

Kosten en baten van actieve screening naar HCM



Amsterdam, mei 2013
In opdracht van Interuniversitair Cardiologisch Instituut Nederland

Kosten en baten van actieve screening naar HCM

Caren Tempelman
Lucy Kok

A decorative horizontal line art graphic consisting of several overlapping, jagged, grey lines that create a textured, wave-like pattern across the width of the page.

seo economisch onderzoek

“De wetenschap dat het goed is”

SEO Economisch Onderzoek doet onafhankelijk toegepast onderzoek in opdracht van overheid en bedrijfsleven. Ons onderzoek helpt onze opdrachtgevers bij het nemen van beslissingen. SEO Economisch Onderzoek is gelieerd aan de Universiteit van Amsterdam. Dat geeft ons zicht op de nieuwste wetenschappelijke methoden. We hebben geen winstoogmerk en investeren continu in het intellectueel kapitaal van de medewerkers via promotietrajecten, het uitbrengen van wetenschappelijke publicaties, kennisnetwerken en congresbezoek.

SEO-rapport nr. 2013-27

ISBN 978-90-6733-698-7

Copyright © 2013 SEO Amsterdam. Alle rechten voorbehouden. Het is geoorloofd gegevens uit dit rapport te gebruiken in artikelen en dergelijke, mits daarbij de bron duidelijk en nauwkeurig wordt vermeld.

Samenvatting

Actieve screening naar personen met HCM leidt jaarlijks tot ongeveer € 1,3 miljoen aan maatschappelijke baten ten opzichte van de huidige passieve screening.

In Nederland sterven jaarlijks 500 jonge mensen (<45 jaar) een plotselinge natuurlijke dood. Het merendeel van deze sterfgevallen wordt veroorzaakt door een erfelijke hartziekte. Deze sterfgevallen zijn vaak onverwachts omdat deze mensen tot dan toe geen symptomen hebben ervaren van de ziekte. De plotse hartdood is dan het eerste (en laatste) symptoom.

Hypertrofische Cardiomyopathie (HCM), waarbij sprake is van een verdikking van de hartspier, is zo'n erfelijke hartziekte. Plotse dood kan voorkomen worden door implantatie van een defibrillator. Genetische kennis biedt de mogelijkheid mensen met HCM op te sporen via hun DNA. Op dit moment gebeurt dat via passieve screening. Hierbij ontvangt een HCM-patiënt een brief voor familieleden, waarin hen de mogelijkheid geboden wordt zich te laten onderzoeken. Zo'n 40% van de benaderde familieleden komt vervolgens naar het ziekenhuis om zich te laten testen. Een alternatief is om over te gaan op een actievere vorm van screening. Hierbij belt de zorgverlener familieleden en biedt aan om hen thuis te bezoeken en daar bloed af te nemen. De verwachting is dat dan 90% van de mensen zich zal laten testen, net als bij de screening naar erfelijk verhoogd cholesterol.

Actieve screening naar personen met HCM leidt dan jaarlijks tot bijna € 1,3 miljoen aan maatschappelijke baten ten opzichte van de huidige passieve screening. Het rendement van actieve screening en behandeling ten opzichte van passieve screening en behandeling is jaarlijks 126%. De belangrijkste baten ontstaan doordat bij actieve screening meer mensen met een verhoogd risico op plotse dood opgespoord en preventief behandeld worden met een ICD. Deze mensen leven langer en kunnen dus ook langer werken. Dit resulteert in extra baten van € 2,1 miljoen. Deze mensen betalen vervolgens ook meer belasting, wat extra baten van ongeveer € 210.000 geeft.

Grootste kosten zijn de extra behandelkosten (€ 870.000). Deze ontstaan doordat meer mensen een ICD krijgen en meer mensen cardiologisch gecontroleerd moeten worden. Verder stijgen de screeningskosten omdat meer mensen gescreend worden. Dit geeft € 147.000 aan extra kosten.

De berekende extra baten van € 1,3 miljoen zijn exclusief enkele pro memorie posten die er nog bij opgeteld of ervan afgehaald moeten worden. Het gaat bijvoorbeeld om meer vrije tijd en minder reiskosten voor gescreende personen doordat de screening thuis plaatsvindt. Deze posten zijn naar verwachting klein van omvang.

Bij wie komen de kosten en baten terecht?

Vooral de gescreende mensen hebben baat bij actieve screening. Het gaat dan met name om de mensen bij wie een plotse hartdood voorkomen kan worden. Zij leven langer en ontvangen meer loon doordat zij langer kunnen werken. In totaal gaan zij er € 2,1 miljoen op vooruit.

De overige maatschappij gaat er juist op achteruit (jaarlijks bijna € 545.000). Dit komt vooral door de hogere behandelkosten. Deze komen allereerst voor rekening van de zorgverzekeraars, die dat weer doorberekenen in de zorgpremie. Dit wordt deels gecompenseerd door hogere belastinginkomsten doordat mensen die langer werken ook langer belasting betalen.

Het Durrer Center gaat de actieve screening uitvoeren. Daarvoor hebben zij subsidie nodig. De kosten van bijna € 265.000 komen dus voor rekening van een subsidieverstrekker.

Gevoeligheid van de uitkomsten

Alle variaties op de aannames in het basisscenario (bijvoorbeeld hogere behandelkosten, lagere waarde gezond levensjaar en een kleinere kans op plotse hartdood) leiden nog steeds tot een positief maatschappelijk rendement van actieve screening ten opzichte van passieve screening. In alle varianten is het dus vanuit maatschappelijk perspectief wenselijk om over te gaan op actieve screening.

Inhoudsopgave

| | |
|---|-----------|
| Samenvatting | i |
| 1 Inleiding | 1 |
| 2 Screening van hypertrofische cardiomyopathie | 3 |
| 2.1 Wat is hypertrofische cardiomyopathie? | 3 |
| 2.2 Passieve cascadescreening | 4 |
| 2.3 Actieve cascadescreening | 4 |
| 3 Kosten en baten van actieve screening naar HCM | 7 |
| 3.1 Kosten van screening | 8 |
| 3.2 Voorkomen plotse dood | 10 |
| 3.3 Kwaliteit van leven | 12 |
| 3.4 Kosten van de behandeling | 14 |
| 3.5 Premie (zorg)verzekering | 17 |
| 3.6 Werk, uitkering en belastingen | 18 |
| 3.7 Vrije tijd en reiskosten | 20 |
| 3.8 Totale kosten en baten | 20 |
| 3.9 Gevoeligheidsanalyse | 22 |
| Literatuur | 25 |

1 Inleiding

In Nederland sterven jaarlijks 500 jonge mensen (<45 jaar) een plotselinge natuurlijke dood. Het merendeel van deze sterfgevallen wordt veroorzaakt door een erfelijke hartziekte. Deze sterfgevallen zijn vaak onverwachts omdat deze mensen tot dan toe geen symptomen hebben ervaren van de ziekte. De plotse hartdood is dan het eerste (en laatste) symptoom.

Nieuwe methoden van genetisch onderzoek maken het mogelijk om bij familieleden van gediagnosticeerde patiënten de aanwezigheid van een afwijkend gen aan te tonen of uit te sluiten. Onderzoek van chromosomen, DNA-onderzoek en biochemisch onderzoek staan bovenaan op een lange lijst van mogelijke technieken om erfelijke aandoeningen vroegtijdig aan het licht te brengen. Wanneer een erfelijke afwijking vroegtijdig wordt opgespoord, kan het risico op voortijdige dood danig beperkt worden.

Hypertrofische Cardiomyopathie (HCM) is zo'n erfelijke hartziekte: het kind van een ouder met aanleg voor HCM heeft 50% kans om deze aanleg ook te hebben. Omdat veel mensen geen symptomen ervaren van HCM, nemen zij geen voorzorgsmaatregelen om een plotselinge dood te voorkomen. Door middel van screening kunnen zij worden opgespoord, waardoor de patiënt tijdig zijn leefstijl kan veranderen, of een defibrillator kan worden ingebracht onder de huid.

Op dit moment wordt gebruik gemaakt van een zogenaamde passieve screeningsmethode om deze mensen op te sporen. Dit onderzoek bekijkt wat de kosten en baten zijn van het overgaan op actieve screening.

2 Screening van hypertrofische cardiomyopathie

Hypertrofische cardiomyopathie is een erfelijke hartaandoening die tot plotselinge dood kan leiden. Deze plotse dood kan voorkomen worden door implantatie van een defibrillator. Genetische kennis biedt de mogelijkheid mensen met HCM op te sporen via hun DNA. Dat kan via passieve (familiebrief meegeven) of actieve (bij de mensen thuis langsgaan) screening.

2.1 Wat is hypertrofische cardiomyopathie?

Bij HCM is sprake van een verdikking van de hartspier. Hypertrofie betekent letterlijk verdikt, cardiomyopathie betekent hartspierziekte. HCM komt naar schatting voor bij 1 op de 500 personen (zie onder andere Maron et al., 1995 en Maron, 2002). Over het algemeen ontstaat de aandoening in de loop van het leven. Een groot deel van de patiënten is asymptomatisch en wordt daardoor niet gediagnosticeerd. In Nederland is zo'n 80 à 90 procent van de HCM-patiënten niet gediagnosticeerd, zie FB&G (2011). De diagnose HCM wordt gesteld op basis van een hartfilmpje (ECG) en een echo en/of MRI.

Symptomen die voor kunnen komen bij HCM zijn kortademigheid, pijn op de borst, vermoeidheid, hartritimestoornissen en flauwvallen, zie NVVC (2003). HCM is een heterogene ziekte met zeer verschillende uitingsvormen en klinisch verloop. De meeste mensen hebben een normale levensverwachting zonder beperkingen of de noodzaak voor grote ingrepen (Gersh et al., 2011). Aan de andere kant kan HCM bij sommige patiënten leiden tot ernstige complicaties (hartfalen en boezemfibrilleren) of plotse dood.

