

Aus dem Institut für Gesundheitsökonomie und Klinische Epidemiologie
der Universität zu Köln

Direktor (beurlaubt): Universitätsprofessor Dr.med. Dr. Sc. K.W. Lauterbach MdB

Kommissarische Direktorin: Universitätsprofessorin Dr. med. S. A. K. Stock

Kosten-Nutzwert Analyse verschiedener Therapien des lokalisierten Prostatakarzinoms im Kontext des deutschen Gesundheitssystems

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Paul Leon Muhler
aus Würzburg

promoviert am 22.08.2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachterin: Universitätsprofessorin Dr. med. S. A. K. Stock
2. Gutachter: Professor Dr. med. S. Sauerland

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die Fragestellung dieser Dissertation habe ich in Absprache mit Herrn Dr. rer. pol. Dirk Müller selbstständig formuliert. Das dieser Arbeit zugrunde liegende Markov-Modell wurde daraufhin eigenständig von mir basierend auf einer Auswahl bereits publizierter Literatur entwickelt. Daten über die detaillierten Kosten der Strahlentherapie wurden mir dabei freundlicherweise von Herrn Dr. med. Dennis Akuamo-Boateng zur Verfügung gestellt; Herr Prof. Dr. Axel Heidenreich validierte das Modell aus einer klinisch-urologischen Perspektive. Bei der Überprüfung des Modells und der Auswertung und Interpretation der Ergebnisse, sowie beim Erstellen von Grafiken und Tabellen wurde ich von Frau Dr. Julia Simões Corrêa Galendi und Herrn Dr. rer. pol. Dirk Müller unterstützt. Gemeinsam mit allen weiteren Koautoren des gemeinsam publizierten Artikels, Prof. Dr. med. Stephanie Stock, Prof. Dr. med. Axel Heidenreich, Dr. med. Dennis Akuamo-Boateng und PD Dr. med. Johannes Rosenbrock unterstützten sie mich inhaltlich beim Verfassen des Artikels und während des gesamten Publikationsprozesses.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 17.04.2025

Unterschrift:

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Dr. Julia Simões Corrêa Galendi und Dr. rer. pol. Dirk Müller für die exzellente Betreuung und ihr großes persönliches Engagement bei der Durchführung des gesamten Promotionsvorhabens. Liebe Julia, lieber Dirk, vielen Dank für eure Geduld bei meinen vielen Fragen, für euer stets offenes Ohr bei Zweifeln und Bedenken, für eure wertschätzende und motivierende Kommunikation und für eure immer gute Erreichbarkeit. Von Beginn bis Abschluss der Arbeit habe ich mich fachlich und zwischenmenschlich sehr gut bei euch aufgehoben gefühlt; euer Optimismus und euer ständiger Einsatz – ob aus Brasilien oder Köln – haben wesentlich zum Zustandekommen und Erfolg dieser Arbeit beigetragen.

Des Weiteren möchte ich mich außerordentlich bei Prof. Dr. med. Stephanie Stock, sowie bei allen weiteren Co-Autoren des gemeinsam publizierten Artikels, Prof. Dr. med. Axel Heidenreich, Dr. med. Dennis Akuamo-Boateng und PD Dr. med. Johannes Rosenbrock bedanken. Ihre verschiedenen beruflichen Perspektiven, die aus der Gesundheitsökonomie, der Urologie und der Strahlenmedizin kritisch in dieses interdisziplinäre Projekt einbracht wurden, inspirierten mich und waren essenzielle Bausteine dieser Arbeit.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich zudem der Stiftung der deutschen Wirtschaft (sdw) meinen Dank aussprechen. Während des Promotionsvorhabens und während des gesamten Medizinstudiums genoss ich das Privileg, von der finanziellen, aber auch der ideellen Förderung eines Stipendiums der sdw profitieren zu dürfen.

Ein ausgesprochener Dank gilt meinen Eltern, Ulrike Franzius-Muhler und Jürgen Muhler, die mir nicht nur während Studium und Doktorarbeit immerzu unterstützend und fürsorglich zur Seite standen. Seit meiner Kindheit pflanzten sie die notwendigen Wurzeln, weckten und förderten meine vielen Interessen und brachten mir dabei bei, über den eigenen Tellerrand zu blicken. So legten sie den Grundstein für meinen persönlichen und beruflichen Werdegang und damit auch für diese Arbeit.

Zuletzt möchte ich mich ausdrücklich bei Helena bedanken, auch wenn diese Zeilen dafür sicherlich nicht ausreichen werden. Vielen herzlichen Dank für deine unermüdliche und immer liebevolle Unterstützung – ob in Erlangen oder in Pakse, für das Korrekturlesen der Arbeit, für inspirierende Gespräche und Gedanken und für deine Engelsgeduld mit mir, die die Reise zu diesem Meilenstein erst möglich gemacht haben.

Diese Dissertationsschrift widme ich meiner Mutter, deren Lebensweg und Lebensleistung Inspiration und Antrieb für mich waren, Medizin zu studieren.

Widmung

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	9
2.1. Das Prostatakarzinom	9
2.1.1. Epidemiologie	9
2.1.2. Ätiologie	11
2.1.3. Früherkennung und Diagnostik	11
2.1.4. Klassifikation	12
2.2. Therapie des Prostatakarzinoms	13
2.3. Gesundheitsökonomische Aspekte	16
2.3.1. Einführung in die Gesundheitsökonomie	16
2.3.2. Gesundheitsökonomische Evaluationen	16
2.3.3. Ergebnisinterpretation	19
2.4. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	20
3. PUBLIKATION	22
4. DISKUSSION	32
4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse	32
4.2. Stärken und Limitationen der Analyse	32
4.3. Einordnung der Arbeit in den wissenschaftlichen Kontext	34
4.3.1. Der Stellenwert von Kosten-Nutzwert Analysen im deutschen Gesundheitssystem	35
4.3.2. Früherkennung und Behandlung des Prostatakarzinoms	36
4.3.2.1. Das PSA-Screening	36
4.3.3. Die Suche nach einer optimalen Behandlung für das lokalisierte Prostatakarzinom	38
4.3.4. Die Zukunft von MR-TULSA	40
4.4. Einordnung der Kosten-Nutzwert Analyse in die gegenwärtige Literatur	41

4.5.	Ausblick	44
4.6.	Fazit	44
5.	LITERATURVERZEICHNIS	45
6.	ANHANG	56
6.1.	Abbildungsverzeichnis	56
6.2.	Tabellenverzeichnis	56
7.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	57

Abkürzungsverzeichnis

AS	Active Surveillance/ Aktive Überwachung
CUA	Cost-utility analysis
DRG	Diagnosis Related Groups/ diagnosebezogene Fallgruppen
EBRT	External Beam Radiation Therapy/ Strahlentherapie
GBA	Gemeinsame Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIFU	High Intensity Focused Ultrasound
ICER	Incremental Cost Effectiveness Ratio/ Inkrementelles Kosten-Effektivitätsverhältnis
IGRT	Image guided radiotherapy
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDR	Low dose rate
MRT	Magnetresonanztomographie
MR-TULSA	Magnetic Resonance Imaging-Guided Transurethral Ultrasound Ablation
PSA	Prostate-specific antigen/ Prostataspezifisches Antigen
QALY	Quality-adjusted life years/ Qualitätsadjustierte Lebensjahre
RARP	Robot assisted radical prostatectomy/ Roboter assistierte Radikale Prostatektomie
RCT	Randomised controlled trial/ randomisierte, kontrollierte Studie
RP	Radikale Prostatektomie
UICC	Union international contre le cancer
VTP	Vascular Targeted Photodynamic Therapy
WTP	Willingness-to-pay threshold

1. Zusammenfassung

Ziel:

Ziel war es, die Kosten-Effektivität verschiedener Therapieoptionen bei Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem bis günstig intermediärem Progressionsrisiko im Kontext des deutschen Gesundheitswesens zu evaluieren. Dabei wurde das innovative, minimal invasive MR-TULSA Verfahren mit der Roboter-assistierten Radikalen Prostatektomie (RARP), der externen Strahlentherapie und der Aktiven Überwachung (AS) verglichen.

Methoden:

Für die Kosten-Nutzwert-Analyse wurde ein Markov Modell aus der Perspektive der Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) im Kontext des deutschen Gesundheitssystems entwickelt. Zielgruppe waren 60-jährige Patienten mit einem neu diagnostizierten Prostatakarzinom. Klinische Daten zur Berechnung der Übergangswahrscheinlichkeiten und der Raten an Nebenwirkungen wurden der Literatur (u.a. aus der ProtecT Studie und der TACT Studie) entnommen.^{1,2} Als Zeithorizont wurde die Lebenszeit der Patienten festgelegt. Es wurden die Gesamtkosten in Euro, die Lebensqualität der verbleibenden Lebensjahre in qualitäts-adjustierten Lebensjahren (QALYs) und das inkrementelle Kosten-Nutzwert-Verhältnis (ICER) berechnet. Die Robustheit der Analyse wurde durch deterministische und probabilistische Sensitivitätsanalysen überprüft.

Ergebnisse:

Die RARP verursacht im Vergleich mit allen anderen Therapieverfahren die geringsten Gesamtkosten in Höhe von 46 997 €, gefolgt von MR-TULSA mit 48 826 €. Gleichzeitig führt AS - über die gesamte Lebenszeit betrachtet - mit 12,67 zu der höchsten Zahl an QALYs, gefolgt von MR-TULSA (12,35 QALYs), Strahlentherapie (12,35) und RARP (12,20). Die ICER von AS gegenüber RARP liegt bei € 11 600 €/QALY, die von MR-TULSA gegenüber RARP bei 12 193 €/QALY.

Fazit:

Abhängig von der individuellen Zahlungsbereitschaft für ein zusätzliches QALY stellen sowohl die klassischen Therapiemöglichkeiten AS und RARP als auch das neu entwickelte MR-TULSA-Verfahren kosten-effektive Behandlungsmöglichkeiten bei der Therapie des lokalisierten niedrig-risiko Prostatakarzinoms für die GKV dar.

2. Einleitung

Ziel dieser Arbeit war der gesundheitsökonomische Vergleich verschiedener gängiger Therapien des lokalisierten Prostatakarzinoms mit dem innovativen MR-TULSA Verfahren. Zu Beginn der Arbeit werden den Lesenden in der Einleitung aktuelle epidemiologische Zahlen des Prostatakarzinoms präsentiert, woraufhin auf die Ätiologie und Möglichkeiten zur Früherkennung, Diagnostik und Behandlung eingegangen wird. Es schließt sich eine Einführung in das Feld gesundheitsökonomischer Analysen und deren Interpretation an. In Kapitel 3 folgt das Manuskript des im Januar 2025 bei der Zeitschrift BMJ Open veröffentlichten Artikels „Cost–utility analysis of MR imaging-guided transurethral ultrasound ablation for the treatment of low- to intermediate-risk localised prostate cancer“³. Im Rahmen der Diskussion erfolgt zunächst eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Kosten-Nutzwert Analyse. Im Anschluss daran wird auf Stärken und Limitationen der Arbeit eingegangen wird. Anschließend wird die Diskussion um ein Früherkennungsprogramm für das Prostatakarzinom aufgegriffen, ehe die Entwicklung der aktuellen Therapiemöglichkeiten erläutert und die Zukunft von MR-TULSA erörtert wird. Abschließend folgt eine Einordnung der Publikation in den wissenschaftlichen Kontext, ein Ausblick und ein Fazit.

2.1. Das Prostatakarzinom

2.1.1. Epidemiologie

Mit fast 25 % aller Tumorneuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2021 ist das Prostatakarzinom die mit Abstand häufigste neu-diagnostizierte Krebsart bei Männern. Im Jahr 2020 erkrankten 65.820 Deutsche an Prostatakrebs, für das Jahr 2022 geht das Zentrum für Krebsregisterdaten von 74.895 neuen Patienten aus.⁴ Die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate (2022 bei ca. 108,5/100.000 Männer) liegt seit 2017 auf einem konstanten Niveau, nachdem sie in den frühen 2000er Jahren angestiegen ist und in den frühen 2010er Jahren wieder rückläufig war. Möglicherweise sind diese Schwankungen der Inzidenz auf den unterschiedlichen Einsatz von PSA-Testungen als Früherkennungsmethode zurückzuführen. Insgesamt beträgt das Lebenszeitrisko an Prostatakrebs zu erkranken in Deutschland 13,5%.⁴

Auch die altersstandardisierte Sterberate verändert sich seit 2007 kaum noch (2020: 18,6/100.000 Männern), nachdem sie in den Jahren zuvor konstant gesunken ist. So starben 2021 in Deutschland 15.379 Männer an Prostatakrebs.⁴ Damit ist das Prostatakarzinom die 5. häufigste Todesursache insgesamt⁵ und die zweithäufigste Krebstodesursache nach Bronchialkarzinomen bei Männern⁴. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate (10-Jahres-

Überlebensrate) liegt bei 89% (88%) und damit im Vergleich zu anderen Krebsarten, wie z.B. dem eben erwähnten Bronchialkarzinom (5-Jahres- (10-Jahres-)Überlebensrate bei Männern, 17% (12%)), auf einem hohem Niveau.⁴ Die Diskrepanz zwischen einer hohen Rate an Neuerkrankungen und einer vergleichsweise niedrigen Mortalität führt zu einer 10-Jahresprävalenz von circa 490.500 Männer, was in hohen gesamtgesellschaftlichen Kosten für ihre Behandlung resultiert.⁴

Die Kosten, die jährlich in Deutschland im ersten Jahr nach Diagnose für die Behandlung von Prostatakrebs ausgegeben werden, wurden in einer Studie von Fourcade et al. im Jahr 2008 mit 244 Millionen Euro beziffert (inflationsbereinigt 2024: 364 Millionen Euro).⁶ Insgesamt steigen die Gesamtkosten für die Behandlung von Prostatakrebs in Deutschland. Im Jahr 2015 wurden 1,9 Milliarden Euro für die Behandlung von Prostatakrebs ausgegeben, bis ins Jahr 2020 stiegen diese auf 3,1 Milliarden Euro. Dies entspricht ca. 8% aller Kosten, die für die Behandlung von Krebs in Deutschland ausgegeben werden, und ca. 0,7% aller anfallenden Krankheitskosten.^{7,8}

Weltweit, aber auch innerhalb Europas variiert die altersstandardisierte Rate an Neuerkrankungen stark. Während der Wert in Norwegen im Jahr 2012 bei 193/100.000 Männern lag, erkrankten in Albanien beispielsweise lediglich 13 pro 100.000 Männern neu an Prostatakrebs; so ergibt sich ein starkes innereuropäisches Nord-Süd-Gefälle.^{9,10} Insgesamt erkrankten im Jahr 2022 europaweit 473.000 und weltweit 1.468.000 Menschen an Prostatakrebs.¹¹ Besonders hohe Inzidenzen finden sich global betrachtet vor allem in Industrienationen und in jenen Staaten, in denen PSA-Früherkennungsuntersuchungen in Leitlinien verankert sind oder waren.^{9,12} Zusätzlich beeinflussen die demografische Entwicklung, der geographische Standort und die Ethnizität der Bevölkerung die Inzidenz.¹³ Die Mortalität des Prostatakarzinoms sank in den letzten Jahren in den meisten Ländern aufgrund verbesserter Behandlungsmöglichkeiten.¹⁴ 2022 verstarben weltweit circa 375 000 Männer (europaweit: 108.000) an Prostatakrebs.^{14,11}

Die Kosten für die Behandlung von Prostatakrebs steigen weltweit – einerseits aufgrund des Bevölkerungswachstums und damit der höheren Zahl an Patienten, andererseits aufgrund der steigenden Lebenserwartung der Menschen: So wurden in den USA im Jahr 2015 insgesamt 18,6 Milliarden US-Dollar für die Behandlung von Prostatakrebs ausgegeben, für das Jahr 2030 wird bereits mit Ausgaben in Höhe von 27,2 Milliarden US-Dollar gerechnet.¹⁵

2.1.2. Ätiologie

Wichtigster Risikofaktor für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms ist das Alter. Während 35-jährige Männer ein kaum messbares Risiko ($<0,1\%$) haben, in den nächsten 10 Jahren an Prostatakrebs zu erkranken, wird statistisch bei 5,6% der 65-jährigen innerhalb der nächsten 10 Jahre Prostatakrebs diagnostiziert.⁴ Autopsie-Studien bestätigen diesen Risikofaktor – so steigt die Prävalenz von Prostatakrebs in Spanien beispielsweise von 4/100.000 im Alter von 21-30 Jahren auf 33/100.000 bei 70 - 80-jährigen.¹⁶

Des Weiteren weisen Verwandte ersten Grades von Prostatakrebspatienten ein im Vergleich zur Normalbevölkerung signifikant erhöhtes Risiko auf, an Prostatakrebs zu erkranken.¹⁷ Auch die Ethnizität spielt eine entscheidende Rolle: Männer schwarzafrikanischen Ursprungs sind deutlich häufiger von Prostatakrebs betroffen, Männer asiatischen Ursprungs dagegen deutlich seltener.^{9,16} Inflammatorische Prozesse scheinen ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für Prostatakarzinome einherzugehen.¹⁸

Tatsächlich werden – abgesehen von einer gesunden Lebensweise – keine spezifischen präventiven Maßnahmen zur Reduktion des Prostatakarzinomrisikos von den deutschen Leitlinien empfohlen.⁹

2.1.3. Früherkennung und Diagnostik

Gesetzliche Früherkennung

Ab dem Alter von 45 Jahren wird jedem Gesetzlich-Versicherten in Deutschland jährlich eine Früherkennungsuntersuchung in Form einer digital-rektalen Prostatastastuntersuchung angeboten. Die aktuellen deutschen Leitlinien stufen diese Früherkennungsuntersuchung jedoch lediglich unter dem Empfehlungsgrad 0 („Empfehlung offen“) ein.^{9,19} Dies ist vor allem der geringen Genauigkeit der Tastuntersuchung geschuldet, da diese sowohl mit einem geringen positiv prädiktiven Wert, als auch mit einer geringen Spezifität für die Detektion von Prostatakrebs einhergeht.^{20,21} Obwohl die Messung des Serum-PSA-Wertes als Früherkennungsuntersuchung eine deutlich höhere Spezifität aufweist, lehnte der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) eine Übernahme des PSA-Tests in das Programm der gesetzlichen Früherkennungsuntersuchungen ab.^{22,23} Der GBA begründet diese Entscheidung mit der hohen Rate an falsch-positiven Ergebnissen eines PSA-Screenings und der großen Anzahl an Überdiagnosen. Letztere sind Männer, bei welchen ein Prostatakarzinom aufgrund des PSA-Screenings diagnostiziert und daraufhin behandelt wird, das jedoch eigentlich keiner Therapie bedurft hätte. Dadurch kommt es zu „Screeningschäden“ und

Therapiekomplicationen, wie beispielsweise Harninkontinenz, die bei Betroffenen häufig ein Leben lang bestehen bleiben. Insgesamt überwiegen jene geschilderten Schäden laut GBA den potenziellen Nutzen eines allgemeinen PSA-Wert-Screenings, weswegen die Aufnahme in die gesetzlichen Früherkennungsmethoden bisher ausblieb.²³

