

Bundesgesundheitsbl 2018 · 61:1559–1568
<https://doi.org/10.1007/s00103-018-2839-3>
 Online publiziert: 5. November 2018
 © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil
 von Springer Nature 2018



Michael Schlander^{1,2,3} · Chih-Yuan Cheng^{1,2} · Tao Ran¹

¹ Abteilung für Gesundheitsökonomie, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland

² Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

³ Institute for Innovation & Valuation in Health Care (InnoValHC), Wiesbaden, Deutschland

Gesundheitsökonomie der Krebsfrüherkennung in Deutschland: Welche Interventionen sind kosteneffektiv bei bevölkerungsweiter Umsetzung?

Hintergrund

In der jüngeren Vergangenheit hat das Bewusstsein für den Stellenwert der Krebsfrüherkennung in Deutschland erheblich zugenommen; so wurde nach dem Nationalen Krebsplan von 2008 im Jahr 2013 das „Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister“ (kurz KFRG) verabschiedet [1]. Dabei wird manchmal unzureichend differenziert zwischen Früherkennung, Screening (gruppenbezogenen Programmen) und (Primär- und Sekundär-)Prävention. Den Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes folgend wurden von 356,5 Mrd. € Ausgaben für Gesundheit in Deutschland im Jahr 2016 – trotz im Zeitverlauf deutlich steigender Tendenz – gerade einmal 11,7 Mrd. € (oder 3,3 %) für Prävention und 5,6 Mrd. € (oder 1,6 %) für Gesundheitsförderung sowie lediglich 2,0 Mrd. € (oder 0,6 %) für die Früherkennung von Krankheiten aufgewendet [2].

Ziele, Methodik und Struktur der Arbeit

Die vorliegende Arbeit bietet nach einer einleitenden Diskussion wesentlicher

einschlägig relevanter Prinzipien konventioneller gesundheitsökonomischer Analysen eine Übersicht des aktuellen Stands des Wissens zur Kosteneffektivität der wichtigsten Früherkennungsmaßnahmen für häufige Krebserkrankungen, die mit einer besonders hohen Krankheitslast einhergehen. Dazu gehören Darm-, Brust-, Lungen- und Prostatakrebs mit einer anteiligen Krankheitslast von nahezu 50 % aller Krebserkrankungen [3]; zusätzlich wird die Früherkennung des Zervixkarzinoms im einleitenden Teil angesprochen. Methodisch handelt es sich um einen narrativen *Review*, der sich primär auf aktuelle systematische *Reviews* der internationalen Literatur und auf deutsche Analysen stützt; soweit keine aktuellen deutschen Evaluationen vorliegen, wird primär auf Modellierungsstudien auf der Basis der großen prospektiven Studien zu den einzelnen diskutierten Interventionen Bezug genommen. Zu den Limitationen der Arbeit zählt die aus der vorgegebenen Umfangsbegrenzung (sowohl hinsichtlich Seitenzahl als auch Zitationen) resultierende sehr komprimierte Darstellung der aufgrund unserer Recherchen mit Blick auf die Situation in Deutschland wichtigsten Ergebnisse und auch der Verzicht auf eine Diskussion der Kosteneffektivität der Interventio-

nen bei Hochrisikopopulationen, die sich in vielen Fällen deutlich positiver darstellt. Trotz des Bemühens der Autoren um eine verlässliche Darstellung des Gesamtbilds kann die vorliegende Übersichtsarbeit insoweit keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben.

Gesundheitsökonomische Evaluationen

Zunehmende Bedeutung

Das Rationale von Früherkennungsmaßnahmen ist es, (noch) symptomlose Personen mit einem Vor- oder Frühstadium einer Krebserkrankung zu identifizieren, um die krebspezifische Erkrankungshäufigkeit zu senken oder zumindest die Erkrankung in früheren Stadien mit besseren Heilungschancen zu erkennen und so die Mortalität und die Morbidität – vor allem hinsichtlich Einbußen der Lebensqualität – zu reduzieren [4]. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat schon früh einen Kriterienkatalog für die Evaluation von Früherkennungsprogrammen vorgeschlagen. Dieser beinhaltet neben zahlreichen Aspekten zu den durchzuführenden Nutzen-Risiko-Abwägungen auch, die Verfügbarkeit der notwendigen strukturellen Voraussetzungen zu überprüfen, um einem bei Einführung von

Früherkennungsprogrammen veränderten Versorgungsbedarf gerecht zu werden, und fordert, dass die Kosten eines Programms in einem annehmbaren Verhältnis zu seinem Gesamtnutzen stehen sollen [5].

In Deutschland sind die offiziellen Evaluationskriterien für Früherkennungsmaßnahmen in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) niedergelegt [6]. Für die Entscheidung, welche Leistungen von der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) im Einzelnen übernommen werden, werden demnach insbesondere berücksichtigt,

- ob es sich um eine behandelbare Krankheit handelt (Wirksamkeit unter Ideal- und unter Praxisbedingungen: „efficacy“; „effectiveness“); Nutzen einer frühen im Vergleich zu einer späteren Behandlung;
- die Erfassbarkeit von Vor- und Frühstadien durch geeignete diagnostische Maßnahmen (Krankheitsverlauf ohne und mit Intervention; Aussagekraft und Effektivität der Intervention; Skalierbarkeit, d. h. Erhalt der Aussagekraft und Qualität bei flächendeckender Anwendung);
- die Trennschärfe von Befundkategorien und die technische Güte des Diagnoseverfahrens;
- das Vorhandensein der notwendigen Infrastruktur (erwartete Fallzahlen; Zahl und Qualifikation der Leistungserbringer; Organisation der gesamten Screeningkette und der Behandlungspfade) sowie,
- für die vorliegende Arbeit von besonderem Interesse, die Wirtschaftlichkeit:

In §10, 1, 5 der Verfahrensordnung [6] konkretisiert der G-BA, dass die Einschätzung der Wirtschaftlichkeit einer Maßnahme „möglichst“ erfolgen soll auf der Basis von Unterlagen zu zusätzlichen Kosten pro zusätzlich entdecktem Fall und pro verhindertem Ereignis (Erkrankung, Behinderung, Tod), Kosten und Einsparung der aus der Früherkennung resultierenden Therapie, Kosten-Nutzen-Abwägung (Patienten- oder Versichertenperspektive), Kosten-Nutzen-Abwägung in Bezug auf die

Gesamtheit der Versicherten, auch Folgekostenabschätzung und Kosten-Nutzen-Abwägung im Vergleich zu anderen Maßnahmen.

Vor diesem Hintergrund werden seit über 30 Jahren international in stetig steigendem Umfang – anders als bislang in Deutschland – formale gesundheitsökonomische Evaluationen eingesetzt, um wirksame Strategien der Früherkennung (und Prävention) von schweren Erkrankungen auf ihre Wirtschaftlichkeit zu überprüfen und daraus die Entwicklung von Empfehlungen für ihren optimalen Einsatz zu unterstützen [7]. Diese Analysen führen zu manchmal überraschenden Einsichten, die für informierte Entscheidungen über die Aufnahme von Maßnahmen etwa in den Leistungskatalog der GKV in Deutschland und in Österreich bzw. der obligatorischen Kranken- und Pflegeversicherung (OKP) in der Schweiz äußerst hilfreich sein können. Sie bergen aber auch das Potenzial, bei fehlendem Verständnis der zugrunde liegenden Methodik, der getroffenen Annahmen und der damit verknüpften Limitationen zu folgenreicheren Fehleinschätzungen beitragen zu können.

