

## University of Groningen

### Making Informed Decisions

van der Pol, Simon

DOI:  
[10.33612/diss.241727138](https://doi.org/10.33612/diss.241727138)

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*  
Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
2022

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*  
van der Pol, S. (2022). *Making Informed Decisions: the Value of Testing Strategies in Healthcare*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.  
<https://doi.org/10.33612/diss.241727138>

#### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

#### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

# *Back matter*



## **Supplements**

Summary  
Nederlandse samenvatting  
PhD Defences Research Institute Share  
Dankwoord  
About the Author  
Publications and Presentations  
Sponsors

## Summary

Tests are an essential aspect of health systems: not only are they necessary for the decision process in individual patients, but they are also an important component of public health policy making. In this thesis, three goals are defined for testing. First, screening, which involves population-wide testing to detect people suffering from a particular condition. Second, diagnosing, in which the most likely cause of a patient's complaints is determined and, in some cases, the optimal treatment for the complaints. Finally, monitoring, in which certain metrics of a patient are followed for a longer period to adjust the treatment plan if necessary. In infectious diseases, testing policy and infrastructure are very important. For example, for screening patients for the presence of resistant bacteria, identifying pathogens and mitigating outbreaks. Health-economic methods are important in decisions about investments in various tests and the implementation, considering both the interests of individual patients and the broad societal perspective.

School health care is important to screen children from an early age for various diseases; in **Chapter 2**, a survey was sent to experts in 31 countries to estimate the number of staff and their salaries. This is expected to be the main driver of spending on school health. It was possible to estimate expenditures for only five countries. Per 1,000 pupils, I estimated it to be between €43,000 in Estonia and €195,300 in Norway (adjusted for purchasing power differences between countries). This constitutes a small part of total health care expenditures: 0.16% - 0.69%.

**Chapter 3** focuses on the costs associated with two outbreaks of vancomycin-resistant enterococci (VRE) in the University Medical Center Groningen (UMCG). Using different hospital data sources and interviews, I estimated the outbreak costs. During the first outbreak in 2017, tests were the main driver of the outbreak costs: almost two-thirds of the total costs. The second outbreak in 2018 was shorter than the first possibly due to proactive screening that allowed early detection and control of the outbreak. As a result, the total cost was roughly halved. This illustrates the importance of fine-grained testing, as it aids in the surveillance of the pathogens that patients are carrying.

In **Chapter 4**, I looked at the treatment of patients taking vitamin K antagonists (VKAs) around a surgical procedure. I combined several risk scores commonly used in clinical practice and combined them with data from various tests, such as blood pressure, INR, and renal function. About five days before a surgical procedure, VKA treatment is interrupted if the bleeding risk is high. Bridging therapy can help during this period of interrupted treatment to prevent strokes, but also significantly increases the risk of bleeding. I have developed a matrix that can help clinicians decide whether or not to bridge, taking into account quality-adjusted life expectancy. The results predict that for patients at high risk of bleeding, bridging therapy will most likely have no beneficial effect. For patients at low risk of bleeding and at very high risk of stroke, I found a significant benefit of bridging. However, these patients are expected to be very rare, as most patients at high risk of stroke will also have a high bleeding risk.

In **Chapter 5**, I reviewed 70 health-economic analyses of diagnostics for respiratory infections. Most studies used relatively simple models to assess cost-effectiveness, such as decision trees, with short time spans and non-generalizable outcome measures, rather than quality-adjusted life years (QALYs) or disability-adjusted life years (DALYs). Antimicrobial resistance (AMR) was included in a minority of articles. Three approaches were primarily used for this purpose: adding a "social cost" to all antibiotic prescriptions; assuming a fixed percentage of infections are resistant; or dynamic resistance, varying over

the modelled time horizon, e.g., according to antibiotic use. Given the health-economic guidelines, there is room for improvement in the model design and reporting of cost-effectiveness analyses of diagnostics.

To help with these potential improvements, there are eight recommendations in **Chapter 6**. The symptoms experienced by patients, the clinical setting, sites of test sampling and analysis, and diagnostic algorithms should be clearly reported. The time horizon used should match the time horizon used to model treatment after the diagnostic pathway. QALYs or DALYs should be used as clinical outcomes, but these can be combined with other relevant outcomes, such as the value of real options. If the number of trials using the same equipment may vary, economies of scale should be considered. For a good understanding of the results, an understandable graphical representation of the different diagnostic algorithms should be provided, such as an efficiency frontier (EF). Finally, the budget impact and affordability must be considered.

Many of these recommendations were applied in **Chapter 7**, where I assessed the value of hypothetical testing in primary care in the Netherlands. Although bacteria are estimated to cause only a minority of respiratory infections in primary care, they are a major driver of antibiotic use, accounting for about 40% of all antibiotic prescriptions by general practitioners. I quantified the investments required for a large-scale rollout of improved point-of-care diagnostics in Dutch primary care and the effect on the number of antibiotic prescriptions. I developed a model that simulates consultations for respiratory infections in Dutch primary care and compared a scenario in which general practitioners test all patients with a hypothetical diagnostic strategy versus continuing the current standard of care for the years 2020-2030. The simulation was performed in the newly developed Modeling the Economics of Respiratory tract Infections and AMr (MERIAM) model, a simulation model for consultations of patients with respiratory tract infections. MERIAM is an innovative model that enables predictions of AMR; in this case, resistance of *Streptococcus pneumoniae* to broad-spectrum penicillins, which are the most common cause of bacterial respiratory tract infections and the most prescribed antibiotic, respectively. The diagnostic algorithm increased the total cost of GP consultations for CA-ARTI by 9% or by 19% over a 10-year period, at a cost of €5 or €10 per patient consultation, respectively. In these simulations, the predicted increase in resistance of *S. pneumoniae* to penicillins would be partially contained.