Individuelle Früherkennung und Diagnostik

Nach adäquater Aufklärung über den möglichen individuellen Nutzen und den potenziellen Schaden empfehlen sowohl deutsche als auch europäische Leitlinien eine PSA-Messung ab dem Alter von 45 Jahren als individuelle Früherkennungsmethode, die je nach Ergebnis in unterschiedlichen Zeitintervallen wiederholt werden sollte.^{9,13} Sobald ein Patient einen Serum-PSA-Wert ≥ 4 ng/ml aufweist, ein karzinomverdächtiges Ergebnis bei einer digital-rektalen Untersuchung palpiert wird oder der PSA-Wert bei wiederholten Messungen ansteigt, sollte eine Biopsie der Prostata durchgeführt werden.⁹ Diese erfolgt in der Regel mit der systematischen Entnahme von 10-12 Prostatabiopsien, welche daraufhin durch die Pathologie ausgewertet werden.⁹

2.1.4. Klassifikation

Die aktuell-gültige deutsche S3-Leitlinie empfiehlt, das Prostatakarzinom zusätzlich zur gängigen TNM-Klassifikation, auch in die darauf aufbauenden UICC (Union Internationale contre le Cancer)-Stadien einzuteilen.⁹ Dabei bezeichnen die UICC-Stadien I und II lokal begrenzte Prostatakarzinome, die sich ausschließlich auf die Prostata beschränken. Stadium III, das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom, überschreitet bereits die Prostatakapsel. Stadium IV umfasst alle Prostatakarzinome, die Lymphknoten oder andere benachbarte Strukturen infiltrieren oder Fernmetastasen gebildet haben.²⁴ Am häufigsten werden Prostatakarzinome in einem lokal begrenzten Stadium diagnostiziert, in den Jahren 2017 bis 2018 waren das 65%.⁴

Sobald bei einem Patienten Tumorgewebe im Rahmen einer Biopsie entnommen wurde, wird dieses histologisch anhand seiner Differenzierung in den sogenannten Gleason-Score eingeteilt. Dafür werden Punktwerte von eins bis fünf, je nach Grad der Differenzierung, vergeben. Die Addition des Punktwertes des am häufigsten vorkommenden Differenzierungsgrades mit dem Punktwert des am schlechtesten differenzierten Tumorgewebes ergibt den Gleason-Score mit Werten zwischen 2 und 10.²⁵ Ab einem Gleason Score von 7 gelten Prostatakarzinome als schlecht-differenzierte Tumore.²⁶ Da dieses Vorgehen jedoch recht kompliziert ist und das Rezidivrisiko bestimmter Tumore nicht adäquat

abbildet, wurde mittlerweile der sogenannte ISUP-Score entwickelt und international eingeführt.^{27,28}

Im Jahre 1998 wurde von d'Amico et al. eine Klassifikation publiziert, die lokal begrenzte Prostatakarzinome (UICC I-II, bzw. T1-T2 N0 M0) nochmals in drei verschiedene Risikogruppen aufteilt.²⁹ Kriterien für ein Niedrig-Risiko Prostatakarzinom sind dabei ein PSA-Wert <10 ng/ml, ein Gleasonscore ≤ 6 und ein T-Wert $\leq T2a$ nach TNM-Klassifikation. Sobald der PSA-Wert 20 ng/ml überschreitet, ab einem Gleasonscore von 8 oder bei einem T-Wert von T2c spricht man von einem Hoch-Risiko-Karzinom. Alle Karzinome mit dazwischenliegenden Werten werden als intermediäres Risiko eingestuft.²⁹ Prostatakarzinome, die der Intermediär-Risiko-Gruppe zugeordnet werden, weisen jedoch eine sehr unterschiedliche Tendenz auf, Metastasen zu entwickeln. Daher wird diese sehr heterogene Gruppe nochmals in Karzinome mit einem günstigen und einem ungünstigen intermediären Risiko aufgeteilt.³⁰ Dies ist von großer Bedeutung, da Patienten, die an einem Karzinom mit einem günstigen-intermediären Risikoprofil erkrankt sind, nun ebenfalls die weniger aggressiven Behandlungsmöglichkeiten eines Niedrig-Risiko-Karzinoms nach D'Amico zur Auswahl stehen.³¹

2.2. Therapie des Prostatakarzinoms

Die europäischen Leitlinien zählen für die Behandlung des Prostatakarzinoms eine große Zahl an übergreifenden Behandlungsstrategien auf: Hierzu zählen abwartende Konzepte, wie „Aktive Überwachung“ oder „Watchful Waiting“, verschiedene Formen der Radikalen Prostatektomie, unterschiedliche Modalitäten von Strahlentherapie, Hormontherapien, andere medikamentöse Therapien, wie beispielsweise die Anwendung von Immuncheckpointinhibitoren, sowie neuentwickelte Therapien, unter anderem sogenannte „fokale Therapien“.¹³ Gerade bei einem Prostatakarzinom mit einem niedrigen oder günstig-intermediären Risikoprofil gibt es so viele therapeutische Ansätze, dass von einem „Prostatakrebs Behandlungsbasar“ gesprochen wird.³² Laut deutschen Leitlinien sollte jeder neu diagnostizierte Patient über folgende vier kurative Behandlungsmöglichkeiten aufgeklärt werden. Aktive Überwachung (Active Surveillance; AS); die Radikale Prostatektomie (RP); die perkutane Strahlentherapie (External Beam Radiation Therapy; EBRT) und die Low Dose Rate (LDR) -Brachytherapie. Falls Patienten diese Optionen ablehnen, können ihnen zusätzlich sogenannte fokale Therapien angeboten werden. Nach einer ausführlichen, individuellen Aufklärung über Vor- und Nachteile der einzelnen Behandlungsmöglichkeiten entscheiden Patient und Arzt gemeinsam – im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung – über die individuelle Wahl der Strategie.⁹

Aktive Überwachung

Die Entwicklung der sogenannten „Aktiven Überwachung“ erfolgte als Reaktion auf die zunehmende Anzahl an Prostatakarzinomen, die in frühen Stadien diagnostiziert werden. Durch regelmäßige PSA-Wert Bestimmungen, digital-rektale Untersuchungen, Biopsien und MRT-Bildgebungen soll eine Überbehandlung von Karzinomen vermieden werden, die mit hoher Wahrscheinlichkeit niemals einer definitiven Behandlung bedürfen. Sobald sich PSA-Wert, TNM- Klassifikation oder Gleasonscore signifikant verschlechtert haben oder der Patient dies wünscht, wird dem Patienten eine Behandlung, meist mittels RP oder EBRT angeboten.⁹ Der Anteil der Patienten mit einem Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom, die als erste Behandlungsoption „Aktive Überwachung“ wählen, ist in den letzten Jahren kontinuierlich gestiegen.³³ Ein vergleichbarer Trend ist auch bei Prostatakarzinom-Patienten mit intermediärem Risikoprofil erkennbar, die vermehrt „Aktive Überwachung“ in Anspruch nehmen.³⁴

Radikale Prostatektomie

Bei der Radikalen Prostatektomie wird die gesamte Prostata inklusive der intraprostatisch verlaufenden Harnröhre und der Bläschendrüsen entfernt, um eine R0-Resektion des Tumors zu erreichen. Durchgeführt wird die RP zumeist Roboter-assistiert mit laparoskopischer Technik oder offen über einen retropubischen Zugang.³⁵ Obwohl die RP mit starken, langanhaltenden Nebenwirkungen, wie erektiler Dysfunktion oder Harninkontinenz, einhergeht, ist die RP die in Deutschland am häufigsten durchgeführte Therapieoption bei niedrig und intermediäre Risiko Prostatakrebs.^{36,37}

Externe Strahlentherapie und Brachytherapie

Die perkutane Strahlentherapie zählt ebenfalls zu den Standardbehandlungen des lokal begrenzten Prostatakarzinoms und wird üblicherweise mit einer Standardfraktionierung von 74 bis 80 Gray in IMRT und IGRT-Technik durchgeführt. In den letzten Jahren ging die Nutzung von EBRT als Behandlungsmethode für Prostatakarzinome dennoch zurück.³⁸ Als Nebenwirkungen sind – ähnlich wie bei der RP – vor allem Harninkontinenz, erektile Dysfunktionen und zusätzlich Mastdarmstörungen bekannt.³⁶ Auch das onkologische Outcome scheint dem der RP äquivalent.³⁹

Bei der Behandlung des Prostatakarzinoms mittels LDR-Brachytherapie werden unter Ultraschallkontrolle über einen transrektalen Zugang Strahlenmarker in der Prostata platziert.

Diese lebenslang verbleibenden lokalen Strahlenquellen zerstören unter Schonung umliegender Organe das Tumorgewebe und sorgen so für vergleichbare onkologische Sicherheit, wie sie die externe Strahlentherapie bietet.³⁵ Tatsächlich ist der Anteil der durchgeführten Brachytherapien sehr gering, da nur wenige Zentren in Deutschland diese Behandlung durchführen.³⁷

Fokale Therapien

Eine Alternative zu den Standardbehandlungen des lokal-begrenzten Prostatakarzinoms sind fokale Therapien. Aufgrund von verbesserter Bildgebungstechniken ist es möglich, ausschließlich das vom Tumor befallene Prostatagewebe zu behandeln. Durch Schonung des gesunden Prostatagewebes wird so die Rate an Nebenwirkungen reduziert. Dadurch gelten sie als mögliche Alternative zu definitiven Therapien, um Überbehandlung bei Prostatakarzinomen mit niedrigem und intermediärem Risiko zu reduzieren. Es besteht die Hoffnung, dass fokale Therapien bei einer geringen Rate an Nebenwirkungen eine ähnlich hohe onkologische Sicherheit wie definitive Behandlungen bieten und so die Vorteile von AS und definitiven Therapien kombiniert werden können.⁴⁰

In Deutschland werden jährlich circa 1.400 sogenannte „fokale“ Therapien durchgeführt. Die älteste und am häufigsten eingesetzte Technik ist High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU).³⁸ Weitere häufig genutzte Techniken sind Kryotherapie und Ablation durch Hyperthermie, Vaskuläre Photodynamische Therapie und die Transurethrale Ultraschallablation der Prostata unter MRT-Überwachung (MR-TULSA).³⁸

MR-TULSA

Bei einer MR-TULSA Behandlung wird das Karzinomgewebe unter simultaner MRT-Überwachung durch hoch-energetische Ultraschallwellen aus einer transurethral applizierte Sonde irreversibel erhitzt und damit zerstört. Diese minimal-invasive Technik führte in ersten Studien einerseits zu einer sehr geringen Rate an Nebenwirkungen (Harninkontinenz ein Jahr nach Behandlung mit MR-TULSA 8%, RP 32%; erektiler Dysfunktion ein Jahr nach Behandlung mit MR-TULSA bei 25%, RP 94%),^{2,36} andererseits zu einer geringen Rate an Rezidiven.² Aus diesem Grund folgte seit Einführung von MR-TULSA in Deutschland ein starker Anstieg der Nutzung dieser neuen Behandlungsmethode.³⁸

2.3. Gesundheitsökonomische Aspekte

2.3.1. Einführung in die Gesundheitsökonomie

Für das Jahr 2040 errechnete die Bertelsmann Stiftung eine Finanzierungslücke in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) von knapp 50 Milliarden Euro. Geschlossen werden könne dieses Defizit entweder durch eine Steigerung der Beitragssätze, durch eine Erhöhung des Bundeszuschusses an die GKV oder durch eine Limitierung ihrer Ausgaben.⁴¹ Alle drei Strategien zur Lösung dieses Einnahmen-Ausgabenungleichgewicht sind jedoch mit einem hohen Konfliktpotential verbunden: Eine dauerhafte Erhöhung des Bundeszuschusses für die GKV steht in Konkurrenz zu anderen Haushaltsposten der Bundes, müsste somit jedes Jahr neuverhandelt werden und birgt weitere Probleme;⁴² alleinige Beitragserhöhungen würden dieses strukturelle Problem allein auf den Rücken der Beitragszahlenden der GKV abwälzen⁴³ und eine Rationierung von Leistungen wird in Deutschland aus ethischen Gründen weitestgehend abgelehnt.⁴⁴

Um Lösungen aus diesem Dilemma zu finden, gilt laut Sozialgesetzbuch V der Grundsatz der Beitragsstabilität.⁴⁵ Dieser besagt, dass erst nach Ausschöpfung von Wirtschaftlichkeitsreserven, die in unserem Gesundheitssystem stecken, Beitragserhöhungen möglich sind, um die notwendige medizinische Versorgung herzustellen. Dafür ist es essentiell, effizientere Ressourcenallokationsentscheidungen zu treffen, also für die bestmögliche Verteilung der knappen finanziellen Mittel zu sorgen.⁴⁶

Ein Weg dorthin ist die vergleichende Messung der Kosten, aber auch des Nutzens medizinischer Maßnahmen, wofür gesundheitsökonomische Evaluationen das gängige Mittel sind. Da die Behandlung des Prostatakarzinoms derzeit für knapp 1% jener steigenden medizinischen Behandlungskosten verantwortlich ist, ist es von entscheidender Bedeutung, die Kosten und den Nutzen der einzelnen Therapiemöglichkeiten genau zu evaluieren.⁷

2.3.2. Gesundheitsökonomische Evaluationen

Zur Beurteilung der Wirtschaftlichkeit unterschiedlicher medizinischer Maßnahmen für eine Indikation werden verschiedene Arten vergleichender gesundheitsökonomische Evaluationen verwendet. Hierbei werden jeweils die monetären Kosten und der Nutzen der Maßnahmen miteinander verglichen.

Kosten und Perspektive

Monetäre Kosten werden je nach gewählter Perspektive einer gesundheitsökonomischen Analyse unterschiedlich berechnet. Dabei werden unter anderem direkte und indirekte Kosten voneinander unterschieden.⁴⁴

Soll die Wirtschaftlichkeit verschiedener Maßnahmen aus Sicht der GKV evaluiert werden, werden ausschließlich die direkten Kosten betrachtet, für welche die GKV aufkommen muss.⁴⁴ Dies sind beispielsweise die Kosten für Interventionen wie die RP, die die GKV den Krankenhäusern über eine Fallpauschale nach DRG-System erstattet. Kosten, die einem Prostatakrebspatienten beispielsweise durch Zuzahlungen für Hilfsmittel oder die dem Arbeitgeber des Patienten aufgrund der Arbeitsunfähigkeit seines Angestellten entstehen, werden folglich nicht betrachtet.

Weitere Kostenbetrachtungen können aus der Perspektive eines/r Patienten/in, aus der eines Leistungserbringers (z.B. einer Praxis oder eines Krankenhauses) oder aus dem Betrachtungswinkel aller Sozialversicherungen vorgenommen werden. Die sogenannte „gesamtgesellschaftliche“ (oder auch volkswirtschaftliche) Perspektive versucht, die für die Gesellschaft entstehenden monetären Kosten so umfassend wie möglich zu betrachten. Daher werden nicht nur direkte Kosten, wie die Behandlungskosten im Krankenhaus bei einer Operation, sondern auch sogenannte indirekte Kosten einkalkuliert. Diese entstehen der Gesellschaft durch Produktivitätsausfall aufgrund von Morbidität oder frühzeitiger Mortalität des Patienten.⁴⁴

Betrachtungszeitraum

Die Wahl eines adäquaten Betrachtungszeitraum ist ebenfalls essenziell, um die Kosten, aber auch den Nutzen verschiedener medizinischer Maßnahmen angemessen und sinnvoll abzubilden. Ist der Untersuchungszeitraum beispielsweise zu kurz gewählt, werden teure, aber effektive Einzelmaßnahmen, wie eine Operation, überproportional teuer abgebildet, während die Krankheitskosten, die bei anderen Maßnahmen (z.B. bei medikamentösen Therapien) erst im Verlauf der Krankheit entstehen, nicht einkalkuliert werden.⁴⁴

Formen der Analyse

Der Nutzen einer medizinischen Maßnahme wird je nach Methode der vergleichenden gesundheitsökonomischen Evaluation unterschiedlich beziffert. Folgende Analyseformen werden unterschieden: Die Kosten-Minimierungsanalyse, die Kosten-Effektivitätsanalyse, die Kosten-Nutzwertanalyse und die Kosten-Nutzen-Analyse.⁴⁷

Wird eine Kosten-Minimierungsanalyse (cost analysis) gewählt, wird davon ausgegangen, dass die zu vergleichenden Maßnahmen für den Patienten/die Patientin mit einem identischen Outcome einhergehen (sogenannte Äquivalenz). Dies sollte wissenschaftlich belegt sein, da allein die anfallenden Kosten für die verschiedenen Behandlungen miteinander verglichen werden.⁴⁷ Wären also in einem hypothetischen Fall zwei Behandlungsalternativen für das Prostatakarzinom in onkologischem Outcome und Nebenwirkungswirkungsprofil komplett identisch, könnte dann eine Kostenminimierungsanalyse zur gesundheitsökonomischen Evaluation herangezogen werden.

Bei einer Kosten-Effektivitäts-Analyse (cost-effectiveness analysis) werden die Kosten einzelner medizinischer Ergebnisgrößen oder klinisch-relevanter Endpunkte miteinander verglichen.⁴⁷ Bei der Beurteilung von Prostatakrebstherapien könnten hier beispielsweise die Kosten, die je Therapieform für eine Reduktion des PSA-Wertes um 1ng/ml entstehen, oder die Kosten, die pro Jahr, das der Patient ohne Rezidiv lebt, anfallen, miteinander verglichen werden.

Die Kosten-Nutzwert-Analyse („cost-utility analysis“) versucht den Nutzen der untersuchten Maßnahmen in einer einzigen Einheit zu bündeln, zumeist werden hierfür „QALYs“ („Quality-adjusted life years“) verwendet.⁴⁷ QALYs werden durch Multiplikation der Maßnahmen-spezifischen Überlebenszeit mit dem Nutzwert der dabei erreichten Lebensqualität berechnet. Die Nutzwerte der dem jeweiligen Gesundheitszustand entsprechenden Lebensqualität werden zumeist durch Befragung der Patienten selbst oder indirekt anhand einer Bewertung durch die Allgemeinbevölkerung errechnet und ergeben je nach Lebensqualität Werte zwischen 0 und 1. Nutzwerte können über Kohorten und Zeiträume aggregiert werden.⁴⁶ Stewart et al. errechnete beispielsweise den Nutzwert 0,25 für die Lebensqualität eines Patienten mit metastasiertem Prostatakrebs.⁴⁸

Ein QALY entspricht einem Jahr, das in vollkommener Gesundheit verbracht wird, 0 QALYs dagegen sind gleichbedeutend mit dem Tod. Alle Werte zwischen 0 und 1 entstehen aufgrund einer Reduktion der Lebensqualität in Folge von Alter, einer Erkrankung, aufgrund einer Verkürzung der Lebenszeit oder bei einer Kombination aus beidem. Da die Einheit „QALY“ Diagnose-übergreifend eingesetzt werden kann und nicht z.B. spezifisch für Prostatakarzinome ist, sind so Vergleiche mit dem Nutzen medizinischer Maßnahmen auch bei anderen Diagnosen möglich.⁴⁴

Bei einer Kosten-Nutzen-Analyse (cost-benefit analysis) wird ein QALY oder ein klinisch-relevanter Endpunkt in einen Geldwert umgerechnet - der Nutzen einer medizinischen Maßnahme wird also monetär berechnet. Diese ethisch umstrittene Methode erlaubt den Vergleich von Maßnahmen aus unterschiedlichen Sektoren. Es könnte also der Nutzen einer Prostatakrebstherapie mit dem Nutzen einer Bildungsmaßnahme verglichen werden.^{44,49}

2.3.3. Ergebnisinterpretation

Ergebnisse gesundheitsökonomischer Evaluationen werden zumeist in Kosten-Effektivitäts-Diagrammen abgebildet (Abbildung 1). Die x-Achse, auf welcher bei einer Kosten-Nutzwert-Analyse der inkrementelle Nutzen in QALYs angegeben wird, und die y-Achse, auf der die inkrementellen Kosten abgebildet sind, teilen das Diagramm in 4 Quadranten.