Überraschende Einsichten

Zwei frühe Beispiele für überraschende Einsichten illustrieren auf den ersten Blick kontraintuitiv erscheinende Ergebnisse, die eine genauere Analyse verdienen, weil sie zentrale Aspekte gesundheitsökonomischer Analysen auf dem Gebiet der Früherkennung und Prävention von Krebserkrankungen beleuchten helfen:

1. Die Überraschung war groß, als der amerikanische Entscheidungsanalytiker David Eddy 1990 [8] aufzeigte, dass eine so wenig aufwendige¹, da-

bei aber wirksame² Maßnahme zur Früherkennung wie der Test nach Papanicolaou (Pap-Test), der durch mikroskopische Diagnose von Vorstufen das Risiko der Erkrankung an einem Zervixkarzinom deutlich senkt, Mehrkosten von mehr als einer Million US-Dollar bezogen auf das Jahr 1990³ (hochgerechnet auf 2018 entspräche das rund dem doppelten Dollarbetrag) je zusätzlich gewonnenem Lebensjahr verursachen kann – und zwar dann, wenn bei 20- bis 75-jährigen amerikanischen Frauen die Screeningfrequenz von einmal in zwei Jahren auf einmal jährlich erhöht würde. Ungeachtet dessen wurde der Pap-Test in Deutschland für alle Frauen ab 20 Jahren einmal jährlich empfohlen und die Kosten wurden von den Krankenkassen im Rahmen der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung übernommen. Die Situation hat sich seit Eddys Studie insofern verändert, als dass mit der Entdeckung der kausalen Rolle des Humanen Papillomvirus (HPV) bei der Entstehung zahlreicher Zervixkarzinome und der Einführung der HPV-Impfung nun eine primärpräventive Maßnahme zur Verfügung steht [9], deren Kosteneffektivität sowohl für Mädchen [10] als auch Jungen gut belegt ist [11, 12]. Vor diesem Hintergrund wurde vom G-BA die empfohlene Screeningstrategie angepasst: bei Frauen ab dem Alter von 35 Jahren soll bei unauffälligem Test auf eine HPV-Infektion eine zytologische Untersuchung (kombiniert mit einem HPV-Test) nur noch im Abstand von drei Jahren erfolgen [13]. Modellierungen unterstützen die Sinnhaftigkeit

² Die Risikoreduktion in Eddys Studie [8] war wie folgt: Referenzfall ohne Screening: 118 Todesfälle je 10.000 Frauen (bezogen auf einer Alterskohorte von 20 bis 75 Jahren); Screening in Vierjahresabständen: 43/10.000; in Dreijahresabständen: 40/10.000; in Zweijahresabständen: 34/10.000; einmal jährliches Screening: 28/10.000 Frauen.

³ Das US-amerikanische Bruttoinlandsprodukt pro Kopf betrug im gleichen Jahr (1990) ca. 24.000 US-\$, im Vergleich zu ca. 57.500 US-\$ im Jahr 2016.

¹ In David Eddys Studie [8] wurde von Laborkosten von 3 US-\$ pro Test ausgegangen; darüber hinaus konnten weitere Kosten in einer Größenordnung von US-\$ 62 bis US-\$ 76 entstehen, wenn ein Arztbesuch nur wegen des Früherkennungstests erfolgte.

M. Schlander · C.-Y. Cheng · T. Ran

Gesundheitsökonomie der Krebsfrüherkennung in Deutschland: Welche Interventionen sind kosteneffektiv bei bevölkerungsweiter Umsetzung?

Zusammenfassung

Nur ein geringer Teil der Gesundheitsausgaben in Deutschland wird für Prävention und Früherkennung aufgewendet. Das Rationale von Früherkennungsmaßnahmen ist es, (noch) symptomlose Personen mit dem Vor- oder Frühstadium einer Erkrankung zu identifizieren, um die krankheitsspezifische Morbidität und Mortalität zu reduzieren. Zu den anerkannten Evaluationskriterien für Früherkennungsmaßnahmen gehört deren Wirtschaftlichkeit, wofür unter anderem die zusätzlichen Kosten pro zusätzlich entdecktem Fall und pro verhindertem Ereignis sowie eine „Kosten-Nutzen-Abwägung“ herangezogen werden sollen. Hierfür kann auf Kosteneffektivitätsanalysen zurückgegriffen werden, welche auf

marginalen oder inkrementalen Vergleichen einer Maßnahme mit ihrer (nächstbesten oder derzeit gebräuchlichen) Alternative beruhen. Sie können wichtige, zum Teil kontraintuitive Einsichten liefern, benötigen aber einen begründbaren Schwellenwert zur Abgrenzung nichtkosteneffektiver Maßnahmen und eine Ergänzung durch weitergehende Analysen, etwa der notwendigen Infrastruktur oder der budgetären Auswirkungen der Implementierung eines Programms. Auch (aber nicht nur) wegen der meist langen Zeit zwischen einer Früherkennungsmaßnahme und deren Konsequenzen bedarf deren ökonomische Evaluation regelmäßiger der Anwendung von Simulationsmodellen. Bezogen auf Krebsfrüherkennungsprogramme weisen die

vorliegenden Modellierungen auf ein sehr gutes Kosten-Nutzen-Verhältnis (KNV) von Tests auf okkultes Blut und von Koloskopien zur Früherkennung von Darmkrebs und auf ein günstiges KNV des Mammographiescreenings hin, während die Low Dose-Computertomographie zur Früherkennung von Lungenkrebs noch nicht hinreichend belegt ist und der PSA-Test beim Prostatakarzinom aus gesundheitsökonomischer Sicht keine Unterstützung erfährt.

Schlüsselwörter

Kosteneffektivität · Darmkrebs · Brustkrebs · Lungenkrebs · Prostatakrebs

The health economics of cancer screening in Germany: Which population-based interventions are cost-effective?

Abstract

Only a small proportion of German health expenditure is spent on prevention and early detection (screening). The rationale for screening is to identify persons with disease precursors or at the early stage of diseases when they are still asymptomatic, in order to decrease disease-specific morbidity and mortality. In Germany, the economic evidence is one of the evaluation criteria for screening measures, which, among other things, takes into account the additional cost per additional case detected or per case-related event avoided, as well as a cost-benefit balance. For this purpose, cost-effectiveness analyses, which report marginal or incremental cost

effectiveness ratios, comparing a measure with its appropriate alternatives, may be a useful tool. Their application requires a defensible benchmark (threshold) for cost effectiveness and a supplementary analysis of the necessary infrastructure and the budgetary impact associated with program implementation. Also (albeit not only) because of the usually long time required to observe the clinical outcomes of a screening measure, the economic evaluation of such programs regularly involves the application of decision analytic simulation models. With regard to cancer screening programs, the available models indicate an excellent cost-

benefit ratio for the fecal occult blood test and colonoscopy for colorectal cancer screening and, similarly, for the use of mammography for breast cancer screening. On the other hand, the economic evidence in favor of low-dose computed tomography for lung cancer screening does not yet appear sufficiently strong, and the currently available health economic evidence does not support the use of PSA testing for prostate screening.

Keywords

Cost effectiveness · Colorectal cancer · Breast cancer · Lung cancer · Prostate cancer

- dieses Strategiewechsels aus gesundheitsökonomischer Sicht, da er bei verbesserter Effektivität sogar zu Kostensenkungen führen könnte [14], wobei die Auswirkungen steigender HPV-Vakzinationsraten auf die Kosteneffektivität von Screeningstrategien noch nicht berücksichtigt sind [15].
- In vielen gesundheitsökonomischen Seminarveranstaltungen wurde (und wird bis heute) die Kosteneffektivität des sechsten Tests auf okkultes Blut

im Stuhl (gFOBT) als Lehrbeispiel verwendet. Nachdem die American Cancer Society gerade die sechsmalige Durchführung des einfachen Tests empfohlen hatte, legten Duncan Neuhauser und Ann Lewicki 1975 [16] eine Berechnung vor, der zufolge der sechste Test (nach fünf zuvor bereits durchgeführten) nur noch 0,0003 weitere Fälle bezogen auf eine Kohorte von 10.000 Testpersonen aufdecken würde – und deshalb im vielzitierten Basisfall (Base Case)

mit geradezu unglaublich anmutenden Mehrkosten von 47 Mio. US-\$ je extra gewonnenem Lebensjahr einherginge.

Erklärungsansätze

- Das erstgenannte Beispiel zeigt die grundlegende Bedeutung des Prinzips der marginalen (und inkrementalen) Analyse in der Gesundheitsökonomie eindrucksvoll auf (vgl. unten und **Infobox 1**).