**Chapter 8** concerns a memorandum of initiative, submitted by a member of Parliament to the House of Representatives and the Minister of Health. This note proposed the application of real options analysis (ROA) in strategies to control infectious diseases. The primary focus was on new vaccines and antibiotics, but the proposed framework can also be used in decisions related to the development, assessment, and implementation of microbiological tests. ROA can help policymakers consider time and scenarios. Health policy dilemmas rarely require a choice between “yes” or “no,” a choice can also be made between “right now” or “maybe later. ROA can be used to value specific investments, even if they are highly uncertainty. Given the inherent uncertainty surrounding infectious disease outbreaks, whether it is a pandemic or the development of resistant bacteria, ROA is an appropriate method for making informed decisions. For vaccines, this means investing in the development of platform technologies that can be tailored to new diseases; considering different scenarios about the incidence of the disease against which a vaccine offers protection; and considering the availability of different types of vaccines during outbreaks when procuring. For our testing infrastructure, the ROA can be used to assess the value of

an AMR monitoring program, an early warning system for potential pandemic diseases, or the value of being able to screen the entire population in the event of a pandemic.

In **Chapter 9**, I applied the EF method using a model for a new drug for the treatment of heart failure: sacubitril/valsartan. The EF approach is a method for assessing the cost-effectiveness of interventions that is standard in Germany. The EF has the advantage that, in addition to QALYs, many different types of outcomes can be used, and the willingness to pay for an investment is derived directly from the frontier, so policymakers do not need to set a threshold. A major drawback of this technique was also illustrated in this chapter, namely the difficulty of comparing a new, innovative strategy (such as sacubitril/valsartan) with established, much less expensive, strategies. In this case, no EF could be created and the threshold for cost-effectiveness could not be established. The main advantage of this method in the field of diagnostics is that different diagnostic algorithms can be compared and visualized, with different outcomes relevant to the decision problem. I believe that this approach can be used to complement standard methods in health economics, such as the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) and cost-effectiveness acceptance curves (CEACs).

In **Chapter 10**, I proposed a tripartite insurance model (TIM) to create incentives to prevent outbreaks of drug-resistant infections in the hospital setting by linking hospitals, laboratories, and a claims insurer. If the TIM is implemented, the hospital negotiates with a laboratory to perform the hospitals' microbiology testing, including screening and diagnostics, for a fixed fee. This removes a barrier for clinicians to request tests, as they do not have to pay for each individual test. At the same time, the hospital takes out insurance for the risk of outbreaks, so that some of the costs discussed in Chapter 3, such as the opportunity cost of closed beds, are reimbursed in the event of an outbreak. This introduces an incentive for the insurer to minimize this risk: the insurer contracts the laboratory to monitor the hospital for implementation of infection prevention measures. Part of the TIM is that the laboratory not only analyses the test samples, but also provides expertise to interpret the results.

In this thesis, I covered many aspects related to the economics of testing strategies in healthcare, from the organization of screening tests to the use of diagnostics to combat AMR. It is important to consider the testing infrastructure: where should testing take place, close to the patient or in specialized laboratories; who should perform the test and how are these health professionals organized; and what value do the test results have for public health and how are these data shared? These are some of the issues to be considered for HTAs of tests. From a cost-effectiveness perspective, the underlying clinical data should be sufficient to compare the testing strategy to other health technologies, by using generalizable health outcomes, such as QALYs, and by using sufficiently long time horizons. In a CEA, the costs for society are related to the clinical benefits for patients, but for microbiological tests, the clinical value is broader than that, especially if tests can identify specific pathogens. The collected data can be used to make public health decisions, for example by updating treatment guidelines for infectious disease and by responding to AMR and potentially pandemic pathogens.

## Nederlandse Samenvatting

Tests vormen een essentiële schakel in het gezondheidssysteem: niet alleen zijn ze noodzakelijk voor het beslisproces bij individuele patiënten, ze zijn ook een belangrijk onderdeel voor het maken van beleid op het gebied van de publieke gezondheid. In deze thesis worden drie doelen gedefinieerd voor tests. Allereerst screenen, waarbij populatie-breed wordt getest om mensen op te sporen die aan een bepaalde aandoening lijden. Ten tweede diagnosticeren, waarbij de oorzaak van klachten bij een patiënt wordt achterhaald en in sommige gevallen ook de optimale behandeling voor de desbetreffende klachten. Als laatste monitoren, waarbij bepaalde waarden van de patiënt voor een langere periode worden gevolgd om het behandelplan bij te stellen indien nodig. Bij infectieziekten zijn het testbeleid en de -infrastructuur zeer belangrijk, bijvoorbeeld voor het screenen van patiënten op de aanwezigheid van resistente bacteriën, het identificeren van ziekteverwekkers en het mitigeren van uitbraken. Gezondheids-economische methodes zijn van belang bij beslissingen over de investering en implementatie van tests, waarbij zowel het belang van de individuele patiënt wordt meegewogen, als een breed maatschappelijk perspectief.

De schoolgezondheidszorg is belangrijk om kinderen vanaf jonge leeftijd te screenen op verschillende ziektes, in **hoofdstuk 2** werd een enquête verstuurd naar experts in 31 landen om een schatting te maken van het aantal personeelsleden en hun salarissen. Dit is naar verwachting de belangrijkste drijvende kracht voor uitgaven aan de schoolgezondheid. Van slechts vijf landen was het mogelijk de uitgaven te schatten. Per 1.000 leerlingen schatte ik deze tussen €43.000 in Estland en €195.300 in Noorwegen (gecorrigeerd voor koopkrachtverschillen tussen landen). Dit vormt een klein deel van de totale uitgaven voor gezondheidszorg: 0,16% - 0,69%.