HCM is niet te genezen. De behandeling van patiënten met HCM richt zich op het verlichten van symptomen (veelal met medicijnen), het voorkomen/verlichten van ernstige complicaties door obstructie (door middel van operatief ingrijpen) en het voorkomen van een plotse hartdood. In dat laatste geval kan gebruik worden gemaakt van een interne defibrillator (ICD). Deze dient een elektrische schok toe bij een levensbedreigende hartritimestoornis, waardoor het hartritme normaliseert.

Patiënten met HCM wordt daarnaast geadviseerd geen deel te nemen aan competitiesporten vanwege het verhoogde risico op een plotse hartdood tijdens inspanning.

Er zijn verschillende genen bekend die HCM veroorzaken, zodat bij 65% van de Nederlanders met HCM nu een erfelijke aanleg gevonden kan worden, zie Van Langen et al. (2009). Eerstegraadsfamilieleden (ouders, broers, zussen en kinderen) van iemand met HCM hebben 50% kans om ook (deze aanleg voor) HCM te hebben. Dit betekent dat mensen (met aanleg voor) HCM opgespoord kunnen worden met behulp van zogenaamde cascadescreening. Bij cascadeonderzoek worden systematisch hele families onderzocht op de mutatie die in hun familie tot de ziekte heeft geleid.

2.2 Passieve cascadescreening

Momenteel wordt in Nederland gebruik gemaakt van zogenaamde passieve cascadescreening. Deze screening start met een patiënt die bij de cardioloog komt met klachten. De cardioloog stelt vervolgens de diagnose HCM. Bij deze patiënt vindt daarna (via de afdeling klinische genetica) genetisch onderzoek plaats. Het duurt gemiddeld zo'n drie maanden om de genetische diagnose HCM te stellen. Een eerste persoon uit een familie met een diagnose wordt een indexpatiënt genoemd.

Deze indexpatiënt krijgt een brief mee voor eerstegraads familieleden, waarin uitleg wordt gegeven over HCM en de mogelijkheden van voorspellende genetische diagnostiek.¹ Als het eerstegraadsfamilielid inmiddels is overleden, dan worden tweedegraadsfamilieleden benaderd. Omdat dit erg belastend kan zijn voor de indexpatiënt, wordt vanuit het ziekenhuis ondersteuning geboden bij het informeren van de familieleden. Als er geen contact meer is tussen de indexpatiënt en zijn familieleden, zal het ziekenhuis proberen de familieleden via een andere weg te bereiken. Vervolgens kan het familielid (alleen of samen met anderen) langskomen bij de kliniek voor een gesprek over de voor- en nadelen van genetische diagnostiek. Dit wordt erfelijkheidsadviesing genoemd. Als deze mensen besluiten gebruik te willen maken van genetische diagnostiek, wordt bij hen bloed afgenomen en gekeken of deze mensen de mutatie, die bij de indexpatiënt is gevonden, ook hebben. De uitslag is binnen 2 à 4 weken bekend.

Alle zo ontdekte mutatiedragers ontvangen wederom een brief met een oproep aan hun eerstegraads familieleden om zich te laten onderzoeken. Deze wijze van screening resulteert in een uptake van 40%, zie Christiaans et al. (2008) en Van der Roest et al. (2009). Dit houdt in dat 40% van de benaderde familieleden langskwam voor een gesprek over erfelijkheidsadviesing. Van hen koos vervolgens 99% ervoor om over te gaan op voorspellende genetische diagnostiek.

Als een familielid geen mutatiedrager is, dan loopt hij of zij geen verhoogd risico op HCM en is nadere controle of diagnostiek niet nodig. Bij personen die wel mutatiedrager zijn, volgt cardiologische diagnostiek (hartfilmpje en echo) om te bepalen of er sprake is van HCM. Als er geen sprake is van HCM moet deze persoon over 1 à 2 jaar terugkomen voor controle. Als er wel sprake is van HCM volgt aanvullende diagnostiek, zoals een inspanningstest en een 24-uurs Holter-ECG. Hiermee vindt risicostratificatie voor de kans op plotse hartdood van de patiënt (en indicatie voor een ICD) plaats.

2.3 Actieve cascadescreening

Een alternatief voor passieve screening is de zogenaamde actieve cascadescreening. Actieve screening start net als passieve cascadescreening met een indexpatiënt die met klachten bij de cardioloog komt en cardiologisch en genetisch wordt onderzocht.

¹ Als geen mutatie is gevonden, worden familieleden opgeroepen om zich cardiologisch te laten onderzoeken. Dit onderzoek kijkt alleen naar effecten van verschillende genetische screeningsstrategieën en gaat dus niet in op het monitoren van familieleden waarbij geen mutatie bekend is. Als gesproken wordt van passieve (of actieve) cascadescreening, wordt hierbij genetische screening bedoeld.

In plaats van een brief mee te geven aan de indexpatiënt worden familieleden actief benaderd door een cardiogenetisch centrum of een stichting, zoals bijvoorbeeld het StOEH (Stichting Opsporing Erfelijke Hypercholesterolemie) bij de opsporing van mensen met erfelijk verhoogd cholesterol. Voor HCM zou het Durrer Center deze rol kunnen vervullen. De genetische veldwerkers bezoeken de familieleden vervolgens thuis of (als gewenst) op het werk. Tijdens dit bezoek wordt bloed afgenomen, een vragenlijst doorgenomen en de familiestamboom aangevuld. Het bloed wordt onderzocht op de aanwezigheid van de genmutatie.

Bij alle opgespoorde mutatiedragers worden wederom de eerstegraadsfamilieleden actief benaderd. Bij de opsporing van erfelijk verhoogd cholesterol (familiaire hypercholesterolemie, FH) leidt deze aanpak tot een uptake van 90%, zie Umans-Eckhausen et al. (2001).

3 Kosten en baten van actieve screening naar HCM

Actieve screening leidt jaarlijks tot ongeveer € 1,3 miljoen aan extra maatschappelijke baten ten opzichte van de huidige passieve screening.

Box 1 Regels voor een goede kosten-batenanalyse

Een Maatschappelijke Kosten-BatenAnalyse (MKBA) geeft een integraal inzicht in de kosten en baten, zowel vanuit het perspectief van verschillende actoren als vanuit de maatschappij als geheel. Voor de kosten-batenanalyse wordt de OEI-leidraad gehanteerd (Eijgenraam et al., 2000). Deze leidraad is ontwikkeld door het CPB en zorgt ervoor dat de in Nederland verrichte kosten-batenanalyses van hoge kwaliteit en onderling vergelijkbaar zijn. De methodiek voorkomt bijvoorbeeld dat kosten- of batenposten dubbel worden geteld. Een maatschappelijke kosten-batenanalyse neemt de kosten en baten voor alle actoren mee. Alle relevante voor- en nadelen van het screenen worden voor alle betrokken partijen in beeld gebracht, dus niet alleen voor de patiënt.

De kosten-batenanalyse meet het effect van actieve screening naar HCM ten opzichte van een *nulalternatief*. De situatie die ontstaat als gevolg van de actieve screening wordt in KBA jargon het *projectalternatief* genoemd. Voor het nulalternatief gaan we uit van de huidige praktijk in Nederland, waarbij patiënten met HCM worden opgespoord door middel van passieve screening.

Belangrijk voor de berekening van de kosten en baten is de tijdshorizon die wordt gekozen om de kosten en baten in beeld te brengen. In de literatuur wordt vaak uitgegaan van de gehele levensduur van mensen. Een ICD kan immers ook pas na 10 jaar een schok afgeven en plotse dood voorkomen. Deze kosten-batenanalyse sluit hierbij aan en kijkt naar de kosten en baten gedurende het hele leven van opgespoorde patiënten. De kosten voor screening worden nu gemaakt, de baten vinden echter in de toekomst plaats. Van baten in de toekomst wordt de waarde op dit moment berekend. Dit gebeurt met een discontovoet.

Dit onderzoek berekent de kosten en baten van actieve screening naar HCM ten opzichte van passieve screening, zie Box 1 voor een toelichting op de methodiek van kosten-batenanalyses.

Door actieve screening kunnen meer mensen met HCM worden opgespoord dan door passieve screening, omdat de deelname aan screening groter is. Dit betekent dat het aantal opgespoorde mensen met een verhoogd risico op plotse dood ook groter is. Plotse dood kan voorkomen worden door een ICD te implanteren. Deze mensen leven vervolgens langer en kunnen ook langer werken. Dit brengt baten met zich mee. Hiertegenover staan hogere behandelkosten en (mogelijk) hogere screeningskosten. Daarnaast kan de screening gevolgen hebben voor de kwaliteit van leven van mensen, bijvoorbeeld positief als uit screening blijkt dat mensen de (aanleg voor de) ziekte niet hebben en negatief als men de ziekte wel heeft.

Deze analyse brengt de volgende effecten van actieve versus passieve screening in kaart:

- Kosten van screening
- Voorkomen plotse dood
- Kwaliteit van leven
- Kosten van de behandeling
- Premie (zorg)verzekering
- Werk, uitkeringen en belastingen
- Vrije tijd en reiskosten

Nadat alle afzonderlijke effecten in kaart zijn gebracht worden de totale kosten en baten bij elkaar opgeteld en het maatschappelijk resultaat berekend (paragraaf 3.8). De laatste paragraaf (3.9) test de gevoeligheid van de berekende kosten en baten als een aantal aannames, zoals de baten van een ICD-behandeling of de kosten van monitoring, variëren.

3.1 Kosten van screening

Zowel actieve als passieve screening start met een indexpatiënt. Deze persoon komt terecht bij de arts vanwege klachten en bij hem of haar wordt vervolgens HCM gediagnosticeerd. Daarna vindt genetisch onderzoek plaats om het gen te vinden dat de ziekte heeft veroorzaakt. Omdat het aantal indexpatiënten bij beide screeningsstrategieën gelijk is, worden de kosten van dit genetisch onderzoek niet meegenomen in de kosten-batenanalyse. Bij ongeveer 65% van de indexpatiënten wordt het gen gevonden dat de ziekte veroorzaakt.² Bij hun familieleden kan vervolgens voorspellende genetische diagnostiek worden aangeboden. Ook dit verschilt niet tussen beide screeningsstrategieën.

