mogelijkheid om de interventie nog aantrekkelijker te maken voor de betalers en beslissingmakers vanuit het oogpunt van de kosteneffectiviteit. Gezien de hedendaagse ontwikkelingen waardoor de kosten een steeds belangrijkere rol zijn gaan spelen zou dat de interventie voor beslissingmakers en instanties zoals zorgverzekeraars nog aantrekkelijker kunnen maken.

In de laatste jaren ontstaan er steeds meer handleidingen op basis waarvan economische evaluaties kunnen worden uitgevoerd. Echter zien we dat er nog een grote diversiteit bestaat in de uitvoering van de economische evaluaties, waardoor de evaluaties nauwelijks met elkaar vergeleken kunnen worden en interventies dus niet kunnen profiteren van een sterke vergelijking met soortgelijke interventies.

Dit komt met name door het gebruik van verschillende uitkomsten wanneer gekeken wordt naar de effectiviteit. Aanbevolen wordt in deze onderzoeken meer gelijke uitkomstmaten te gebruiken. Onderlinge resultaten, ook op het gebied van de kosteneffectiviteit, kunnen dan beter worden vergeleken, waardoor de positie van veelbelovende interventies stukken sterker wordt. De gevonden resultaten worden dan eveneens meer inzichtelijk voor beslissingmakers en betalers zoals zorgverzekeraars, waardoor zij mogelijk sneller over zullen gaan tot vergoeding van zulke interventies in de praktijk. Uiteindelijk werkt dat positief uit voor de patiënten die zo tijdig geholpen kunnen worden door middel van een goede kosteneffectieve interventie. De ‘Geen Paniek’ cursus zou dan ook beter kunnen worden vergeleken met soortgelijke interventies en zo mogelijk een sterke positie kunnen innemen.

Aanbevolen wordt op korte termijn door te gaan met onderzoek en implementatie van de interventie, gezien de grote hoeveelheid nieuwe gevallen van paniekstoornis jaarlijks, om de kwaliteit van leven te bewaken of te verbeteren en eveneens voor het voorkomen van hogere kosten bij een paniekstoornis. Een kosteneffectieve interventie bij paniekstoornis is hiervoor van groot belang. De ‘Geen Paniek’ cursus lijkt een zeer geschikte interventie te zijn, zeker wanneer de begeleiding wordt verzorgd door één therapeut. Economisch gezien is deze interventie waarschijnlijk een zinvolle eerste stap bij de stepped-care benadering die tegenwoordig wordt gehanteerd.

De uitkomsten van de uitgevoerde KEA gericht op preventie en vroeginterventie van de paniekstoornis met behulp van de cursus ‘Geen Paniek’ zijn veelbelovend. De interventie blijkt effectief te zijn en lijkt daardoor aan te sluiten op de vraag naar effectieve interventies gericht op de paniekstoornis. Daarnaast blijven de extra kosten zoveel mogelijk hanteerbaar waardoor de interventie ook vanuit economisch oogpunt een toegevoegde waarde blijkt te zijn.

Referentielijst

- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th edition). Washington, DC: APA.
- Bandelow, B., Seidler-Brandler, U., Becker, A., Wedekind, D. & Rüther, E. (2007). Meta-analysis of randomized controlled comparisons of psychopharmacological and psychological treatments for anxiety disorders. *World Journal of Biological Psychiatry*, 8, 175-187.
- Barret, B., Byford, S. & Knapp, M. (2005). Evidence of cost-effective treatments for depression: a systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 84, 1–13.
- Berghmans, R., Berg, M., van den Burg, M. & ter Meulen, R. (2004). Ethical issues of cost-effectiveness analysis and guideline setting in mental health care. *Journal of Medical Ethics*, 30, 146–150.
- Brower, W.B., Koopmanschap, M.A. & Rutten, F.F. (1999). Productivity losses without absence: measurement validation and empirical evidence. *Health Policy*, 48, 13-27.
- Centraal Bureau voor de Statistiek (2012). Consumentenprijzen. Verkregen in januari, 2012, via <http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?VW=T&DM=SLNL&PA=71311ned>
- Cohen, J. & Reynolds, M.R. (2008). Interpreting the results of cost-effectiveness studies. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(25), 2119-2126.
- College voor Zorgverzekeringen (CvZ; 2006). *Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Geactualiseerde versie geldig vanaf 1 april 2006*. Diemen: CvZ.