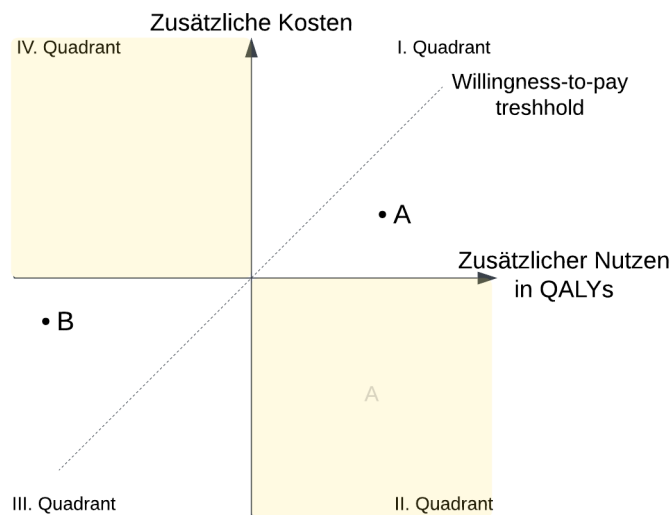


Abbildung 1 Kosten-Nutzen Ebene (nach Stock et al.⁴⁴ und Briggs et al.⁵⁰)

Bei zwei alternativen Behandlungsmöglichkeiten (siehe Abbildung 1) wird meist die Standardbehandlung als Nullpunkt festgelegt. Eindeutig „dominiert“ eine der zwei alternativen Maßnahmen ausschließlich im II. und IV. Quadranten (siehe Abbildung 1, gelbe Fläche). Entweder die Standardmethode ist günstiger und effektiver und „dominiert“ folglich die Alternativmethode (II. Quadrant) oder andersherum (IV. Quadrant). Ob ein Ergebnis im I. oder III. Quadranten kosten-effektiv ist, hängt von der Höhe des maximal akzeptierten Kosten-Effektivitätsverhältnisses („willingness-to-pay threshold“; WTP) ab. Liegt das inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis („incremental cost-effectiveness-ratio“, ICER), das aus dem Quotient der relativen Kosten und des relativen Nutzens berechnet wird ($ICER = \Delta \text{Kosten} / \Delta \text{QALY}$), unterhalb dieser Schwelle, ist die Alternativmethode im Vergleich

zur Standardmethode kosteneffektiv (Abbildung 1, Punkt A), liegt sie über der Schwelle, ist sie es nicht (Abbildung 1, Punkt B).^{44,50}

Wenn, wie in unserer Analyse, mehrere alternative Behandlungsformen miteinander verglichen werden, werden jeweils die absoluten Kosten und die absolute Zahl an QALYs der medizinischen Maßnahmen im Kosten-Effektivitätsdiagramm abgebildet. Eine medizinische Maßnahme, die gleichzeitig teurer und weniger effektiv als eine mögliche Alternative ist, gilt als „stark dominierte“ („strongly dominated“) Strategie. Gemäß der ökonomischen Theorie der „Opportunitätskosten“ wird nun bei allen verbleibenden Strategien jeweils der ICER im Vergleich mit der nächst-weniger effektiven Alternative berechnet. Wenn eine medizinische Maßnahme nun einen höheren ICER aufweist, als eine effektivere, aber auch teurere Alternative, gilt sie dennoch als dominiert („extendely dominated“).⁵¹

Der gültige ICER der nicht dominierten Maßnahme wird nun im Vergleich mit der Maßnahme, die am wenigsten QALYs erzeugt, berechnet. Nun kann der errechnete ICER mit dem akzeptierten Kosten-Effektivitätsverhältnisses verglichen werden und anhand dessen bewertet werden, ob eine Maßnahme tatsächlich kosten-effektiv ist.⁵¹

2.4. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Obwohl die Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms von großer gesundheitsökonomischer Relevanz ist, ist gerade im deutschen Kontext die zugehörige Evidenz gering. 2014 veröffentlichten Koerber et al.⁵² die bisher einzige Kosten-Nutzwert Analyse aus deutscher Perspektive, in der die offene Radikale Prostatektomie mit Aktiver Überwachung bei frühem lokalisiertem Prostatakarzinom verglichen wurde. Ziel dieser Arbeit ist es nun, die verschiedene Therapiekonzepte bei Patienten mit lokal begrenztem, Niedrig- und Intermediär-Risiko-Prostatakarzinom möglichst umfassend zu evaluieren. Um einen Großteil der tatsächlich durchgeführten Therapien in unserer Analyse zu erfassen, wurden die RP und die EBRT als definitive Behandlungsformen ausgewählt.³⁸ Aktive Überwachung – als abwartendes Konzept - dient als dritte, nicht definitive Behandlungsalternative. Mit MR-TULSA als neues, fokales Konzept wurde der hohen Innovationsneigung in der Behandlung des Prostatakarzinoms Raum gegeben. Um den Entscheidungsträgern bei Allokationsentscheidungen eine evidenzbasierte Datengrundlage zu bieten, wurde die Kosten-Nutzwert Analyse aus Perspektive der GKV im deutschen Kontext durchgeführt.

Konkret ist die Zielsetzung dieser Arbeit, folgende Fragestellungen zu beantworten:

Hauptfragestellung:

- Welchen zusätzlichen Nutzen sowie welche zusätzlichen Kosten generiert MR-TULSA gegenüber den herkömmlichen Verfahren, Radikaler Prostatektomie und Strahlentherapie, sowie Aktiver Überwachung im deutschen Kontext?

Nebenfragestellungen:

- Wie verändert sich die Kosten-Effektivität der gewählten Behandlungsstrategien über unterschiedlich lange Betrachtungszeiträume?
- Wie unterscheidet sich die Kosten-Effektivität der gewählten Behandlungsstrategien im deutschen Kontext im internationalen Vergleich?

3. Publikation

BMJ Open Cost-utility analysis of MR imaging-guided transurethral ultrasound ablation for the treatment of low- to intermediate-risk localised prostate cancer

Paul Muhler,¹ Dennis Akuamo-Boateng,^{2,3} Johannes Rosenbrock,³ Stephanie Stock,¹ Dirk Müller ,¹ Axel Heidenreich,³ Julia Simões Corrêa Galendi ^{1,4}

To cite: Muhler P, Akuamo-Boateng D, Rosenbrock J, *et al.* Cost-utility analysis of MR imaging-guided transurethral ultrasound ablation for the treatment of low- to intermediate-risk localised prostate cancer. *BMJ Open* 2025;**15**:e088495. doi:10.1136/bmjopen-2024-088495

► Prepublication history and additional supplemental material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-088495>).

AH and JSCG contributed equally.

Received 08 May 2024

Accepted 18 November 2024



© Author(s) (or their employer(s)) 2025. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ Group.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Dr Julia Simões Corrêa Galendi; j.galendi@unesp.br

ABSTRACT

Background Magnetic resonance-guided transurethral ultrasound ablation (MR-TULSA) is a new focal therapy for treating localised prostate cancer that is associated with fewer adverse effects (AEs) compared with established treatments. To support large-scale clinical implementation, information about cost-effectiveness is required.

Objective To evaluate the cost-utility of MR-TULSA compared with robot-assisted radical prostatectomy (RARP), external beam radiation therapy (EBRT) and active surveillance (AS) for patients with low- to intermediate-risk localised prostate cancer.

Design, setting and participants A Markov model was developed targeting 60-year-old men diagnosed with low- to intermediate-risk localised prostate cancer over a time horizon of 40 years from the German Statutory Health Insurance (SHI) perspective. To assess the robustness of the results, deterministic and probabilistic sensitivity analyses were performed.

Intervention Four different treatment strategies were compared: minimally invasive MR-TULSA, two definitive approaches (RARP and EBRT) and one observational strategy (AS).

Outcome measurements and statistical analysis Outcomes were measured in overall costs, quality-adjusted life years (QALYs) and the incremental cost-effectiveness ratio (ICER).

Results AS generated the highest number of QALYs (12.67), followed by MR-TULSA (12.35), EBRT (12.35) and RARP (12.20). RARP generated the lowest costs (€ 46 997) over one patient's lifetime, while MR-TULSA was a slightly more expensive alternative (€48 826). The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of AS compared with RARP was €11 600 per QALY and of MR-TULSA compared with RARP was €12 193 per QALY, while EBRT was dominated. At a willingness-to-pay of €20 000 per QALY, the probability of being cost-effective is 44% for AS, 25% for RARP, 25% for MR-TULSA and 6% for EBRT.

Conclusions All treatment options for 60-year-old men diagnosed with low- to intermediate-risk localised prostate cancer are affected by considerable uncertainty. Accepting high follow-up costs by applying a higher willingness-to-pay, AS is the most favourable treatment option.

STRENGTHS AND LIMITATIONS OF THIS STUDY

- ⇒ This is the first modelling study targeting focal therapy, which is based on a lifelong time horizon.
- ⇒ For comparators data on transition probabilities and adverse events were obtained from a large prospective multi-centre randomised controlled trial with 15 years of follow-up.
- ⇒ Data on utility were based on a large cohort study with long-term survivors of prostate cancer.
- ⇒ Due to a lack of high-quality clinical data on magnetic resonance-guided transurethral ultrasound ablation, transition probabilities were based on a prospective single-arm study and a prospective cohort study assessing magnetic resonance high-intensity focused ultrasound.

BACKGROUND

According to the Federal Statistical Office in Germany, prostate cancer was responsible for 15.4% of all deaths in men in 2020.¹ In addition, the economic burden of prostate cancer is significant due to direct medical costs, which were estimated to be (inflation-adjusted) €326 million in Germany in 2023.²

Among all prostate cancer patients, those with low- and favourable intermediate-risk (of) prostate cancer low or favourable intermediate risk of prostate cancer who have a low risk of tumour spreading are the largest group.³ For these patients, there are three main treatment strategies: active surveillance (AS), radical prostatectomy (RARP) or external beam radiation therapy (EBRT). Both definitive treatment options (RARP and EBRT) are associated with a significant risk of long-term adverse effects (AEs), mainly erectile dysfunction (ED), urinary incontinence (UI) and bowel problems (BP). However, compared with AS, both RARP and EBRT result in more favourable oncologic

outcomes (ie, overall survival, disease progression and metastases).⁴

In recent years, focal approaches (eg, high-intensity focused ultrasound (HIFU), cryotherapy, vascular-targeted photodynamic therapy and magnetic resonance imaging-guided transurethral ultrasound ablation (MR-TULSA)) have been developed to achieve oncologic outcomes similar to those of the definitive treatments and, simultaneously, to reduce the risk of AEs. MR-HIFU is still the most performed among the focal approaches, but the share of German patients treated with MR-HIFU decreased from 90% in 2017 to 75% in 2019. In contrast, since 2018, there has been a steep increase in the application of MR-TULSA procedures in Germany.⁵ MR-TULSA is a minimally invasive technique, performed with a transurethral robot-guided ultrasound device that thermally ablates the prostate cancer tissue, under real-time MR-imaging monitoring. According to recent clinical studies, MR-TULSA leads to fewer AEs than RARP and EBRT but has similar oncologic outcomes.^{5 6}

In a recently published cost-effectiveness modelling study with a 10year time horizon from the perspective of the British National Health Service, focal therapy (based on cryosurgery and HIFU) dominated EBRT and RARP for patients with non-metastatic prostate cancer.⁷ To evaluate the clinical and economic long-term consequences of applying MR-TULSA in low- and favourable intermediate-risk (of) prostate cancer in Germany, we compared MR-TULSA with three conventional treatment strategies (ie, AS, EBRT and RARP) from the perspective of the German Statutory Health Insurance (SHI).

METHODS

To reflect the lifetime effects and costs of the treatment strategies, we developed a Markov model using TreeAge Pro Healthcare 2024 (figure 1). Markov models are a frequently employed methodology for the assessment of interventions with long-term costs and effects, which are challenging to ascertain through the analysis of follow-up data derived from clinical trials. Men with (i) newly diagnosed low- to favourable intermediate-risk prostate cancer according to the D'Amico risk classification and

(ii) life expectancy of more than 10 years entered the model at the age of 60. Low risk was defined as cT1–cT2a, Grade Group 1, prostate-specific antigen (PSA) <10 ng/mL and favourable-intermediate risk as one intermediate risk factor (cT2b–c or PSA 10–20 ng/mL) assigned to Grade Group 1 or 2 (<50% biopsy cores positive). When entering the model, patients were assumed to have no functional limitations in terms of ED, UI or BP.

The model had a time horizon of 40 years, and 3 month cycles were used to reflect the schedule of follow-up visits in Germany (online supplemental tables S1 and S2). The analysis was conducted from the perspective of the German SHI and is reported according to the CHEERS checklist.⁸

Strategies for the comparison

In line with international recommendations,⁹ in Germany the costs of screening have to be borne by the patient. To draw a realistic depiction of clinical practice in Germany, for patients with clinically detected prostate cancer, we chose four different treatment strategies as comparators for the model: (i) MR-TULSA, (ii) RARP, (iii) EBRT and (iv) AS. According to the 2024 German guideline on prostate cancer, patients newly diagnosed with favourable localised prostate cancer should be offered clear information on the benign course of the disease, with AS as the recommended strategy. However, patients can still opt against AS and decide on an interventional curative treatment option.¹⁰ In this model, we included RARP and EBRT as comparators because they represent more than 90% of procedures performed in Germany.⁵ In contrast to options (ii)–(iv), MR-TULSA was included to meet the latest technical developments and to add an innovative focal approach with increasing therapy applications to our model.

- MR-TULSA, including follow-up with magnetic resonance (MR)-fusion biopsies. In case of clinical progression, patients could either be treated with a second MR-TULSA or with a salvage RARP.
- RARP was assumed to be performed with the robot-assisted approach because the use of the conventional open technique is declining.¹¹ For salvage treatment after RARP, patients were assumed to receive EBRT

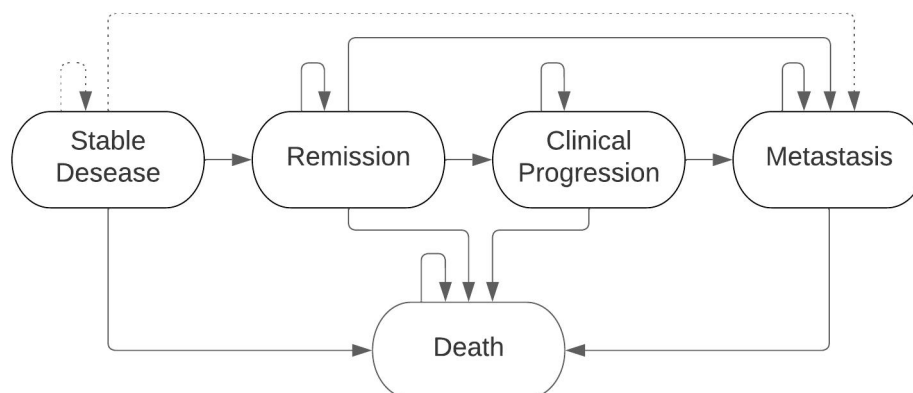


Figure 1 Markov model structure.

and 6 months of androgen deprivation therapy (ADT) with the gonadotropin-releasing hormone analogue leuporelin.

- ▶ EBRT was assumed to be performed with intensity-modulated and image-guided techniques with 74–80 Gy.¹⁰ Salvage treatment options are a salvage RARP or ADT with leuporelin for 2 years.
- ▶ AS, defined as monitoring the PSA value and performing digital rectal examinations (DRE), multi-parametric MRIs (mpMRIs) and biopsies following a pre-set protocol.¹⁰ In case the cancer progresses, or the patient opts out of the AS strategy, he received RARP or EBRT following the same treatment protocols described in (ii) and (iii).^{10 12}

If a patient develops a second, non-metastatic elevation of the PSA-value during any of the salvage treatment options described above, he receives a permanent ADT with leuporelin.

Model overview

In accordance with previously published cost-effectiveness analyses,^{13 14} our Markov model comprises five health states (figure 1). All patients started in the state of ‘stable disease’. Patients who received a definitive treatment moved to the state ‘remission’. If a disease progression was biochemically identified, patients could move from ‘remission’ to ‘clinical progression’. ‘Clinical progression’ after RARP was defined as two consecutive PSA-value measurements exceeding 0.2 ng/mL.¹⁵ ‘Clinical progression’ after EBRT or MR-TULSA was defined as exceeding 2 ng/mL following the Phoenix definition¹⁶ or any other progression of the diseases (eg, local recurrence) not categorised as a metastasis. In the case of ‘clinical progression’, patients received the salvage therapy depending on their first treatment (without the option of returning to the ‘stable disease’ state). From each of the described health states, patients could move to the states ‘metastasis’ or ‘death’. The health state ‘metastasis’ was defined as metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). In the case of metastasis, patients were considered to be hormone sensitive because the treatment strategies (i–iv) do not comprise definitive hormonal treatment, and thus, patients cannot achieve hormone resistance. AEs of the different treatments were depicted within the inherent health state.

Model input parameters

Sources of data

Data used for the calculation of transition probabilities and utility values were obtained from literature reviews. To identify appropriate input parameters, systematic literature searches in MEDLINE were conducted. Studies were selected based on methodological quality and applicability to the study context. All relevant literature was either obtained through open-access publications or institutional access. The search strategies are given in online supplemental table S3.

Probabilities

Probabilities of AEs after MR-TULSA were obtained from a single-arm, prospective cohort ($n=115$ patients) with 1 year follow-up (online supplemental table S4). Because in that study there were no incident AEs between 1 and 3 years, in our model AEs were assumed to be stable in the long term.^{6 17} Because follow-up in most studies on MR-TULSA was up to 1 year and/or was based on small sample sizes ($n<30$),^{6 17} we assumed that the probability of clinical progression or metastasis after MR-TULSA would be similar to that evaluated in a prospective cohort of intermediate-risk prostate cancer patients for MR-HIFU.¹⁸

Transition probabilities and probabilities of AEs (online supplemental table S4) for the three comparators RARP, EBRT and AS were obtained from the ProtecT trial, a prospective multi-centre randomised controlled trial with 1643 participants over 15 years.^{4 19} Data from the ProtecT trial were preferred because data on the PREFERE trial were limited due to poor participation of patients.¹²

All-cause mortality was age-adjusted, taken from the German federal statistical office.²⁰ Patients with metastases were assigned to have higher cancer-specific mortality.²¹

Utility values

Utilities were taken from a standard gamble study with 1884 prostate cancer survivors from the USA, the CaPSURE study,²² which addressed various disease states of prostate cancer (table 1). A temporary decrease in utilities was assigned due to definitive treatments,²³ while a permanent reduction was assumed due to the occurrence of AEs (ie, UI, ED and BP), according to the proportion of specific AEs per treatment strategy (online supplemental table S4).^{19 24} To combine utility values, the multiplicative method was used.