Het aantal benaderde familieleden is bij actieve en passieve screening dus gelijk. Het verschil zit in de uptake, dus het aantal mensen dat gebruik maakt van de aangeboden genetische diagnostiek. Bij actieve screening is dit aantal hoger, omdat de drempel voor mensen om deel te nemen aan de screening verlaagd wordt.

Bij actieve screening worden de familieleden van HCM-patiënten benaderd door genetische veldwerkers die aanbieden om bij de mensen thuis of op het werk langs te komen. Tijdens dit bezoek wordt dan bloed afgenomen voor DNA-diagnostiek. Dit buisje bloed wordt vervolgens opgestuurd naar een universitair ziekenhuis om te bepalen of de gevonden genmutatie bij de indexpatiënt ook aanwezig is bij dit familielid. De StOEH voert deze vorm van screening uit voor de opsporing van mensen met familiale hypercholesterolemie (FH). In 2011 maakte de StOEH € 1.930.386 aan kosten om 4.376 personen te laten screenen. Deze kosten bestonden uit kosten voor DNA-verrichtingen, personeelkosten, huisvestingskosten, vervoerskosten en overige bedrijfskosten. De kosten per gescreend persoon zijn dan € 441 in 2011, omgerekend naar 2012 is dat: € 452.³ FH en HCM zijn qua screening zeer vergelijkbaar. Bij beide ziekten kan via het bloed gezocht worden naar de (bekende) genmutatie. Daarnaast is bij beide ziekten de kans 50% dat een eerstegraads familielid (de aanleg voor) de ziekte ook heeft. De verwachting is dan ook de kosten die de StOEH maakt een goede voorspeller zijn voor de kosten die voor de opsporing naar HCM gemaakt zouden moeten worden. Deze kosten-batenanalyse veronderstelt dat het Durrer Center de actieve screening gaat uitvoeren en dat de werkwijze exact aansluit bij die van de StOEH. De kosten per gescreend persoon bedragen dan € 452.

Verondersteld wordt dat de kosten per gescreend persoon niet verschillen tussen actieve en passieve screening. In de praktijk zal actieve screening iets duurder zijn omdat de genetisch veldwerker bij de mensen thuis langsgaat. Dit kost tijd en geld. Aan de andere kant is actieve screening weer wat goedkoper omdat de genetisch veldwerker minder verdient dan een klinisch geneticus.

² Zie Van Langen et al. (2009). De verwachting is dat dit percentage momenteel 70% is.

³ Inflatiecijfers zijn gebaseerd op cijfers van StatLine van het CBS

Verskil in totale kosten tussen actieve en passieve screening

Christiaans et al. (2008) hebben onderzoek gedaan naar de uptake van passieve screening onder Nederlandse familieleden van indexpatiënten met HCM. Zij vinden dat 40% van de benaderde familieleden bij de kliniek langskomt voor erfelijkheidsadvisering. Deze mensen kiezen er vervolgens vrijwel allemaal (99%) voor om zich genetisch te laten testen. De totale uptake is dus 40%.

Het is niet bekend hoeveel mutatie dragers op dit moment per jaar worden opgespoord met passieve screening. Deze kosten-batenanalyse maakt hiervan een inschatting op basis van gegevens van het UMCG en het aantal gesprekken dat landelijk en bij het UMCG wordt gehouden in het kader van cardiocounseling. In 2010 kwamen 55 indexpatiënten in beeld bij het UMCG. In 2011 waren dat er 66. Het UMCG hield in totaal ongeveer 1.000 cardiocounseling gesprekken in 2010 en 1.100 in 2011. Landelijk ging het om respectievelijk 4.049 en 4.688 cardiocounselingen.⁴ Naar schatting zijn landelijk in 2010 dus ongeveer 220 indexpatiënten in beeld gekomen en in 2011 280. Bij ongeveer 65% van deze indexpatiënten kan een genmutatie gevonden worden. Ervan uitgaande dat deze mensen gemiddeld vier eerstegraadsfamilieleden hebben, die in 40% van de gevallen deelnemen aan de screening, resulteert dit in 232 gescreende familieleden in 2010 en 293 in 2011. Deze familieleden hebben een kans van 50% om de mutatie ook te hebben, dus naar schatting zijn in 2010 116 mutatie dragers en in 2011 146 mutatie dragers opgespoord met behulp van passieve screening. Gemiddeld is dit ongeveer 130 mutatie dragers. Dit onderzoek gaat er daarom vanuit dat met passieve screening jaarlijks 130 mutatie dragers opgespoord worden. Dit betekent dat jaarlijks ongeveer 650 familieleden benaderd moeten worden voor screening, zie Tabel 3.1.

Tabel 3.1 650 mensen moeten benaderd worden via passieve screening om jaarlijks 130 mutatie dragers op te sporen

| Passieve screening | Aantal personen |
|--|-----------------|
| Benaderd voor screening | 650 |
| Mensen die hebben gekozen voor DNA-diagnostiek (40%) | 260 |
| Gevonden mutatie dragers (kans op mutatie is 50%) | 130 |

Bron: Berekening SEO Economisch Onderzoek

Bij actieve screening is de uptake naar verwachting 90%. Als via actieve screening 650 mensen benaderd worden voor screening, dan kiezen 585 personen ervoor om zich genetisch te laten screenen. Dit resulteert dan jaarlijks in gemiddeld 293 opgespoorde mutatie dragers, zie Tabel 3.2.

Tabel 3.2 Als 650 mensen benaderd worden met actieve screening, worden 293 mutatie dragers opgespoord

| Actieve screening | Aantal personen |
|--|-----------------|
| Benaderd voor screening | 650 |
| Mensen die hebben gekozen voor DNA-diagnostiek (90%) | 585 |
| Gevonden mutatie dragers (kans op mutatie is 50%) | 293 |

Bron: Berekening SEO Economisch Onderzoek

De kosten voor actieve screening zijn dan jaarlijks bijna € 265.000 (585 gescreende personen x € 452), een verschil van bijna € 147.000 met passieve screening. De analyse rekent deze kosten in

⁴ Bron: persoonlijke communicatie klinische geneticus UMCG

de eerste plaats geheel aan het Durrer Center toe. De gescreende personen hoeven, net als bij onderzoek naar FH, niet te betalen voor de DNA-diagnostiek. De kosten van het Durrer Center moeten vervolgens worden vergoed door een subsidieverstrekker. De kosten van actieve screening worden niet vergoed door de verzekeraar, omdat “toeleiden naar zorg” niet onder de basisverzekering valt. De kosten voor passieve screening worden volledig vergoed door de zorgverzekeraar, omdat erfelijkheidsonderzoek in het basispakket zit.⁵

Tabel 3.3 Actieve screening leidt tot bijna € 147.000 aan hogere kosten dan passieve screening

| | Actieve screening | Passieve screening | Vershil |
|--|-------------------|--------------------|-----------|
| Benaderd voor screening | 650 | 650 | |
| Mensen die hebben gekozen voor DNA-diagnostiek | 585 | 260 | 325 |
| Kosten per gescreeend persoon | € 452 | € 452 | |
| Kosten screening | € 264.398 | € 117.510 | € 146.888 |

Bron: Berekening SEO Economisch Onderzoek

3.2 Voorkomen plotse dood

Dat HCM kan leiden tot een plotse hartdood is een zeer ernstige en beangstigende complicatie. Niet iedere HCM-patiënt loopt echter een verhoogd risico op plotse hartdood. De jaarlijkse kans op plotse hartdood ligt voor de totale groep HCM-patienten rond de 1%. Voor subgroepen met een verhoogd risico kan de jaarlijkse kans op plotse hartdood echter 4% à 5% zijn, zie Elliot et al. (2000).

Onderzoek heeft aangetoond dat het gebruik van een ICD (implantable cardiac defibrillator) de meest effectieve behandeling is bij het voorkomen van plotse hartdood, zie onder andere Maron et al. (2007). Een ICD is een klein apparaat dat onder de huid wordt geplaatst. Het apparaat is via geleidingsdraden met het hart verbonden, deze draden zijn via een ader in het hart gebracht. De ICD controleert of het hartritme te snel of te traag is en of het hart regelmatig klopt. Om ritmestoornissen te kunnen onderbreken, geeft de ICD allereerst snelle stimulatiepulsen af. In veel gevallen is dit voldoende om de ritmestoornissen te stoppen. Als de ritmestoornis desondanks toch aanhoudt, geeft de ICD een elektrische schok af. Deze schok is heel doeltreffend in het voorkomen van een hartstilstand.

In richtlijnen voor HCM wordt dan ook geadviseerd om ICD's te implanteren bij mensen met HCM met een verhoogd risico op plotse hartdood, zie Gersh et al. (2011) en NVVC (2003). Risicofactoren die gepaard gaan met een hoger risico op plotse hartdood zijn (zie o.a. NVVC, 2003 en Christiaans et al., 2010):

- een eerdere hartstilstand of spontane en langdurige hartritmestoornissen;
- het in de familie voorkomen van plotse hartdood;
- onverklaard flauwvallen;
- abnormale bloeddrukrespons bij inspanningstest;
- korte hartritmestoornissen met een frequentie van meer dan 120 slagen per minuut;
- ernstige verdikking van de hartspier.

⁵ Bij sommige verzekeraars valt het onderzoek onder het eigen risico, waardoor de gescreende persoon een deel zelf moeten betalen.

In Nederland worden ICD's aanbevolen aan mensen die een eerdere hartstilstand of langdurige hartritme stoornissen hebben gehad (zogenaamde secundaire preventie). In de andere gevallen wordt een ICD aanbevolen aan HCM-patiënten met 2 of meer risicofactoren (primaire preventie). De mensen die worden opgespoord via genetische diagnostiek zijn veelal asymptomatisch en vallen dus in de tweede groep.