- Demirtas, H. (2004). Simulation driven inferences for multiply imputed longitudinal datasets. *Statistica Neerlandica*, 58, 466-482.
- De Wit, G.A., Tariq, L., van Gils, P.F. & Panneman, M.J.M. (2010). *Over euro en effect: Handleiding voor economisch evaluatieonderzoek bij gezondheidsbevordering*. Bilthoven: RIVM/Consument en Veiligheid.
- Drummond, M.F., Sculpher, M.J., Torrance, G.W., O'Brien, B.J. & Stoddart, G.L. (2005). *Methods for the economic evaluation of health care programmes* (third edition). Oxford: University Press.
- Everitt, B.S. (2003). *Modern medical statistics: a practical guide*. New York: Oxford University Press.
- Farmacotherapeutisch Kompas. Verkregen in 2006, via <http://www.fk.cvz.nl>
- Feenstra, T.L., van Baal, P.H.M., de Wit, G.A., Polder, J.J. & de Hollander, A.E.M. (2006). *Kosteneffectiviteitsanalyses over de keten van preventie, cure en care. Discussie van een raamwerk voor integrale kosteneffectiviteitsanalyse*. RIVM-rapport 270091003/2006. Bilthoven: RIVM.
- Feenstra, T.L., van Baal, P.H.M., Hoogenveen, R.T., Vijgen, S.M.C., Stolk, E. & Bemelmans, W.J.E. (2005). *Kosteneffectiviteit van tabaksontmoedigingsbeleid in Nederland. Een toepassing van het RIVM Chronische Ziekten Model*. RIVM-rapport 260601003/2005. Bilthoven: RIVM.
- Gardenswartz, C.A. & Craske, M.G. (2001). Prevention of panic disorder. *Behavioral Therapy*, 32, 725-737.

- Hakkaart – van Roijen, L., Tan, S.S. & Bouwmans, C.A.M. (2010). *Handleiding voor kostenonderzoek. Methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. Geactualiseerd versie 2010*. Diemen: College voor Zorgverzekeringen.
- Hakkaart – van Roijen, L., van Straten, A., Donker, M., Tiemens, B. (2002). *Manual Trimbos/iMTA questionnaire for costs associated with psychiatric illness (TIC-P, in Dutch)*. Rotterdam: Erasmus Universiteit.
- Hamberg – van Reenen, H.H., Bovendeur, I., Feenstra, T.L. & van den Berg, M. (2009). *Kosteneffectiviteit van preventie en zorg. Vergelijking preventieve en curatieve interventies*. RIVM-rapport 270091010/2009. Bilthoven: RIVM.
- Heuzenroeder, L., Donnelly, M., Haby, M.M., Mihalopoulos, C., Rossell, R., Carter, R., Andrews, G. & Vos, T. (2004). Cost-effectiveness of psychological and pharmacological interventions for generalized anxiety disorder and panic disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 38, 602-612.
- Houck, P.R., Spiegel, D.A., Shear, M.K. & Rucci, P. (2002). Reliability of the selfreport version of the PDSS-SR. *Depression and Anxiety*, 15, 183-185.
- Kaltenthaler, E., Brazier, J., De Nigris, E., Tumur, I., Ferriter, M., Beverly, C., Parry, G., Rooney, G. & Sutcliffe, P. (2006). Computerised cognitive behavior therapy for depression and anxiety update: A systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment Winchester, England*, 10(33), 1-168.
- Katon, W., Russo, J., Sherbourne, C., Stein, M.B., Craske, M., Fan, M.Y. & Roy-Byrne, P. (2006). Incremental cost-effectiveness of a collaborative care intervention for panic disorder. *Psychological Medicine*, 36, 353–363.