Input parameters are shown in table 1.

Costs

Cost data applied in the model were calculated based on clinical guidelines and consultation with experts to reflect the resource consumption in Germany.¹⁰ The direct medical costs included the costs of performing different treatment strategies including specific follow-up protocols. A detailed cost breakdown included in the analysis is provided in online supplemental tables S5–S10. Costs related to the treatment of AEs were included depending on their coverage by the SHI (eg, the costs of treatment for UI are covered, while those for ED are not) (table 2).

Costs for treatment, surveillance and follow-up were valued according to publicly available sources for the reimbursement of patients insured in the German SHI (eg, the German diagnosis-related groups (DRG)-catalogue). For the calculations, all costs were adjusted to €2024. The generalisability of our results for the German context was assured by averting regional differences in pricing (eg, the lump sums for reimbursements of inpatient treatment were calculated with the base case value proposed by the DRG research group).²⁵

Table 1 Input parameters

Parameter	Mean	SD	Source
Utility values			
Stable disease	0.907	0.121	22
Remission	0.869	0.151	22
Biochemical recurrence	0.865	0.156	22
ADT without metastasis	0.833	0.187	22
Metastasis	0.826	0.190	22
Prostatectomy	0.670	0.290	23
Radiation	0.730	0.300	23
MR-TULSA	0.775	0.233	23/self-calculated
Potent	0.901	0.132	22
Impotent	0.870	0.159	22
Continence (no pad/day)	0.922	0.116	22
Incontinence ≥ 11 pad/day)	0.886	0.141	22
Bowel function (no problem)	0.923	0.114	22
Bowel function (problem)	0.822	0.195	22
Health state transition probabilities			
AS			
Stable disease—primary treatment	2.12%	0.62%	4
Stable disease—metastasis	0.71%	0.36%	4
RARP (primary)			
Remission—biochemical Recurrence	0.8%	0.38%	4
Remission—metastasis	0.35%	0.25%	4
EBRT			
Remission—biochemical Recurrence	0.84%	0.39%	4
Remission—metastasis	0.37%	0.26%	4
MR-TULSA (primary and salvage)			
Remission—biochemical Recurrence	2.52%	0.882%	18
Remission—metastasis	0.20%	0.251%	18
Salvage EBRT with 6 months of ADT			
BCR—metastasis	2.64%	0.057%	36
Salvage ADT			
BCR—metastasis	8.97%	3.278%	37
Salvage RARP			
BCR—metastasis	2.58%	0.789%	38
Any treatment			
Metastasis—death	6.45%	1.592%	21
Any state—death (60–65 years)	1.16%	0.34%	20
Any state—death (65–70 years)	1.83%	0.42%	20

Continued

Table 1 Continued

Parameter	Mean	SD	Source
Any state—death (70–75 years)	2.64%	0.51%	20
Any state—death (75–80 years)	4.2%	0.63%	20
Any state—death (80–85 years)	6.93%	0.8%	20
Any state—death (85–90 years)	12.66%	1.05%	20
Any state—death (90–95 years)	21.57%	1.3%	20
Any state—death (95–100 years)	30.84%	1.46%	20

ADT, androgen deprivation therapy; AS, active surveillance; BCR, biochemical recurrence; EBRT, external beam radiation therapy; MR-TULSA, magnetic resonance imaging-guided transurethral ablation; RARP, radical prostatectomy.

Base case analysis

To capture the differences between strategies, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) between the four examined treatment strategies was calculated as costs per quality-adjusted life year (QALYs). Because low- to favourable intermediate-risk prostate cancer usually has a benign course, with a 15-year cancer-specific survival rate, the main differences between the different strategies derive from adverse events affecting the quality of life of patients. Therefore, calculating the ICER as cost per QALY was deemed more meaningful than cost per life year gained. An annual discount rate of 3% for costs and utility values was applied in line with German methodological guidelines.²⁶

Sensitivity analyses and model validation

To assess parameter uncertainty, we carried out deterministic sensitivity analyses (DSAs) of all variables (ie, varying input parameters within the 95% CI and assessing the impact on the ICER). For inpatient costs, German-DRG lump sums were varied according to the minimum and maximum length of stay. The costs of MR-TULSA and RARP varied within the same adapted range.¹³

In probabilistic sensitivity analysis, all input parameters were varied simultaneously according to predefined distributions: utility values and transition probabilities were assumed to be beta-distributed and costs to be gamma-distributed. Results from the probabilistic sensitivity analysis were plotted in a cost-effectiveness acceptability curve, showing the probability of each strategy being cost-effective at different thresholds of willingness-to-pay (WTP).

In a structural sensitivity analysis, we assessed the impact of applying shorter time horizons for the model (ie, 5, 10 and 20 years).

Table 2 Cost calculation

Treatment strategy	Costs (in €) per year					
	1	2	3	4	5	6 +
Primary treatment						
MR-TULSA	11 378	1470	279	279	139	139
AS	1676	1676	707	707	279	421
RARP	11 066	557	279	279	139	139
EBRT	8028	557	279	279	139	139
Clinical progression						
Salvage ADT with leuprorelin for 2 years	1859	1859	139	139	139	139
Permanent salvage ADT with leuprorelin	1859	1859	1859	1859	1859	1859
Salvage radiation + 6 months of leuprorelin	6055	557	279	279	139	139
Salvage RARP		557	279	279	139	139
Salvage MR-TULSA	10 774	1470	279	279	139	139
Metastasis						
Enzalutamid + leuprorelin	39 609	39 609	39 609	39 609	39 609	39 609

ADT, androgen deprivation therapy; AS, active surveillance; BCR, biochemical recurrence; EBRT, external beam radiation therapy; MR-TULSA, magnetic resonance imaging-guided transurethral ablation; RARP, robot-assisted radical prostatectomy.

Validation efforts are reported according to the AdViSHE tool and reported in online supplemental table S11.²⁷

Patient and public involvement

Patients or the public were not involved in the design, conduct or reporting of our research.

RESULTS

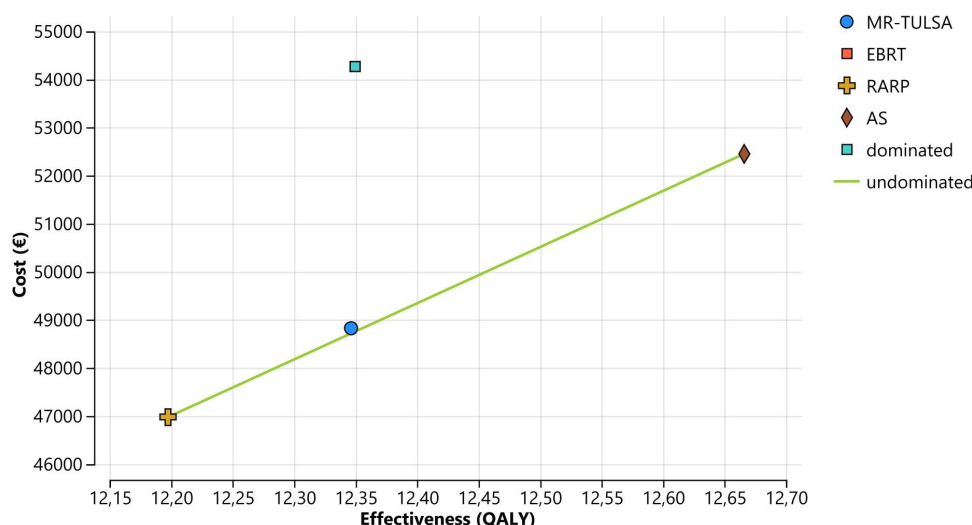
Base case

AS generated the highest number of QALYs (12.67), followed by EBRT (12.35), MR-TULSA (12.35) and RARP (12.20). In contrast, RARP was the strategy with the lowest lifetime costs (€46 997). MR-TULSA (€48 826), AS (€52 449) and EBRT (€54 263) were more

expensive strategies. EBRT was an absolutely dominant treatment option (more expensive and less QALYs than AS). Compared with RARP, the additional costs of AS were €5452, resulting in an ICER of €11 600 per QALY (MR-TULSA vs RARP: €12 193 per QALY). Results from the base case are shown in figure 2 and online supplemental table S12.

Sensitivity analyses

Results from DSA are shown in online supplemental figure S1. The parameters most affecting the model were the probability of metastasis after any treatment alternative and the direct costs of RARP, EBRT and MR-TULSA. For all comparisons, a lower/higher probability of metastasis after stable disease/remission resulted in the largest

**Figure 2** Base case results.

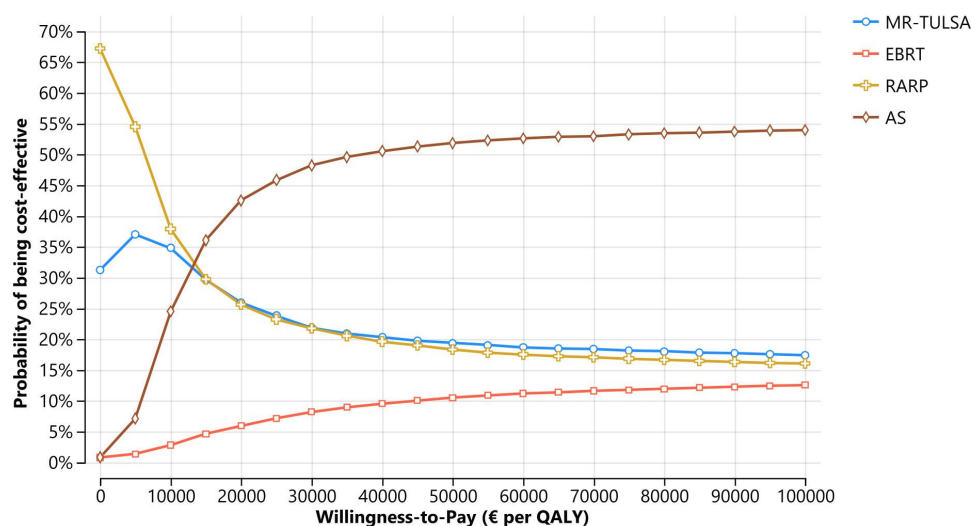


Figure 3 Cost-effectiveness acceptability curve.

range of the cost-effectiveness ratio to (MR-TULSA vs RARP: cost-saving to €280 000; RARP vs AS: cost saving to €24 000 and EBRT vs RARP: €9000 to €53 000).

The probabilistic sensitivity analysis showed that at a WTP of zero RARP would be the preferred option (because of the lowest costs). Assuming a WTP of €10 000 or more a decision maker would favour AS (figure 3 and online supplemental figure S2). Assumed WTPs above 80 000 €/QALY, for MR-TULSA the probability of cost-effectiveness was between 20% and 30%.

Structural sensitivity analyses showed that for a time horizon of 5 or 10 years, AS dominates all other strategies (ie, less costly and more QALYs). For a time horizon of 20 years, RARP becomes the cheapest strategy, followed by MR-TULSA and AS. Thus, for a time horizon of 20 years, the ICER for AS is € 3131 per QALY and the ICER for MR-TULSA is € 1733 per QALY (online supplemental table S12).

Validation

Cross validity was assessed by comparing two models from the perspectives of the French National Health Insurance and the British National Health Service (NHS).^{7 13 14 28}

The comparison revealed that these differed with regard to the chosen time horizons, the model structure, input data used for the model (eg, utilities and transition probabilities) and the strategies compared (focal therapy vs AS, focal therapy vs RARP or EBRT). Detailed results of the validation can be found in online supplemental table S11. All assumptions made in the model are detailed in online supplemental table S13.

DISCUSSION

This is the first cost-utility analysis of MR-TULSA for the treatment of low- and favourable intermediate-risk localised prostate cancer. Our results show that over a lifetime horizon, RARP is the cheapest treatment alternative, whereas AS and MR-TULSA are cost-effective

alternatives with an ICER of €116,600 per QALY and €12 193 per QALY, respectively. Compared with the definitive treatment options RARP and EBRT, MR-TULSA would meet the economic criteria for positive reimbursement decisions in German hospitals.^{29 30} However, for patients accepting or even preferring a non-definitive treatment option, AS would yield the highest benefit at acceptable costs.

The most influential parameters for the cost-effectiveness of the MR-TULSA strategy were the costs of the procedure and the post-treatment probability of metastasis or clinical progression. In the probabilistic sensitivity analysis, the probability of MR-TULSA being cost-effective only ranges between 16% and 37% depending on the willingness-to-pay threshold. Moreover, the structural analysis showed that MR-TULSA is not cost-effective for shorter time horizons (5–10 years) due to high initial treatment costs. In the model, the costs of MR-TULSA are offset by the long-term benefits at longer time horizons. However, these benefits are yet to be demonstrated with prospective long-term follow-up.

If future studies can confirm the short-term benefits for long-term oncologic outcomes, MR-TULSA is likely to be a cost-effective focal treatment option for low- to intermediate-risk localised prostate cancer. To date, evidence on MR-TULSA is promising for functional outcomes but still immature for long-term safety and efficacy.³¹ A multicentre, prospective two-arm RCT, the ‘CAPTAIN’ trial (Clinical Trials registration number: NCT05027477), is ongoing to assess the effectiveness of MR-TULSA (including the proportion of patients free from treatment failure and overall survival) compared with RARP over a period of 10 years.³² Once this trial is finished by 2031, an update of our model will be opportune. Additionally, improved clinical outcomes from MR-TULSA are expected to result from learning curve effects and a more targeted patient selection (eg, prostate calcifications, elderly persons and anticoagulation).^{5 6}

Our results are opposite to those of a cost-effectiveness modelling published in 2023.⁷ According to Reddy *et al*, focal therapy dominated EBRT and RARP for patients with non-metastatic prostate cancer, while AS was not considered as a treatment option. The study differed from ours in the chosen time horizon (10 years vs lifelong in our analysis) and the focal treatment modalities (cryotherapy and HIFU vs MR-TULSA). In addition, in contrast to our study, transition probabilities were derived from a series of prostate cancer registries that reported clinical outcomes for patients undergoing RARP, EBRT and focal therapy, whereas adverse events were not considered.⁷ The superiority of focal therapy was mainly driven by the low costs of cryotherapy and HIFU in the UK, which were among the most influential parameters on the cost-effectiveness ratio.⁷ In addition, while Reddy *et al* estimated the primary cost for focal therapy to be half of that of RARP, the current reimbursement for MR-TULSA (including follow-up costs) by the German SHI is significantly higher. To date, the lump sum reimbursed for MR-TULSA is based on local arrangements between healthcare providers and the SHI; that is, once MR-TULSA is included in the general German-DRG catalogue, the lump sum will be renegotiated. Furthermore, follow-up plans for MR-TULSA include cost-intensive mpMRIs and MR-fusion biopsies and, from year 2 onwards, patients require more frequent follow-up visits to urologists than what is required for RARP and EBRT (online supplemental table S1). If the long-term oncologic safety of MR-TULSA is confirmed, the follow-up scheme for patients treated with MR-TULSA could become less resource-demanding, similar to the follow-up schemes after EBRT and RARP.

This is the first cost-effectiveness analysis for MR-TULSA for low- to intermediate-risk prostate cancer patients. Reddy *et al* compared focal therapy (including cryotherapy and HIFU) to intermediate- and high-risk prostate cancer patients, for whom active surveillance is an unsuitable option.⁷ In a literature-based modelling study from the French National Health Insurance perspective, AS dominated focal therapy for a 30-year time horizon. Indeed, the probability that focal therapy is cost-effective was 45.5% at a WTP of €30 000/QALY, indicating a high level of uncertainty (as in our study). Similarly to our study, the vast majority of the uncertainty resulted from—among others—transition probabilities related to focal therapy cancer.²⁸ However, for the comparison between a definitive treatment option and AS, the patient's preference may be more directive for the treatment decision than cost-effectiveness. The patients' choice between a definitive treatment and AS depends on the individual risk preference between maintaining the short-term quality of life (ie, due to avoidance of treatment-related AEs) and improving long-term quality of life (ie, due to decreased risk of cancer progression).³³ MR-TULSA could fill the gap, compromising good cancer control and high quality of life and therefore should be offered as a third treatment alternative to patients besides invasive and observational approaches.

Strengths and limitations

The main strength of our model is that—in contrast to previous analyses—we could rely on 15-year follow-up data on oncologic outcomes from the ProtecT trial.⁴ To respond to the degree of uncertainty of long-term outcomes (eg, mortality) from different treatment strategies for low-risk prostate cancer, a series of structural sensitivity analyses were conducted, exploring shorter time horizons for the model (10, 15 and 20 years). These analyses were informed directly by the data from the ProtecT trial.⁴

In addition, we could apply utility data from the CaPSURE study, a large cohort of long-term survivors from 2019.²² Because cancer therapies have developed over the last two decades, the availability of these updated clinical evidence and utility values reflects the clinical course of prostate cancer patients appropriately.

Some limitations have to be acknowledged. First, due to a lack of long-term data on MR-TULSA, the long-term data of a 5-year follow-up of patients treated with MR-HIFU were used as a proxy. This choice was justified by the similarity in mechanisms of action between these methods, which are expected to lead to similar oncological outcomes.^{18 31} In addition, this assumption was validated by clinical experts (ie, face validity) and cross-validation (ie, comparison to previous models). Previous models have already assumed the interchangeability of different focal therapies (cryotherapy and MR-HIFU) with regard to the expected related oncologic outcomes.⁷ Therefore, we consider our model a proper and sufficient analysis that can serve as a solid basis for deciding to adopt the MR-TULSA in the German SHI system or postponing its adoption until long-term evidence is available.

Second, the high overall costs of the EBRT strategy were mainly driven by the costs of ADT, while re-irritation (ie, brachytherapy, stereotactic radiotherapy or EBRT) was not considered an alternative salvage treatment option for patients with loco-regional failure. In addition, innovative technical features in EBRT such as intensity-modulated radiotherapy were not considered in the ProtecT trial (and thus also excluded from the model).⁴

A further concern could be that our model included only 60-year-old men based on PSA testing, which makes the eligibility of these findings for Germany questionable. According to the German guideline on prostate cancer, PSA testing should only be performed (i) after clarification that the risk of overdiagnosis is not offset by the oncologic outcomes and (ii) if the patient strongly desires to undergo screening (in that case the cost of the test should be borne by the patient).¹⁰ However, PSA screening is still often performed in Germany,³⁴ and the present cost-utility analysis did not address a PSA-based screen-and-treat strategy for prostate cancer; rather it compares treatment strategies for patients who were already diagnosed as low- and favourable intermediate-risk prostate cancer. In addition, in contrast to the German guideline, the European Association of Urology recommends PSA as the primary screening test.³⁵ This recommendation is followed in several European

countries with public health insurance (eg, Sweden). Until this divergence in clinical guidance can be solved, it remains relevant to provide preliminary evidence of the cost-effectiveness of different treatment options for patients with low-risk prostate cancer.

CONCLUSION

AS is the most cost-effective treatment modality for patients with low- to favourable intermediate-risk prostate cancer. Considering the current evidence base, MR-TULSA can be cost-effective from the perspective of the German SHI.