**Hoofdstuk 3** richt zich op de kosten die samenhangen met twee uitbraken van vancomycine-resistente enterokokken (VRE) in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG). Door gebruik te maken van verschillende data-bronnen in het ziekenhuis en interviews, heb ik de uitbraakkosten geschat. Tijdens de eerste uitbraak in 2017 waren tests de belangrijkste aanjager van de uitbraakkosten: bijna twee derde van de totale kosten. De tweede uitbraak in 2018 was korter dan de eerste dankzij een proactieve screening waardoor de uitbraak vroeg werd ontdekt en onder controle was. De totale kosten zijn hierdoor ongeveer gehalveerd. Dit illustreert het belang van fijnmazig testen, omdat hiermee goed overzicht gehouden kan worden op de ziekteverwekkers die patiënten bij zich dragen.

In **hoofdstuk 4** heb ik gekeken naar de behandeling van patiënten die vitamine K-antagonisten (VKA's) gebruiken rondom een chirurgische ingreep. Ik combineerde verschillende risicoscores die in de klinische praktijk vaak worden toegepast en gecombineerd met gegevens van verschillende tests, zoals bloeddruk, INR en nierfunctie. Ongeveer vijf dagen voor een chirurgische ingreep wordt de VKA-behandeling onderbroken als het bloedingsrisico hoog is. Overbruggingstherapie kan helpen in deze periode van onderbroken behandeling om beroertes te voorkomen, maar verhoogt ook aanzienlijk het risico op bloedingen. Ik heb een matrix ontwikkeld die klinici kan helpen bij hun beslissing om al dan niet te overbruggen, rekening houdend met de voor kwaliteit gecorrigeerde levensverwachting. De resultaten voorspellen dat voor patiënten met een hoog risico op bloedingen, overbruggingstherapie hoogstwaarschijnlijk geen gunstig effect zal hebben. Voor patiënten met een laag risico op bloedingen en een zeer hoog risico op beroertes, vond ik een significant voordeel van overbrugging. Deze patiënten zullen echter naar

verwachting zeer zeldzaam zijn, aangezien de meeste patiënten met een hoog risico op een beroerte ook een hoog bloedingsrisico zullen hebben.

In **hoofdstuk 5** heb ik 70 gezondheids-economische analyses van diagnostica voor infecties van de luchtwegen beoordeeld. De meeste studies gebruikten relatief eenvoudige modellen om de kosteneffectiviteit te beoordelen, zoals beslisbomen, met korte tijdsperiodes en niet-generaliseerbare uitkomstmaten, in plaats van voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren (*quality-adjusted life years*, QALY's) of voor invaliditeit gecorrigeerde levensjaren (*disability-adjusted life years*, DALY's). Antimicrobiële resistentie (AMR) werd in een minderheid van de artikelen meegenomen. Hiervoor werden hoofdzakelijk drie benaderingen gebruikt: toevoeging van een "maatschappelijke kostenpost" aan alle antibioticavoorschriften; de veronderstelling dat een vast percentage infecties resistent is; of dynamische resistentie, variërend over de gemodelleerde tijdshorizon, bv. aan de hand van het antibioticagebruik. Gelet op de gezondheids-economische richtlijnen is er ruimte voor verbeteringen in de modelopzet en de rapportage van de kosten-effectiviteitsanalyses van diagnostica.

Om hierbij te helpen heb ik in **hoofdstuk 6** acht aanbevelingen gedaan. De symptomen die patiënten ervaren, de klinische setting, locaties van testbemonstering en -analyse, en diagnostische algoritmen moeten duidelijk worden gerapporteerd. De gebruikte tijdshorizon moet overeenkomen met de tijdshorizon die wordt gebruikt om de behandeling na het diagnostische traject te modelleren. Als klinische uitkomsten moeten QALY's of DALY's worden gebruikt, maar deze kunnen worden gecombineerd met andere relevante uitkomsten, zoals de waarde van reële opties. Als het aantal tests met dezelfde apparatuur kan variëren, moet rekening worden gehouden met schaalvoordelen. Voor een goed begrip van de resultaten moet een begrijpelijke grafische voorstelling van de verschillende diagnostische algoritmen worden gegeven, zoals een efficiëntiefrontier (EF). Ten slotte moet rekening worden gehouden met de budget impact en de betaalbaarheid.

Veel van deze aanbevelingen zijn toegepast in **hoofdstuk 7**, waar ik de waarde van hypothetische tests in de eerstelijnszorg in Nederland heb beoordeeld. Hoewel bacteriën naar schatting slechts een minderheid van de luchtweginfecties in de eerste lijn veroorzaken, zijn ze een belangrijke drijvende kracht achter het antibioticagebruik, goed voor ongeveer 40% van alle antibioticavoorschriften door huisartsen. Ik heb de investeringen gekwantificeerd die nodig zijn voor een grootschalige uitrol van verbeterde point-of-care diagnostiek in de Nederlandse eerstelijnszorg en het effect op het aantal antibioticavoorschriften. Ook ontwikkelde ik een model dat consulten voor luchtweginfecties in de Nederlandse eerstelijnszorg simuleert en vergeleken een scenario waarin huisartsen alle patiënten testen met een hypothetische diagnostische strategie ten opzichte van het voortzetten van de huidige standaard van zorg voor de jaren 2020-2030. De simulatie werd uitgevoerd in het nieuw ontwikkelde Modelling the Economics of Respiratory tract Infections and AMr (MERIAM)-model, een simulatiemodel voor consulten van patiënten met luchtweginfecties. MERIAM is een innovatief model dat voorspellingen van AMR mogelijk maakt; in dit geval resistentie van *Streptococcus pneumoniae* tegen breedspectrumpenicillines, die respectievelijk de meest voorkomende oorzaak van bacteriële luchtweginfecties en het meest voorgeschreven antibioticum zijn. Het diagnostisch algoritme verhoogde de totale kosten van huisartsconsulten voor CA-ARTI met 9% of met 19% over een periode van 10 jaar, bij een prijs van respectievelijk €5 of €10 per patiëntconsult. In deze simulaties zou de voorspelde toename van resistentie van *S. pneumoniae* tegen penicillines gedeeltelijk worden ingedamd.



