

Christopher Nico Lobin  
Dr. med.

## **Gesundheitsökonomische Evaluation neuartiger immunzytochemischer Verfahren zur Zervixkarzinomvorsorge in ländlichen Gebieten Kenias und Äthiopiens**

*Fach/Einrichtung:* Pathologie

*Doktorvater:* Prof. Dr. med. Magnus von Knebel-Döberitz

Gebärmutterhalskrebs ist eine der führenden Todesursachen unter Frauen in Ostafrika. Er entsteht auf Grundlage einer pathologischen Sequenz, die in über 95% der Fälle mit einer Infektion durch Humane Papilloma-Viren beginnt und über verschiedene Vorläuferläsionen zu einem invasiven Karzinom führt. Da sowohl die Virusinfektion als auch die Vorläuferläsionen erkannt und gegebenenfalls behandelt werden können, gilt Gebärmutterhalskrebs als durch konsequente Vorsorge weitestgehend vermeidbar. Vorsorgestrategien mit Zellabstrich des Gebärmutterhalses und Färbung nach Papanicolaou, die in Ländern des globalen Nordens erfolgreich umgesetzt werden, haben sich in ressourcenschwachen Regionen als impraktikabel erwiesen. Gleichzeitig stellt aktuelle Forschung die Sensitivität von Konzepten, wie der visuellen Inspektion mit Essigsäure, die lange als Alternative für Gegenden mit schwacher Infrastruktur galten, in Frage. Die Implementierung von HPV- Tests, die ebenfalls von der Weltgesundheitsorganisation empfohlen wird, scheint sich als umsetzbare Alternative zu etablieren. Da HPV- Infektionen jedoch häufig spontan ausheilen, kann die alleinige Virustestung in Regionen mit hoher HPV- Prävalenz zu Überbehandlung führen. Neuartige immunzytochemische Tests wie CINtec Plus™ von Roche beanspruchen für sich, eine Lösung für diese Probleme darzustellen, indem sie sowohl einfach zu implementieren als auch hoch sensibel seien und Folgekosten durch Überbehandlung reduzieren könnten. Durch Dual Staining können dabei Metaplasien in einem Stadium erkannt werden, in dem das Potenzial zur malignen Entartung besonders hoch ist.

Um diese Tests gesundheitsökonomisch zu beurteilen, wurden zunächst die Kosten der verschiedenen Vorsorgeuntersuchungen in zwei Studienregionen aus gesamtgesellschaftlicher Perspektive ermittelt und dann mit der kommerziell erhältlichen Software TreeAge Pro ein Markov- Modell geschaffen, anhand dessen die zukünftigen Effekte und Kosten verschiedener Vorsorgestrategien vorausgesagt und verglichen werden konnten. Diese Strategien beinhalten die visuelle Inspektion mit Essigsäure sowie Triageverfahren mit HPV- Screening, gefolgt von visueller Inspektion und von CINtec Plus™. Die Effekte für diese drei Alternativen wurden sowohl bei einem Screening als auch bei zwei Screenings im Leben gemessen und mit der Nullhypothese ‚Kein Screening‘ verglichen. Zu diesem Zweck wurden 12 sich gegenseitig ausschließende Gesundheitsstadien definiert, durch Übergangswahrscheinlichkeiten verbunden und den ermittelten Kostendaten versehen. Im Anschluss wurde eine Patientinnenkohorte durch 65 Zyklen im Modell verfolgt, die jeweils ein Jahr repräsentieren.

Als Kosten wurden in Kenia 13,17 Int\$ für die visuelle Inspektion, 27,41 Int\$ für die hr-HPV- Testung und 41,82 Int\$ für die Abstrichentnahme mit CINtec Plus™ ermittelt. In Äthiopien lagen diese Kosten bei 8,26 Int\$, 23,64 Int\$ bzw. 38,05 Int\$. Die Ergebnisse der Markov- Modellierung zeigen, dass es möglich ist, durch die Implementierung von nur zwei Vorsorgeuntersuchungen im Leben einer Patientin das Risiko der Entstehung von Gebärmutterhalskrebs um bis zu 36% zu senken. Die höchste Effektivität besitzt die zweimalige Triage von HC-2 und CINtec Plus™ mit 27,030 QALY für Kenia bzw. 26,859 QALY für

Äthiopien. In beiden Ländern ist dies auch die Option mit den höchsten Lebenszeitkosten. Dennoch lässt sich diese Strategie in Kenia mit einer inkrementellen Kosten-Nutzwert-Ratio von 2507,27 Int\$ als ‚sehr kosteneffektiv‘ und in Äthiopien mit 2712,04 Int\$ als ‚kosteneffektiv‘ nach Maßstäben der Weltgesundheitsorganisation bezeichnen. In einer anschließenden Sensitivitätsanalyse ließen sich diese Ergebnisse in Teilen bestätigen, es zeigte sich jedoch, dass im Worst- Case- Szenario für Kenia diese Option auch nicht mehr als ‚sehr kosteneffektiv‘, sondern nur noch als ‚kosteneffektiv‘ gilt.

In einem Alternativszenario wurde ermittelt, wie sich diese Ergebnisse verändern, sollten sich neuere Forschungsergebnisse bezüglich der Sensitivität der visuellen Inspektion mit Essigsäure bestätigen. In diesem Fall würde sich der relative Nutzen von Triagetests mit CINtec Plus™ gegenüber Verfahren mit visueller Inspektion weiter verbessern und wäre in beiden Studienregionen als sehr kosteneffektiv zu beurteilen. Die hohen Lebenszeitkosten für Triagestrategien sind vor allem auf die hohen Kosten der enthaltenen Tests zurückzuführen. Diese wurden für diese Studie zu europäischen Preisen gekauft. Um zu ermitteln, wie sich eine mögliche Preisanpassung für Entwicklungs- und Schwellenländer auswirken könnte, wurde ein weiteres Alternativszenario mit halbierten Preisen für HC-2 und CINtec Plus™ entworfen. Dies ließ die inkrementelle Kosten-Nutzwert-Ratio für die zweimalige Triage von HC2 und CINtec Plus™ auf 974,37 Int\$ pro QALY in Kenia und auf 1348,74 Int\$ pro QALY in Äthiopien sinken, sodass auch in Äthiopien diese Alternative als ‚sehr kosteneffektiv‘ zu beurteilen ist.

Insgesamt zeigt sich also, dass Triage-Strategien mit HC-2 und CINtec Plus™ das Potenzial besitzen, die Gebärmutterhalskrebsinzidenz in strukturschwachen Regionen zu senken und eine kosteneffektive Alternative zu herkömmlichen Verfahren darstellen zu können. Die Beurteilung ist jedoch abhängig von den jeweiligen Gesundheitsbudgets und lokalen Faktoren, wie der HPV Prävalenz, sowie zukünftiger Preisentwicklung der Tests.