Author affiliations

¹Institute of Health Economics and Clinical Epidemiology, Faculty of Medicine and University Hospital of Cologne, Cologne, Germany

²Department of Radiation Oncology, OWL Medical Campus Hospital Site Herford, Herford, Germany

³Department of Radiation Oncology, Faculty of Medicine and University Hospital of Cologne, Cologne, Germany

⁴Department of Internal Medicine, Sao Paulo State University (UNESP), Medical School, Campus Botucatu, Botucatu, Brazil

Contributors Conception and design: AH and DM. Acquisition of data: PM, JSCG, JR and DA-B. Analysis and interpretation of data: PM, JSCG and DM. Drafting or revising the manuscript: PM, JSCG and DM. Editing and reviewing the manuscript: PM, DA-B, JR, SS, DM, AH and JSCG. Supervision: SS and AH. JSCG is responsible for the overall content as guarantor.

Funding The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Competing interests Stock Stephanie is a member of the Editorial Board of BMJ Open. The other authors have no competing interests to declare.

Patient and public involvement Patients and/or the public were not involved in the design, or conduct, or reporting, or dissemination plans of this research.

Patient consent for publication Not applicable.

Ethics approval Not applicable.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data availability statement Data are available upon reasonable request.

Supplemental material This content has been supplied by the author(s). It has not been vetted by BMJ Publishing Group Limited (BMJ) and may not have been peer-reviewed. Any opinions or recommendations discussed are solely those of the author(s) and are not endorsed by BMJ. BMJ disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on the content. Where the content includes any translated material, BMJ does not warrant the accuracy and reliability of the translations (including but not limited to local regulations, clinical guidelines, terminology, drug names and drug dosages), and is not responsible for any error and/or omissions arising from translation and adaptation or otherwise.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

ORCID iDs

Dirk Müller <http://orcid.org/0000-0002-5576-0192>

Julia Simões Corrêa Galendi <http://orcid.org/0000-0002-4832-7294>

REFERENCES

- 1 Statistisches Bundesamt (Destatis). Häufigste männliche Todesursachen 2021: gesundheit, 2023. Available: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html [Accessed 05 Jul 2023].

- 2 Fourcade RO, Benedict A, Black LK, et al. Treatment costs of prostate cancer in the first year after diagnosis: a short-term cost of illness study for France, Germany, Italy, Spain and the UK. *BJU Int* 2010;105:49–56.
- 3 Hernandez DJ, Nielsen ME, Han M, et al. Contemporary evaluation of the D'Amico risk classification of prostate cancer. *Urology* 2007;70:931–5.
- 4 Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. Fifteen-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2023;388:1547–58.
- 5 Flegar L, Zacharis A, Aksoy C, et al. Alternative- and focal therapy trends for prostate cancer: a total population analysis of in-patient treatments in Germany from 2006 to 2019. *World J Urol* 2022;40:1645–52.
- 6 Klotz L, Pavlovich CP, Chin J, et al. Magnetic Resonance Imaging-Guided Transurethral Ultrasound Ablation of Prostate Cancer. *J Urol* 2021;205:769–79.
- 7 Reddy D, van Son M, Peters M, et al. Focal therapy versus radical prostatectomy and external beam radiotherapy as primary treatment options for non-metastatic prostate cancer: results of a cost-effectiveness analysis. *J Med Econ* 2023;26:1099–107.
- 8 Husereau D, Drummond M, Augustovski F, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. *VH* 2022;25:3–9.
- 9 Takahashi T. Prostate-Specific Antigen Screening Should Not Be Covered by Publicly Funded Health Insurance. *JAMA Oncol* 2023;9:867–8.
- 10 Leitlinienprogramm Onkologie. S3-leitlinie prostatakarzinom: version 7.0. 2024.
- 11 Stolzenburg JU, Kyriazis I, Fahlenbrach C, et al. National trends and differences in morbidity among surgical approaches for radical prostatectomy in Germany. *World J Urol* 2016;34:1515–20.
- 12 Wiegel T, Albers P, Bartkowiak D, et al. Results of a randomized trial of treatment modalities in patients with low or early-intermediate risk prostate cancer (PREFERE trial). *J Cancer Res Clin Oncol* 2021;147:235–42.
- 13 Koerber F, Waidelich R, Stollenwerk B, et al. The cost-utility of open prostatectomy compared with active surveillance in early localised prostate cancer. *BMC Health Serv Res* 2014;14:163.
- 14 Sanghera S, Mohiuddin S, Coast J, et al. Modelling the lifetime cost-effectiveness of radical prostatectomy, radiotherapy and active monitoring for men with clinically localised prostate cancer from median 10-year outcomes in the ProtecT randomised trial. *BMC Cancer* 2020;20:971.
- 15 Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, et al. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. Prostate-specific antigen. *Urology* 2003;61:365–9.
- 16 Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:965–74.
- 17 Nair SM, Hatiboglu G, Relle J, et al. Magnetic resonance imaging-guided transurethral ultrasound ablation in patients with localised prostate cancer: 3-year outcomes of a prospective Phase I study. *BJU Int* 2021;127:544–52.
- 18 Guillaumier S, Peters M, Arya M, et al. A Multicentre Study of 5-year Outcomes Following Focal Therapy in Treating Clinically Significant Nonmetastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 2018;74:422–9.
- 19 Neal DE, Metcalfe C, Donovan JL, et al. Ten-year Mortality, Disease Progression, and Treatment-related Side Effects in Men with Localised Prostate Cancer from the ProtecT Randomised Controlled Trial According to Treatment Received. *Eur Urol* 2020;77:320–30.
- 20 Statistisches Bundesamt (Destatis). Sterbeziffern: sterbefälle je 1.000 einwohner in den sterbeziffern: sterbefälle je 1.000 einwohner in den jeweiligen altersgruppen nach geschlecht in deutschland im jahr 2020. 2021. Available: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/3057/umfrage/sterbeziffern-nach-alter-und-geschlecht/> [Accessed 24 Feb 2024].
- 21 Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019;381:121–31.
- 22 Jeong CW, Cowan JE, Broering JM, et al. Robust Health Utility Assessment Among Long-term Survivors of Prostate Cancer: Results from the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor Registry. *Eur Urol* 2019;76:743–51.
- 23 Stewart ST, Lenert L, Bhatnagar V, et al. Utilities for prostate cancer health states in men aged 60 and older. *Med Care* 2005;43:347–55.

- 24 Resnick MJ, Koyama T, Fan K-H, *et al.* Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368:436–45.
- 25 DRG Research Group. Webgrouper. Available: https://www.drg-research-group.de/index.php?option=com_webgrouper&view=webgrouper&Itemid=112 [Accessed 11 Oct 2024].
- 26 *Allgemeine methoden: version 6.1 Vom 24.01.2022.* 6 ed. Köln, 2022. Available: <https://d-nb.info/1251569048/34>
- 27 Vemer P, Corro Ramos I, van Voorn GAK, *et al.* AdViSHE: A Validation-Assessment Tool of Health-Economic Models for Decision Makers and Model Users. *Pharmacoeconomics* 2016;34:349–61.
- 28 Bénard A, Duroux T, Robert G. Cost-utility analysis of focal high-intensity focussed ultrasound vs active surveillance for low- to intermediate-risk prostate cancer using a Markov multi-state model. *BJU Int* 2019;124:962–71.
- 29 Halbe L, Persigehl T, Kreylos L, *et al.* 5 jahre tula-pro an der klinik köln: ergebnisse der ersten 46 patienten. Der weg zu einem individuellen therapiekonzept. In: 69. Kongress der Nordrhein-Westfälischen Gesellschaft für Urologie 2024. German Medical Science GMS Publishing House, 2024.
- 30 Beletsi A, Koutrafouris V, Karampli E, *et al.* Comparing Use of Health Technology Assessment in Pharmaceutical Policy among Earlier and More Recent Adopters in the European Union. *Val Health Reg Issues* 2018;16:81–91.
- 31 Heard JR, Naser-Tavakolian A, Nazmifard M, *et al.* Focal prostate cancer therapy in the era of multiparametric MRI: a review of options and outcomes. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2023;26:218–27.
- 32 Kilmer S. Profound medical announces first patients treated in prospective, randomized clinical trial comparing the tula procedure to radical prostatectomy. *GlobeNewswire*; 2022.
- 33 Sayyid RK, Klotz L, Benton JZ, *et al.* Active surveillance in favorable intermediate-risk prostate cancer patients: Predictors of deferred intervention and treatment choice. *Can Urol Assoc J* 2022;16:E7–14.
- 34 Beyer K, Leenen R, Venderbos LDF, *et al.* Health Policy for Prostate Cancer Early Detection in the European Union and the Impact of Opportunistic Screening: PRAISE-U Consortium. *J Pers Med* 2024;14:84.
- 35 Leenen RCA, Venderbos LDF, Helleman J, *et al.* Prostate Cancer Early Detection in the European Union and UK. *Eur Urol* 2024.
- 36 Carrie C, Hasbini A, de Laroche G, *et al.* Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:747–56.
- 37 Song C, Kim YS, Hong JH, *et al.* Treatment failure and clinical progression after salvage therapy in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy: radiotherapy vs androgen deprivation. *BJU Int* 2010;106:188–93.
- 38 Chade DC, Shariat SF, Cronin AM, *et al.* Salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a multi-institutional collaboration. *Eur Urol* 2011;60:205–10.

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Patienten, die an einem Prostatakarzinom mit niedrigem oder günstig intermediärem Risikoprofil erkrankt sind und aktiv überwacht werden, erreichen in dieser Analyse die höchste Zahl an QALYs (12,67). Es folgen in absteigender Reihenfolge Strahlentherapie (12,35), MR-TULSA (12,35) und Radikale Prostatektomie (12,20). Die Kosten, die die GKV über die Lebenszeit der Patienten für die jeweilige Therapie aufbringen muss, sind bei einer Radikalen Prostatektomie mit 46 997 € am geringsten, gefolgt von MR-TULSA (48 826 €), Aktiver Überwachung (52 449 €) und Strahlentherapie (54 263 €). Die kostengünstigste Behandlungsstrategie ist folglich die Radikale Prostatektomie, in dieser Analyse als Roboter assistiertes Verfahren. MR-TULSA und Aktive Überwachung sind effiziente Alternativen zur Radikalen Prostatektomie mit einem jeweiligen ICER von 11 600 € pro QALY (Aktive Überwachung) und 12 193 € pro QALY (MR-TULSA). Einzig die Strahlentherapie wird, als über die Lebenszeit der Patienten betrachtet teuerste Therapieform mit dem geringsten Nutzen, von den alternativen Behandlungen dominiert. Die strukturelle Sensitivitätsanalyse ergibt, dass bei einem kürzeren Zeithorizont von 5 oder 10 Jahren, Aktive Überwachung sowohl die kosten-günstigste als auch die effektivste Therapie ist und alle weiteren untersuchten therapeutischen Strategien dominiert.

MR-TULSA ist über die Lebenszeit des Patienten betrachtet eine effiziente Alternative zu den definitiven Therapien Strahlentherapie und Radikale Prostatektomie. Tatsächlich hängt die Wahrscheinlichkeit, dass MR-TULSA kosten-effektiv ist, von der gewählten WTP ab und variiert in der probabilistischen Sensitivitätsanalyse zwischen 16% und 37%. Die einflussreichsten Parameter auf die Kosten-Effektivität sind laut deterministischer Sensitivitätsanalyse dabei die Kosten von MR-TULSA und die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient ein Rezidiv oder Metastasen entwickelt. Über kurze Zeiträume von 5 oder 10 Jahre wird MR-TULSA aufgrund der hohen Behandlungskosten von Aktiver Überwachung dominiert, erst ab einem Zeithorizont von 20 Jahren oder mehr wird MR-TULSA zu einer kosten-effektiven Alternative.

4.2. Stärken und Limitationen der Analyse

Stärken

Diese Arbeit ist die erste Kosten-Nutzwert Analyse, die die Kosten-Effektivität von MR-TULSA im Vergleich mit den drei etablierten Verfahren Aktive Überwachung, Radikale Prostatektomie und Strahlentherapie berechnet. Damit wird in dieser Analyse nicht nur ein Großteil aller

tatsächlich durchgeführten Behandlungen abgebildet, sondern diese Analyse beinhaltet gleichzeitig auch mit MR-TULSA ein vielversprechendes, innovatives Verfahren, das hohe Wachstumsraten in der klinischen Anwendung aufweist.^{38,53}

Eine weitere Stärke dieser Kosten-Nutzwert Analyse ist, dass sie im Gegensatz zu vielen zuvor veröffentlichten Analysen neueste Daten aus prospektiven Studien mit großen Teilnehmerzahlen berücksichtigt.^{1,54} Wie bereits im Manuskript beschrieben, wurden bei der Berechnung der Übergangswahrscheinlichkeiten der Radikalen Prostatektomie, der Strahlentherapie sowie der Aktiven Überwachung die 2023 veröffentlichten Daten der ProtecT-Studie über einen Nachbeobachtungszeitraum von 15 Jahren verwendet.¹ Somit stützt sich diese Arbeit auf sehr aktuelle Daten einer großen randomisierten, kontrollierten Studie (RCT) mit 1610 Teilnehmern und stellt somit eine Aktualisierung vorheriger Kosten-Effektivitätsanalysen dar, die beispielsweise die nach 10 Jahren veröffentlichten Daten der ProtecT-Studie benutzen.⁵⁵ Bei der Berechnung der QALYs konnte auf Nutzwerte zurückgegriffen werden, die in einer 2019 veröffentlichten prospektiven Studie mit einer großen Zahl (n=1884) an Langzeitüberlebenden erhoben wurden.⁵⁴ Somit wird die Entwicklung der Behandlungen der letzten 20 Jahre, die sich durch eine geringere Einschränkung der Lebensqualität als zuvor auszeichnen, berücksichtigt.⁵⁶

Limitationen

Eine gewichtige Limitation dieser Arbeit ist die derzeitige Datenlage zu MR-TULSA. Da derzeit keine prospektive, multizentrische Studie mit einer ausreichend großen Zahl an Probanden zur Behandlung des neu-diagnostizierten lokalisierten Prostatakarzinoms mittels MR-TULSA existiert,⁵⁷ greift diese Analyse auf vergleichbare Daten von HIFU zurück.⁵⁸ Da es sich bei HIFU ebenfalls um ein fokales Verfahren mit einer ähnlichen Wirkweise handelt, scheint dieses Vorgehen jedoch angemessen und wurde durch klinische Experten bestätigt (Prof. Dr. Axel Heidenreich); andere Publikationen stützen sich ebenfalls auf die Annahme, dass sich die Rezidiv- und Metastasierungsraten bei unterschiedlichen fokalen Therapien entsprechen.⁵⁹ Die Rate an Nebenwirkungen nach einer MR-TULSA Behandlung konnte dagegen aus einer 2021 veröffentlichten prospektiven Studie zu MR-TULSA gewonnen werden.²

Eine weitere Limitation ist die fehlende Berücksichtigung der unterschiedlichen Formen von Strahlentherapie in dieser Analyse. So wurde ausschließlich die Kosten-Effektivität von normofraktionierter EBRT berechnet, nicht jedoch von hypofraktionierter EBRT oder LDR-Brachytherapie. Auch neuartige Entwicklungen in der Strahlentherapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms, wie beispielsweise die klinische Implementierung einer extremen Hypofraktionierung beim sogenannten „CyberKnife ®“, wurden nicht berücksichtigt. Die

Entscheidung, sich in dieser Analyse auf normofraktionierte EBRT zu beschränken, wurde aufgrund der Empfehlungen der deutschen Leitlinien getroffen. Diese empfehlen ausschließlich normofraktionierte EBRT und LDR-Brachytherapie als primäre Behandlungsoptionen für das lokalisierte Prostatakarzinom mit niedrigem und günstig – intermediärem Risikoprofil.⁹ Da LDR-Brachytherapie jedoch kaum im klinischen Alltag angewendet wird, wurde in dieser Analyse ausschließlich normofraktionierte EBRT als Komparator verwendet.³⁸

Nach Einbezug der Meinung klinischer Experten (Prof. Dr. Axel Heidenreich) wurden als Zweitlinientherapie bei einem Rezidiv nach Strahlentherapie Androgendeprivationstherapie und Radikale Prostatektomie gewählt. Tatsächlich können auch andere Therapien, wie beispielsweise eine nochmalige Bestrahlung oder Brachytherapie zur Behandlung von Rezidiven zum Einsatz kommen.⁶⁰ So könnten die hohen Kosten, die durch eine langfristige Androgendeprivationstherapie entstehen und hier keine Berücksichtigung fanden, das Ergebnis zuungunsten der Strahlentherapie verfälschen.

Die Wahl des Patientenkollektivs dieser Analyse, Männer mit neu diagnostiziertem lokalisierten Prostatakarzinoms im Alter von 60 Jahren, schränkt die Generalisierbarkeit der Ergebnisse dieser Analyse auf ältere Neuerkrankte gegebenenfalls ein. Zwar werden Prostatakarzinome in frühen Stadien häufig bereits in einem jüngeren Lebensalter diagnostiziert,^{1,61} allerdings ist es auch möglich, erst mit 80 oder 90 Jahren an einem Prostatakarzinom mit niedrigem Progressionsrisiko zu erkranken – das mittlere Erkrankungsalter für Prostatakarzinome liegt in Deutschland bei 72 Jahren.⁴ Tatsächlich werden diesen Patienten aufgrund der geringeren weiteren Gesamtlebenserwartung häufig andere Therapiemöglichkeiten, wie „Watchful Waiting“ angeboten.⁹

4.3. Einordnung der Arbeit in den wissenschaftlichen Kontext

Im Folgenden wird zuerst auf die allgemeine Anwendung von Kosten-Effektivität Analysen in Deutschland geblickt. Daraufhin wird auf die Diskussion um Screeningprogramme für Prostatakarzinome eingegangen, ehe der Blick auf die Entwicklung aktuell bestehender Therapiemöglichkeiten für lokalisierte Prostatakarzinome gerichtet wird. Im Anschluss soll das Potential von MR-TULSA für eine breitere klinische Anwendung analysiert werden.