You et al. (2007) laten zien dat implantatie van een ICD bij mensen met een verhoogd risico op plotse hartdood (risico van 5% per jaar) over het hele leven genomen leidt tot een gemiddelde verlenging van 7,6 jaar.⁶ Omgerekend naar Quality Adjusted Life Years (QALYs) is dat 6,7 jaar.⁷ De QALY-methode combineert de kwaliteit van leven met de duur van een bepaalde situatie. De kwaliteit van leven wordt uitgedrukt in een getal tussen 0 en 1: iemand in volledige gezondheid heeft een kwaliteit van leven van 1 en iemand die minder gezond is heeft een lagere kwaliteit van leven. Eén QALY is een levensjaar in volledige gezondheid.

You et al. (2007) berekenen de gezondheidswinst van een ICD met behulp van een simulatiemodel (Markovmodel) voor een cohort van 45-jarige HCM-patiënten die niet eerder een hartstilstand hebben gehad. Zij veronderstellen dat de kwaliteit van leven voor mensen met ongecompliceerde HCM gelijk is aan 0,9. Dit lijkt een redelijke aanname omdat deze patiënten over het algemeen asymptomatisch zijn. Verder gaan zij ervan uit dat de kwaliteit van leven niet verandert na implantatie van de ICD (zolang deze niet gepaard gaat met complicaties). De kwaliteit van leven daalt wel gedurende de implantatie van de ICD. Complicaties zoals een onterechte ICD-schok, infecties van de geleidingen, sterfte bij ICD-implantatie en dergelijke worden meegenomen in het model. Gedurende het hele leven ontvingen deze HCM-patiënten gemiddeld genomen 1,3 terechte ICD-schokken.

De waarde van een gezond levensjaar (QALY) interpreteren we in de MKBA als het totale nut dat een persoon ontleent aan vrije tijd en consumptie van goederen (waaronder ook zorg). De waarde van productie (werken) is in de waarde van een QALY meegenomen als de waarde van consumptie die door de productie mogelijk wordt (productie en consumptie optellen zou dan een dubbeltelling opleveren). Deze kosten-batenanalyse gaat voor de waarde van een QALY uit van € 100.000. Dit bedrag is gebaseerd op schattingen van de waarde van een leven met verschillende methoden (zie Hirth et al. 2000 voor een overzicht). Dit bedrag is algemeen geaccepteerd in kosten-batenanalyses en wordt onder andere gebruikt door het CPB (zie Spreen & Mot 2008). Dit betekent dat implantatie van een ICD bij een 45-jarige HCM-patiënt met een verhoogd risico op plotse hartdood leidt tot een baat van € 670.000.

Christiaans et al. (2011) hebben de kenmerken van mutatiedragers, opgespoord via DNA-diagnostiek in de periode 2001 tot en met 2008, in kaart gebracht. Zij vinden dat 24% van de gevonden mutatiedragers HCM heeft. Deze HCM-patiënten zijn gemiddeld 45 jaar oud. De analyse van You et al. (2007) sluit hier dus goed bij aan. Van deze HCM-patiënten heeft ruim 8% 2 of meer van de bovengenoemde risicofactoren. Het betreft hier waarschijnlijk een onderschatting omdat niet bij iedereen alle risicofactoren zijn onderzocht. Dit betekent dat via

⁶ Als het risico op plotse dood jaarlijks 3% is, dan is de gemiddelde verlenging 5,3 jaar. Bij een jaarlijks risico van 1% is de gemiddelde levensverlenging van een ICD 2,2 jaar.

⁷ You et al. (2007) gebruiken een discontovoet van 3% om gewonnen levensjaren, QALYs en kosten te verdisconteren. Deze kosten-batenanalyse sluit daarbij aan.

passieve screening jaarlijks 31 mensen met HCM worden gevonden en via actieve screening 70 mensen. Hiervan hebben respectievelijk 2 en 6 (afgerond) mensen een verhoogd risico op plotse hartdood, zie Tabel 3.4. De analyse veronderstelt dat de samenstelling van de opgespoorde mutatie dragers niet verschilt tussen passieve en actieve screening. In werkelijkheid zou het kunnen dat mensen die nu ingaan op passieve screening een selectieve groep zijn van mensen die wel of juist helemaal geen symptomen ervaren. Hier is echter geen onderzoek naar gedaan.

Tabel 3.4 Actieve screening spoort jaarlijks ongeveer 6 mensen met een hoog risico op plotse hartdood op

| | Actieve screening | Passieve screening |
|--|-------------------|--------------------|
| Opgespoorde mutatie dragers | 293 | 130 |
| - Waarvan zonder HCM (76%) | 222 | 99 |
| - Waarvan met HCM (24%) | 70 | 31 |
| - Waarvan met ≥ 2 risicofactoren (8%) | 5,6 | 2,5 |
| - Waarvan met < 2 risicofactoren (92%) | 64,6 | 28,7 |

Bron: Berekening SEO Economisch Onderzoek

Als de mensen met 2 of meer risicofactoren een jaarlijkse sterftkans van 5% hebben, dan zijn de jaarlijkse baten van passieve screening bijna € 1,7 miljoen en van actieve screening bijna € 3,8 miljoen. Een verschil van € 2,1 miljoen, zie Tabel 3.5.

Tabel 3.5 Actieve screening levert jaarlijks €2,1 miljoen meer aan baten op omdat meer mensen langer leven

| | Actieve screening | Passieve screening | Vershil |
|---|-------------------|--------------------|-------------|
| Opgespoorde mensen met HCM en verhoogd risico | 5,6 | 2,5 | 3,1 |
| Baten per persoon | € 670.000 | € 670.000 | |
| Totale baten | € 3.762.720 | € 1.672.320 | € 2.090.400 |

Bron: Berekening SEO Economisch Onderzoek

Deze baten zijn een onderschatting. De analyse gaat ervan uit dat jaarlijks 8% van de opgespoorde mensen 2 of meer risicofactoren voor plotse dood hebben. In de praktijk ligt dit percentage waarschijnlijk iets hoger, omdat niet iedereen op alle risicofactoren is getoetst. In de gevoeligheidsanalyse wordt dit percentage gevarieerd. Daarnaast houdt de analyse geen rekening met het feit dat HCM een progressieve ziekte is. Mensen die nu nog mutatie drager zijn, kunnen in latere jaren HCM ontwikkelen al dan niet met een verhoogd risico op plotse hartdood. Het nu opsporen en jaarlijks monitoren van deze mensen, leidt dus tot aanvullende baten als deze mensen een verhoogd risico ontwikkelen en een ICD krijgen.

Niet alleen de patiënt ervaart baten van langer leven. Ook familieleden van de patiënt zullen een hogere kwaliteit van leven hebben als hun naaste familielid langer leeft.

3.3 Kwaliteit van leven

Screening kan gevolgen hebben voor de kwaliteit van leven van gescreende personen. Zo kan het screeningsproces zelf angst met zich meebrengen en daarnaast kan het hebben van (aanleg voor) een ongeneeslijke en potentieel levensbedreigende ziekte psychologische gevolgen hebben.

Bijvoorbeeld doordat men bang is voor een plotse hartdood of progressie van de ziekte, maar ook doordat men niet meer aan competitiesporten mag doen of angst om de ziekte door te geven aan kinderen (zie o.a. Aatre & Day, 2011). Aan de andere kant kan het screenen ook positieve effecten hebben. Bijvoorbeeld omdat het zekerheid biedt over het wel of niet drager zijn, het mensen de tijd geeft om te wennen aan de diagnose en in te grijpen om plotse dood te voorkomen.

Lange termijn

Er is weinig literatuur beschikbaar over de effecten van screening naar HCM op de kwaliteit van leven. In veel gevallen is de onderzochte groep klein en geeft het onderzoek slechts een kwalitatief beeld (o.a. Bratt et al., 2012, Meulenkamp et al., 2008). Het enige onderzoek dat beschikbaar is onder een grotere groep mutatie dragers is een Nederlandse studie, zie Christiaans et al. (2008). In dit geval zijn (onder andere) 123 mutatie dragers benaderd die door middel van voorspellende diagnostiek (mbv passieve screening) zijn opgespoord. Bij 34 van deze mensen werd na DNA-diagnostiek de diagnose HCM gesteld. Opvallend resultaat is dat deze groep, gemiddeld drie jaar na de DNA-test, in vergelijking met de gemiddelde Nederlandse bevolking een hogere kwaliteit van leven heeft. Dit onderzoek is echter een crosssectie. Het kan dus zijn dat de gevonden mutatie dragers voor screening ook al een hogere kwaliteit van leven hadden. Als dat niet het geval was en de kwaliteit van leven is gestegen, dan kan die stijging zijn veroorzaakt door weggenomen onzekerheid en een groter gevoel van controle bij de mutatie dragers. Een andere oorzaak kan een zogenaamde ‘response shift’ zijn (zie Aatre & Day, 2011). Dit is het fenomeen dat iemand zich aanpast aan zijn nieuwe situatie en zijn referentiekader verschuift.⁸ Zo kan het voorkomen dat mensen met een beperking of chronische ziekte toch aangeven een goede kwaliteit van leven te hebben. Omdat niet uitgesloten kan worden dat de hogere kwaliteit van leven van opgespoorde mutatie dragers veroorzaakt wordt door een response shift, gaat deze analyse ervan uit dat passieve screening naar HCM de kwaliteit van leven op lange termijn niet beïnvloedt. De kwaliteit van leven van gescreende personen is dus gelijk aan die van de Nederlandse bevolking.

Daarnaast veronderstelt deze analyse dat hetzelfde geldt voor actieve screening. Het screeningsproces verschilt van passieve screening, maar de verwachting is dat de kwaliteit van leven van gescreende personen niet beïnvloedt.