- Kenardy, J.A., Dow, M.G.T., Johnston, D.W., Newman, M.G., Thomson, A. & Taylor, C.B. (2003). A comparison of delivery methods of cognitive behavioural therapy for panic disorder: an international multicentre trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 71*, 1068-1075.
- Kessler, R.C. & Frank, R. (1997). The impact of psychiatric disorders on work loss days. *Psychological Medicine, 17*, 861-873.
- Konnopka, A., Leichsenring, F., Leibing, E. & König, H.H. (2009). Cost-of-illness studies and cost-effectiveness analyses in anxiety disorders: A systematic review. *Journal of Affective Disorders, 114*, 14–31.
- Langley, P.C. (1996). The November 1995 revised Australian guidelines for the economic evaluation of pharmaceuticals. *Pharmacoeconomics, 9*, 341-352.
- Lewis, C., Pearce, J. & Bisson, J.I. (2012). Efficacy, cost-effectiveness and acceptability of self-help interventions for anxiety disorders: Systematic review. *The British Journal of Psychiatry, 200*, 15-21.
- Lim, D., Sanderson, K. & Andrews, G. (2000). Lost productivity among fulltime workers with mental disorders. *Journal of Mental Health Policy and Economics, 3*, 139-146.
- Margraf, J., Barlow, D.H., Clark, D.M. & Telch, M.J. (1993). Psychological treatment of panic: works in progress on outcome, active ingredients and follow-up. *Behaviour Research and Therapy, 31*, 1-8.
- McHugh, R.K., Otto, M.W., Barlow, D.H., Gorman, J.M., Shear, M.K. & Woods, S.W. (2007). Cost-efficacy of individual and combined treatments for panic disorder. *Journal of Clinical Psychiatry, 68*, 1038–1044.

- Meulenbeek, P., Herzmanatus, J., Smit, F., Willemse, G., & van der Zanden, R. (2010a). *Draaiboek: Geen Paniek, leren omgaan met panieklachten*. Utrecht: Trimbos-instituut / GGNet. Herziene uitgave.
- Meulenbeek, P., Herzmanatus, J., Smit, F., Willemse, G., & van der Zanden, R. (2010b). *Cursusmap: Geen Paniek, leren omgaan met panieklachten*. Utrecht: Trimbos-instituut / GGNet. Herziene uitgave.
- Meulenbeek, P., Willemse, G., Smit, F., van Balkom, A., Spinhoven, P. & Cuijpers, P. (2008). Early intervention in panic: randomized controlled trial and cost-effectiveness analysis. *Trials*, 9, 67.
- Meulenbeek, P., Willemse, G., Smit, F., van Balkom, A., Spinhoven, P. & Cuijpers, P. (2010). Early intervention in panic: a pragmatic randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 196, 326-331.
- Meulenbeek, P., Willemse, G., Smit, F., Smits, N., van Balkom A., Spinhoven, P. & Cuijpers, P. (2009). Effects and feasibility of a preventive intervention in sub-threshold and mild panic disorder: results of a pilot study. *BMC Research Notes*, 2(4).
- Mitte, K. (2005). A meta-analysis of the efficacy of psycho- and pharmacotherapy in panic disorder with and without agoraphobia. *Journal of Affective Disorders*, 88, 27-45.
- Myhr, G. & Payne, K. (2006). Cost-effectiveness of cognitive-behavioural therapy for mental disorders: implications for public health care funding policy in Canada. *Canadian Journal of Psychiatry*, 51, 662-670.

- Oostenbrink, J.B., Bouwmans, C.A., Koopmanschap, M.A. & Rutten, F.F. (2004). *Handleiding voor kostenonderzoek: Methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg*. Diemen: College voor Zorgverzekeringen.
- Otto, M.W., Pollack, M.H. & Maki, K.M. (2000). Empirically supported treatments for panic disorder: costs, benefits, and stepped care. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 68, 556–563.
- Paxling, B. (2011). *Internet-delivered treatments for generalized anxiety disorder. Effectiveness, Cost-effectiveness and therapist factors*. Amsterdam: Vrije Universiteit.
- Post, N.A.M., de Bekker – Grob, E.W., Mackenbach, J.P. & Slobbe, L.C.J. (2007). *Kosten van preventie in Nederland in 2007*. RIVM-briefrapport 270751020/2010. Bilthoven: RIVM/Erasmus MC.
- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiler, E., Hergueta, T., Baker, R. & Dunbar, G.C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 22-33.
- Siegel, J.E., Torrance, G.W., Russel, L.B., Luce, B.R., Weinstein, M.C. & Gold, M.R. (1997). Guidelines for pharmacoeconomic studies: Recommendations from the panel on cost effectiveness in health and medicine. *Pharmacoeconomics*, 11, 159-168.
- Smit, F., Willemse, G., Koopmanschap, M., Onrust, S., Cuijpers, P., Beekman, A. (2006). Cost-effectiveness of preventing depression in primary care patients: Randomised trial. *British Journal of Psychiatry*, 188, 330-336.