4.3.1. Der Stellenwert von Kosten-Nutzwert Analysen im deutschen Gesundheitssystem

Weltweit vervierfachte sich zwischen den Jahren 2007 und 2015 die Anzahl aller publizierten, auf Krebserkrankungen bezogenen Kosten-Nutzwert Analysen. Dabei ging nur ein geringer Anteil der Veröffentlichungen auf Analysen aus Deutschland zurück.⁶² Eine mögliche Erklärung dafür ist sicherlich die geltende gesetzliche Grundlage für den Einbezug von Kosten-Nutzwert Analysen in Allokationsentscheidungen in Deutschland. Zwar sollte – wie bereits erwähnt - laut Sozialgesetzbuch V die GKV Maßnahmen nur dann erstatten, wenn diese „ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich“ sind.⁴⁵ Dies wird aber in der Praxis nicht über Kosten-Nutzen-Analysen untersucht:

Hersteller müssen bei der Neuzulassung von Arzneimitteln, damit diese von der GKV erstattet werden, den Zusatznutzen – nicht das inkrementelle Kosten-Nutzen-Verhältnis - gegenüber dem jeweiligen Therapiestandard belegen. Ist ein Zusatznutzen anerkannt, treten GBA und Hersteller in Verhandlungen über einen Erstattungsbetrag. Im Falle des Scheiterns jener Verhandlungen und falls der der GKV-Spitzenverband oder der Hersteller daraufhin einen Schiedsspruch nicht akzeptieren, wird das „Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen“ (IQWiG) mit der Erstellung einer Kosten-Nutzen-Bewertung beauftragt, die dann als Grundlage für eine Neuverhandlung des Erstattungspreises dienen soll. Falls allerdings kein Zusatznutzen bewiesen wird, kann der Hersteller auch auf eigene Kosten das IQWiG mit der Erstellung einer Kosten-Nutzen-Analyse beauftragen. Auch könnte das IQWiG, beispielsweise durch das Bundesministerium für Gesundheit, bei Fragen zu von der GKV erbrachten Leistungen mit der Erstellung einer solchen Analyse beauftragt werden.⁶³ Aufgrund der Komplexität dieses Verfahrens erstellte das IQWiG jedoch bislang erst eine einzige Kosten-Nutzen-Analyse, was einer Nichtanwendung dieser Methodik gleichkommt.⁶⁴

Bei nicht-medikamentösen Verfahren sind grundsätzlich keine Kosten-Nutzen-Analysen vorgesehen. So gilt bei stationären Behandlungen von Patientinnen und Patienten der Verbotsvorbehalt, d.h. jede Behandlung wird erstattet - außer der GBA hat einen Ausschluss dieser Leistung von der Erstattungspflicht erwirkt. Bei ambulanten Leistungen gilt der Erlaubnisvorbehalt. Ambulante Leistungen werden nur erstattet, wenn GBA und IQWiG einen Zusatznutzen gegenüber dem Therapiestandard feststellen. Die jeweilige Erstattungshöhe wird dann vom Erstattungsausschuss festgelegt – gesundheitsökonomische Analysen kommen nicht zum Einsatz.⁴⁴

Obwohl gesundheitsökonomische Evaluationen erstmalig im Gesetz zur Modernisierung der gesetzlichen Krankenversicherung im Jahr 2004 gesetzlich erwähnt wurden und in Folge das IQWiG als unabhängige Institution zur Durchführung jener gegründet wurde, haben

wirtschaftliche Kriterien in Allokationsentscheidungen im deutschen Gesundheitswesen bis heute, wie oben gezeigt wurde, einen eher geringen Stellenwert.

Als Begründung dafür werden häufig historische, kulturelle und ethische Bedenken angeführt, sollte es aufgrund ökonomischer Überlegungen zur Rationierung von Gesundheitsdienstleistungen kommen. Die in der Vergangenheit gute finanzielle Lage des Gesundheitssystems erlaubte zudem den Verzicht auf eine Debatte über eine stärkere Einbeziehung von Kosten-Nutzwert-Analysen bei Allokationsentscheidungen.⁶⁵

Tatsächlich hat sich im Jahr 2025 der finanzielle Spielraum der gesetzlichen Krankenkassen im Vergleich zu den 2010er Jahren deutlich verringert. Die deutschen Gesundheitsausgaben im Verhältnis zum Bruttoinlandsprodukt waren 2024 nach denen der USA die zweithöchsten weltweit.⁶⁶ Bis 2030 werden der deutschen Wirtschaft durch den Renteneintritt der sogenannten „Babyboomer“ Millionen Beschäftigte fehlen, was sich negativ auf die eingezahlten Krankenkassenbeiträge auswirken wird, da Rentnerinnen und Rentner deutlich geringere Krankenkassenbeiträge zahlen.⁶⁷ Den durch den demografischen Wandel ausgelösten niedrigeren Einnahmen stehen zudem durch den medizinischen Fortschritt ausgelöste, deutlich höhere Ausgaben gegenüber.⁶⁷ Zusätzlich dürften die Covid-19 Pandemie und ihre Folgen die finanzielle Situation für die Krankenkassen weiter verschärft haben. In Befragungen blickt mittlerweile auch die deutsche Öffentlichkeit im Vergleich zu den Vorjahren zunehmend kritisch auf den Zustand des deutschen Gesundheitssystems.⁶⁸ Angesichts der großen Herausforderungen, denen das Gesundheitssystem aktuell gegenübersteht, könnte die breitere Implementierung von Kosten-Nutzen-Analysen in die Allokationsentscheidungsverfahren einen Beitrag zu mehr Effizienz im deutschen Gesundheitswesen leisten.

4.3.2. Früherkennung und Behandlung des Prostatakarzinoms

4.3.2.1. Das PSA-Screening

Obwohl das Prostatakarzinom, wie bereits erwähnt, im Vergleich zu anderen Karzinomen mit einer hohen Überlebenswahrscheinlichkeit einhergeht, sterben in Deutschland noch immer mehr als 15.000 Männer pro Jahr mit der Diagnose Prostatakarzinom.⁴ Es stellt sich folglich die Frage, warum bisher kein breit akzeptiertes Screeningprogramm eingeführt wurde, um Karzinome mit einem hohen Progressionsrisiko früh zu diagnostizieren und so diese hohe Zahl an Todesfällen zu reduzieren.

Eine Möglichkeit der Prostatakarzinomfrüherkennung ist die Messung des prostataspezifischen Antigens (PSA). Im Jahre 2019 wurde das IQWiG vom GBA beauftragt, die Auswirkungen eines solchen PSA-Tests bei gesunden Männern zur Früherkennung des Prostatakarzinoms zu prüfen. Als Cut-off wurde dabei ein PSA-Wert von 4 ng/ml festgelegt.⁶⁹ Das IQWiG kam jedoch zu dem Schluss, dass der Nutzen dieser Maßnahme nicht den durch sie verursachten Schaden überwiegt.⁷⁰ Das Screening schade v.a. den „überdiagnostizierten“ Männern – also Patienten mit einem Prostatakarzinom, das nur durch das Screening auffällt, aber aufgrund seiner langsamen Progredienz meist gar keiner Behandlung bedarf - und Männern mit falsch-positiven Ergebnissen im Screening. Dies liege v.a. an der hohen Morbidität aufgrund sich anschließender, sonst nicht notwendig gewesener Biopsien, der psychologischer Belastung durch eine Krebsdiagnose und den unerwünschten Folgen einer definitiven Therapie, wie erektiler Dysfunktion und Inkontinenz.⁷¹ Gleichzeitig sei unklar, ob das Screening bei jenen Männern, bei welchen tatsächlich ein Prostatakarzinom in einem früheren Stadium diagnostiziert wurde, tatsächlich zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führt.⁷⁰ Ähnlich argumentierten auch andere Gesundheitsbehörden wie beispielsweise die U.S. Preventive Service Taskforce, als sie sich gegen das PSA-Screening aussprachen.⁷² Ein alleiniges PSA-Screening mit einem festen Cut-off ist unter gegebenen Umständen nicht dazu geeignet, durch das Erkennen hochaggressiver Tumore in früheren Stadien zu einer Gesamtreduktion der Mortalität zu sorgen, sondern führt durch Überbehandlung zu einer erhöhten Morbidität.⁷³

Das Willet F. Whitmore zugeschriebene Zitat “Is cure possible for those for whom it is necessary, and is cure necessary for those in whom it is possible?” („Ist Heilung für diejenigen möglich, für die sie notwendig ist, und ist Heilung für diejenigen notwendig, bei denen sie möglich ist?“)⁷⁴ fasst die oben beschriebene Problematik sehr gut zusammen. Aus diesem Grund wird mittlerweile der Einsatz differenzierterer Screening-Methoden diskutiert, die neben dem PSA-Wert auch weitere Parameter berücksichtigen und beispielsweise vor einer Biopsie nochmals ein multiparametrisches MRT einsetzen. Dies soll helfen, genau jene Karzinome herauszufiltern, die hochgradig aggressiv und damit schwierig zu behandeln sind, und nicht mehr jegliches Karzinom - auch wenn indolent - zu diagnostizieren.⁷⁵ Derzeit ist jedoch die alleinige digital-rektale Tastuntersuchung die einzige von der GKV finanzierte Früherkennungsmethode für Männer ab 45 Jahren und das, obwohl sie nicht von den Leitlinien empfohlen (ausschließlich in Kombination mit PSA-Test) werden. Tatsächlich stellt beispielsweise eine randomisierte-kontrollierte Studie aus Österreich mit 85 798 Teilnehmern den Nutzen dieser Methode jedoch so sehr in Frage,⁷⁶ sodass Experten mittlerweile davon ausgehen, dass die Diskussion über ein allgemeines Prostatakarzinomscreening in den

kommenden Jahren wieder vermehrt geführt wird und so möglicherweise der Weg zu einem neuen Screeningprogramm für Prostatakarzinome bereitet wird.⁷⁷

4.3.3. Die Suche nach einer optimalen Behandlung für das lokalisierte Prostatakarzinom

Die Frage nach einer geeigneten gesetzlichen Früherkennung wäre sicherlich leichter zu beantworten, wenn die sich daran anschließende optimale Behandlung der dadurch detektierten Prostatakarzinome bereits feststehen würde. Derzeit schlagen die gültigen deutschen Leitlinien jedoch eine Vielzahl an Möglichkeiten zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms vor:⁹ Als definitive Behandlungsstrategie können sowohl die Radikale Prostatektomie als auch die Strahlentherapie in Betracht gezogen werden. Letztere kann dabei entweder in Form einer EBRT oder als Brachytherapie durchgeführt werden. Als beobachtende Strategie wird, wie bereits erwähnt, Aktive Überwachung, vorgeschlagen. Zusätzlich können dem Patienten unter bestimmten Voraussetzungen fokale Therapien, von denen die deutschen Leitlinien zehn unterschiedliche Verfahren aufzählen, angeboten werden.⁹

Die kurative Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms entwickelte sich in den letzten Jahrzehnten zügig, z.B. bei der Radikalen Prostatektomie: Nachdem jahrzehntelang offen, über einen retropubischen Zugang nach dem 1945 von Millin entwickelten Verfahren operiert wurde, konnten in den 1990er Jahren erstmals laparoskopische Verfahren für die RP eingesetzt werden.⁵⁶ Die darauf basierende Roboter-assistierte Technik löste dieses Verfahren in den 2000er Jahren weitestgehend ab. Trotz hoher Anschaffungskosten für den Roboter wird mittlerweile ein Großteil aller RP Roboter-assistiert durchgeführt.⁷⁸ So stehen allein bei der Radikalen Prostatektomie als einer der zwei „klassischen“ Therapiemöglichkeiten drei verschiedene Operationstechniken zur Verfügung.

Ähnliches gilt für die Strahlentherapie: Die Einführung der „intensity-modulated radiotherapy“ (IMRT) und der „volumetric arc therapy“ Techniken, die höhere Bestrahlungsdosen erlauben und gleichzeitig gesundes Gewebe schützen – führten auch bei der EBRT zu vielschichtigen Veränderungen in den Behandlungskonzepten.⁵⁶ In verschiedenen Studien konnte in den 2010er Jahren nachgewiesen werden, dass die sogenannte Hypofraktionierung der Standardtherapie nicht unterlegen ist, gleichzeitig aber die Behandlungsdauer verkürzt.⁷⁹

Lediglich aufgrund unzureichender Nachbeobachtungszeiten ist diese Technik noch nicht als primäre Behandlungsmethode in den deutschen Leitlinien empfohlen.⁹

Das Konzept der Aktiven Überwachung wurde in den 2000er Jahren als Alternative zur Radikalen Prostatektomie und zur Strahlentherapie für Karzinome mit einem niedrigen Progressionsrisiko entwickelt. Dies lag unter anderem an der zunehmenden Einbeziehung des Parameters „Lebensqualität unter Therapie“ in die Forschung über die Behandlungsmöglichkeiten des Prostatakarzinoms. So wurden nicht mehr ausschließlich Überlebenszeiten und Metastasierungsraten berechnet, sondern vermehrt der Einfluss potentieller Nebenwirkungen der Therapie auf die Lebensqualität des Patienten in Studien einbezogen. Da sowohl Strahlentherapie als auch die Radikale Prostatektomie in jeglicher Ausführung durch erektile Dysfunktion und Inkontinenz zu deutlichen Einschränkungen der Lebensqualität führen, wurden neue Therapiekonzepte notwendig. Nachdem u.a. der ProtecT trial zeigen konnte, dass Aktive Überwachung für eine ausreichende onkologische Sicherheit sorgt, wurde diese Therapieoption als primäres Behandlungskonzept in europäischen und amerikanischen Leitlinien integriert.⁵⁶

Doch auch Aktive Überwachung scheint nicht das optimale Therapiekonzept für alle Patienten zu sein. Zwar können Einschränkungen der Lebensqualität, die durch Nebenwirkungen der Therapien entstehen, vermieden werden, jedoch kann eben jene Verzögerung der Behandlung des Karzinoms die Patienten psychisch belasten.⁸⁰

Fokale Therapien, die bereits bei der Behandlung verschiedenster Karzinome anderer Organe (Brust, Leber, Niere) Anwendung finden, erscheinen dabei auf den ersten Blick als optimale Behandlungsalternative. Indem nicht das vollständige Organ entfernt bzw. bestrahlt, sondern ausschließlich kanzerogenes Gewebe behandelt wird, soll eine hohe onkologische Sicherheit erreicht werden. Gleichzeitig wird durch das schonende fokale Vorgehen die Rate an Nebenwirkungen gesenkt, wodurch die Lebensqualität in deutlich geringerem Umfang eingeschränkt wird, als es bei einer kompletten Entfernung oder bei Bestrahlung der Prostata der Fall ist.⁸¹ Das erste fokale Verfahren, das in Deutschland in großem Maßstab eingesetzt wurde, war „High Intensity Focus Ultrasound“ (HIFU), das in den 1990er Jahren entwickelt wurde. Während jedoch bis 2016 bei mehr als 90% aller in Deutschland durchgeführten fokalen Prostatakarzinomtherapien HIFU als Technologie genutzt wurde, ist mittlerweile der Anteil neuartiger fokaler Therapien, wie beispielsweise der MR-TULSAs, stark angestiegen.³⁸

Diese Vielzahl an (auch neu entwickelten) Behandlungsalternativen für Prostatakarzinome zeigt, dass die eine, optimale Behandlungsstrategie des lokalisierten, niedrig Risiko Prostatakarzinoms noch immer nicht gefunden wurde.⁸²

Solange dies der Fall ist, leisten vergleichende gesundheitsökonomische Analysen einen Beitrag zur Optimierung der gegenwärtigen Behandlungsstrategie. Wenn ein Patient sich für oder gegen eine Therapiestrategie entscheidet, trifft er derzeit bei den bestehenden Therapiemöglichkeiten eine Abwägung zwischen den Gütern onkologische Sicherheit und Lebensqualität. Aus Sicht der gesetzlichen Krankenkasse ist es aber durchaus sinnvoll, die Wirtschaftlichkeit einer Behandlung in Allokations- und Erstattungsentscheidungen als drittes Gut miteinfließen zu lassen. Mit dieser Kosten-Nutzwert Analyse wurde versucht, für Patienten und die gesetzlichen Krankenkassen einen Beitrag zur Suche nach der optimalen Behandlungsstrategie des Niedrig-Risiko Prostatakarzinoms beizusteuern.

4.3.4. Die Zukunft von MR-TULSA

Im Jahr 2012 wurde MR-TULSA erstmalig in einer klinischen Machbarkeitsstudie an Menschen getestet, nachdem die Technik in den Jahren zuvor am Sunnybrooks Health Science Center in Kanada als Reaktion auf die steigende Fallzahl an Prostatakrebs in frühen Stadien entwickelt worden war.⁸³ Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse folgten darauf aufbauend fortlaufend Studien mit immer größeren Patientenkollektiven und längeren Zeiträumen.^{2,84} Im Jahr 2021 startete in den Vereinigten Staaten eine RCT mit 201 Teilnehmern, in der MR-TULSA mit dem Therapiestandard Radikale Prostatektomie verglichen wird (Clinical Trials registration number: NCT05027477). Ziel dieser sogenannten „CAPTAIN“ Studie ist es einerseits, die geringeren Raten an Erektile Dysfunktion und Harninkontinenz bei MR-TULSA im Vergleich zur RP auf dem höchstmöglichen Level an Evidenz zu belegen; gleichzeitig soll eine vergleichbare onkologische Sicherheit des MR-TULSA Verfahrens im Vergleich zur RP bewiesen werden. Laut Arun Menavat, CEO und Vorsitzender von Profound Medical Corp., dem Hersteller von MR-TULSA, kann dadurch eine größere Zahlungsbereitschaft bei Versicherungen erreicht und gleichzeitig die Bekanntheit und der Einsatz dieser Behandlungsstrategie gesteigert werden.⁸⁵ MR-TULSA ist erst die zweite fokale Therapie, die in einer randomisierten, kontrollierten Studie mit einem Behandlungsstandard verglichen wird. Zuvor wurde nur die „Vascular-targeted photodynamic therapy“ mit Aktiver Überwachung über den Zeitraum von 2 Jahren verglichen.⁸⁶ Im Falle positiver Ergebnisse in der CAPTAIN-Studie könnte bei dann vorhandener Evidenz eine Empfehlung in den nationalen oder europäischen Leitlinien folgen.

Die Ergebnisse dieser Kosten-Nutzwert Analyse zeigen, dass MR-TULSA bereits jetzt eine effiziente Alternative zu den Standardtherapien ist. Abgesehen von der Aktiven Überwachung, in der ein medizinischer Eingriff ausschließlich bei Progression des Prostatakarzinoms im Verlauf erfolgt, erreichen Patienten, die primär mit MR-TULSA behandelt wurden, die höchste Zahl an QALYs. Gleichzeitig ist MR-TULSA deutlich kosten-günstiger als Aktive Überwachung und Strahlentherapie. Die Kosten, die derzeit entstehen, könnten in Zukunft noch sinken, z.B. durch Anpassung des Nachsorgeprotokolls nach einer Radikalen Prostatektomie oder nach Strahlentherapie und dem Wegfall kostenintensiver Prozeduren wie dem multiparametrischen MRT.

Insgesamt sind die Ergebnisse, die in dieser Kosten-Nutzwert Analyse auf der Grundlage des TACT-Trials und der Annahme, dass eine MR-TULSA Behandlung zu einer ähnlichen Rezidivrate wie eine HIFU-Behandlung führt, für MR-TULSA vielversprechend. Sollten sich diese Annahmen im „CAPTAIN“-Trial bestätigen, wäre MR-TULSA eine effiziente Alternative zu den derzeitigen Standardtherapien des lokalisierten Prostatakarzinoms.

4.4. Einordnung der Kosten-Nutzwert Analyse in die gegenwärtige Literatur

Die optimale Behandlung von Prostatakarzinom-Patienten mit niedrig bis günstig-intermediärem Risiko ist, auch aufgrund der Vielzahl an unterschiedlichen Therapieoptionen, ein gesundheitsökonomisch bereits mehrfach beleuchtetes Thema.⁸⁷ Nachdem oben bereits einige wichtige Arbeiten genannt wurden, wird nun ein detaillierterer Blick auf einzelne Analysen geworfen.