**Hoofdstuk 8** betreft een initiatiefnota, die door een Kamerlid is aangeboden aan de Tweede Kamer en de minister van Volksgezondheid. Deze nota stelt de toepassing voor van reële optie analyse (ROA) bij strategieën ter bestrijding van infectieziekten. De nadruk lag in de eerste plaats op nieuwe vaccins en antibiotica, maar het voorgestelde kader kan ook worden gebruikt bij beslissingen in het kader van de ontwikkeling, beoordeling en uitvoering van microbiologische tests. ROA kan beleidsmakers helpen bij het overwegen van tijd en scenario's. Bij dilemma's in gezondheidsbeleid moet er zelden tussen 'ja' of 'nee' worden gekozen, er kan ook worden gekozen voor 'nu meteen' of 'misschien later'. ROA kan worden gebruikt om specifieke investeringen te waarderen, ook als deze met veel onzekerheid gepaard gaan. Gezien de inherente onzekerheid over uitbraken van infectieziekten, of het nu gaat om een pandemie of om de ontwikkeling van resistente bacteriën, is ROA een geschikte methode om onderbouwd beslissingen te nemen. Voor vaccins betekent dit dat we moeten investeren in de ontwikkeling van platformtechnologieën die op nieuwe ziekten kunnen worden toegesneden; dat we bij de beoordeling rekening moeten houden met verschillende scenario's over de incidentie van de ziekte waartegen een vaccin bescherming biedt; en dat we bij de aanschaf rekening moeten houden met de beschikbaarheid van verschillende soorten vaccins tijdens uitbraken. Voor onze testinfrastructuur kan de ROA worden gebruikt om de waarde te beoordelen van een AMR-monitoringprogramma, een systeem voor vroegtijdige waarschuwing voor potentiële pandemische ziekten of de waarde van het kunnen screenen van de hele bevolking in geval van een pandemie.

In **hoofdstuk 9** heb ik de EF-methode bekeken aan de hand van een model voor een nieuw geneesmiddel voor de behandeling van hartfalen: sacubitril/valsartan. De EF-benadering is een methode om de kosteneffectiviteit van interventies te beoordelen die in Duitsland standaard is. De EF heeft het voordeel dat, naast QALY's, veel verschillende soorten uitkomsten kunnen worden gebruikt, en dat de bereidheid om te betalen voor een investering (willingness to pay) rechtstreeks van de frontier wordt afgeleid, zodat beleidsmakers geen drempel hoeven vast te stellen. Een belangrijk nadeel van deze techniek werd ook in dit hoofdstuk geïllustreerd, namelijk de moeilijkheid om een nieuwe, innovatieve strategie (zoals sacubitril/valsartan) te vergelijken met gevestigde, veel minder dure, strategieën. In dit geval kon geen EF worden gecreëerd en kon de drempelwaarde voor de kosteneffectiviteit niet worden vastgesteld. Het belangrijkste voordeel van deze methode op het gebied van diagnostiek is dat verschillende diagnostische algoritmen kunnen worden vergeleken en gevisualiseerd, met verschillende uitkomsten die relevant zijn voor het beslissingsprobleem. Ik ben van mening dat deze benadering kan worden gebruikt als aanvulling op de standaardmethoden in de gezondheidseconomie, zoals de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) en kosteneffectiviteitsaccretiecurven (CEAC's).

In **hoofdstuk 10** heb ik een tripartiet verzekeringsmodel (TIM) voorgesteld om prikkels te creëren ter voorkoming van uitbraken van resistente infecties in de ziekenhuissetting, door de ziekenhuizen, laboratoria en een schadeverzekeraar met elkaar te verbinden. Als het TIM wordt toegepast, onderhandelt het ziekenhuis met een laboratorium om voor een vast bedrag de microbiologische tests van de ziekenhuizen uit te voeren, met inbegrip van screening en diagnostiek. Dit neemt een drempel weg voor medici om tests aan te vragen, aangezien zij niet voor elke afzonderlijke test hoeven te betalen. Tegelijkertijd sluit het ziekenhuis een verzekering af voor het risico van uitbraken, zodat een deel van de in hoofdstuk 3 besproken kosten, zoals de opportuniteitskosten van gesloten bedden, worden vergoed in geval van een uitbraak. Dit introduceert een prikkel voor de verzekeraar om dit risico te minimaliseren: de verzekeraar contracteert het laboratorium om het



ziekenhuis te controleren op de uitvoering van infectiepreventiemaatregelen. Onderdeel van TIM is dat het laboratorium niet alleen de testmonsters analyseert, maar ook expertise levert voor het interpreteren van de resultaten.

In dit proefschrift heb ik verschillende economische aspecten behandeld gerelateerd aan tests in de gezondheidszorg; van de organisatie van screenings tot het gebruik van diagnostica ter bestrijding van AMR. Het is belangrijk om na te denken over de testinfrastructuur: waar moeten de tests plaatsvinden; wie moet de test uitvoeren; en welke waarde hebben de testresultaten voor de volksgezondheid? Vanuit het oogpunt van kosteneffectiviteit moeten de onderliggende klinische gegevens toereikend zijn om de teststrategie met andere gezondheidstechnologieën te kunnen vergelijken, door gebruik te maken van generaliseerbare gezondheidsuitkomsten, zoals QALY's, en door de lange termijn mee te nemen in de analyse. In een kosteneffectiviteitsanalyse worden de kosten voor de samenleving gerelateerd aan de klinische voordelen voor de patiënt, maar voor microbiologische tests is de klinische waarde breder dan dat. De verzamelde gegevens kunnen worden gebruikt om beslissingen te nemen op het gebied van de publieke gezondheid, bijvoorbeeld door de behandelingsrichtlijnen voor infectieziekten te verbeteren en door te reageren op AMR of mogelijk pandemische ziekteverwekkers.