Verreweg het grootste deel van de mensen die wordt opgespoord door middel van voorspellende diagnostiek is asymptomatisch. Een groot deel van de mutatie dragers heeft nog geen HCM ontwikkeld en ook HCM-patiënten ervaren vaak geen of zeer milde symptomen. Bij deze patiënten wordt in principe geen behandeling met medicijnen gestart. Er is op dit moment geen bewijs dat gebruik van bètablokkers of calciumantagonisten het klinische verloop van de ziekte beïnvloedt (Gersh et al., 2011). Omdat HCM een progressieve ziekte is, kunnen deze mensen op de langere termijn wel ernstige(re) klachten krijgen die de kwaliteit van leven beïnvloeden (zie bv Cox et al., 1997). De analyse veronderstelt dat deze mensen zodra zij ernstige klachten krijgen ook zonder actieve screening in beeld zouden komen van een cardioloog en dat actieve screening en vroege opsporing er niet toe leiden dat de behandeling (of operatie) uitgesteld kan worden.

⁸ Definitie response shift: “Een verandering in zelf-gerapporteerde kwaliteit van leven die het resultaat is van een verandering in interne standaarden (recalibratie), waarden (reprioritering), of betekenis van kwaliteit van leven (reconceptualisatie).” (Sprangers & Schwartz 1999)

Wel is het zo dat het stellen van de diagnose HCM enige tijd kost. Bij een bekende HCM-patiënt is zodra klachten optreden meteen duidelijk welke ziekte daarvan de oorzaak is en zal meteen met de juiste medicatie gestart kunnen worden. Dit leidt tot een stijging van de kwaliteit van leven voor de periode gedurende de diagnose. Omdat het om een korte periode (maximaal drie maanden) en een relatief kleine groep (mensen die ernstige symptomen ontwikkelen) gaat, is het effect op de kwaliteit van leven klein en wordt deze post meegenomen als pro memorie-post.

Korte termijn

Op de korte termijn (bijvoorbeeld tijdens of vlak na het screenen) kan de kwaliteit van leven van gescreende personen kort dalen vanwege onzekerheid over de uitslag of de initiële schok van het hebben van een ernstige ziekte. Voor HCM is geen onderzoek beschikbaar over de effecten van screening op de korte termijn. Bij andere aandoeningen waarvoor voorspellende diagnostiek beschikbaar is zijn de resultaten niet eenduidig. Zo vinden Hendriks et al. (2008) dat voorspellende diagnostiek voor het lange QT syndroom (erfelijke hartaandoening) op de korte termijn tot angstgevoelens leidt, wat weer normaliseert op de lange termijn. Heshka et al. (2008) hebben een systematische review uitgevoerd naar studies over de effecten van genetische screening. Hierin vinden zij dat genetisch testen over het algemeen geen significante impact had op psychologische uitkomsten als angst, depressie, zorgen, enzovoorts. Smith et al. (2008) keken naar de effecten van genetische screening voor borstkanker op kwaliteit van leven en vinden geen significante verschillen in kwaliteit van leven voor het testen en 1 week of 3 en 6 maanden na het testen. Zij vinden wel hogere angstniveaus na het testen, maar deze resulteren niet in een lagere kwaliteit van leven.

Het kan dus zijn dat het screenen naar HCM op de korte termijn tot hogere angstniveaus leidt, maar het is de vraag of dit zich vertaalt naar een lagere kwaliteit van leven. De kosten-batenanalyse veronderstelt daarom dat de kwaliteit van leven ook op korte termijn niet daalt na (of tijdens) screening. Ook nu wordt weer verondersteld dat verschillen in het actieve en passieve screeningsproces niet resulteren in een andere kwaliteit van leven bij de gescreende personen.⁹

3.4 Kosten van de behandeling

Het opsporen van meer mutatiedragers en mensen met HCM leidt tot extra kosten omdat zij vervolgens ook behandeld of gemonitord moeten worden. Hierbij worden drie groepen onderscheiden:

1. HCM-patiënten met een verhoogd risico op plotse dood
2. HCM-patiënten zonder verhoogd risico op plotse dood
3. Mutatiedragers die geen HCM hebben

HCM-patiënten met een verhoogd risico op plotse dood

In hun analyse naar de baten van ICD-therapie bij mensen met een verhoogd risico op plotse hartdood hebben You et al. (2007) ook gekeken naar de kosteneffectiviteit van een dergelijke

⁹ Omdat screening en de daaropvolgende diagnose de kwaliteit van leven niet beïnvloeden, leiden foute diagnoses ook niet tot een lagere kwaliteit van leven. Overigens is de kans op een foute diagnose zeer klein omdat de genetische testen zeer accuraat zijn (bijna 100% betrouwbaar), zie Wordsworth (2010).

behandeling. Zij vinden dat een ICD-behandeling, als deze gestart wordt op 45-jarige leeftijd, gedurende de rest van het leven in totaal € 127.462 kost.¹⁰ Voor de kosten van plaatsing van een ICD rekenen zij € 33.926, de jaarlijkse kosten voor ICD-therapie (controle en dergelijke) zijn € 710 en de kosten voor een infectie aan de geleidingen zijn € 57.208. Verder nemen zij aan dat de ICD iedere 7 jaar vervangen moet worden (vanwege de beperkte levensduur van de batterij) en dat dit evenveel kost als de eerste plaatsing van de ICD. Deze kosten komen goed overeen met de Nederlandse praktijk. Zo kostte in 2012 de implantatie (of vervanging) van een ICD in Nederland bijna € 32.000.¹¹

Passieve screening leidt dan jaarlijks tot bijna € 320.000 aan kosten voor een ICD-behandeling en actieve screening resulteert in ruim € 715.000 aan kosten, een verschil van bijna € 400.000 zie Tabel 3.6.

Tabel 3.6 Actieve screening leidt tot hogere kosten vanwege meer ICD-behandelingen

| | Actieve screening | Passieve screening | Vershil |
|---|-------------------|--------------------|-----------|
| Opgespoorde mensen met HCM en verhoogd risico | 5,6 | 2,5 | 3,1 |
| Kosten per persoon | € 127.462 | € 127.462 | |
| Totale kosten | € 715.825 | € 318.145 | € 397.681 |

Bron: Berekening SEO Economisch Onderzoek

HCM-patiënten zonder verhoogd risico op plotse dood

Bij opgespoorde mensen met HCM maar zonder verhoogd risico op plotse hartdood wordt in principe geen behandeling gestart. Deze mensen zijn asymptomatisch, bovendien kan de progressie van de ziekte niet worden tegengegaan door medicatie. Deze mensen zullen daarom jaarlijks alleen cardiologisch gemonitord worden om te kijken of zij risicofactoren ontwikkelen, waardoor zij in een later stadium misschien wel geïndiceerd worden voor een ICD.

Deze kosten-batenanalyse gaat ervan uit dat deze mensen geen verhoogd risico ontwikkelen en dat zij voor de rest van hun leven jaarlijks een cardiologisch onderzoek ondergaan waarbij hun risico op plotse hartdood wordt bepaald. Voor de levensverwachting van deze mensen wordt gebruik gemaakt van cijfers van het CBS. Daaruit blijkt dat mannen en vrouwen die eind 2011 45 jaar oud waren een gemiddelde levensverwachting hebben van 37,6 jaar. Gedurende deze periode komen de opgespoorde HCM-patiënten jaarlijks naar het ziekenhuis voor een cardiologische controle.

¹⁰ You et al. (2007) komen op 140.100 USD in 2005, omgerekend naar euro's in 2005 is dat € 112.612 en omgerekend naar 2012 is dat € 127.462.

¹¹ NZa DBC zorgproducten tariefapplicatie 2012: Implanteren of vervangen van een AICD (defibrillator voor twee hartkamers - met verpleegligdag(en)) bij / via een hartoperatie of hart-/longtransplantatie à € 31.582,81

Tabel 3.7 Kosten van cardiologisch onderzoek voor HCM-patienten zonder verhoogd risico zijn € 365

| Kosten cardiologisch onderzoek | |
|--------------------------------|--------------|
| Consult | € 21 |
| ECG | € 58 |
| Echo | € 69 |
| Inspanningstest | € 80 |
| 24uurs Holter test | € 137 |
| Totale kosten | € 365 |

Bron: Hendrix (2010), kosten omgerekend naar 2012

De jaarlijkse kosten van deze controle zijn € 365, zie Tabel 3.7 voor een opbouw van de kosten. Verdisconteerd naar 2012 met een discontovoet van 3% (conform You et al., 2007) leidt dit tot ruim € 8.000 aan kosten per persoon voor de rest van hun leven. Voor passieve screening komen de totale kosten voor deze groep dan op bijna € 235.000 en voor actieve screening zijn de kosten ruim € 525.000, zie Tabel 3.8.

Tabel 3.8 Actieve screening leidt tot hogere controlekosten

| | Actieve screening | Passieve screening | Vershil |
|--|-------------------|--------------------|------------------|
| Opgespoorde mensen met HCM, zonder verhoogd risico | 64,6 | 28,7 | 35,9 |
| Kosten per persoon | € 8.161 | € 8.161 | |
| Totale kosten | € 527.059 | € 234.248 | € 292.811 |

Bron: Berekening SEO Economisch Onderzoek

Mutatiedragers die geen HCM hebben

Mensen die geen HCM hebben, maar wel mutatie drager zijn, komen eens in de 2 jaar langs voor controle. Tijdens deze controle wordt een hartfilmpje en een echo gemaakt om te zien of deze mensen nog steeds geen HCM hebben.

Deze kosten-batenanalyse gaat ervan uit dat deze mensen geen HCM ontwikkelen en dat zij voor een groot deel van hun leven eens in de twee jaar dit beperkte cardiologisch onderzoek ondergaan. Dit geeft een onderschatting van de kosten (en de baten) omdat deze mensen in de praktijk wel HCM (eventueel met hoog risico) kunnen ontwikkelen en dan een uitgebreidere controle of behandeling ontvangen. Bij de gevoeligheidsanalyse zal deze aanname gevarieerd worden.