Infobox 1 Wichtige gesundheitsökonomische Begriffe und ihre Bedeutung [18, 74]

- **Diskontierung:** Mit Diskontierung wird eine Rechenoperation bezeichnet, deren Ursprünge in der Finanzmathematik liegen: Mithilfe einer festgelegten Diskontrate wird wie bei einer Abzinsung (unter Anwendung der Regeln der Zins- und Zinseszinsrechnung) der Wert eines künftigen Ereignisses oder einer zukünftigen Zahlung für einen Zeitpunkt, der vor dem des Ereignisses oder der Zahlung liegt, berechnet. Üblicherweise werden Gegenwartswerte berechnet. Diskontierung darf nicht mit Inflationsbereinigung verwechselt werden, bei welcher Nominalwerte um die Inflationsrate korrigiert werden, um Realwerte zu erhalten.
- **ICER:** Incremental Cost Effectiveness Ratio – ein Standardmaß konventioneller Kosten-Effektivitäts-Analysen, Quotient aus der Differenz der Kosten zweier Alternativen und der Differenz ihres gesundheitsbezogenen Nutzens. Als Relation gibt die ICER keine Auskunft über die Größe von Zähler und Nenner (was die Zahl der betroffenen Personen einschließt) und damit über die Kostenfolgen einer Implementierung der betrachteten Alternativen; dies ist eine von mehreren problematischen Linearitätsannahmen im Standardkalkül konventioneller gesundheitsökonomischer Evaluationen.
- **Marginale Analyse:** Das Konzept der marginalen Analyse ist das grundlegende wirtschaftliche Entscheidungsfindungsverfahren. Es werden Grenzkosten und Grenznutzen – als die Mehrkosten für die letzte zusätzlich produzierte Einheit und der Mehrnutzen derselben verglichen. Das bedeutet, dass etwa beim Screening auf Zervixkarzinome (im Text illustriert anhand der Studie von D. Eddy, 1990 [8]) nicht die (durchschnittlichen) Kosten und der (durchschnittliche) Nutzen gegenüber der Alternative „Nichtstun“ (kein Screening) ausschlaggebend sind, sondern der Vergleich mit der jeweils nächstintensiven Alternative. Werden dagegen die Differenzen von Kosten und Nutzen zweier verschiedener Alternativen verglichen, spricht man von „inkrementeller“ Analyse (→ ICER).
- **Sensitivitätsanalyse:** Sensitivitätsanalysen sind ein obligater Bestandteil von gesundheitsökonomischen Modellierungen. Sie erlauben die Überprüfung des Einflusses von Annahmen, aber auch von Parameterunsicherheit auf die Ergebnisse einer Evaluation und können univariat, bivariat, multivariat oder probabilistisch erfolgen.
- **Skaleneffekte:** Positive Skaleneffekte sind gleichbedeutend mit sinkenden Grenzkosten (→ marginale Analyse) und können beispielsweise durch Fixkostendegression entstehen. Im Ergebnis wird ein Programm dann kosteneffektiver mit steigendem Einsatz (Volumen).

Die ausschließliche Betrachtung von Durchschnittskosten und durchschnittlichen Effekten anstelle der Mehrkosten (stets gesamthaft, nicht auf eine einzelne Kostenart beschränkt) für eine zusätzliche Einheit des gewonnenen Gegenwerts gilt als fehlerhaft; im Fall des jährlich durchgeführten Screenings auf Vorstufen von Zervixkarzinomen beliefen sich die Durchschnittskosten auf unter 40.000 US-\$ pro gerettetem Lebensjahr [8]. Diese durchschnittliche Kosteneffektivität bezieht sich auf den Vergleich mit Nichtstun – nach dem Gesetz des abnehmenden Grenznutzens muss jedoch mit zunehmender Intensität einer Intervention ein immer geringeres zusätzliches („marginale“) Ergebnis je Ressourceneinheit erwartet werden. Entscheidungsrelevant ist stets der Mehrnutzen, der mit der letzten Einheit der eingesetzten Ressource noch erzielt werden kann.

2. Im zweiten Fall wollten die Autoren ebenfalls den Effekt des abnehmenden Grenznutzens eines Screeningprogramms illustrieren [16]. Ihre im *New England Journal of Medicine* erschienene Arbeit hielt allerdings einer Überprüfung von Kaye Brown und Colin Burrows [17] nicht stand: Brown und Burrows zeigten, welche grobe Fehlschlüsse aufgrund von Modellierungen zustande kommen können, wenn die Durchführung eines Screeningprogramms – wie im vorliegenden Fall wegen einer parallelen statt wie modelliert sequenziellen Testdurchführung – von den Analysten missverstanden wird und diese überdies für ihren Basisfall mit zweifelhaften Berechnungen der Sensitivität und Spezifität des untersuchten Tests arbeiten [17]. Diese vielzitierte Veröffentlichung liefert so – sicherlich unbeabsichtigt – eine Demonstration, wie sehr das Gelingen gesundheitsökonomischer Simulationsstudien von einer inter-

disziplinären Zusammenarbeit von Ökonomen, Entscheidungsanalytikern, Epidemiologen und Klinikern abhängt [17].

Grundsätze gesundheitsökonomischer Evaluationen

Aus dem Vorstehenden lassen sich mehrere Implikationen ableiten:

1. Es ist für Früherkennungsmaßnahmen ein abnehmender Grenznutzen mit zunehmender Intensität (zum Beispiel der Häufigkeit, mit der ein Test durchgeführt wird) zu erwarten („intensity margin“).
2. Es ist mit einem abnehmenden Grenznutzen mit abnehmendem Krankheitsrisiko der Testpersonen zu rechnen („clinical margin“), woraus für die Praxis die Suche nach identifizierbaren Hochrisikogruppen und deren differenzierte Bewertung abgeleitet wird.
3. Eine Intervention kann niemals *per se* „kosteneffektiv“ sein: Eine Bewertung der Kosteneffektivität hat immer nur Aussagekraft im Vergleich zu der jeweils nächstbesten geprüften Alternative; das kann eine weniger intensive Variante des gleichen Screeningprogramms („marginale Analyse“, Beispiel: Frequenz der Durchführung von Pap-Tests) oder ein alternatives Verfahren sein („inkrementale Analyse“, Beispiel: unterschiedliche Strategien zur Früherkennung kolorektaler Karzinome).
4. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine valide gesundheitsökonomische Analyse gelingt, ist höher, wenn Ökonomen und Mediziner eng zusammenarbeiten, als wenn eine der beiden Disziplinen in Isolation arbeitet.

Generell gilt, dass gesundheitsökonomische Aussagen zur Kosteneffektivität eines Programms nur dann möglich sind, wenn die Personengruppe bzw. Subpopulation eindeutig identifiziert und die Intervention selbst einschließlich ihres *Settings* präzise charakterisiert wird, und das immer nur im Vergleich zu einer korrekt zu spezifizierenden Alternative

Tab. 1 Exemplarische Schwellenwerte (Benchmarks) für die Kosteneffektivität medizinischer Maßnahmen. (Eigene Darstellung, DKFZ, nach [21])

Institution, Land (offizielle Vorgabe)	Schwellenwert
PBAC, Australien (implizit)	AUS-\$ 42.000–76.000/LYG
NICE, England und Wales (explizit)	GBP 20.000–30.000/QALY
WHO-CHOICE, international (empfohlen)	(1–)3 × GDP/Capita/QALY

GDP/capita Bruttoinlandsprodukt pro Kopf, *LYG* Life Year(s) Gained, *NICE* National Institute for Care Excellence, *PBAC* Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *QALY* Quality-Adjusted Life Year(s), *WHO* World Health Organization

Tab. 2 Häufige Merkmale der Evaluation von Screeningprogrammen auf Interventions- versus Programmebene (exemplarisch). HTA Health Technology Assessment. (Eigene Darstellung, DKFZ)