## Research Institute SHARE

This thesis is published within the Research Institute SHARE (Science in Healthy Ageing and healthcaRE) of the University Medical Center Groningen / University of Groningen.

Further information regarding the institute and its research can be obtained from our internet site: <https://umcgresearch.org/w/share>

More recent theses can be found in the list below.  
(supervisors are between brackets)

### Roels EH

Work participation following spinal cord injury  
(prof MWM Post, Prof MF Reneman)

### Vliet IMY van

Hidden hunger in the hospital?  
(prof GJ Navis, dr H Jager-Wittenaar)

### Schoots MH

Placental oxidative stress  
(prof H van Goor, dr SJ Gordijn, prof JL Hillebrands)

### Groen RN

Up close and personal: investigating the development of psychopathology using intensive longitudinal data  
(dr CA Hartman, prof MC Wichers, JTW Wardenaar-Wigman)

### Argillander TE

Preoperative risk assessment and optimization of older patients undergoing oncological abdominal surgery  
(prof BC van Munster, dr P van Duijvendijk, dr HJ van der Zaag-Loonen)

### Smit AC

The prologue to depression; a tale about complex dynamics and simple trends  
(prof M Wichers, prof AJ Oldehinkel, dr E Snippe, dr LF Bringmann)

### Wildeboer AT

Focus on functioning in person-centered nurse-led diabetes care  
(prof PF Roodbol, prof EJ Finnema, dr HA Stallinga)

### Barzeva SA

Time alone will tell; longitudinal links between social withdrawal and social relationships across adolescence and early adulthood  
(prof AJ Oldehinkel, prof WHJ Meeus, dr JS Klop-Richards)

### Dutmer AL

Groningen Spine Cohort; impact of chronic low back pain in patients referred to multi-disciplinary spine care  
(prof MF Reneman, prof AP Wolff, dr HR Schiphorst-Preuper, dr R Soer)

### Banierink H

Pelvic ring injuries; recovery of patient-perceived physical functioning and quality of life  
(prof E Heineman, dr JHF Reininga, dr FFA Ijpma)

**Olthuis RA**

Words have power: talking yourself towards changes in visual control and movement execution

(prof KAPM Lemmink, dr SR Caljouw, dr J van der Kamp)

**Summeren JJGT van**

Management of childhood functional constipation in primary care

(prof MY Berger, dr JH Dekker, dr GA Holtman)

**Ansuategui Echeita J**

Central sensitization and physical functioning in patients with chronic low back pain

(prof MF Reneman, prof R Dekker, dr HR Schiphorst Preuper)

**Zhang X**

Frailty among older adults in the community: insight in the complexity of frailty

(prof CP van der Schans, dr JSM Hobbelen, dr WP Krijnen)

**Cheung SL**

Family, health, and wellbeing: the lives of Chinese immigrants in The Netherlands

(prof CP van der Schans, dr JSM Hobbelen, dr WP Krijnen)

For earlier theses please visit our website.

## Dankwoord

Aan al het moois komt een eind, en op het moment dat ik dit op papier zet, komt het einde van mijn tijd als promovendus wel erg dichtbij. Het is een periode geweest waar ik echt fantastisch mooie kansen heb gehad, zowel direct gerelateerd aan het onderzoek, als daarbuiten. Hoewel je nooit iedereen kan bedanken die daar een rol bij heeft gespeeld, ga ik hier toch een poging wagen.

Maarten, volgens mij was geen enkele hoogleraar bij farmacie zo effectief in het passioneren van apothekers *to be* voor een carrière buiten de apotheek; allicht is het maar goed dat je naar het UMCG bent verhuisd, anders had de maatschappij echt een probleem gehad. Vanaf jouw eerste college in het eerste jaar van farmacie, heb je bij mij de interesse gewekt in de gezondheidseconomie. Nadat ik bij jou mijn masterscriptie heb geschreven, was het voor mij duidelijk: in dit vakgebied wil ik door. Gelukkig dacht jij er ook zo over en *the rest is history*. Volgens mij had ik geen betere eerste promotor kunnen treffen, je gaf mij altijd heel veel vrijheid en vertrouwen, waardoor ik bij diverse projecten betrokken kon raken en mijn interesses kon volgen, ook buiten het onderzoek. Misschien nog het meest belangrijk is dat ik je de afgelopen jaren echt heb leren kennen als iemand die altijd het beste met iedereen voor heeft: iemand waarmee je gezellig een biertje kan drinken in de Klikspaan, maar ook felle discussies kan hebben over de gezondheidseconomie of grote maatschappelijke problemen, zoals het parkeren van je scooter in het centrum. Dank voor het mogelijk maken van dit alles, hopelijk blijven we nog lang samenwerken.

Alex, je hebt mij op zeer gepassioneerde wijze een inkijkje gegeven in de microbiologie. Jouw strijd en visie wat betreft het terugdringen van antibioticaresistentie en jouw vooruitziende blik wat betreft de corona-pandemie hebben mij geïnspireerd steeds verder de infectieziekten in te duiken.

Dank ook Danielle; toen Maarten en ik jou vroegen het promotieteam te versterken, moest je even nadenken. Je twijfelde er namelijk een beetje aan of je expertise van toegevoegde waarde was. Ik hoop dat die twijfel inmiddels volledig is verdwenen: de organisatie van de zorg, in dit geval gericht op het testen, is een rode draad geworden in dit proefschrift. Ook het vergelijken van zorgsystemen is een belangrijk aspect geworden, waarbij de belangrijkste slag nog gemaakt moet worden zodra de resultaten van VALUE-Dx beschikbaar worden. Naast dat de periodieke koffiemomenten een goede afleiding waren van het dagelijkse onderzoek, hebben ze ook erg goed geholpen om na te denken over mijn persoonlijke ambities wat betreft dit proefschrift en mijn vervolgcarière.