Voor de levensverwachting van deze mensen wordt wederom gebruik gemaakt van een gemiddelde levensverwachting van het CBS. De mutatie dragers zonder HCM die jaarlijks gevonden worden door middel van voorspellende diagnostiek zijn gemiddeld 37 jaar (zie Christiaans et al., 2011) en leven naar verwachting nog ruim 45 jaar. Het is gebruikelijk om te stoppen met de monitoring als mensen een bepaalde leeftijd hebben bereikt. Daarom veronderstelt deze analyse dat opgespoorde mutatie dragers zonder HCM gedurende 30 jaar eens in de twee jaar naar het ziekenhuis komen voor een cardiologische controle. Deze bestaat uit een consult, een ECG en een echo en kost jaarlijks dan € 148. Verdisconteerd naar 2012 met een discontovoet van 3% leidt dit tot bijna € 1.500 aan kosten per persoon voor de rest van hun

leven. Tabel 3.9 laat zien dat actieve screening leidt tot ruim € 180.000 aan hogere controlekosten voor mutatie dragers die geen HCM hebben.

Tabel 3.9 Actieve screening leidt tot hogere controlekosten bij mutatie dragers zonder HCM

| | Actieve screening | Passieve screening | Vershil |
|---|-------------------|--------------------|------------------|
| Opgespoorde mutatie dragers, zonder HCM | 222,3 | 98,8 | 123,5 |
| Kosten per persoon | € 1.470 | € 1.470 | |
| Totale kosten | € 326.850 | € 145.267 | € 181.584 |

Bron: Berekening SEO Economisch Onderzoek

Totale kosten behandelingen

De totale kosten van de behandelingen voor mensen die via passieve screening zijn gevonden bedragen dan bijna € 700.000, bij actieve screening gaat het om bijna € 1,6 miljoen (Tabel 3.10). Het gaat hier om een onderschatting. Deze kosten-batenanalyse veronderstelt dat mensen niet veranderen van gezondheidstoestand. In de praktijk ontwikkelen mutatie dragers op termijn vaak HCM (wat leidt tot hogere behandelkosten) en HCM-patiënten ontwikkelen soms een hoog risico op plotse hartdood. In dat geval wordt een ICD geplaatst, die kosteneffectief is en dus dan tot hogere baten leidt ten opzichte van de kosten. In de gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de maatschappelijke kosten en baten zijn als alle mensen zonder verhoogd risico jaarlijks een uitgebreide cardiologische diagnostiek moeten ondergaan.

Tabel 3.10 Actieve screening leidt tot hogere behandelkosten

| | Actieve screening | Passieve screening | Vershil |
|-----------------------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| Kosten mensen met HCM en ICD | € 715.825 | € 318.145 | € 397.681 |
| Kosten mensen met HCM, zonder ICD | € 527.059 | € 234.248 | € 292.811 |
| Kosten mutatie dragers | € 326.850 | € 145.267 | € 181.584 |
| Totale kosten | € 1.569.735 | € 697.660 | € 872.075 |

Bron: Berekening SEO Economisch Onderzoek

Deze kosten worden door het ziekenhuis gemaakt en vervolgens vergoed door de zorgverzekeraar.

3.5 Premie (zorg)verzekering

De ziektekosten van patiënten nemen door de screening toe. Ten eerste kost de screening zelf geld. In het nulalternatief van passieve screening wordt deze vergoed door de zorgverzekeraars. In het projectalternatief van actieve screening komen de kosten voor rekening van het Durrer Center. “Actief toeleiden naar zorg” valt volgens het College voor Zorgverzekeringen namelijk niet onder de basisverzekering. Het Durrer zal hiervoor middelen moeten krijgen van een subsidieverstrekker.

Daarnaast moeten meer mensen behandeld worden als gevolg van de screening, bijvoorbeeld door het plaatsen van een ICD, ook dit leidt tot aanvullende zorgkosten.

De overige zorgkosten, die gemaakt worden omdat mensen langer leven en gedurende hun leven zorg gebruiken (die niet te maken heeft met HCM), hoeven niet apart opgenomen te worden. Deze kosten zijn al meegenomen in de waarde van een QALY. Deze bevat de consumptie van mensen, dus ook de gemiddelde zorgconsumptie. De analyse veronderstelt dat de zorg die mensen naast de HCM-zorg gebruiken (zolang ze leven) niet verandert door screening en behandeling.

De kosten-batenanalyse gaat ervan uit dat zorgverzekeraars de extra kosten als gevolg van screening en behandeling doorberekenen in de premie. Deze wordt dus hoger en dat komt ten laste van de overige maatschappij. Daarbij wordt verondersteld dat de zorgverzekeraar geen winst maakt. Bij passieve screening kost de verhoging van de zorgpremie de overige maatschappij € 815.000 (screeningskosten + behandelkosten), bij actieve screening gaat het om bijna € 1,6 miljoen (behandelkosten).¹² De zorgpremie neemt dan in totaal toe met ongeveer € 755.000. In dit geval neemt een subsidieverstrekker (€ 264.000) de kosten van screening voor zijn rekening.

Mensen met een gediagnosticeerde erfelijke aandoening met een verhoogd risico op plotse dood kunnen mogelijk problemen ondervinden als zij een levens-, arbeidsongeschiktheidsverzekering of hypotheek willen afsluiten. In de Wet op Medische Keuringen is geregeld dat verzekeraars voor verzekeringen onder een bepaald bedrag geen vragen mogen stellen over onbehandelbare erfelijke aandoeningen of resultaten van erfelijkheidsonderzoek. In 2012 was deze grens voor levensverzekeringen € 250.000. Uit onderzoek van Christiaans et al. (2010) onder Nederlandse mutatie dragers, blijkt dat mutatie dragers die (nog) geen HCM hebben weinig problemen ondervinden bij het afsluiten van verzekeringen. De kosten-batenanalyse veronderstelt daarom dat screening niet leidt tot extra verzekeringskosten van de gevonden mutatie dragers zonder HCM

Voor mensen met HCM vinden Christiaans et al. (2010) dat zij wel degelijk problemen ondervinden bij het afsluiten van verzekeringen, bijvoorbeeld omdat een hogere premie betaald moet worden. Dit is vanuit het oogpunt van de verzekeraar logisch omdat HCM gepaard gaat met een hogere sterftekans. Voor de asymptomatische HCM-patiënt is dit een nadeel omdat hij zonder actieve screening niet had geweten dat hij HCM had en dus de standaardpremie zou hebben betaald. Christiaans et al. (2010) geven geen informatie over de hoogte van de premie voor HCM-patiënten. Deze kostenpost wordt daarom als pm-post meegenomen. Bovendien is het een herverdeelpost. De HCM-patiënt gaat erop achteruit omdat hij of zij een hogere premie moet betalen. Deze komt ten goede aan de verzekeraar, die dit weer doorberekent in zijn premies voor mensen zonder HCM (overige maatschappij). Deze mensen betalen een lagere premie omdat hun gemiddelde sterfterisico daalt doordat minder HCM-patiënten in de groep zitten.

3.6 Werk, uitkering en belastingen

Als iemand langer leeft, kan hij ook langer werken of ontvangt hij langer een uitkering. Bij mensen die anders gestorven zouden zijn is de waarde van werk of uitkering meegenomen in de

¹² De gescreende personen en hun familieleden betalen natuurlijk ook een hogere zorgpremie. Deze kostenpost is voor het gemak weggelaten en bij de overige maatschappij geteld.

waarde van een gezond levensjaar (QALY). Dit is immers het totale nut dat een persoon ontleent aan vrije tijd en consumptie. Productie (in de vorm van werk of een uitkering) is nodig om te kunnen consumeren. De waarde van een gezond levensjaar van deze persoon verandert niet na implantatie van een ICD. Deze persoon leeft echter langer waardoor hij of zij langer deze waarde ervaart.

De QALY-waarde is daarnaast inclusief pensioenpremies, premies voor de WW en WIA, enzovoorts, omdat deze ten bate van de werknemer zijn. De belasting die deze persoon over zijn loon betaalt zit echter niet in de waarde van een QALY. Dit is geen baat, maar een kostenpost voor de werknemer en is dus al van de QALY-waarde afgehaald. Voor de overige maatschappij zijn deze extra belastinginkomsten wel een baat. Extra belastingen moeten daarom apart opgenomen worden.

De belasting wordt betaald door mensen die werken. In de leeftijdsgroep 35-45 jaar is de gemiddelde participatie in 2012 81%. In de leeftijdsgroep 45-55 jaar is dat 79%.¹³ De analyse rekent met een participatie van 80% voor 45-jarigen. You et al. (2007) vonden dat een ICD leidt tot 7,6 gewonnen levensjaren. Dit betekent dat de mensen bij wie via genetische diagnostiek HCM met een verhoogd risico op plotse dood wordt geconstateerd gemiddeld genomen 7,6 jaar langer werken en belasting betalen.

In 2012 was het gemiddelde bruto jaarloon voor een 40- tot 50-jarige naar schatting ruim € 39.000.¹⁴ Een persoon die gemiddeld 7,6 jaar langer leeft, verdient dan in totaal ruim € 266.000. Hierbij is verdisconteerd naar 2012 met 3% en met de veronderstelling dat de lonen de komende jaren niet stijgen. Dit cijfer geeft dus een onderschatting van de totale belastingbaten. Over dit bruto loon betaalt de patiënt belasting. In 2012 hield men aan een bruto jaarloon van ruim € 39.000 netto gemiddeld zo'n 68% over.¹⁵ Dit betekent dat ongeveer 32% belasting wordt betaald. De totale extra belastinginkomsten door actieve screening zijn dan bijna € 210.000, zie Tabel 3.11.