Perspektive	Interventionsebene	Programmebene
Bezugsrahmen	Idealbedingungen	Alltagsbedingungen
Fokus	„Interne Validität“	„Externe Validität“
Forschungsfrage	Kann die Intervention wirken?	Wirkt die Intervention tatsächlich?
Wirksamkeit	Wirksamkeit unter Idealbedingungen („efficacy“)	Wirksamkeit unter Praxisbedingungen („effectiveness“)
Interdependenz	–	Effectiveness setzt in der Regel nachgewiesene Efficacy voraus
Kosten	Oftmals reine Interventionskosten (ohne Implementierung)	Berücksichtigung aller Kosten (einschließlich Implementierung)
Abwägung	Oft primär medizinisch geprägt: klinischer Nutzen/Risiko im Studienkontext	Primär ökonomisch geprägt: Grenzkosten/Grenznutzen in Versorgungsrealität
Partizipation	Adhärenz als unabhängige Variable oft vorausgesetzt	Adhärenz als abhängige Variable, u. a. von geeigneten Maßnahmen
Entscheidungskontext	Analog Zulassung (Arzneimittel- bzw. Medizinprodukterecht)	Analog Implementierung/ Kostenerstattung (HTA)

(„Komparator“). Falls die Perspektive der Evaluation und alternativ verfügbare methodische Ansätze für die Kostenbestimmung einschließlich der Diskontierung zukünftiger Kosten und Ereignisse nicht bereits durch Verfahrensbestimmungen im Rahmen eines *Health-Technology-Assessment* (HTA)-Prozesses vorgegeben sind, müssen auch diese explizit benannt werden, damit eine Interpretation und ein allfälliger Vergleich der Ergebnisse verschiedener Studien überhaupt erst möglich werden. Ähnlichkeiten mit dem im HTA-Umfeld verbreiteten PICO-Schema (*Population, Intervention, Comparator, Outcomes*) sind nicht zufällig – mit dem Unterschied, dass Gesundheitsökonomien oft auf generische (d. h. nicht krankheitsspezifische) *Outcomes*-Maße rekurren, zum Beispiel gewonnene Lebensjahre ohne (*Life Years Gained*, LYG) oder mit Berücksichtigung der – dann auf der Basis individueller Präferenzen auf Kardinalskalenniveau zu messenden – Lebensqualität (*Quality-Adjusted Life*

Years, QALYs). Eine weitere Besonderheit gesundheitsökonomischer Evaluationen liegt in der Diskontierung zukünftiger Kosten und Effekte, deren negative Auswirkung auf die Kosteneffektivität von Präventions- und Früherkennungsmaßnahmen umso ausgeprägter sein wird, je höher der verwendete Zinssatz und je größer der zeitliche Abstand zwischen Intervention und Konsequenzen ist (vgl. **Infobox 1**; [18]).

Benchmarks für Kosteneffektivität

Eine Beurteilung als „kosteneffektiv“ setzt einen Schwellenwert (Benchmark) für diese Bewertung voraus. Im deutschen HTA-Kontext wird derzeit empfohlen, hierfür eine Extrapolation der „Effizienzgrenze(n)“ vorzunehmen [19]; mithin wird ein auf Entscheidungen der Vergangenheit basierender indikations-spezifischer *Benchmark* verwendet. Vor allem in angelsächsischen und skandinavischen Ländern (nicht aber in

Dänemark und den USA) wird auf einen indikationsübergreifenden *Benchmark* und deshalb in der Regel auf LYGs oder QALYs Bezug genommen. Es ist aus wissenschaftlicher Sicht jedoch unklar, welcher (in der Regel unter Berücksichtigung „weiterer Kriterien“ innerhalb gewisser Grenzen variable) *Benchmark* gesetzt werden sollte. Abgesehen von *Ad-hoc*-Festlegungen seitens diverser HTA-Institutionen (**Tab. 1**) reichen die verfügbaren empirischen Schätzungen von ca. GBP 13.000/QALY im englischen National Health Service (NHS, einer angebotsorientierten Analyse von Karl Claxton et al. [20] folgend) bis hin zu ca. € 158.400/LYG. Die letztgenannte Zahl ist das Ergebnis einer am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) durchgeführten nachfrageorientierten Analyse [21], welche 41 empirische Studien aus Europa aus den Jahren 1995 bis 2015 einbezog, die Schätzwerte der impliziten oder expliziten Zahlungsbereitschaft für ein „statistisches Lebensjahr“ auf der Basis des Umgangs der Studienteilnehmer mit kleinen Fatalitätsrisiken berichteten.

Sowohl angebots- als auch nachfrageorientierte Ansätze sind nicht frei von Limitationen und können nicht 1:1 in eine einfache Erstattungsregel übersetzt werden. Allerdings geht es – anders als bei Therapieentscheidungen im Fall einer konkreten schweren Erkrankung [22] – bei der Bewertung von Interventionen zur Prävention und Früherkennung um Entscheidungen auf der Populationsebene für kleine bis sehr kleine individuelle Risiken in der (meist) fernerer Zukunft, was insoweit der Methodik der empirischen ökonomischen Literatur zur Zahlungsbereitschaft für ein statistisch gewonnenes Lebensjahr entspricht.

Simulationsmodelle

Ein weiteres grundlegendes Prinzip vergleichender gesundheitsökonomischer Analysen besteht in der Berücksichtigung aller relevanten Konsequenzen der Entscheidung für eine bestimmte Maßnahme, und das unter den Bedingungen der realen Versorgungssituation (**Tab. 2**). Daraus folgt die Notwendigkeit der Modellierung, u. a. um zu

Tab. 3 Merkmale wichtiger Modellierungstechniken zur Evaluation eines Screeningprogramms (eigene Darstellung, DKFZ; in Anlehnung an [23–25])

	Kohortenmodelle (Markov-Modelle)	Personenbasierte Modelle (Mikrosimulationen)
Strukturelle Flexibilität	Vergleichsweise gering	Deutlich größer
Komplexität der Modellentwicklung	Gering, solange die Zahl der Gesundheitszustände gering bleibt	Vergleichsweise höher
Komplexität der Kalibrierung	Gering, solange die Zahl der Gesundheitszustände gering bleibt	Vergleichsweise höher
Kommunizierbarkeit der Ergebnisse	I. d. R. einfacher	Komplexität erschwert Kommunizierbarkeit
Gedächtnis (Berücksichtigung vorangegangener Ereignisse)	Nein	Ja
Komplexität der Modellierung von Subpopulationen	Vergleichsweise höher	Vergleichsweise niedriger
Verlaufsdarstellung auf Patientenebene möglich	Nein	Ja
Probabilistische Modellierungen	Möglich, aber technisch anspruchsvoll	Ja
Entscheidungsanalytische Standardsoftware verfügbar?	Ja	Eingeschränkt

künftige Kosten und Effekte über den empirisch dokumentierten Zeiträumen hinaus zu berücksichtigen. Aus diesen und weiteren Gründen gilt die Nutzung entscheidungsanalytischer Modelle in der angewandten Gesundheitsökonomie als unverzichtbar – auch wenn ihr gerade in Deutschland vielfach mit Skepsis begegnet wird.

Aus ökonomischer Sicht wünschenswert wäre eine regelhafte Simulation der zu erwartenden Auswirkungen vor der Implementierung von Programmen. Anders als eher reduktionistische Markov-Kohortenmodelle sind dynamische Mikrosimulationstechniken geeignet, auch Feedbackschleifen, Interaktionen und nichtlineare Beziehungen abzubilden und auf dieser Basis mittels Szenario- und Sensitivitätsanalysen Zusammenhänge zwischen Evidenz, getroffenen Annahmen und den vom G-BA definierten Evaluationskriterien (vgl. Einleitung) transparent zu machen bis hin zu Konsequenzen für die benötigte Infrastruktur und budgetären Auswirkungen von Screeningprogrammen sowie möglichen Skaleneffekten (■ Tab. 3; [23–25]).