- Smit, F., Willemse, G., Meulenbeek, P., Koopmanschap, M., van Balkom, A., Spinhoven, P. en Cuijpers, P. (2009). Preventing panic disorder: cost-effectiveness analysis alongside a pragmatic randomised trial. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 7(8), 1-12.
- Soeteman, D.I., Verheul, R., Delimon, J., Meerman, A.M., van den Eijnden, E., van Rossum, B., Ziegler, U., Thunnissen, M., Busschbach, J.J. & Kim, J. (2010). Cost-effectiveness of psychotherapy for cluster B personality disorders. *British Journal of Psychiatry*, 196, 396–403.
- Soeteman, D.I., Verheul, R., Meerman, A.M., Ziegler, U., van Rossum, B., Delimon, J., Rijnierse, P., Thunnissen, M., Busschbach, J.J. & Kim, J. (2011). Cost-effectiveness of psychotherapy for cluster C personality disorders: A decision-analytic model in the Netherlands. *Journal of Clinical Psychiatry*, 72(1), 51-59.
- Swinson, R.P., Soulios, C., Cox, B.J. & Kuch, K. (1992). Brief treatment of emergency room patients with panic attacks. *American Journal of Psychiatry*, 149, 944-946.
- Torrance, G.W., Blaker, D., Destky, A., Kennedy, W., Schubert, F., Menon, D., Tugwell, P., Konchak, R., Hubbard, E. & Firestone, T. (1996). Canadian guidelines for economic evaluation of pharmaceuticals. *Pharmacoeconomics*, 9, 535-559.
- Van Balkom, A.J.L.M., Bakker, A., Spinhoven, P., Blaauw, B.M.J.W., Smeenk, S. & Ruesink, B. (1997). A meta-analysis of the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: A comparison of psychopharmacological, cognitive-behavioral, and combination treatments. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 185, 510-516.
- Van der Meer & Burgerhout, K. (2004). *Dutch version of the Panic Disorder Severity Scale* (in Dutch). Amsterdam: Universiteit van Amsterdam.

- Van Gils, P.F., Tariq, L., Hamberg-van Reenen, H.H. & van den Berg, M. (2009). *Kosteneffectiviteit van preventie. Overzicht van nieuwe preventieve interventies 2006-2007 met een eerste aanwijzing voor effectiviteit en kosteneffectiviteit ('early warning')*. RIVM-rapport 270091009/2009. Bilthoven: RIVM.
- Van 't Veer - Tazelaar, P., Smit, F., van Hout, H., van Oppen, P., van der Horst, H., Beekman, A., van Marwijk, H. (2010). Cost-effectiveness of a stepped care intervention to prevent depression and anxiety in late life: randomized trial. *The British Journal of Psychiatry, 196*, 319-325.
- Van Vliet, I.M., Leroy, H. & van Megen, H.J.G.M. (2000). *M.I.N.I. Plus: M.I.N.I. Internationaal Neuropsychiatrisch Interview: Dutch Version 5.0.0*. Leiden: LUMC.
- Warmerdam, L., Smit, F., van Straten, A., Riper, H. & Cuijpers, P. (2010). Cost-utility and cost-effectiveness of internet-based treatment for adults with depressive symptoms: Randomized trial. *Journal of Medical Internet Research, 12*(5): e53.
- Westen, D. & Morrison, K. (2001). A multi-dimensional meta-analysis of treatment for depression, panic and generalized anxiety disorder: An empirical examination of the status of empirically supported therapies. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 69*, 875-899.