Deutsche Perspektive

Koerber et al. veröffentlichten im Jahre 2011 die bisher einzige Kosten-Nutzwert Analyse, die Therapiemöglichkeiten des Niedrig-Risiko-Prostatakarzinoms aus deutscher Perspektive miteinander vergleicht.⁵² Darin wurde die Kosten-Effektivität von Aktiver Überwachung mit der einer Radikalen Prostatektomie verglichen. AS dominierte die Radikale Prostatektomie mit 7,60 QALYs und Gesamtkosten von 9.585 € (RP: 7,56 QALYs bei Kosten von 16.468 €) bei einem gewählten Zeithorizont von 35 Jahren.⁵² Koerber et al. mussten sich jedoch entsprechend der damaligen Evidenzlage auf Daten aus einer randomisierten kontrollierten Studie beziehen, die Watchful Waiting mit Radikaler Prostatektomie verglich.⁸⁸ Da Watchful Waiting - im Gegensatz zu Active Surveillance - eine palliative Therapiestrategie ist, stellt sich die Frage, ob Koerber et al. geeignete Daten nutzten, um die Kosten-Effektivität von Active

Surveillance zu berechnen, Gemäß deutscher Leitlinien sollte Watchful Waiting als palliative Strategie nur bei Patientenwunsch und eingeschränkter Lebenserwartung aufgrund hohen Alters oder Komorbiditäten angeboten werden; weitere Behandlungsschritte werden bei Symptomverschlechterung, nicht nur bei Progression des Prostatakarzinoms eingeleitet.⁹ Somit unterscheiden sich die Therapiekonzepte grundlegend und sind aus heutiger Perspektive keine äquivalent verwendbaren Alternativen. Zudem erscheinen aus heutiger Sicht die ausschließlich verwendeten Nutzwerte von Stewart et al. überholt. Grund hierfür ist, dass sich seit 2005 Therapieoptionen und damit auch die Lebensqualität der Patienten während der Behandlung verbesserten.⁴⁸ Aus Mangel an adäquater Evidenz wurden auf einzelne Werte von Stewart et al. zurückgegriffen, der Großteil der Werte basiert dagegen auf einer 2019 von Jeong et al. publizierten Studie, deren Daten sich auf eine mehr als zehnfach größere Kohorte bezogen.⁵⁴

Die Ergebnisse der Arbeit stellen also einerseits eine Aktualisierung der von Koerber et al. gewonnen Evidenz für das deutsche Gesundheitssystem auf einer aktuelleren und besseren Datengrundlage dar; andererseits schließt die Analyse neben dem innovativen MR-TULSA Verfahren alle wichtigen, derzeit klinisch angewendeten Behandlungskonzepte ein. Eine Studie aus den USA belegt, dass in der Behandlung des lokalisierten Niedrig-Risiko-Prostatakarzinoms die Therapieverfahren Aktive Überwachung, Radikale Prostatektomie und Strahlentherapie deutlich mehr als 90% aller tatsächlich durchgeführten Behandlungen ausmachen.⁵³ Die Nichtberücksichtigung der LDR-Brachytherapie – obwohl von den deutschen Leitlinien als primäre Behandlungsmethode empfohlen – erscheint aufgrund der seltenen Anwendung dieser Technik durchaus gerechtfertigt.⁵³

Internationale Perspektive

Die einzig vergleichbare Kosten-Nutzwert-Analyse, die, wie diese Arbeit, eine Standardtherapie mit einer fokalen Behandlungsalternative Therapie (HIFU) für Niedrig-Risiko-Prostatakarzinome vergleicht, wurde im Jahr 2017 aus französischer Perspektive von Bénard et al. veröffentlicht. In dieser Studie dominiert Aktive Überwachung, da HIFU teurer ist und gleichzeitig zu einer geringeren Anzahl von QALYs als Aktive Überwachung führt.⁸⁹ Die Diskrepanz dieser Ergebnisse zu denen dieser Analyse erklärt der von Bénard et al. gewählte, kurze Zeithorizont von 10 Jahren. Während der Effekt der niedrigeren Rezidivraten nach HIFU erst über einen längeren Zeithorizont zum Tragen kommt, führen aktive Therapien bereits im ersten Zyklus des Markov-Modells zu hohen Kosten. Der Großteil der Kosten, die bei Aktiver Überwachung entstehen, entsteht dagegen erst, sobald der Patient aufgrund einer Progression des Prostatakarzinoms eine definitive Behandlung benötigt. Einen ähnlichen Effekt erkennt man auch in dieser Analyse, wenn man die errechneten Kosten und Nutzwerte

nach einer Periode von 10 Jahren betrachtet. Sollte Aktive Überwachung im Vergleich mit anderen Therapien gesundheitsökonomisch evaluiert werden, ist ein längerer Zeithorizont durchaus angemessen, da viele aktiv überwachte Patienten zu einem späteren Zeitpunkt eine definitive Behandlung benötigen und die damit einhergehenden Kosten und Einschränkungen der Lebensqualität bei einem zu kurz gewählten Zeithorizont nicht berücksichtigt werden.¹

Eine weitere, von Reddy et al. 2023 veröffentlichte, gesundheitsökonomische Evaluation, die aus Sicht des National Health Service in England fokale Therapie (Kryotherapie oder HIFU) mit der Radikalen Prostatektomie und Strahlentherapie vergleicht, ist aufgrund der Auswahl der Patientenkohorte nicht mit dieser Analyse zu vergleichen. Die Mehrheit der Patienten hatten dort ein Prostatakarzinom mit hohem oder ungünstigem intermediären Risiko für Progression.⁵⁹

Kosten-Nutzwert-Analysen, die die Standardtherapien RP, EBRT und Aktive Überwachung miteinander vergleichen, wurden und werden dagegen in großer Zahl in verschiedensten Kombinationen über unterschiedliche Zeiträume und in verschiedenen internationalen Kontexten publiziert.^{55,59,87,90–95}

Zwei Arbeiten, die aus der Perspektive des englischen National Health Service geschrieben wurden, nutzten ebenfalls Daten, die aus dem ProtecT trial extrahiert wurden.^{55,90} Es wurden jeweils Radikale Prostatektomie, Strahlentherapie und Aktive Überwachung miteinander verglichen. Dabei kommt Sanghera et al. 2020 zu dem Ergebnis, dass für Niedrig-Risiko-Prostatakarzinome, Strahlentherapie am Kosten-effektivsten ist.⁹⁰ Bei Noble et al. dominiert in dieser Subgruppe dagegen Aktive Überwachung die beiden Alternativbehandlungen.⁹⁰ Ein möglicher Grund für diese Diskrepanzen liegt darin, dass Kosten und Auswirkungen der Nebenwirkungen in diesen Analysen unterschiedlich gewichtet werden. Eine weitere Studie, die die gleichen Daten wie Sanghera et al. und Noble et al. verwendet, aber die Kosten-Effektivität aus US-Perspektive analysiert, kommt zu dem Ergebnis, dass nach 10 Jahren die Radikale Prostatektomie die kosten-effektivste Behandlungsstrategie war.⁹⁶

Diese Beispiele zeigen, dass die Generalisierbarkeit der Ergebnisse von gesundheitsökonomischen Analysen im internationalen Kontext häufig schwierig ist, da die Ergebnisse zum Teil von länderspezifischen Inputparametern abhängig sind. Dass zudem Kosten für Gesundheitsdienstleistungen international nicht genormt sind und nationale Gesundheitssysteme variieren, erschwert die Vergleichbarkeit weiter. Modellbezogen hängen die Ergebnisse von der Wahl des Zeithorizonts, dem Aufbau des Markov-Modells, dem untersuchten Patientenkollektiv und der Art und Weise der Einbeziehung von Nebenwirkungen ab. Infolgedessen gibt es international keinen Konsensus bezüglich der Dominanz einer Strategie über die Kosteneffektivität der einzelnen Therapien für die Behandlung von niedrig-Risiko Prostatakrebs.⁹⁵

4.5. Ausblick

Die vorliegende Arbeit vergleicht die aktuell wichtigsten Therapien des lokalisierten Prostatakarzinoms bei niedrigem bis günstig intermediären Progressionsrisiko mit der neuartigen, innovativen MR-TULSA Therapie und liefert so gesundheitsökonomische Evidenz aus Perspektive der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung. Durch die Schnellebigkeit der verfügbaren Interventionsoptionen sollten zeitnah Aktualisierungen erfolgen. Im Falle der Etablierung einer anderen innovativen, fokalen Therapie, wie beispielsweise „Vascular Targeted Photodynamic Therapy“ (VTP), als Behandlungsstandard sollte dem in neuen gesundheitsökonomischen Evaluationen Rechnung getragen werden. So konnte VTP seinen Anteil an allen durchgeführten fokalen Therapien zwischen 2017 und 2019 von 0% auf über 10% steigern.³⁸

Sobald die Ergebnisse der o.g. „CAPTAIN“ – Studie publiziert werden, sollte die Kosten-Effektivität von MR-TULSA im Vergleich mit den Standardtherapien neu berechnet werden, da die aktuellen Ergebnisse zum Teil auf Annahmen des Rezidiv- und Metastasierungsrisikos aufgrund der aktuell mangelhaften Evidenz beruhen.

Auch die aktuell dynamischen Entwicklungen in der Finanzierungsstruktur des deutschen Gesundheitssystems, wie beispielsweise die im November 2024 vom deutschen Bundesrat endgültig beschlossene Krankenhausreform, die die Vergütung an Krankenhäusern neu regelt, könnten gerade die Inputparameter „Kosten“ verändern und so neue Kosten-Effektivitätsanalysen notwendig machen.⁹⁷

4.6. Fazit

Die Ergebnisse dieser Analyse zeigen, dass sich neben der Radikalen Prostatektomie und der Aktiven Überwachung, MR-TULSA als weiterer kosten-effektiver Therapiestandard für die Behandlung des Prostatakarzinoms im deutschen Gesundheitssystem etablieren könnte. Falls in Zukunft die Diskussion um die generelle Einführung eines PSA-Screenings erneut aufkommt, könnte MR-TULSA die Lücke zwischen einer Überbehandlung durch die bisherigen Standardtherapien einerseits und dem Risiko einer Progression unter Aktiver Überwachung andererseits schließen und so Argumente für die Einführung eines solchen Screenings liefern. Bei einer Veränderung der aktuellen Datenlage ist eine Aktualisierung dieser Analyse angezeigt.

5. Literaturverzeichnis

- 1 Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Metcalfe C, Davis M, Turner EL, Martin RM, Young GJ, Walsh EI, Bryant RJ, Bollina P, Doble A, Doherty A, Gillatt D, Gnanapragasam V, Hughes O, Kockelbergh R, Kynaston H, Paul A, Paez E, Powell P, Rosario DJ, Rowe E, Mason M, Catto JWF, Peters TJ, Oxley J, Williams NJ, Staffurth J, Neal DE. Fifteen-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2023; 388: 1547–58. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214122>.
- 2 Klotz L, Pavlovich CP, Chin J, Hatiboglu G, Koch M, Penson D, Raman S, Oto A, Fütterer J, Serrallach M, Relle J, Lotan Y, Heidenreich A, Bonekamp D, Haider M, Tirkes T, Arora S, Macura KJ, Costa DN, Persigehl T, Pantuck AJ, Bomers J, Burtnyk M, Staruch R, Eggener S. Magnetic Resonance Imaging-Guided Transurethral Ultrasound Ablation of Prostate Cancer. *J Urol* 2021; 205: 769–79. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001362>.
- 3 Muhler P, Akuamoa-Boateng D, Rosenbrock J, Stock S, Müller D, Heidenreich A, Simões Corrêa Galendi J. Cost-utility analysis of MR imaging-guided transurethral ultrasound ablation for the treatment of low- to intermediate-risk localised prostate cancer. *BMJ Open* 2025; 15: e088495. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-088495>.
- 4 Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile (accessed Nov 20, 2024).
- 5 Statistisches Bundesamt. Häufigste Todesursachen von Männern 2023. Gesundheit. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/inhalt.html> (accessed Nov 20, 2024).
- 6 Fourcade RO, Benedict A, Black LK, Stokes ME, Alcaraz A, Castro R. Treatment costs of prostate cancer in the first year after diagnosis: a short-term cost of illness study for France, Germany, Italy, Spain and the UK. *BJU Int* 2010; 105: 49–56. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08716.x>.
- 7 Statistisches Bundesamt. Krankheitskosten, Krankheitskosten je Einwohner: Deutschland, Jahre, Krankheitsdiagnosen (ICD-10). <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=23631-0001&sachmerkmal=ICD10Y&sachschluessel=ICD10-C00-C97,ICD10-C00-C14,ICD10-C15-C26,ICD10-C16,ICD10-C18,ICD10-C20,ICD10-C25,ICD10-C30-C39,ICD10-C33-C34,ICD10C43-C44,ICD10-C50,ICD10-C51-C58,ICD10-C53,ICD10-C60-C63,ICD10-C61,ICD10-C64-C68,ICD10-C67,ICD10-C81-C96,ICD10-C91-C95#abreadcrumb> (accessed Feb 20, 2025).

- 8 Statistisches Bundesamt. Krankheitskosten, Krankheitskosten je Einwohner: Deutschland, Jahre, Geschlecht, Altersgruppen. <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=23631-0002#abreadcrumb> (accessed Feb 20, 2025).
- 9 Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. S3-Leitlinie Prostatakarzinom. Version 7.0, 2024.
- 10 Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1374–403. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.027>.
- 11 Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024; 74: 229–63. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
- 12 Fleshner K, Carlsson SV, Roobol MJ. The effect of the USPSTF PSA screening recommendation on prostate cancer incidence patterns in the USA. *Nat Rev Urol* 2017; 14: 26–37. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2016.251>.
- 13 Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, van den Broeck T, Cumberbatch MG, Santis M de, Fanti S, Fossati N, Gandaglia G, Gillessen S, Grivas N, Grummet J, Henry AM, van der Kwast TH, Lam TB, Lardas M, Liew M, Mason MD, Moris L, Oprea-Lager DE, van der Poel HG, Rouvière O, Schoots IG, Tilki D, Wiegel T, Willemse P-PM, Cornford P. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 2021; 79: 243–62. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.042>.
- 14 Culp MB, Soerjomataram I, Efsthathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol* 2020; 77: 38–52. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.005>.
- 15 Mariotto AB, Enewold L, Zhao J, Zeruto CA, Yabroff KR. Medical Care Costs Associated with Cancer Survivorship in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020; 29: 1304–12. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-1534>.
- 16 Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, La Roza G de. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol* 2008; 15: 3866–71.
- 17 Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int* 2003; 91: 789–94. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2003.04232.x>.
- 18 Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology* 2002; 60: 78–83. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(02\)01637-0](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)01637-0).

- 19 Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3672/KFE-RL_2024-08-15_iK-2025-01-01.pdf (accessed Feb 20, 2025).
- 20 Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract* 2003; 16: 95–101. <https://doi.org/10.3122/jabfm.16.2.95>.
- 21 Arsov C, Albers P, Herkommer K, Gschwend J, Imkamp F, Peters I, Kuczyk M, Hadaschik B, Kristiansen G, Schimmöller L, Antoch G, Rummeny E, Wacker F, Schlemmer H, Benner A, Siener R, Kaaks R, Becker N. A randomized trial of risk-adapted screening for prostate cancer in young men-Results of the first screening round of the PROBASE trial. *Int J Cancer* 2022; 150: 1861–69. <https://doi.org/10.1002/ijc.33940>.
- 22 Määttänen L, Hakama M, Tammela TLJ, Ruutu M, Ala-Opas M, Juusela H, Martikainen P, Stenman U-H, Auvinen A. Specificity of serum prostate-specific antigen determination in the Finnish prostate cancer screening trial. *Br J Cancer* 2007; 96: 56–60. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603522>.
- 23 Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation. Über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs Richtlinie (KFE-RL): Bewertung des Prostatakrebs-Screenings mittels Bestimmung des PSA. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7158/2020-12-17_KFE-RL_PSA-Prostatakrebs-Screening_ZD.pdf (accessed Jul 10, 2023).
- 24 Wittekind C. Tnm. Klassifikation Maligner Tumoren. Weinheim: John Wiley & Sons Incorporated, 2017.
- 25 Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol* 2004; 17: 292–306. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800054>.
- 26 Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 975–80. <https://doi.org/10.1001/jama.280.11.975>.
- 27 Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1228–42. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000173646.99337.b1>.
- 28 Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjöberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, Vickers AJ, Parwani AV, Reuter VE, Fine SW, Eastham JA, Wiklund P, Han M, Reddy CA, Ciezki JP, Nyberg T, Klein EA. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol* 2016; 69: 428–35. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.06.046>.

- 29 D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 969–74. <https://doi.org/10.1001/jama.280.11.969>.
- 30 Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, D'Amico AV, Davis BJ, Dorff T, Eastham JA, Enke CA, Farrington TA, Higano CS, Horwitz EM, Hurwitz M, Ippolito JE, Kane CJ, Kuettel MR, Lang JM, McKenney J, Netto G, Penson DF, Plimack ER, Pow-Sang JM, Pugh TJ, Richey S, Roach M, Rosenfeld S, Schaeffer E, Shabsigh A, Small EJ, Spratt DE, Srinivas S, Tward J, Shead DA, Freedman-Cass DA. Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2019; 17: 479–505. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0023>.
- 31 Sherer MV, Leonard AJ, Nelson TJ, Courtney PT, Guram K, Rodrigues De Moraes G, Javier-Desloges J, Kane C, McKay RR, Rose BS, Bagrodia A. Prognostic Value of the Intermediate-risk Feature in Men with Favorable Intermediate-risk Prostate Cancer: Implications for Active Surveillance. *Eur Urol Open Sci* 2023; 50: 61–67. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2023.02.002>.
- 32 Barry MJ. The prostate cancer treatment bazaar: comment on “Physician visits prior to treatment for clinically localized prostate cancer”. *Arch Intern Med* 2010; 170: 450–52. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.2>.
- 33 Tzeng M, Basourakos SP, Davuluri M, Nagar H, Ramaswamy A, Cheng E, DeMeo G, Hu JC. Evolving Trends in the Management of Low-Risk Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2022; 20: 423–30. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2022.05.004>.
- 34 Agrawal V, Ma X, Hu JC, Barbieri CE, Nagar H. Active Surveillance for Men with Intermediate Risk Prostate Cancer. *J Urol* 2021; 205: 115–21. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001241>.
- 35 Knipper S, Ott S, Schlemmer H-P, Grimm M-O, Graefen M, Wiegel T. Options for Curative Treatment of Localized Prostate Cancer. *Dtsch Arztebl Int* 2021; 118: 228–36. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0026>.
- 36 Neal DE, Metcalfe C, Donovan JL, Lane JA, Davis M, Young GJ, Dutton SJ, Walsh EI, Martin RM, Peters TJ, Turner EL, Mason M, Bryant R, Bollina P, Catto J, Doherty A, Gillatt D, Gnanapragasam V, Holding P, Hughes O, Kockelbergh R, Kynaston H, Oxley J, Paul A, Paez E, Rosario DJ, Rowe E, Staffurth J, Altman DG, Hamdy FC. Ten-year Mortality, Disease Progression, and Treatment-related Side Effects in Men with Localised Prostate Cancer from the ProtecT Randomised Controlled Trial According to Treatment Received. *Eur Urol* 2020; 77: 320–30. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.10.030>.