Selbst wenn Modelle natürlich kein gleichwertiger Ersatz für randomisierte kontrollierte Studien sind, können sie doch dabei helfen, informierte Entschei-

dungen zu treffen, wenn bzw. solange abschließende Studienergebnisse (noch) nicht vorliegen (können). Modellierung sollte als ein iterativer Prozess verstanden werden, der helfen kann, komplexe Zusammenhänge besser zu verstehen und Vorhersagen im Sinne von Wenn-Dann-Aussagen abzuleiten, deren Unsicherheit mittels Sensitivitätsanalysen untersucht und aus denen weitere Forschungsfragen abgeleitet werden können. International anerkannte Standards für gute Modellierungspraxis liegen vor – u. a. hinsichtlich Klarheit der Fragestellung, Modellstruktur, Datenquellen, Transparenz, Validierung, Kalibrierung [23–25].

Einmal implementiert, sollten organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme grundsätzlich nicht nur – wie derzeit in Deutschland vorgesehen [26] – hinsichtlich Akzeptanz, Qualität und medizinischen *Outcome* evaluiert, sondern auch gesundheitsökonomisch begleitet und ausgewertet werden.

Gesundheitsökonomische Evaluationen von Krebsfrüherkennungsprogrammen

Im Folgenden soll der Stand der gesundheitsökonomischen Forschung bezogen auf die Früherkennung häufiger Krebsar-

ten (kolorektale Karzinome, Brustkrebs, Prostata- und Lungenkrebs) skizziert und anhand der mit Blick auf das Ziel der vorliegenden Übersicht relevantesten Studien exemplarisch diskutiert werden. In allen Fällen ist eine Modellierung über den durch empirische Daten abgesicherten Zeitraum hinaus unverzichtbar (■ Abb. 1; [27–51]). Daten zum klinischen Nutzen unter Studienbedingungen liegen für die wichtigsten Früherkennungsmaßnahmen bislang über einen Zeitraum von 17 bzw. 30 Jahren (Darmkrebs; gFOBT [27, 28] und flexible Sigmoidoskopie [32–34]; vgl. unten), von 29 Jahren (Brustkrebs [36–38]), 15 Jahren (Prostatakrebs [42–44]) bzw. 7 Jahren (Lungenkrebs [48]) vor.

Früherkennung kolorektaler Karzinome: FOBT und Endoskopie

Derzeit müssen vor allem zwei Familien von Indikations-Interventions-Paaren unterschieden werden: fäkal-okkulte Bluttestungen (FOBT; auf welche bei positivem Ergebnis weitere diagnostische – in der Regel zunächst eine Koloskopie – und gegebenenfalls therapeutische Maßnahmen folgen) und Darmspiegelungen (in der Regel Koloskopien), die neben der Früherkennung von asymptomatischen Karzinomen (Sekundärprävention) auch die Detektion und Entfernung von adenomatösen Veränderungen (Primärprävention) erlauben. Für das Screening von asymptomatischen Personen mit durchschnittlichem Risiko werden in Deutschland mit Verabschiedung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL) durch den G-BA am 19.07.2018 und 02.08.2018 ab dem 50. Lebensjahr einmal jährlich (ab dem Alter von 55 Jahren alle zwei Jahre) die Kosten für Tests auf okkultes Blut im Stuhl mittels immunologischer Technik (iFOBT; anstelle der bis 2016 üblichen guajakbasierten chemischen Tests, gFOBT) von der GKV erstattet [26, 52]. Als Goldstandard gilt die komplette qualitätsgesicherte Koloskopie, welche die höchste Sensitivität und Spezifität für das Auffinden von Karzinomen und Adenomen aufweist. Sie wird gemäß oKFE-RL für Personen mit durchschnittlichem Erkrankungsrisiko

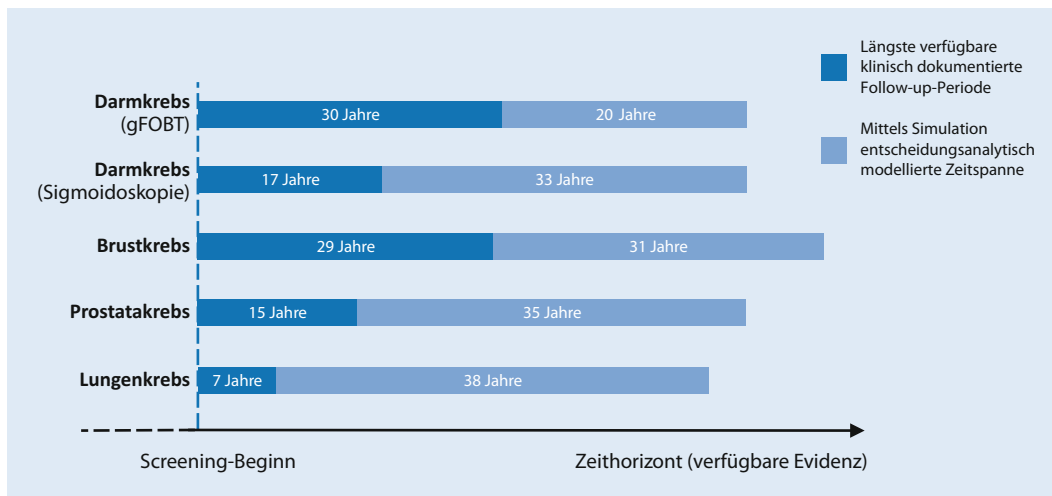


Abb. 1 ▲ Zeithorizont aktueller internationaler klinischer Studien zur Wirtschaftlichkeit von Krebsfrüherkennungsprogrammen (Stand Juni 2018). Die *dunkelblauen* Balken zeigen jeweils die längste in klinischen Studien dokumentierte Follow-up-Periode (Basis: Vollpublikationen in Zeitschriften mit externem *Peer Review*; Stand Juni 2018). Die *hellblauen* Balken geben die zusätzlichen Zeitspannen an, für welche Kosten und Nutzen mittels gesundheitsökonomischer Modellierungen simuliert wurden. Der Zeithorizont der einzelnen Studien unterscheidet sich teils beträchtlich. (Nach: Darmkrebs/gFOBT, 2 klinische Studien [27, 28], 3 Modellierungen [29–31]; Darmkrebs/(einmalige flexible) Sigmoidoskopie, 3 klinische Studien [32–34], 2 Modellierungen [31, 35]; Brustkrebs, 3 klinische Studien [36–38], 3 Modellierungen [39–41]; Prostatakrebs, 3 klinische Studien [42–44], 3 Modellierungen (davon ein systematischer Review; [45–47]); Lungenkrebs, 1 klinische Studie [48], 3 Modellierungen (davon ein systematischer Review; [49–51]))

in Deutschland zweimal im Abstand von mindestens zehn Jahren, für Männer beginnend mit dem 50., für Frauen beginnend mit dem 55. Lebensjahr, von der GKV übernommen [52]. Es ist gut belegt, dass sowohl primär gFBOT [27, 28] als auch sigmoidoskopiebasierte [32–34] Screeningstrategien zu einer Senkung der krankheitsspezifischen Mortalität und (im Fall primär endoskopiebasierter Strategien [53]) auch einer deutlichen Reduktion der Inzidenz führen; ein signifikanter positiver Effekt auf das Gesamtüberleben der Screeningteilnehmer konnte allerdings bislang nicht direkt nachgewiesen werden.

Systematische Reviews der gesundheitsökonomischen Literatur fanden im Jahr 2002 sieben [54], 2011 bereits 32 [55] und 2018 in einem Update weitere 33 [56] den Suchkriterien genügende Kosteneffektivitätsanalysen der verschiedenen Screeningstrategien. Die Ergebnisse belegen für alle relevanten Interventionen (gFBOT und iFOBT jährlich oder zweijährlich; flexible Sigmoidoskopie in Fünfjahresabständen, Koloskopie und auch CT-Kolonographie in Zehnjahresabständen) konsistent Kosteneffektivität nach herkömmlichen Kriterien (Benchmarks, vgl. oben) oder sogar (auch für

Deutschland [57]) kostensenkende Effekte – im Vergleich zu keinem Screening [54–56]. Die Studienlage erlaubt dagegen keine eindeutige Aussage über die relative (inkrementale) Kosteneffektivität der unterschiedlichen Strategien, auch wenn US-amerikanische Studien Koloskopien im Zehnjahresabstand tendenziell kosteneffektiver erscheinen lassen [56], während umgekehrt zwei europäische Studien [30, 57] Hinweise auf eine mögliche ökonomische Vorteilhaftigkeit einer auf zweijährlichem iFOBT basierenden Strategie liefern.