De laatste aanwinst in mijn promotieteam was Thea, maar dit was eigenlijk ontzettend logisch. Al in 2014 heb ik van jou de inhoudelijke kneepjes van de gezondheidseconomie mogen leren bij het vak *Pharmacoeconomics*, dat je samen met Pepijn gaf. Inmiddels werken wij al intensief samen op VALUE-Dx en andere projecten. Inhoudelijk ligt jouw academische interesse net op wat andere vlakken dan bij mij, dus ik denk dat we elkaar goed aanvullen bij de verscheidene projecten waar we hebben samengewerkt. Helaas heeft de pandemie ons heel wat momenten ontnomen om gezellig een biertje te drinken (als het goed is, zijn we inmiddels wel een keer in Bologna geweest, driemaal is scheepsrecht) maar de vaste virtuele koffies op de dinsdagochtend waren nauwelijks minder gezellig. De brainstormsessies waar we met creatieve ideeën kwamen voor VALUE-Dx, ELEGANT (met Pim) en ENVISION (met Leslie) vond ik ook buitengewoon interessant. Voor al deze projecten is er nog best wat werk aan de winkel, maar die komen zeker tot een goed einde in de komende jaren, bedankt!

Ik heb nog met veel meer fantastische collega's mogen samenwerken de afgelopen jaren. Eerst bij farmacie, waar ik het kantoor deelde met Christiaan, Affah en Sofa. Ik denk dat de twee Indonesische dames helemaal gek werden van de eindeloze Nederlandse gesprekken tussen Christiaan en mij, maar ook heb ik veel geleerd van de Indonesische cultuur door gesprekken met de Indonesiërs, met name Ury, die mij dwong tot een epische *spicy noodle challenge*. Vervolgens ben ik verhuisd naar de afdeling gezondheidswetenschappen. Hier hadden we een gezellige en zeer internationale kamer voor de *Global Health Economics*, waar we gezellig zaten met Affah, die was meeverhuisd, Purba, Tanja, Abrahm, Florian en natuurlijk Schansie (er was een reden dat de kamer in de volksmond *Simons' office* genoemd werd). Langzaamaan werd het steeds drukker bij de *Global Health Economics*, met name ook aangezien Cornelis, Hanneke, Jurjen en recent Lisa het team versterkten. Tijdens de pandemie heb ik met Pim en Leslie nauw samengewerkt en dat vond ik erg leuk!

Buiten de directe collega's heb ik nog met vele mensen samengewerkt, zoals de ISPOR Student Chapter, waar ik samen met Florian, Gert, Jeroen, Judith, Lisa en Roel een aantal hele leuke activiteiten heb georganiseerd. Binnen GRIN heb ik samen met Björn, Jaap, Lex, Samuël en Tai een tijd de belangen van promovendi mogen behartigen. En ook de jaren in de Personeelsfractie van de Universiteitsraad waren bijzonder leerzaam met Carlien, Casper, Catherine, Dinie, Hans, Mariët en Toon. Een heel aantal collega's bij de Microbiologie hebben mij wegwijs gemaakt in de wereld van de virussen en bacteriën, waaronder Corinna en Mariëtte. Helaas heb ik dankzij de pandemie na de kennismakingsgesprekken nooit meer voet gezet in de Tweede Kamer, maar het was heel gaaf om samen met Hayke, Engelina, Cornelis en Maarten de initiatiefnota vorm te geven. En *last but not least* de collega's binnen Health-Ecore, waarvan de meesten sowieso al één keer voorbij zijn gekomen in dit dankwoord: Cornelis, Ina, Maarten, Marcel, Pim en Simon.

*Internationally, we had a close collaboration with the team in La Rioja, Spain. Where I primarily worked together with Paula. You joined us during a wonderful Summer in Groningen and it was nice getting to know you. Notably, the highlight of course was a match of the best football team in the Netherlands: FC Groningen! This cooperation was in the context of the EU-project VALUE-Dx, where I had the opportunity to work together with experts from many countries and working in many different fields, such as Alike, Chris, Colm, Dalia, Fernando, Herman, Jean-Louis, Michele, and Theo. This only scratches the surface of the incredible expertise within this project working to curb AMR through improved diagnostics that I had (and hopefully will continue to have) the honour of collaborating with.*

Papa en mama, zonder jullie was dit boekje er nooit geweest. Jullie hebben mij altijd gestimuleerd mijn nieuwsgierigheid te volgen. Mama, jij hebt de farmacie mij met de paplepel ingegoten en ook ik heb er uiteindelijk voor gekozen niet werkzaam te zijn als apotheker. Heel fijn dat je er altijd was, of dit nu was na schooltijd met een heerlijke kop chocomel en een speculaaspop, of tijdens de pandemie via Skype. En papa, ik grap wel eens dat ik jou op je blijst heb gezien toen we samen bezig waren met de verhuizing naar mijn eerste studentenkamer en ik dus eindelijk het huis uitging. Nu denk ik toch dat je toen een hele trotse vader was, die zag dat zijn oudste zoon op eigen benen ging staan. Dank voor alle support! Ruben en Thamar, dank voor alle reuring thuis. Inmiddels hebben jullie beiden een eigen huis gekocht en ik verwacht dat er op korte termijn nóg meer reuring is binnen de familie. Opa en oma, elke keer kwam de vraag weer op, "hoe ver ben je nu met je boekje?" - het moment is nu eindelijk daar, jullie hebben mijn proefschrift in jullie handen en zijn uitgenodigd voor een prachtige ceremonie. Oma, dank voor alle

goede zorgen en de goedgevulde glazen wijn. En opa, dank voor alle goede (politieke) discussies en het van jongs af aan stimuleren van kritisch denken (dat heeft toch meer succes gehad dan het roeien en het zeilen).