Tabel 3.11 Baten vanwege extra belastingen door actieve screening bijna € 210.000

| | Actieve screening | Passieve screening | Vershil |
|---|-------------------|--------------------|-----------|
| Opgespoorde mensen met HCM en verhoogd risico | 5,6 | 2,5 | 3,1 |
| - Waarvan met werk (80%) | 4,5 | 2,0 | 2,5 |
| Extra brutoloon per persoon | € 266.748 | € 266.748 | |
| Extra belasting per persoon (32%) | € 84.157 | € 84.157 | |
| Totale extra belasting | € 377.906 | € 167.958 | € 209.948 |

Bron: Berekening SEO Economisch Onderzoek

Omdat de meeste opgespoorde mensen asymptomatisch zijn en het klinisch verloop van de ziekte niet beïnvloed kan worden met medicijnen, gaat deze kosten-batenanalyse ervan uit dat

¹³ Participatie is hier het aantal mensen dat een baan heeft in een bepaalde leeftijdscategorie gedeeld door het totaal aantal mensen in de desbetreffende leeftijd. Cijfers komen van CBS, StatLine, Beroepsbevolking, geslacht en leeftijd

¹⁴ Zie CBS, StatLine, Werkgelegenheid; banen, lonen. In 2011 was het bruto jaarloon voor 40- tot 45-jarigen € 38.450 en voor 45- tot 50-jarigen € 39.190. Gemiddeld komt dit op € 38.820. Verhoogd met de inflatie (2,46%) leidt dit tot een gemiddeld bruto jaarloon van € 39.773 in 2012. Dit jaarloon is berekend als de totale loonsom gedeeld door het aantal banen. Deeltijd- en voltijdbanen tellen even zwaar mee.

¹⁵ Bron: www.loonwijzer.nl: bruto/netto check.

mensen niet gezonder worden van vroege opsporing. Dit betekent dat het vroege opsporen er niet toe leidt dat mensen meer uren gaan werken, omdat zij gezonder zijn geworden.

3.7 Vrije tijd en reiskosten

Werken leidt tot meer inkomsten, maar minder vrije tijd. Voor HCM-patiënten die anders gestorven zouden zijn, zit deze afruil tussen werk en vrije tijd verwerkt in de waarde van QALY. Deze is meegenomen bij de effecten van het voorkomen van plotse dood.

De verandering in het screeningsproces heeft gevolgen voor de vrije tijd en reiskosten van de gescreende personen. Bij passieve screening moeten de mensen langsgaan bij het ziekenhuis. Dat kost tijd en geld. Bij actieve screening komt de genetische veldwerker bij de mensen thuis. Hierdoor kost het voor de gescreende mensen minder tijd en hebben zij geen reiskosten meer. Deze lagere kosten per gescreeend persoon bij actieve screening kunnen in totaal nog steeds tot hogere kosten leiden doordat meer mensen gescreeend worden (585 versus 260 personen). Daarnaast worden bij actieve screening meer mensen opgespoord die vervolgens eens in de 1 à 2 jaar naar het ziekenhuis moeten voor controle. Ook dit kost tijd en geld.

Omdat het om kleine posten gaan, worden deze meegenomen als pro memorie-post (waarbij met +/- is aangegeven dat de uitkomst onzeker is).

3.8 Totale kosten en baten

Actieve screening leidt jaarlijks tot ongeveer € 1,3 miljoen aan maatschappelijke baten ten opzichte van de huidige passieve screening, zie Tabel 3.12. Dit bedrag is exclusief enkele pro memorie posten die er nog bij opgeteld of ervan afgehaald moeten worden. Het gaat bijvoorbeeld om een stijging in de kwaliteit van leven omdat bij symptomen niet alsnog de diagnose gesteld hoeft te worden, meer vrije tijd en minder reiskosten voor gescreende personen doordat de screening thuis plaatsvindt en minder vrije tijd en meer reiskosten doordat meer mensen naar het ziekenhuis moeten voor controle. Deze posten zijn naar verwachting klein van omvang.

De belangrijkste baten ontstaan doordat bij actieve screening meer mensen met een verhoogd risico op plotse dood worden opgespoord en preventief behandeld worden met een ICD. Deze mensen leven en werken langer. Dit resulteert in extra baten van € 2,1 miljoen. Deze mensen betalen vervolgens ook langer belasting, wat extra baten van bijna € 210.000 geeft. De kosten van screening stijgen met bijna € 147.000, doordat meer mensen gescreeend worden. Grootste kosten zijn de extra behandelkosten (€ 870.000). Deze ontstaan doordat meer mensen een ICD krijgen en meer mensen jaarlijks gecontroleerd moeten worden door een cardioloog.

Het rendement van actieve screening en behandeling ten opzichte van passieve screening en behandeling is jaarlijks 126%.¹⁶

¹⁶ $126\% = \frac{€ 1.281.385}{(€ 872.075 + € 146.888)} * 100\%$

Tabel 3.12 Actieve screening leidt jaarlijks tot ongeveer € 1,3 miljoen aan baten tov passieve screening

| | Kosten (-) en baten (+) |
|--------------------------|-------------------------|
| Kosten screening | € -146.888 |
| Voorkomen plotse dood | € 2.090.400 + PM |
| Kwaliteit van leven | + PM |
| Kosten behandeling | € -872.075 |
| Extra belasting | € 209.948 |
| Vrije tijd en reiskosten | ± PM |
| Totaal | € 1.281.385 ± PM |

Bron: Berekening SEO Economisch Onderzoek, PM=pro memorie

Bij wie komen de kosten en baten terecht?

Tabel 3.13 laat zien bij welke partijen de kosten en baten terecht komen. Het is duidelijk dat de gescreende mensen het meest baat hebben bij de actieve screening. Het gaat dan met name om de mensen bij wie een plotse hartdood voorkomen kan worden. Zij leven langer en ontvangen meer loon doordat zij langer kunnen werken. In totaal gaan de gescreende personen er € 2,1 miljoen op vooruit.

De overige maatschappij gaat er juist op achteruit (jaarlijks bijna € 545.000). Dit komt door de hogere behandelkosten. Deze komen allereerst voor rekening van de zorgverzekeraars, die dat weer doorberekenen in de zorgpremie. De premiebetaler moet bij actieve screening dus een hogere premie betalen dan bij passieve screening. Hiertegenover staan meer belastinginkomsten, doordat mensen langer kunnen werken. Daarnaast zal de overige maatschappij een lagere premie betalen voor levensverzekeringen, omdat opgespoorde HCM-patiënten een hogere premie moeten betalen. Deze baat is opgenomen als pro-memorie post.

Het Durrer Center gaat de actieve screening uitvoeren, hiervoor hebben zij geld nodig van een subsidieverstrekker. Deze subsidie bedraagt € 265.000.

Tabel 3.13 Actieve screening leidt vooral tot baten voor de gescreende personen

| | Gescreende personen | Familie | Zieken-huis | Durrer Center | Zorg-verzekeraar | Subsidie-verstrekker | Overige maatschappij | Kosten (-) en baten (+) |
|--------------------------|-------------------------|-------------|-------------|---------------|------------------|----------------------|------------------------|-------------------------|
| Kosten screening | | | € 117.510 | € -264.398 | | | | € -146.888 |
| Prijs screening | | | € -117.510 | € 264.398 | € 117.510 | € -264.398 | | € 0 |
| Voorkomen plotse dood | € 2.090.400 | + PM | | | | | | € 2.090.400 + PM |
| Kwaliteit van leven | + PM | | | | | | | +PM |
| Kosten behandeling | | | € -872.075 | | | | | € -872.075 |
| Prijs behandeling | | | € 872.075 | | € -872.075 | | | € 0 |
| Premie (zorg)verzekering | - PM | | | | € 754.565 | | € -754.565 + PM | € 0 |
| Extra belasting | | | | | | | € 209.948 | € 209.948 |
| Vrije tijd en reiskosten | ± PM | | | | | | | ± PM |
| Totaal | € 2.090.400 ± PM | + PM | € 0 | € 0 | € 0 | € -264.398 | € -544.617 + PM | € 1.281.385 ± PM |

Bron: Berekening SEO Economisch Onderzoek, PM=pro memorie

3.9 Gevoeligheidsanalyse

Een kosten-batenanalyse is gebaseerd op aannames. Deze paragraaf beschrijft de gevolgen voor het netto resultaat als de volgende aannames worden gevarieerd:

- Aantal benaderde personen voor screening
- Kans op plotse hartdood
- Waarde van een gezond levensjaar
- Percentage mensen met twee of meer risicofactoren
- Kosten behandeling

Aantal benaderde personen voor screening

In het basisscenario is ervan uitgegaan dat jaarlijks 650 mensen benaderd worden voor screening. Dit is ingeschat op basis van het aantal indexpatiënten dat jaarlijks bij het UMCG in beeld komt en de verhouding tussen het aantal counseling gesprekken bij het UMCG en landelijk. Daarbij is verondersteld dat iedere indexpatiënt gemiddeld 4 eerstegraads (ouders, broers, zussen en kinderen) familieleden heeft. Als gerekend wordt met 5 eerstegraads familieleden, worden jaarlijks ongeveer 825 mensen benaderd voor screening. In dat geval leidt actieve screening tot ruim € 1,6 miljoen aan extra baten ten opzichte van passieve screening. Bij 3 eerstegraadsfamilieleden per indexpatiënt, worden 500 mensen benaderd. Dan leidt actieve screening tot ruim € 985.000 aan extra baten, zie Tabel 3.14.