- 37 Deutsche Krebsgesellschaft e.V. Kennzahlenauswertung 2022. Jahresbericht der zertifizierten Prostatakrebszentren. Auditjahr 2021 / Kennzahlenjahr 2020. <https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html> (accessed Jul 21, 2023).
- 38 Flegar L, Zacharis A, Aksoy C, Heers H, Derigs M, Eisenmenger N, Borkowetz A, Groeben C, Huber J. Alternative- and focal therapy trends for prostate cancer: a total population analysis of in-patient treatments in Germany from 2006 to 2019. *World J Urol* 2022. <https://doi.org/10.1007/s00345-022-04024-0>.
- 39 Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, Davis M, Peters TJ, Turner EL, Martin RM, Oxley J, Robinson M, Staffurth J, Walsh E, Bollina P, Catto J, Doble A, Doherty A, Gillatt D, Kockelbergh R, Kynaston H, Paul A, Powell P, Prescott S, Rosario DJ, Rowe E, Neal DE. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1415–24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606220>.
- 40 van der Poel HG, van den Bergh RCN, Briers E, Cornford P, Govorov A, Henry AM, Lam TB, Mason MD, Rouvière O, Santis M de, Willemse P-PM, van Poppel H, Mottet N. Focal Therapy in Primary Localised Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. *Eur Urol* 2018; 74: 84–91. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.01.001>.
- 41 Ochmann R, Albrecht M. Zukünftige Entwicklung der GKV-Finanzierung. https://www.bertelsmann-stiftung.de/fileadmin/files/BSt/Publikationen/GrauePublikationen/VV_Entwicklung_GKV_Finanzierung.pdf (accessed Feb 20, 2025).
- 42 Ulrich V, Wille E. Haushalts- und wirtschaftspolitische Illusionen und Gefahren der Steuerfinanzierung von Sozialversicherungssystemen. Sonderausgabe. https://www.pkv.de/fileadmin/user_upload/PKV/3_PDFs/div/gpk-sonderausgabe2-2021-11-29.pdf (accessed Feb 20, 2025).
- 43 Verband der Ersatzkassen e. V., AOK-Bundesverband, BKK Dachverband, IKK e. V., KNAPPSCHAFT, Sozialversicherung für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau. Finanzreformen der GKV jetzt einleiten: Einnahmen und Ausgaben stabilisieren – mehr Augenmerk auf Qualität und Wirtschaftlichkeit der Versorgung. https://www.ikkev.de/fileadmin/Daten/Presstexte/2023-05-17_GPM_Finanzreformen_der_GKV.pdf (accessed Jul 14, 2023).
- 44 Stock S, Lauterbach K, Sauerland S, eds. Gesundheitsökonomie. Lehrbuch für Mediziner und andere Gesundheitsberufe. Bern: Hogrefe, 2021.
- 45 Bundesministerium für Justiz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 12 Wirtschaftlichkeitsgebot.

- 46 Schöffski O. Gesundheitsökonomische Evaluationen. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2012.
- 47 Egger M, Razum O, Rieder A, Habermann-Horstmeier L, eds. Public Health kompakt. Berlin, Boston: De Gruyter, 2021.
- 48 Stewart ST, Lenert L, Bhatnagar V, Kaplan RM. Utilities for prostate cancer health states in men aged 60 and older. *Med Care* 2005; 43: 347–55. <https://doi.org/10.1097/01.mlr.0000156862.33341.45>.
- 49 Drummond M, Stoddart G. Assessment of health producing measures across different sectors. *Health Policy* 1995; 33: 219–31. [https://doi.org/10.1016/0168-8510\(94\)00717-s](https://doi.org/10.1016/0168-8510(94)00717-s).
- 50 Briggs AH, Gray AM. Handling uncertainty when performing economic evaluation of healthcare interventions. *Health Technol Assess* 1999; 3: 1–134.
- 51 Drummond MF, Sculpher M, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford: Oxford University Press, 2015.
- 52 Koerber F, Waidelich R, Stollenwerk B, Rogowski W. The cost-utility of open prostatectomy compared with active surveillance in early localised prostate cancer. *BMC Health Serv Res* 2014; 14: 163. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-14-163>.
- 53 Cooperberg MR, Meeks W, Fang R, Gaylis FD, Catalona WJ, Makarov DV. Time Trends and Variation in the Use of Active Surveillance for Management of Low-risk Prostate Cancer in the US. *JAMA Netw Open* 2023; 6: e231439. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.1439>.
- 54 Jeong CW, Cowan JE, Broering JM, Ham RMT ten, Wilson LS, Carroll PR, Cooperberg MR. Robust Health Utility Assessment Among Long-term Survivors of Prostate Cancer: Results from the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor Registry. *Eur Urol* 2019; 76: 743–51. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.07.012>.
- 55 Sanghera S, Mohiuddin S, Coast J, Garfield K, Noble S, Metcalfe C, Lane JA, Turner EL, Neal D, Hamdy FC, Martin RM, Donovan JL. Modelling the lifetime cost-effectiveness of radical prostatectomy, radiotherapy and active monitoring for men with clinically localised prostate cancer from median 10-year outcomes in the ProtecT randomised trial. *BMC Cancer* 2020; 20: 971. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07276-4>.
- 56 Lehtonen M, Kellokumpu-Lehtinen P-L. The past and present of prostate cancer and its treatment and diagnostics: A historical review. *SAGE Open Med* 2023; 11: 20503121231216837. <https://doi.org/10.1177/20503121231216837>.
- 57 Dora C, Clarke GM, Frey G, Sella D. Magnetic Resonance Imaging-Guided Transurethral Ultrasound Ablation of Prostate Cancer: A Systematic Review. *J Endourol* 2022; 36: 841–54. <https://doi.org/10.1089/end.2021.0866>.
- 58 Guillaumier S, Peters M, Arya M, Afzal N, Charman S, Dudderidge T, Hosking-Jervis F, Hindley RG, Lewi H, McCartan N, Moore CM, Nigam R, Ogden C, Persad R, Shah K, van

- der Meulen J, Viridi J, Winkler M, Emberton M, Ahmed HU. A Multicentre Study of 5-year Outcomes Following Focal Therapy in Treating Clinically Significant Nonmetastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 2018; 74: 422–29. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.06.006>.
- 59 Reddy D, van Son M, Peters M, Bertoncelli Tanaka M, Dudderidge T, Cullen E, Ho CLT, Hindley RG, Emara A, McCracken S, Orczyk C, Shergill I, Mangar S, Nigam R, Viridi J, Moore CM, Arya M, Shah TT, Winkler M, Emberton M, Falconer A, Belsey J, Ahmed HU. Focal therapy versus radical prostatectomy and external beam radiotherapy as primary treatment options for non-metastatic prostate cancer: results of a cost-effectiveness analysis. *J Med Econ* 2023; 26: 1099–107. <https://doi.org/10.1080/13696998.2023.2251849>.
- 60 Valle LF, Lehrer EJ, Markovic D, Elashoff D, Levin-Epstein R, Karnes RJ, Reiter RE, Rettig M, Calais J, Nickols NG, Dess RT, Spratt DE, Steinberg ML, Nguyen PL, Davis BJ, Zaorsky NG, Kishan AU. A Systematic Review and Meta-analysis of Local Salvage Therapies After Radiotherapy for Prostate Cancer (MASTER). *Eur Urol* 2021; 80: 280–92. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.11.010>.
- 61 Newcomb LF, Schenk JM, Zheng Y, Liu M, Zhu K, Brooks JD, Carroll PR, Dash A, La Calle CM de, Ellis WJ, Filson CP, Gleave ME, Liss MA, Martin F, McKenney JK, Morgan TM, Tretiakova MS, Wagner AA, Nelson PS, Lin DW. Long-Term Outcomes in Patients Using Protocol-Directed Active Surveillance for Prostate Cancer. *JAMA* 2024; 331: 2084–93. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.6695>.
- 62 Winn AN, Ekwueme DU, Guy GP, Neumann PJ. Cost-Utility Analysis of Cancer Prevention, Treatment, and Control: A Systematic Review. *Am J Prev Med* 2016; 50: 241–48. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2015.08.009>.
- 63 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 7.0. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023.
- 64 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kosten-Nutzen-Bewertung von Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin. https://www.iqwig.de/download/g09-01_abschlussbericht_kurzfassung_kosten-nutzen-bewertung-von-venlafaxin-duloxetin-bupropion-und-mirtazapin.pdf (accessed Nov 25, 2024).
- 65 Gerber-Grote A, Sandmann FG, Zhou M, Thoren C ten, Schwalm A, Weigel C, Balg C, Mensch A, Mostardt S, Seidl A, Lhachimi SK. Decision making in Germany: is health economic evaluation as a supporting tool a sleeping beauty? *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2014; 108: 390–96. <https://doi.org/10.1016/j.zefq.2014.06.018>.
- 66 Erbe S. Die Lage im deutschen Gesundheitswesen. *Wirtschaftsdienst* 2024; 104: 580–82. <https://doi.org/10.2478/wd-2024-0148>.

- 67 PKV-Verband. Renteneintritt der Babyboomer: Wie sich die Demografie auf die Sozialsysteme auswirkt. (Pressemitteilung). https://www.pkv.de/verband/presse/meldungen/renteneintritt-der-babyboomer-wie-sich-die-demografie-auf-die-sozialsysteme-auswirkt/?utm_source=chatgpt.com (accessed Jan 08, 2025).
- 68 Siemens Betriebskrankenkasse. Gesundheitsversorgung: Versicherte sehen Mängel im System. (Pressemitteilung). https://www.sbk.org/fileadmin/user_upload/UK/01_Pressemitteilungen/vor_2024/PDFs_und_Bilder/231204_PM_Gesundheitswesen_aus_Versichertensicht.pdf (accessed Mar 18, 2025).
- 69 Gemeinsamer Bundesausschuss. Konkretisierung des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Bewertung des ProstatakrebsScreenings mittels PSA-Test. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5758/2019-04-18_IQWiG-Beauftragung_PSA-Screening_Auftragskonkretisierung.pdf (accessed Nov 25, 2024).
- 70 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Prostatakrebsscreening mittels PSA-Test. IQWiG-Berichte – Nr. 905. https://www.iqwig.de/download/s19-01_psa-screening_abschlussbericht_v1-1.pdf (accessed Nov 25, 2024).
- 71 Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A, Agoritsas T, Dahm P. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018; 362: k3519. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3519>.
- 72 Moyer VA. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012; 157: 120–34. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-2-201207170-00459>.
- 73 Chou R, Croswell JM, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Fu R, Gleitsmann K, Koenig HC, Lam C, Maltz A, Rugge JB, Lin K. Screening for prostate cancer: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011; 155: 762–71. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-11-201112060-00375>.
- 74 Sathianathan NJ, Konety BR, Crook J, Saad F, Lawrentschuk N. Landmarks in prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2018; 15: 627–42. <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0060-7>.
- 75 Remmers S, Roobol MJ. Personalized strategies in population screening for prostate cancer. *Int J Cancer* 2020; 147: 2977–87. <https://doi.org/10.1002/ijc.33045>.
- 76 Matsukawa A, Yanagisawa T, Bekku K, Kardoust Parizi M, Laukhtina E, Klemm J, Chiuidea S, Mori K, Kimura S, Fazekas T, Miszczyk M, Miki J, Kimura T, Karakiewicz PI, Rajwa P, Shariat SF. Comparing the Performance of Digital Rectal Examination and Prostate-specific Antigen as a Screening Test for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol* 2024; 7: 697–704. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.12.005>.

- 77 Meyer-Wothers L. Rektale Tastuntersuchung: Finger weg!
<https://www.doccheck.com/de/detail/articles/45672-rektale-tastuntersuchung-finger-weg>
(accessed Jan 23, 2024).
- 78 Fantus RJ, Cohen A, Riedinger CB, Kuchta K, Wang CH, Yao K, Park S. Facility-level analysis of robot utilization across disciplines in the National Cancer Database. *J Robot Surg* 2019; 13: 293–99. <https://doi.org/10.1007/s11701-018-0855-9>.
- 79 Hickey BE, James ML, Daly T, Soh F-Y, Jeffery M. Hypofractionation for clinically localized prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 9: CD011462. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011462.pub2>.
- 80 Latini DM, Hart SL, Knight SJ, Cowan JE, Ross PL, Duchane J, Carroll PR. The relationship between anxiety and time to treatment for patients with prostate cancer on surveillance. *J Urol* 2007; 178: 826-31; discussion 831-2. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.05.039>.
- 81 Hübner N, Shariat SF, Remzi M. Focal therapy of prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2018; 28: 550–54. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000547>.
- 82 J. Swati. Markt für Prostatakrebs. Marktgröße, Marktanteil, Wachstum und Branchenanalyse für Prostatakrebs, nach Medikamentenklasse (hormonelle ADT, AR-gerichtete Therapien, zytotoxische Wirkstoffe, Knochenmetastasen, therapeutische Impfstoffe, PARP-Hemmer und andere), nach Endverbraucher (Krankenhausapotheken, Drogerien und Einzelhandelsapotheken und Online-Apotheken) und regionale Analyse, 2024-2031. <https://www.kingsresearch.com/de/prostate-cancer-market-894> (accessed Jan 10, 2025).
- 83 Chopra R, Colquhoun A, Burtnyk M, N'djin WA, Kobelevskiy I, Boyes A, Siddiqui K, Foster H, Sugar L, Haider MA, Bronskill M, Klotz L. MR imaging-controlled transurethral ultrasound therapy for conformal treatment of prostate tissue: initial feasibility in humans. *Radiology* 2012; 265: 303–13. <https://doi.org/10.1148/radiol.12112263>.
- 84 Chin JL, Billia M, Relle J, Roethke MC, Popeneciu IV, Kuru TH, Hatiboglu G, Mueller-Wolf MB, Motsch J, Romagnoli C, Kassam Z, Harle CC, Hafron J, Nandalur KR, Chronik BA, Burtnyk M, Schlemmer H-P, Pahernik S. Magnetic Resonance Imaging–Guided Transurethral Ultrasound Ablation of Prostate Tissue in Patients with Localized Prostate Cancer: A Prospective Phase 1 Clinical Trial. *Eur Urol* 2016; 70: 447–55. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.12.029>.
- 85 Profound Medical Corp. Profound Medical Announces First Patients Treated in Prospective, Randomized Clinical Trial Comparing the TULSA Procedure to Radical Prostatectomy. <https://www.globenewswire.com/news-release/2022/01/18/2368344/0/en/Profound-Medical-Announces-First-Patients-Treated-in-Prospective-Randomized-Clinical-Trial-Comparing-the-TULSA-Procedure-to-Radical-Prostatectomy.html> (accessed Aug 02, 2023).

- 86 Azzouzi A-R, Vincendeau S, Barret E, Cicco A, Kleinclauss F, van der Poel HG, Stief CG, Rassweiler J, Salomon G, Solsona E, Alcaraz A, Tammela TT, Rosario DJ, Gomez-Veiga F, Ahlgren G, Benzaghrou F, Gaillac B, Amzal B, Debruyne FMJ, Fromont G, Gratzke C, Emberton M. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 181–91. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30661-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30661-1).
- 87 Weng X, Zhong L, Xiang P, Li Y, Paciorek A, Dong L, Broering J, Carroll PR, Sanda M, Wilson L. Cost-effectiveness analysis of primary treatments for localised prostate cancer: A population-based Markov analysis using real-world evidence. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2022; 31: e13740. <https://doi.org/10.1111/ecc.13740>.
- 88 Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson S-O, Bratell S, Spångberg A, Palmgren J, Steineck G, Adami H-O, Johansson J-E. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1708–17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011967>.
- 89 Bénard A, Duroux T, Robert G. Cost-utility analysis of focal high-intensity focussed ultrasound vs active surveillance for low- to intermediate-risk prostate cancer using a Markov multi-state model. *BJU Int* 2019; 124: 962–71. <https://doi.org/10.1111/bju.14867>.
- 90 Noble SM, Garfield K, Lane JA, Metcalfe C, Davis M, Walsh EI, Martin RM, Turner EL, Peters TJ, Thorn JC, Mason M, Bollina P, Catto JWF, Doherty A, Gnanapragasam V, Hughes O, Kockelbergh R, Kynaston H, Paul A, Paez E, Rosario DJ, Rowe E, Oxley J, Staffurth J, Neal DE, Hamdy FC, Donovan JL. The ProtecT randomised trial cost-effectiveness analysis comparing active monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *Br J Cancer* 2020; 123: 1063–70. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0978-4>.
- 91 Lao C, Edlin R, Rouse P, Brown C, Holmes M, Gilling P, Lawrenson R. The cost-effectiveness of active surveillance compared to watchful waiting and radical prostatectomy for low risk localised prostate cancer. *BMC Cancer* 2017; 17: 529. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3522-z>.
- 92 Sathianathan NJ, Konety BR, Alarid-Escudero F, Lawrentschuk N, Bolton DM, Kuntz KM. Cost-effectiveness Analysis of Active Surveillance Strategies for Men with Low-risk Prostate Cancer. *Eur Urol* 2019; 75: 910–17. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.10.055>.
- 93 Degeling K, Corcoran NM, Pereira-Salgado A, Hamid AA, Siva S, IJzerman MJ. Lifetime Health and Economic Outcomes of Active Surveillance, Radical Prostatectomy, and Radiotherapy for Favorable-Risk Localized Prostate Cancer. *Value Health* 2021; 24: 1737–45. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.06.004>.

- 94 Harat A, Harat M, Martinson M. A Cost-Effectiveness and Quality of Life Analysis of Different Approaches to the Management and Treatment of Localized Prostate Cancer. *Front Oncol* 2020; 10: 103. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00103>.
- 95 Cantarero-Prieto D, Lera J, Lanza-Leon P, Barreda-Gutierrez M, Guillem-Porta V, Castelo-Branco L, Martin-Moreno JM. The Economic Burden of Localized Prostate Cancer and Insights Derived from Cost-Effectiveness Studies of the Different Treatments. *Cancers (Basel)* 2022; 14. <https://doi.org/10.3390/cancers14174088>.
- 96 Sharma V, Wymer KM, Borah BJ, Barocas DA, Thompson RH, Karnes RJ, Boorjian SA. Cost-Effectiveness of Active Surveillance, Radical Prostatectomy and External Beam Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: An Analysis of the ProtecT Trial. *J Urol* 2019; 202: 964–72. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000345>.
- 97 Kurz C. Krankenhausreform: Bundesrat gibt grünes Licht. *Deutsches Ärzteblatt*; 2024.

6. Anhang

6.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kosten-Nutzen Ebene (nach Stock et al. und Briggs et al.).	Seite 20
Abbildung 2: Figure 1. Markov-Model Structure.	Seite 25
Abbildung 3: Figure 2. Base Case results.	Seite 28
Abbildung 4: Figure 3. Cost-effectiveness acceptability curve.	Seite 29

6.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Table 2. Cost calculation	Seite 27
Tabelle 2: Table 1. Input parameters	Seite 28

7. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Paul Muhler, Dennis Akuamoa-Boateng, Johannes Rosenbrock, Stephanie Stock, Dirk Müller, Axel Heidenreich, Julia Simões Corrêa Galendi. Cost-utility analysis of MR imaging-guided transurethral ultrasound ablation for the treatment of low- to intermediate-risk localised prostate cancer. *BMJ Open* 2025; 15: e088495.

Correction for 'Cost-utility analysis of MR imaging guided transurethral ultrasound ablation for the treatment of low- to intermediate risk localised prostate cancer'. *BMJ Open* 2025; 15: e088495corr1. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-088495corr1>.