Als laatste het mooiste wat mij in de afgelopen jaren is overkomen, dat ik jou heb mogen leren kennen, Marion. Inmiddels zijn wij alweer ruim vier jaar samen; wat is de tijd gevlogen. Ik heb jou leren kennen als een knappe, intelligente, maar bovenal hele lieve vriendin. Jij hebt de afgelopen jaren gedeeld in alle successen, maar ook de momenten dat het wat moeilijker ging. Je was er altijd voor mij. Ook zorg jij ervoor dat ik zo nu en dan ook nog iets anders doe dan werken, zeker niet onbelangrijk. Ik hoop dat we de komende jaren samen nog veel taarten gaan bakken in ons nieuwe huis!

## About the Author

Simon van der Pol was born in Groningen on December 22, 1991. After finishing grammar school at Gymnasium Celeanum in Zwolle in 2010, he moved to Groningen to study Pharmacy at the University of Groningen. During this time, he had various roles next to his core studies, including being employed at the department of Educational Support and Innovation of the Centre of Information Technology of the university, being appointed as president of the *Jongerenorganisatie Vrijheid en Democratie* (JOVD) Groningen, and being elected twice in the faculty council of the Faculty of Science and Engineering. While writing his Master thesis with Maarten Postma, his enthusiasm for health economics was raised, leading to the pursuit of a PhD in this field after obtaining a Master's in pharmacy in the Summer of 2017.

During Simon's PhD trajectory, he was involved with various organizational and political organizations next to his core work as a researcher. Directly related to health economics, he was secretary and later president of the ISPOR Student Chapter in Groningen; was involved with the fourth edition of the European Health Parliament, within the committee of Innovation & Value, and was an intern in the Dutch Tweede Kamer to write a memorandum of initiative. To represent PhD candidates and the broader academic community in Groningen, he was a member of the SHARE PhD Council, chair and secretary of the Groningen Graduate Interest Network (GRIN) and member of the University Council for the Personnel Faction. He also was involved with municipal politics in Groningen, as a spokesperson and, temporarily, as a member of the Municipality Council for the *Volkspartij voor Vrijheid en Democratie* (VVD).

Towards the end of his PhD studies, Simon launched his own company: Orbium Health B.V., where he collaborated with different partners such as the Netherlands Antibiotics Development Platform (NADP) on alliance management and with Health-Holland on a proposal for the Dutch growth fund on pandemic preparedness (APOLLONL). He also joined Health-Ecore, a start-up company looking to aid in the transition to more sustainable healthcare.



## Publications and Presentations

### Publications supporting this thesis

#### Scientific

Van der Pol, S., Jansen, D.E.M.C., van der Velden A.W., Butler C.C., Verheij T.J.M., Friedrich A.W., Postma, M.J., & van Asselt, A.D.I. (2022). The Opportunity of Point-of-Care Diagnostics in General Practice: Modelling the Effects on Antimicrobial Resistance. *PharmacoEconomics*

Van der Pol, S., Rojas García, P., Antoñanzas Villar, F., Postma, M.J., & van Asselt, A.D.I. (2021). Health-Economic Analyses of Diagnostics: Guidance on Design and Reporting. *Pharmacoeconomics*.

Van der Pol, S.\*, Rojas Garcia, P.\*, Postma, M.J., Antoñanzas Villar, F., & van Asselt, A.D.I. (2021). Economic Analyses of Respiratory Tract Infection Diagnostics: A Systematic Review. *Pharmacoeconomics*.

Van der Pol, S., Dik, J-W. H., Glasner, C., Postma, M.J., Sinha, B., & Friedrich, A.W. (2021). The tripartite insurance model (TIM): a financial incentive to prevent outbreaks of infections due to multidrug-resistant microorganisms in hospitals. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(5), 665-667.

Van der Pol, S., Postma, M.J., & Jansen, D.E.M.C. (2020). School health in Europe: a review of workforce expenditure across five countries. *BMC Health Services Research*, 20(1), [206].

Van der Pol, S., de Jong, L.A., Vemer, P., Jansen, D.E.M.C., & Postma, M.J. (2019). Cost-Effectiveness of Sacubitril/Valsartan in Germany: An Application of the Efficiency Frontier. *Value in Health*, 22(10), 1119-1127.

Van der Pol, S., Jacobs, M.S., Meijer, K., Piersma-Wichers, M.G., Tieleman, R.G., Postma, M. J., & van Hulst, M. (2019). Perioperative Bridging of Vitamin K Antagonist Treatment in Patients with Atrial Fibrillation: Only a Very Small Group of Patients Benefits. *Europace*, 21(5), 716–723. [308].

Van der Pol, S., Degener, F., Postma, M.J., & Vemer, P. (2017). An Economic Evaluation of Sacubitril/Valsartan for Heart Failure Patients in the Netherlands. *Value in Health*, 20(3), 388-396.

#### Societal

Initiatiefnota van het lid Veldman over anticiperen op toekomstscenario's: beschikbaarheid van vaccins en antibiotica met behulp van reële optiewaarden – Kamerstukken II 2020/21, 35676, nr. 2

### Other publications

#### Scientific

Rojas-García, P., van der Pol, S., van Asselt, A. D. I., Postma, M. J., Rodriguez-Ibeas, R., Juarez-Castello, C. A., Gonzalez, M., & Antonanzas, F. (2022). Diagnostic Testing for Sepsis: A Systematic Review of Economic Evaluations. *Antibiotics* , 11(1), [27].

