

Geld oder Leben!

The cost effectiveness of radiofrequency ablation for Barrett's esophagus.

Hur C, Choi SE, Rubenstein JH, et al.

Gastroenterology 2012; 143:567-75

Gastrointestinal Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts 02114, USA.

BACKGROUND AND AIMS: Radiofrequency ablation (RFA) reduces the risk of esophageal adenocarcinoma (EAC) in patients with Barrett's esophagus (BE) with high-grade dysplasia (HGD), but its effects in patients without dysplasia are debatable. We analyzed the effectiveness and cost effectiveness of RFA for the management of BE.

METHODS: We constructed a decision analytic Markov model. We conducted separate analyses of hypothetical cohorts of patients with BE with dysplasia (HGD or low-grade [LGD]) and without dysplasia. In the analysis of the group with HGD, we compared results of initial RFA with endoscopic surveillance with surgery, when cancer was detected. In analyzing the group with LGD or no dysplasia, we compared 3 strategies: Endoscopic surveillance with surgery, when cancer was detected (S1), endoscopic surveillance with RFA, when HGD was detected (S2), and initial RFA followed by endoscopic surveillance (S3).

RESULTS: Among patients with HGD, initial RFA was more effective

and less costly than endoscopic surveillance. Among patients with LGD, when S3 was compared with S2, the incremental cost-effectiveness ratio was \$18,231/quality-adjusted life-year, assuming an annual rate of progression rate from LGD to EAC of 0.5%/year. For patients without dysplasia, S2 was more effective and less costly than S1. In a comparison of S3 with S2, the incremental cost-effectiveness ratios were \$205,500, \$124,796, and \$118,338/quality-adjusted life-year using annual rates of progression of no dysplasia to EAC of 0.12%, 0.33%, or 0.5% per year, respectively.

CONCLUSIONS: By using updated data, initial RFA might not be cost effective for patients with BE without dysplasia, within the range of plausible rates of progression of BE to EAC, and be prohibitively expensive, from a policy perspective. RFA might be cost effective for confirmed and stable LGD. Initial RFA is more effective and less costly than endoscopic surveillance in HGD.

Die Studiengruppe präsentiert hier die zweite professionelle Kostennutzenanalyse der Ablation des Barrettösophagus (BE) mit aktuellen Kennzahlen aus 2012, nach einer ersten Analyse 2009 in derselben Zeitschrift. Das ganze erinnert unseren frapant an den Mathematikunterricht, aber die Ergebnisse sind spannend.

Die Inzidenz des ösophagealen Adenokarzinoms hat sich in den letzten 40 Jahren verfünffacht. Unsere heutige Gegenstrategie besteht in der endoskopischen Überwachung mit Biopsien, um hochgradige Dysplasie (HGD) oder Frühkarzinome zu entdecken und in der Entfernung früher Veränderungen mit endoskopischer Abtragung (EMR, ESD) oder thermischer Zerstörung, zuletzt v. a. in Form der Radiofrequenzablation (RFA).

Shaheen und Mitarbeiter konnten in einer multizentrischen, randomisierten Studie (NEJM 2009) zeigen, dass die RFA sowohl Dysplasien als auch die intestinale Metaplasie in einem hohen Prozentsatz eradiziert und das Risiko des Voranschreitens zum Adenokarzinom reduziert. Noch fehlen valide Langzeitdaten, um auch eine Reduktion der Inzidenz invasiver Karzinome oder der Mortalität an Speiseröhrenkrebs beweisen zu können.

Die Anwendung des Verfahrens bei Patienten mit Barrett ohne Dysplasie (NDBE) ist bislang nur sehr beschränkt untersucht, wird aber trotzdem in der freien Wildbahn häufig gemacht - ohne dass dafür eine Empfehlung in einer anerkannten Richtlinie einer wissenschaftlichen Gesellschaft vorläge. Die Autoren schufen ein Entscheidungsfindungs-

modell nach Markov für Patienten mit Dysplasie (HGD und LGD) und ohne Dysplasie im Barrettösophagus (NDBE). Sie verglichen dabei jeweils eine Überwachungsstrategie, die nur bei Karzinomnachweis zur Operation oder RFA führt, mit einer initialen RFA und anschließender Überwachung, getrennt für HGD, LGD und NDBE.

Bei Patienten mit HGD war die initiale RFA effektiver und billiger als eine endoskopische Überwachungsstrategie.

Bei Patienten mit LGD war die initiale RFA zwar teurer als das abwartend-überwachende Vorgehen mit RFA erst bei Auftreten von HGD, aber es konnte damit Lebenszeit gewonnen werden, um einen Preis von 18.000 \$ für ein qualitätsadaptiertes Lebensjahr, wenn man eine Progressionsrate von der LGD zum Karzinom von 0,5 per anno annahm.

Bei Patienten mit NDBE war die endoskopische Überwachung und RFA bei Auftreten von HGD wirksamer und billiger als die Überwachung bis zum Auftreten eines Karzinoms mit anschließender Operation.

Für eine frühzeitige = initiale Ablation eines NDBE mit RFA errechneten sich Kosten von 118.000 \$ bis 205.000 \$, um ein qualitätsadjustiertes Lebensjahr zu gewinnen, je nachdem, ob man eine jährliche Inzidenz von 0,5%, 0,33% oder 0,12% pro Jahr für das Auftreten eines Karzinoms in einem NDBE annahm (Spannbreite der publizierten Daten und Median).