Nicht alle vorliegenden gesundheitsökonomischen Evaluationen beziehen die mit der Einführung neuer therapeutischer Optionen verknüpften steigenden Behandlungskosten kolorektaler Karzinoome in die Modellierung ein; es ist zu vermuten, dass deren vollständige Berücksichtigung die durchschnittliche Kosteneffektivität der wirksam die Inzidenz reduzierenden Screeningstrategien weiter verbessert bzw. deren kosteneinsparenden Effekt vergrößert, also die ökonomische Vorteilhaftigkeit der Screeninginterventionen noch einmal deutlicher hervortreten lassen würde [58]. Vor diesem Hintergrund gibt es sehr gut begründete Bemühungen, die

als unbefriedigend angesehenen Teilnehmeraten an Screeningprogrammen und hier vor allem an der Koloskopie als gegenwärtigen Goldstandard zu steigern. Es muss davon ausgegangen werden, dass sich in Deutschland die Zehnjahresteilnehmeraten bei über 55-Jährigen in einer Größenordnung um 30 % bewegen. Daraus ergibt sich unter Berücksichtigung von Koloskopien, die aufgrund anderer Indikationen (gastrointestinale Symptomatik oder positiver FOBT) durchgeführt werden, eine Inanspruchnahme durch nur 55 % der insgesamt infrage kommenden und von der Untersuchung profitierenden Population [59].

Bemerkenswerterweise haben viele der US-amerikanischen Kosteneffektivitätsanalysen eine Adhärenzrate von 100 % unterstellt [56]; sie zeigen daher, was die Intervention idealtypisch zu leisten vermag (im Sinne von „*efficacy*“; ■ **Tab. 1**). Selbst wenn in diesen Modellen eine verringerte Adhärenz *per se* das Kosten-Nutzen-Verhältnis nicht signifikant verändert, bleibt unter den Bedingungen der medizinischen Praxis die Frage nach dem Verhältnis von marginalem Aufwand (vorliegend: um die Inanspruchnahme zu steigern) und mar-

ginalem Ergebnis („effectiveness“) offen. Für eine belastbare gesundheitsökonomische Bewertung der Kosteneffektivität von Programmen zur Früherkennung (nicht nur bei kolorektalen Karzinomen) kommt es aber genau darauf an, denn es wäre vollkommen unrealistisch, unter der Randbedingung autonomer Teilnahmeentscheidungen der umworbenen Bürger (und weiterer intervenierender Variablen) eine Inanspruchnahme von 100% zu erwarten.

Früherkennung des Mammakarzinoms: Mammographiescreening

Die gesundheitsökonomische Diskussion der verfügbaren Optionen zur Früherkennung des Mammakarzinoms in der symptom- und risikofaktorfreien Allgemeinbevölkerung wird hier auf das Mammographiescreening (bei Frauen im Alter von 50 bis 74 Jahren) beschränkt [60], für das die mit Abstand beste Evidenz für einen klinischen Nutzen (einschließlich einer Mortalitätsreduktion [36–38]) vorliegt [61]. Eine aus Modellrechnungen abgeleitete Kosteneffektivitätsbetrachtung neuerer Verfahren ist bei (noch) nicht schlüssig belegter Effektivität mit vielen Konjunktiven behaftet und übersteigt den Rahmen dieser Übersicht. Den US-amerikanischen Empfehlungen entspricht mit Ausnahme der Altersgrenzen (die American Cancer Society empfiehlt zum Beispiel einen Beginn mit dem 45. Lebensjahr, das National Comprehensive Cancer Network sogar ab dem 40. Lebensjahr) die aktuelle Beschlusslage des G-BA, der zufolge im Einklang mit der aktuellen deutschen S3-Leitlinie [62] Frauen in Deutschland vom 50. bis zum 70. Lebensjahr Anspruch auf eine zweijährliche qualitätsgesicherte Mammographie haben [52].

Die vorliegenden Kosteneffektivitätsanalysen [39–41, 63–65] zeichnen in ihrer Gesamtheit ein konsistentes positives Bild, dem zufolge sich die Mehrkosten (immer im Vergleich zu keinem Screening) in einer Bandbreite von wenigen Tausend US-Dollar bis zu US-\$ 45.700 (bei jährlichem Screening in den USA) je gewonnenem Lebensjahr bzw. US-\$ 46.500 je gewonnenem

QALY [63] in hochentwickelten westlichen (aber wahrscheinlich nicht in asiatischen [63, 64]) Ländern bewegen dürften – und damit unterhalb verbreitet angewendeter Schwellenwerte für Kosteneffektivität. Die wenigen verfügbaren deutschen Daten bewegen sich innerhalb des genannten Rahmens [66]. Die ökonomischen Implikationen der Anwendung neuerer Techniken und einer möglichen Ausweitung vor allem der unteren Altersgrenze sind unklar und könnten zu weniger günstigen Ergebnissen führen [67].

Früherkennung des Prostatakarzinoms: Screening mittels PSA-Test

Die gesundheitsökonomischen Evaluationen des populationsbasierten Screenings auf Frühformen des Prostatakarzinoms mittels PSA-Tests lassen sich um den Preis nur geringer Vereinfachung so zusammenfassen: Ohne belegte Effektivität kann es keine Kosteneffektivität geben. Selbst wenn man einer Langzeitstudie folgen wollte, die im Gegensatz zu zwei anderen Studien über 10 [44] bzw. 15 Jahre [42] eine Reduktion der krankheitsspezifischen Mortalität aufgrund einer PSA-Screeningstrategie fand [43], könnte im niedrigsten Fall einer Simulationsstudie zufolge bei 55- bis 59-jährigen Männern mit einmaligem Screening eine Kosteneffektivität von ca. US-\$ 31.000 je gewonnenem QALY erreicht werden [45]. Diese Ergebnisse repräsentieren einen absoluten Best Case und können sich bei Berücksichtigung von Überdiagnosen und Überbehandlungen verschlechtern. Sie stehen in Widerspruch zu anderen Kosteneffektivitätsanalysen, die in ihrer Gesamtheit aus gesundheitsökonomischer Sicht keine belastbaren Argumente für ein populationsbasiertes PSA-Screening liefern [46, 47]. Diese Beobachtung steht erwartbar im Einklang mit der klinischen Evidenz [42, 44] und der Beschlusslage des G-BA [52].

Früherkennung des Lungenkarzinoms: Low-Dose-Computertomographie (LD-CT)

Die Krebsfrüherkennungs-Richtlinie des G-BA schließt die LD-CT zur Früherkennung des Lungenkarzinoms nicht ein [52]. Deutsche und internationale Empfehlungen [68–71] stimmen damit insofern überein, als sie – trotz der in einer Langzeitstudie über sieben Jahre dokumentierten Reduktion der krankheitsspezifischen Mortalität im Vergleich zu posterior-anteriorem Thoraxröntgen [48] – die Methode für den Breitereinsatz überwiegend noch nicht empfehlen und den Einsatz primär bei Vorhandensein von Risikofaktoren (in erster Linie Raucheranamnese) als gerechtfertigt betrachten. Kosteneffektivitätsmodellierungen legen nahe, dass LD-CT – stets verglichen mit keinem Screening und in Abhängigkeit vom herangezogenen Benchmark – unter bestimmten Voraussetzungen mit einem inkrementalen Kosten-Effektivitäts-Verhältnis von US-\$ 81.000 pro QALY in den USA [49, 51] beziehungsweise bei (medizinisch hinterfragbarer [72]) nur einmaliger Durchführung in England mit GBP 8466 pro QALY kosteneffektiv sein könnte. Mindestens solange, als für Deutschland keine ökonomischen Evaluationen auf der Basis der am DKFZ seit dem Jahr 2007 laufenden Studie „Lung Tumor Screening and Intervention“ (LUSI; [73]) vorliegen, bieten die Mikrosimulationen von Marina Treskova et al. [50] die derzeit aussagekräftigsten Daten für eine differenzierte Bewertung der Kosteneffektivität anhand von Altersgruppen, Risikofaktoren und weiteren Parametern.