Van Dorst, P. W. M., van der Pol, S., Salami, O., Dittrich, S., Olliaro, P., Postma, M., Boersma, C., & van Asselt, A. D. I. (2022). Evaluations of training and education interventions for improved infectious disease management in low-income and middle-income countries: a

systematic literature review. *BMJ Open*, 12(2)

Hagendijk, M.E., van der Schans, S., Boersma, C., Postma, M.J., & van der Pol, S. (2021). Economic evaluation of orphan drug Lutetium-Octreotate vs. Octreotide long-acting release for patients with an advanced midgut neuroendocrine tumour in the Netherlands. *European Journal of Health Economics*, 22(6), 991-999.

Rojas García, P., van der Pol, S., van Asselt, A.D.I., Postma, M.J., Rodríguez-Ibeas, R., Juárez-Castelló, C.A., González, M., & Antoñanzas Villar, F. (2021). Efficiency of Diagnostic Testing for *Helicobacter pylori* Infections: A Systematic Review. *Antibiotics*, 10(1), [55].

Van der Pol, S., Jong, de, L., Vemer, P., Jansen, D.E.M.C., & Postma, M.J. (2020). Author's Reply: Response to Defining comparators according to IQWiG's efficiency-frontier method. *Value in Health*, 23(5), 675-676.

Van der Schans, S., Vondeling, G.T., Cao, Q., van der Pol, S., Visser, S., Postma, M.J., & Rozenbaum, M.H. (2020). The impact of patent expiry on drug prices: insights from the Dutch market. *Journal of market access & health policy*, 9(1), [1849984].

Machlaurin, A., van der Pol, S., Setiawan, D., van der Werf, T.S., & Postma, M.J. (2019). Health economic evaluation of current vaccination strategies and new vaccines against tuberculosis: a systematic review. *Expert review of vaccines*, 18(9), 897-911.

Fens, T\*, Van der Pol, S\*, Kocks, J.W.H., Postma, M.J., & van Boven, J.F.M. (2019). Economic Impact of Reducing Inappropriate Inhaled Corticosteroids Use in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: ISPOR's guidance on budget impact in practice. *Value in Health*, 22(10), 1092-1101.

### **Professional**

van der Pol, S., Fens, T., Kocks, J.W.H., Postma, M.J., & van Boven, J.F.M. (2020). Goed volgen nieuwe COPD-richtlijn maakt kostenbesparing mogelijk. *Pharmaceutisch Weekblad*, 155(10), 26-27.

### **Reports**

Van der Pol, S., Sandhu, A.K., Mierau, J.O., & Jansen, D.E.M.C. (2022). Strengthening Public Health in the Netherlands: Lessons from Global Public Health Systems. [report commissioned by the *Raad voor Volksgezondheid & Samenleving*]

Wolff, R., van Asselt, A.D.I., Emamipour, S., van der Pol, S., Postma, M.J., Chalker, A., Posadzki, P., Ahmadu, C., Armstrong, N., Harrison, S., de Kock, S., & Kleijnen, J. (2021). Sotorasib for previously treated KRAS G12C mutated, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer [ID3780]: a Single Technology Assessment. [Evidence Review Group report commissioned by the NIHR Evidence Synthesis Programme]

Rojas García, P., C.A., González, M., Antoñanzas Villar, F., van der Pol, S., van Asselt, A.D.I., & Postma, M.J., (2020). Review of health-economic approaches for diagnostic-driven antibiotic use. [deliverable VALUE-Dx, Innovative Medicines Initiative]

Jansen, D.E.M.C., Visser, A., Vervoort, J.P.M., van der Pol, S., Kocken, P., Reijneveld, S.A., & Michaud, P.A. (2018). School and Adolescent Health Services in 30 European countries: A description of structure and functioning, and of health outcomes and costs. [deliverable MOCHA, Horizon 2020]

**Conference presentations**

Van der Pol, S., Postma, M.J., & van Asselt, A.D.I. (2022). Predicting Changes in Antimicrobial Resistance after Implementing Large-scale Point-of-care Diagnostics in the Netherlands. Oral presentation at EUHEA conference 2022, Oslo, Norway.

Leonard, C., Rojas García, P., van der Pol, S., & Feldhaus, I. (2020). Assessing the Value of Point-of-Care Diagnostics: Economic Analyses and Appraisals. Workshop presented at ISPOR Europe 2020, online.

Van der Pol, S., Rojas García, P., Juarez-Castello, C., van Asselt, A. D. I., Antonanzas, E., & Postma, M.J. (2019). Health-economic modelling of infectious disease diagnostics: current approaches and future opportunities. Poster session presented at ISPOR Europe 2019, Copenhagen, Denmark.

Van der Pol, S., Postma, M.J., Jansen, & D.E.M.C (2018). Costs and Cost Effectiveness of School Health Systems. Workshop presented at the 11th European Public Health Conference, Ljubljana, Slovenia.

Van der Pol, S. & Postma, M.J. (2018). Cost-effectiveness of sacubitril/valsartan in Germany: applying the efficiency threshold. Oral presentation at ISPOR Europe 2018, Barcelona, Spain.

Van der Pol, S. & Postma, M.J. (2018). Differences in health economic modelling guidelines in Germany and the Netherlands: a case study of one intervention. Oral presentation at EHMA annual conference 2018, Budapest, Hungary.

Van der Pol, S., Jacobs, M.S., Meijer, K., Piersma-Wichers, M. G., Tieleman, RG., Postma, M.J., & van Hulst, M. (2018). To Bridge or Not to Bridge: Modelling Periprocedural Anticoagulation Management. E417. Poster session presented at 17th Biennial European Meeting of the Society for Medical Decision Making, Leiden, the Netherlands.

*\* indicates equal contributions.*

### Sponsors

The following organizations have contributed to the funding needed to print this thesis.



university of  
 groningen



Research Institute  
**SHARE**



**Orbium** health