Die Autoren schlussfolgern, die initiale RFA wäre nicht kosteneffektiv für Patienten mit NDBE innerhalb des Bereichs plausibler Progressionsraten von Barrett zum Karzinom. Gesundheitspolitisch halten sie ein solches Vorgehen für nicht vertretbar teuer.

Im Vergleich zur älteren Studie aus 2009 wurde in das Modell die heute vorherrschende Verunsicherung über die Inzidenz des Adenokarzinoms in einem Barrett ohne Dysplasie (NDBE) aufgenommen und deshalb parallel für die höchsten, die jüngst publizierten niedrigsten und die medianen Inzidenzzahlen gerechnet. Außerdem floss ein, dass man offensichtlich mehr Sitzungen als ursprünglich angenommen braucht, um den Patienten komplett frei von intestinaler Metaplasie zu bekommen. Auch wurde neu eine Rate von 5% verbleibender verborgener Barrettkrypten (Risiko für Rezidive trotz „Vollremission“) angenommen.

Andere Annahmen des Modells sind schon länger bekannt, aber interessant: Die komplette Ablationsrate für Dysplasie von 81 bis 91%, für intestinale Metaplasie von 70 bis 81%, die Dreijahres-Rezidivrate der intestinalen Metaplasie von 23 bis 25% und für Dysplasie von 10 bis 15%. Es wurden die Komplikations- und Mortalitätsraten der Ösophagoskopie berücksichtigt und die Mortalität der Ösophagektomie mit

5% angenommen. Die Stenoserate 3 Jahre nach Radiofrequenzablation wurde mit 7,6%, die Perforationsrate mit 0,05% festgelegt.

- Initiale RFA der HGD im Barrett billiger und effektiver als eine kontinuierliche endoskopische Überwachung mit Operation bei Auftreten eines Karzinoms.
- Initiale RFA der LGD teurer als die kontinuierliche Überwachung mit RFA nach Auftreten einer HGD, allerdings verbessern sich die qualitätsangepassten Lebensjahre zu Kosten, die noch im akzeptablen Bereich liegen sollten (18.000 \$, als akzeptabel werden weniger als 100.000 \$ pro QALYQ angenommen).

Allerdings ist zu bedenken, dass die Diagnose LGD nach wie vor unsicher ist, die Übereinstimmung der Diagnose unter den Pathologen zu wünschen übrig lässt und die natürlichen Progressions- und Regressionsraten zum Karzinom umstritten sind.

- Für Barretts ohne Dysplasie (NDBE) initiale RFA unabhängig von Progressionsraten nicht kosteneffektiv im Vergleich zu einer Überwachungsstrategie mit RFA nur nach Nachweis einer HGD.
- Letztere auch gegenüber einer Überwachungsstrategie zu bevorzugen, die operiert, wenn es zum Auftreten eines Karzinoms gekommen ist.

Warum wurde in der Studie von Inadomi und Mitarbeitern (Gastroenterology 2009) bei sonst gleichsinnigen Ergebnissen die initiale RFA des NDBE als kosteneffektiv beurteilt? Obwohl beide Male dasselbe Modell verwendet wurde, wurden 2012 viele neue Daten hinzugefügt: Neue Inzidenzzahlen, realistischere Kennzahlen der Performance der RFA, die Existenz verbleibender Barrettkrypten etc. Das mag das neue, negative Ergebnis für RFA im NDBE erklären.

Die Autoren sind sich der Limitationen ihrer Studie bewusst und glauben, dass es unvermeidlich sein wird, eine randomisierte Multicenterstudie von initialer RFA gegenüber Überwachung bei Patienten mit NDBE durchzuführen. Das braucht allerdings sehr viele Patienten und ein langes Follow-up wegen der kleinen zu erwartenden Differenzen in den harten Endpunkten. Die Gefahr ist dabei groß, wiederum Surrogatparameter wie Dysplasie etc. heranzuziehen. Wir werden aber auch interessante Informationen über die Naturgeschichte der Erkrankung, den Sinn von Überwachung usw. erhalten.

Studien dieser Art berücksichtigen naturgemäß die psychische Haltung des Patienten zu seiner Erkrankung und regelmäßiger Überwachung nicht, was man gleichzeitig als Vorteil als auch Realitätsferne werten mag.

- Wie viel zählt in diesem Zusammenhang die Präferenz des Patienten?
- Wie sehr sollen wir uns durch temporäre Vergütungsmodalitäten in unserer Entscheidungsfindung beeinflussen lassen (zurzeit ist in Österreich die RFA nur bei HGD abrechenbar)?
- Ist die Anwendung neuer Verfahren, deren Wirksamkeit für harte Endpunkte wie Mortalität oder Krebsinzidenz (noch?) nicht belegt ist, im privat finanzierten Bereich akzeptabel oder per se unethisch?

Ich glaube, wir bräuchten in Österreich dringend eine nationale Barrett-Leitlinie einer anerkannten wissenschaftlichen Gesellschaft.

Prim. Univ. Prof. Dr. Rainer Schöfl
4. Interne Abteilung
Krankenhaus der Elisabethinen
Linz
rainer.schoefl@elisabethinen.or.at