Zusammenfassende Bewertung der Studienlage

Belastbare Studien, die eine gesundheitsökonomische Bewertung der verschiedenen Programme zur Krebsfrüherkennung in Deutschland erlauben, liegen bislang nur eingeschränkt vor. Die überwiegend internationale Datenlage spricht trotz gewisser Lücken für das Angebot bevölkerungsweiter Früherkennungsuntersuchungen auf Darmkrebs

(iFOBT- und primär koloskopiebasierte Strategien) sowie auf Brustkrebs (Mammographiescreening alle zwei Jahre für 50- bis 70- oder 75-jährige Frauen). Die meisten (in unserem systematischen Review 16 von 23 internationalen [56]) gesundheitsökonomischen Untersuchungen berücksichtigten potenzielle Schädigungen: für Koloskopien Überdiagnosen, Blutungen, Perforationen [56]; für Mammografien die Folgen falsch-positiver Befunde, welche bei Einbeziehung der damit assoziierten Produktivitätsverluste die Kosteneffektivität verschlechtern [63, 67]. Regelmäßig unberücksichtigt blieben demgegenüber kurzzeitige psychische Effekte wie Besorgnis und Angst nach einem falsch-positiven abklärungsbedürftigen Screeningbefund oder die Erleichterung nach Mitteilung eines negativen Screeningergebnisses.

Die Kosteneffektivität von LD-CT zur Früherkennung von Lungenkrebs kann noch nicht abschließend beurteilt werden; sie dürfte unter anderem von der Rate falsch-positiver Befunde maßgeblich beeinflusst werden: Der zitierten amerikanischen Studie von Black et al. [49] folgend sollte sich deren Reduktion in einer Verbesserung der ICER von US-\$ 81.000 pro QALY auf US-\$ 45.000 pro QALY niederschlagen [49]. Das PSA-Screening auf Prostatakarzinome kann dagegen aus gesundheitsökonomischer Sicht keine Unterstützung erfahren.

Soweit noch nicht geschehen, sollten bestehende und neue Screeningprogramme regelmäßig von einer ökonomischen Evaluation begleitet werden, sowohl die inkrementelle Kosten-Nutzen-Relation von Bemühungen zur Erhöhung der Partizipationsraten betreffend als auch hinsichtlich der Optimierung von Altersgrenzen oder Screeningintervallen. Das Design neuer Programme kann von gesundheitsökonomischen Simulationsstudien erheblich profitieren [24, 25]. Diese Studien sollten die dynamische Entwicklung sowohl neuer Untersuchungsmethoden als auch neuer therapeutischer Optionen und ihrer Kosten berücksichtigen und in enger interdisziplinärer Zusammenarbeit von Gesundheitsökonomien, Entscheidungsanalysten, Epidemiologen und klinisch

tätigen Wissenschaftlern durchgeführt werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Michael Schlander

Abteilung für Gesundheitsökonomie,
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg,
Deutschland
m.schlender@dkfz.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Schlander, C.-Y. Cheng und T. Ran geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Bundesgesetzblatt (2013) Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registriergesetz – KFRG). In: Bundesgesetzblatt Teil I Nr. 16617–623
- Statistisches Bundesamt Gesundheitsausgaben nach Leistungsarten. www.destatis.de. Zugegriffen: 31.08.2018
- Schlender M, Hernandez-Villafuerte K, Thielscher C (2018) Kosten der Onkologie in Deutschland [The cost of cancer in Germany]. Forum (2018). <https://doi.org/10.1007/s12312-018-0481-5>
- Morrison A (1992) Screening in chronic disease. Oxford University Press, Oxford, New York
- Wilson J, Jungner J (1968) Principles and practice of screening for disease. J R Coll Gen Pract 16:318–318
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017) Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>. Zugegriffen: 31.08.2018
- Eddy DM (1981) The economics of cancer prevention and detection: getting more for less. Cancer 47:1200–1209
- Eddy DM (1990) Screening for cervical cancer. Ann Intern Med 113:214–226
- Markowitz LE, Drolet M, Perez N, Jit M, Brisson M (2018) Human papillomavirus vaccine effectiveness by number of doses: systematic review of data from national immunization programs. Vaccine 36:4806–4815
- Schobert D, Remy V, Schoeffski O (2012) Cost-effectiveness of vaccination with a quadrivalent HPV vaccine in Germany using a dynamic transmission model. Health Econ Rev 2(1):19. <https://doi.org/10.1186/2191-1991-2-19>
- Damm O, Horn J, Mikolajczyk RT, Kretzschmar MEE, Kaufmann AM, Deleré Y et al (2017) Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in Germany. Cost Eff Resour Alloc 15:18. <https://doi.org/10.1186/s12962-017-0080-9>
- Ng SS, Hutubessy R, Chaiyakunapruk N (2018) Systematic review of cost-effectiveness studies of human papillomavirus (HPV) vaccination: 9-Valent vaccine, gender-neutral and multiple age cohort vaccination. Vaccine 36:2529–2544
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016) Presseerklärung Nr. 38/2016: Methodenbewertung: Eckpunkte für zukünftiges Screening auf Gebärmutterhalskrebs geändert. <https://www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/641/>. Zugegriffen: 31.08.2018
- Petry KU, Barth C, Wasem J, Neumann A (2017) A model to evaluate the costs and clinical effectiveness of human papilloma virus screening compared with annual papanicolaou cytology in Germany. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 212:132–139
- Malagón T, Laurie C, Franco EL (2018) Human papillomavirus vaccination and the role of herd effects in future cancer control planning: a review. Expert Rev Vaccines 17:395–409
- Neuhauser D, Lewicki AM (1975) What do we gain from the sixth stool Guaiaac? N Engl J Med 293:226–228
- Brown K, Burrows C (1990) The sixth stool guaiac test: \$47 Mio. that never was. J Health Econ 9:429–445
- Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW (2015) Methods for the economic evaluation of health care programmes, 4. Aufl. Oxford University Press, Oxford
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2017) Allgemeine Methoden V5.0. IQWiG, Köln
- Claxton K, Martin S, Soares M et al (2015) Methods for the estimation of the National Institute for Health and Care Excellence cost-effectiveness threshold. Health Technol Assess 19:1–503
- Schlender M, Schäfer R, Schwarz O (2017) The value of a statistical life year in Europe – report of a systematic review. Discussion Paper No. 33. Institute for Innovation & Valuation in Health Care, Wiesbaden
- Schlender M (2005) Kosteneffektivität und Ressourcenallokation: Gibt es einen normativen Anspruch der Gesundheitsökonomie. In: Kick HA, Taupitz J (Hrsg) Gesundheitswesen Zwischen Wirtschaftlichkeit Und Menschlichkeit. LIT, Münster, 537–112
- Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM (2012) Modeling good research practices—overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1. Med Decis Making 32:667–677
- Marshall DA, Burgos-Liz L, Mj IJ et al (2015) Applying dynamic simulation modeling methods in health care delivery research—the SIMULATE checklist: report of the ISPOR simulation modeling emerging good practices task force. Value Health 18:5–16
- Marshall DA, Burgos-Liz L, Mj IJ et al (2015) Selecting a dynamic simulation modeling method for health care delivery research-part 2: report of the ISPOR Dynamic Simulation Modeling Emerging Good Practices Task Force. Value Health 18:147–160
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme und eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Berlin
- Scholefield JH, Moss SM, Mangham CM, Whytes DK, Hardcastle JD (2012) Nottingham trial of faecal occult blood testing for colorectal cancer: a 20-year follow-up. Gut 61:1036–1040
- Shaukat A, Mongin SJ, Geisser MS et al (2013) Long-term mortality after screening for colorectal cancer. N Engl J Med 369:1106–1114