Tabel 3.14 Actieve screening leidt onder alle variaties tot jaarlijkse maatschappelijke baten tov passieve screening

| | Netto resultaat (excl PM-posten) |
|---|----------------------------------|
| Basisscenario | € 1.281.385 |
| Aantal benaderde personen (basis: 650): | |
| - 500 | € 985.681 |
| - 825 | € 1.626.373 |
| Kans op plotse hartdood 3% (basis: 5%) | € 591.083 |
| Waarde van een gezond levensjaar € 50.000 (basis: QALY= € 100.000) | € 236.185 |
| Percentage mensen met 2 of meer risicofactoren (basis: 8%) | |
| - 4% | € 317.321 |
| - 12% | € 2.245.449 |
| Kosten behandeling mutatiedragers zonder HCM (basis: eens per 2 jaar beperkt onderzoek voor komende 30 jaar) | |
| - Mutatiedragers zonder HCM krijgen jaarlijks uitgebreid cardiologisch onderzoek voor de rest van hun leven (komende 45 jaar) | € 354.435 |

Bron: Berekening SEO Economisch Onderzoek

Kans op plotse hartdood

In het basisscenario is verondersteld dat mensen met twee of meer risicofactoren jaarlijks een kans van 5% hebben om te sterven aan een plotse hartdood. Als die kans kleiner is, dan nemen de baten van opsporing en plaatsing van een ICD af. Stel dat de kans op plotse hartdood voor deze groep 3% is. You et al. (2007) hebben becijferd dat een ICD dan gemiddeld leidt tot 5,3 extra levensjaren (4,7 QALY's). Actieve screening zou dan jaarlijks tot extra baten van ongeveer

€ 591.000 leiden (zie Tabel 3.14). Dit komt doordat de behandelkosten vrijwel gelijk blijven (evenveel mensen krijgen een ICD), maar de baten dalen doordat de winst in QALY's en gewonnen levensjaren afneemt. Mensen kunnen dus minder lang doorwerken dan in het basisscenario en betalen minder belasting.

Waarde van een gezond levensjaar

In het basisscenario is ervan uitgegaan dat een extra gezond levensjaar € 100.000 waard is. Dit is gebaseerd op de literatuur en andere kosten-batenanalyses. Als gerekend wordt met de waarde van € 50.000 leidt actieve screening tot een netto resultaat van € 236.000.

Percentage mensen met twee of meer risicofactoren

Deze analyse veronderstelt dat 8% van de gevonden mutatie dragers met HCM 2 of meer risicofactoren voor plotse dood hebben. Dit is gebaseerd op onderzoek van Christiaans et al. (2011) onder Nederlandse mutatie dragers. De aantallen zijn echter laag, waardoor toeval van invloed kan zijn op dit percentage. Daarnaast zijn niet bij alle mensen alle risicofactoren gecontroleerd, waardoor een onderschatting kan ontstaan van het cumulatieve aantal. In andere onderzoeken worden verscheidene uiteenlopende percentages gehanteerd. Ingles et al. (2011) en Christiaans (2010) gaan bijvoorbeeld uit van 5% kans op hoog risico, Hendrix (2010) rekest met 12% en Wordsworth et al. (2010) gebruiken 20%. Deze analyse kijkt daarom zowel naar een lager als een hoger percentage.

Als 4% van de gevonden HCM-patiënten een verhoogd risico op plotse hartdood heeft, is het netto resultaat jaarlijks ongeveer € 317.000. In dit geval blijven de kosten voor screening gelijk. De behandelkosten dalen, omdat minder mensen een ICD krijgen. Daardoor dalen de baten ook; bij minder mensen wordt plotse hartdood voorkomen. Het rendement van actieve screening tov passieve screening is in dit geval 38%.

Als juist 12% van de opgespoorde HCM-patiënten een verhoogd risico heeft op plotse hartdood, dan is het netto resultaat jaarlijks ruim € 2,2 miljoen. De kosten voor screening blijven wederom gelijk. De kosten en baten van behandeling nemen toe omdat bij meer mensen plotse hartdood voorkomen kan worden. Het rendement is dan 186%.

Kosten behandeling

De analyse veronderstelt dat mensen niet van gezondheidstoestand veranderen. Voor een mutatie drager zonder HCM wordt dus aangenomen dat hij of zij gedurende het hele leven geen HCM ontwikkeld. In de praktijk zal dit natuurlijk wel voorkomen. Dit geeft enerzijds een onderschatting van de kosten: HCM-patiënten ondergaan jaarlijks een uitgebreid cardiologisch onderzoek terwijl mutatie dragers eens per twee jaar een beperkt onderzoek ondergaan. Anderzijds geeft het een onderschatting van de baten: HCM-patiënten met een laag risico kunnen een hoog risico ontwikkelen en vervolgens een ICD krijgen (die tot netto baten leidt). Voor de onderschatting van de kosten kan gecorrigeerd worden door voor de opgespoorde mutatie dragers te rekenen met een jaarlijks uitgebreid cardiologisch onderzoek. Het netto resultaat voor de maatschappij blijft dan positief met bijna € 355.000. In de praktijk liggen de baten hoger omdat die worden onderschat.

Samengevat

Alle variaties op de aannames in het basisscenario leiden nog steeds tot een positief maatschappelijk rendement van actieve screening ten opzichte van passieve screening. In alle varianten is het dus vanuit maatschappelijk perspectief wenselijk om over te gaan op actieve screening.

Literatuur

Aatre, R., Day, S. (2011). Psychological Issues in Genetic Testing for Inherited Cardiovascular Diseases, *Circulation Cardiovascular Genetics*, 4, 81-90.

Brat, E., Ostman-Smith, I., Axelsson, A. et al. (2012). Quality of life in asymptomatic children and adolescents before and after diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy through family screening, *Journal of Clinical Nursing*, 22, 211-221.

Christiaans, I., Birnie, E., Bonsel, G., et al. (2008). Uptake of genetic counselling and predictive DNA testing in hypertrophic cardiomyopathy. *European Journal of Human Genetics*, 16, 1201-1207.

Christiaans I, van Langen, I., Birnie E, et al. (2008) Quality of life and psychological distress in hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers: A cross-sectional cohort study, *American Journal of Medical Genetics*, 149, 602–612.

Christiaans, I. (2010). Hypertrophic cardiomyopathy: towards an optimal strategy, Universiteit van Amsterdam: Proefschrift.

Christiaan, I., Kok, T., van Langen, I. et al. (2010), Obtaining Insurance after DNA diagnostics: a survey among hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers, *European Journal of Human Genetics*, 18, 251-253

Christiaans, I., van Engelen, K., van Langen, I. et al. (2010). Risk stratification for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review of clinical risk markers. *Eurpace*, 12 (3), 313-321.

Christiaans, I., Birnie, E., Bonsel, G., et al. (2011). Manifest disease, risk factors for sudden cardiac death, and cardiac events in a large nationwide cohort of predictively tested hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers: determining the best cardiological screening strategy., *European Heart Journal*, 32, 1161-1170.

Eijgenraam C.J.J., Koopmans C.C., Tang P.J.G. et al. (2000). Evaluatie van infrastructuurprojecten; leidraad voor Kosten-batenanalyse, Deel I: Hoofdrapport Onderzoeksprogramma Economische Effecten Infrastructuur, Den Haag.

Elliott P, Poloniecki J, Dickie S, et al. (2000) Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 36, 2212–2218.

Elliott P., Gimeno J., Thaman R, et al. (2006). Historical trends in reported survival rates in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*, 92,785–791.

FB&G (2011). Cascadescreening bij Hypertrofische Cardiomyopathie. Signalement. Forum Biotechnologie & Genetica.

Gersh, B., Maron, B., Bonow, R. et al. (2011). ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy, *Journal of the American College of Cardiology*, 58(25), 212-260.

Hendrix, A. (2010). Sudden cardiac death in the young: incidence and consequences. Ridderkerk: Universiteit van Utrecht, Proefschrift.

Hendriks, K. Hendriks, M., Birnie, E. et al. (2008). Familial disease with a risk of sudden death: A longitudinal study of the psychological consequences of predictive testing for long QT syndrome, *Heart Rhythm*, 5(5), 719-724.

Heshka, J., Palleschi, C., Howley, H. et al. (2008). A systematic review of perceived risks, psychological and behavioral impacts of genetic testing, *Genetics in Medicine*, 10, 19-32.

Hirth, R.A. et al. (2000). Willingness to pay for a quality-adjusted life year: in search of a standard, *Medical Decision Making*, 20(3), 332-42.

van Langen, I., Arens, Y., Baars, H., et al. (2009). Genetische diagnostiek en erfelijkheidsadviesing bij Hypertrofische Cardiomyopathie. Multidisciplinaire richtlijn. ICIN werkgroep Erfelijke Hartziekten.

Maron, B., Gardin, J., Flack, J., et al. (1995). Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. *Circulation*, 92, 785-789.

Maron, B. (2002). Hypertrophic Cardiomyopathy. A systematic review. *Clinical cardiology*, 287, 1308-1320.

Maron, B., Spirito, P., Shen, W., et al. (2007). Implantable Cardioverter Defibrillators and Prevention of Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy, *Journal of American Medical Association*, 298(4), 405-412.

Meulenkamp, T., Tibben, A., Mollema, E. et al. (2008). Predictive genetic testing for cardiovasculair diseases: impact on carrier children, *American Journal of Medical Genetics Part A*, 146, 3136-3146.

NVVC (2003). Hypertrofische Cardiomyopathie. NVVC-richtlijn in zakformaat. Nederlandse Vereniging voor Cardiologie.

Smith, A., Dougall, A., Posluszny, D. et al. (2008) Psychological distress and quality of life associated with genetic testing for breast cancer risk, *Psycho-Oncology*, 17, 767-773.

Spreen M. & Mot, E. (2008). Een rookverbod in de Nederlandse horeca. Een kosten-batenanalyse. Den Haag: CPB.

Umans-Eckenhuis, M., Defesche, J., Sijbrands, E. et al. (2001). Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands, *Lancet*, 357, 165-168.

Van der Roest, W., Pennings, J., Bakker, M. et al. (2009). Family letters are an effective way to inform relatives about inherited cardiac disease, *American Journal of Medical Genetics Part A*, 149, 357–363.

You, J., Woo, A., Ko, D. et al. (2007). Life expectancy gains and cost-effectiveness of implantable cardioverter/defibrillators for the primary prevention of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *American Heart Journal*, 154 (5), 899-907.



seo economisch onderzoek

Roetersstraat 29 . 1018 WB Amsterdam . T (+31) 20 525 16 30 . F (+31) 20 525 16 86 . www.seo.nl