29. Barzi A, Lenz HJ, Quinn DI, Sadeghi S (2017) Comparative effectiveness of screening strategies for colorectal cancer. *Cancer* 123:1516–1527
30. Hassan C, Benamouzig R, Spada C et al (2011) Cost effectiveness and projected national impact of colorectal cancer screening in France. *Endoscopy* 43:780–793
31. Sharp L, Tilson L, Whyte S et al (2012) Cost-effectiveness of population-based screening for colorectal cancer: a comparison of guaiac-based faecal occult blood testing, faecal immunochemical testing and flexible sigmoidoscopy. *Br J Cancer* 106:805–816
32. Atkin W, Wooldrage K, Parkin DM et al (2017) Long term effects of once-only flexible sigmoidoscopy screening after 17 years of follow-up: the UK Flexible Sigmoidoscopy Screening randomised controlled trial. *Lancet* 389:1299–1311
33. Holme O, Loberg M, Kalager M et al (2014) Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a randomized clinical trial. *JAMA* 312:606–615
34. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL et al (2012) Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 366:2345–2357
35. Sharaf RN, Ladabaum U (2013) Comparative effectiveness and cost-effectiveness of screening colonoscopy vs. sigmoidoscopy and alternative strategies. *Am J Gastroenterol* 108:120–132
36. Hofvind S, Ursin G, Tretli S, Sebuodegard S, Moller B (2013) Breast cancer mortality in participants of the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer* 119:3106–3112
37. Moss SM, Wale C, Smith R, Evans A, Cuckle H, Duffy SW (2015) Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 16:1123–1132
38. Tabar L, Vitak B, Chen TH et al (2011) Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 260:658–663
39. Carles M, Vilapinyo E, Cots F et al (2011) Cost-effectiveness of early detection of breast cancer in Catalonia (Spain). *BMC Cancer* 11:192
40. Mittmann N, Stout NK, Lee P et al (2015) Total cost-effectiveness of mammography screening strategies. *Health Rep* 26:16–25
41. Sankatsing VD, Heijnsdijk EA, Van Luijt PA, Van Ravesteyn NT, Fracheboud J, De Koning HJ (2015) Cost-effectiveness of digital mammography screening before the age of 50 in The Netherlands. *Int J Cancer* 137:1990–1999
42. Pinsky PF, Prorok PC, Yu K et al (2017) Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. *Cancer* 123:592–599
43. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al (2014) Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 384:2027–2035
44. Martin RM, Donovan JL, Turner EL et al (2018) Effect of a low-intensity PSA-based screening intervention on prostate cancer mortality: the CAP randomized clinical trial. *JAMA* 319:883–895
45. Heijnsdijk EA, De Carvalho TM, Auvinen A et al (2015) Cost-effectiveness of prostate cancer screening: a simulation study based on ERSPC data. *J Natl Cancer Inst* 107:366
46. Roth JA, Gulati R, Gore JL, Cooperberg MR, Etzioni R (2016) Economic analysis of prostate-specific antigen screening and selective treatment strategies. *JAMA Oncol* 2:890–898
47. Sanghera S, Coast J, Martin RM, Donovan JL, Mohiuddin S (2018) Cost-effectiveness of prostate cancer screening: a systematic review of decision-analytical models. *BMC Cancer* 18:84
48. Aberle DR, Adams AM, Berg CD et al (2011) Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 365:395–409
49. Black WC, Gareen IF, Soneji SS et al (2014) Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med* 371:1793–1802
50. Treskova M, Aumann I, Golpon H, Vogel-Claussen J, Welte T, Kuhlmann A (2017) Trade-off between benefits, harms and economic efficiency of low-dose CT lung cancer screening: a microsimulation analysis of nodule management strategies in a population-based setting. *BMC Med* 15:162
51. Puggina A, Broumas A, Ricciardi W, Boccia S (2016) Cost-effectiveness of screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic literature review. *Eur J Public Health* 26:168–175
52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017) Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie/KF-RL)
53. Lauby-Secretan B, Vilahur N, Bianchini F, Guha N, Straif K (2018) The IARC perspective on colorectal cancer screening. *N Engl J Med* 378:1734–1740
54. Pignone M, Saha S, Hoerger T, Mandelblatt J (2002) Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 137:96–104
55. Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Brenner H (2011) Cost-effectiveness of colorectal cancer screening. *Epidemiol Rev* 33:88–100
56. Ran T, Cheng CY, Misselwitz B, Brenner H, Ubels J, Schlander M (2018) A systematic review update on cost-effectiveness of colorectal cancer screening: identification of an optimal strategy in Europe (unveröffentlichtes Manuskript)
57. Ladabaum U, Alvarez-Osorio L, Rosch T, Brueggemann B (2014) Cost-effectiveness of colorectal cancer screening in Germany: current endoscopic and fecal testing strategies versus plasma methylated Septin 9 DNA. *Endosc Int Open* 2:E96–E104
58. Lansdorp-Vogelaar I, Van Ballegooijen M, Zauber AG, Habbema JD, Kuipers EJ (2009) Effect of rising chemotherapy costs on the cost savings of colorectal cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 101:1412–1422
59. Brenner H, Zwink N, Ludwig L, Hoffmeister M (2017) Should screening colonoscopy be offered from age 50? *Dtsch Arztebl Int* 114:94–100
60. Nelson HD, Fu R, Cantor A, Pappas M, Daeges M, Humphrey L (2016) Effectiveness of breast cancer screening: systematic review and meta-analysis to update the 2009 U.S. Preventive services task force recommendation. *Ann Intern Med* 164:244–255
61. Lauby-Secretan B, Scocciati C, Loomis D et al (2015) Breast-cancer screening—viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 372:2353–2358
62. Wöckel A, Albert U-S, Janni W, Scharl A, Kreienberg R, Stüber T (2018) The screening, diagnosis, treatment, and follow-up of breast cancer. *Dtsch Arztebl Int* 115:316–323
63. Rashidian A, Barfar E, Hosseini H, Nosratnejad S, Barooti E (2013) Cost effectiveness of breast cancer screening using mammography; a systematic review. *Iran J Public Health* 42:347–357
64. Yoo K-B, Kwon JA, Cho E et al (2013) Is mammography for breast cancer screening cost-effective in both western and asian countries?: results of a systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev* 14:4141–4149
65. Arrosipide A, Rue M, Van Ravesteyn NT et al (2016) Economic evaluation of the breast cancer screening programme in the Basque Country: retrospective cost-effectiveness and budget impact analysis. *BMC Cancer* 16:344
66. Beemsterboer PM, De Koning HJ, Warmerdam PG et al (1994) Prediction of the effects and costs of breast-cancer screening in Germany. *Int J Cancer* 58:623–628
67. Mittmann N, Stout NK, Tosteson ANA, Trentham-Dietz A, Alagoz O, Yaffe MJ (2018) Cost-effectiveness of mammography from a publicly funded health care system perspective. *CMAJ Open* 6:E77–e86
68. Leitlinienprogramm Onkologie (2018) S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html>. Zugegriffen: 10. Juni 2018
69. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M et al (2017) Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28:iv1–iv21
70. Pedersen JH, Rzyman W, Veronesi G et al (2017) Recommendations from the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) regarding computed tomography screening for lung cancer in Europe. *Eur J Cardiothorac Surg*. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw418>
71. Oudkerk M, Devaraj A, Vliegthart R et al (2017) European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol* 18:e754–e766
72. Youssaf-Khan U, Van Der Aalst C, De Jong PA et al (2017) Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval. *Thorax* 72:48–56
73. Becker N, Motsch E, Gross ML et al (2015) Randomized study on early detection of lung cancer with MScT in Germany: results of the first 3 years of follow-up after randomization. *J Thorac Oncol* 10:890–896
74. Schlander M (2010) Measures of efficiency in health care: QALMs about QALYs? *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 104:214–226