

Aus der Klinik für Radiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Kosteneffektivität bildgebender Modalitäten in der Beurteilung  
intermediär komplexer Nierenzysten

Cost-effectiveness of multimodal imaging in intermediate  
complex renal cysts

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Paul Spiesecke

Datum der Promotion: 30.11.2023

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	II
Abkürzungsverzeichnis.....	III
Vorwort .....	IV
1. Zusammenfassung .....	1
2. Abstract .....	2
3. Einleitung.....	3
3.1. Bildgebung zystischer Nierenläsionen .....	3
3.2. Die Bosniak-Klassifikation .....	4
3.3. Aktueller Stand der Forschung.....	5
4. Material und Methoden.....	8
4.1. Markov-Modell.....	8
4.2. Bildgebung und chirurgische Therapie.....	10
4.3. Nutzen und Kosten.....	11
4.4. Modellierung und mathematische Methoden .....	14
4.5. Sensitivitätsanalysen.....	15
5. Ergebnisse .....	18
5.1. Modellparameter .....	18
5.2. Kosten .....	19
5.3. Kosteneffizienz im Basisszenario.....	20
5.4. Deterministische Sensitivitätsanalyse .....	21
5.5. Probabilistische Sensitivitätsanalyse .....	22
5.6. Schwellenwertanalyse.....	22
6. Diskussion .....	24
6.1. Limitationen.....	31
6.2. Zusammenfassung.....	32
7. Referenzen .....	33
8. Eidesstattliche Versicherung .....	39
9. Anteilserklärung an der erfolgten Publikation.....	40
10. Publikation und Auszug aus Journal Summary List .....	41
Lebenslauf .....	54
Publikationsliste .....	55
Danksagung .....	56

## Abkürzungsverzeichnis

CT	computed tomography/Computertomographie
CEUS	contrast-enhanced ultrasound
EFSUMB	European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology
EQ-5D	EuroQol-five Dimension
ICER	incremental cost-effectiveness ratio
ILV	innerbetriebliche Leistungsverrechnung
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
MRI	magnetic resonance imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
NZK	Nierenzellkarzinom
QALY	quality-adjusted life year
QoL	quality of life
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program

## **Vorwort**

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Spiesecke P, Reinhold T, Wehrenberg Y, Werner S, Maxeiner A, Busch J, Fischer T, Hamm B, Lerchbaumer MH. Cost-effectiveness analysis of multiple imaging modalities in diagnosis and follow-up of intermediate complex cystic renal lesions. *BJU Int.* 2021;128(5):575–85.

Um unnötige Wiederholungen zu vermeiden, wird in der vorliegenden Arbeit auf Abbildungen und Tabellen aus dieser Publikation verwiesen.

## 1. Zusammenfassung

Zur Diagnosestellung und Verlaufsbeobachtung von Nierenzysten stehen mehrere Bildgebungsmodalitäten zur Verfügung. Untersuchungsgegenstand der vorliegenden Studie war die Kosteneffektivität der routinemäßig verwendeten, kontrastmittelverstärkten Modalitäten Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) sowie Sonographie (engl. contrast-enhanced ultrasound, CEUS) bei Patientinnen und Patienten mit einer Nierenzyste der Bosniak-Klasse IIF oder III.

Die Grundlage einer Simulation bildete ein Markov-Modell, in dem fiktive Patientenkohorten die Zustände keine maligne Läsion, lokale Malignität, metastasiertes Stadium sowie Tod einnehmen konnten. Der Nutzen wurde mittels qualitätskorrigierter Lebensjahre der Patientinnen/Patienten erfasst. Die realen Verfahrenskosten in der Radiologie und Chirurgie wurden mittels der internen Kostenverrechnung der Charité-Universitätsmedizin Berlin ermittelt. Sowohl eine deterministische als auch eine probabilistische Sensitivitätsanalyse wurden durchgeführt. Die Ergebnisse wurden als arithmetisches Mittel pro Patientin/Patient über einen Zeitraum von zehn Jahren angegeben.

Alle betrachteten radiologischen Modalitäten zeigten Differenzen in der Effektivität von deutlich unter 1%. Die mittleren Gesamtkosten für Bildgebung und operative Therapie beliefen sich für die CT-, MRT- und CEUS-Kohorten auf 1600 €, 1632 € und 1511 € bei einer Bosniak IIF-Zyste sowie 4499 €, 5174 € und 4256 € bei einer Bosniak III-Zyste. Die deterministische Sensitivitätsanalyse zeigte einen großen Einfluss vor allem der diagnostischen Genauigkeiten und der Kosten auf das Ergebnis. Die probabilistische Sensitivitätsanalyse bestätigte die Ergebnisse des Basisszenarios. Zusammenfassend zeigten die Modalitäten eine vergleichbare Effektivität, wobei sich CEUS als die günstigste und die MRT als die teuerste herausstellte. Insgesamt war

CEUS kosteneffektiv gegenüber der CT. Die Ergebnisse müssen vor Übertragung auf Kliniken mit einer anderen Kostenstruktur angepasst werden.

## **2. Abstract**

Several imaging modalities are available for the diagnosis and monitoring of renal cysts. The object of the study was to compare the cost-effectiveness of contrast-enhanced computed tomography (CT), contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) and contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in patients with a complex renal cyst (Bosniak IIF or III).

A Markov model formed the basis of a simulation in which fictitious patient cohorts can assume the states cancer-free, local cancer, metastasized cancer stage and deceased. The benefits in the model were quantified using quality-adjusted life years of the patients. Real-world procedural costs in radiology and surgery were determined with internal cost allocation of Charité-Universitätsmedizin Berlin. Both a deterministic and a probabilistic sensitivity analysis were carried out. The results were reported as arithmetic mean per patient over a course of 10 years.

All considered radiological modalities showed a difference in effectiveness of less than 1%. Total costs for imaging and surgery for CT, MRI and CEUS cohorts were € 1600, € 1632 and € 1511 in patients with Bosniak IIF cyst and € 4499, € 5174 and € 4256 in patients with Bosniak III cyst, respectively. The deterministic sensitivity analysis showed a major influence on the result especially for the diagnostic accuracies and the procedural costs. The probabilistic sensitivity analysis validated the results of the base case scenario.

In summary, the effectiveness of the modalities considered was consistent, with CEUS being the most inexpensive and MRI the most expensive modality. Thus, CEUS was cost-effective compared to CT. The results need to be adjusted before transferring them to clinics with a different cost structure.

### **3. Einleitung**

Nierenzysten sind häufige Befunde in der abdominellen Bildgebung. Beispielsweise werteten Mensel et al. Magnetresonanztomographien (MRT) des gesamten Körpers einer bevölkerungsbasierten Kohorte über 2.063 Teilnehmerinnen und Teilnehmern hinsichtlich Prävalenz und Risikofaktoren für Nierenzysten der Bosniak-Klassen I und II aus. [1] Die Autoren quantifizierten die Prävalenz simpler Nierenzysten bei einem medianen Alter von 51 Jahren auf 27% und zeigten damit altersadaptiert ähnliche Ergebnisse zuvor publizierter Arbeiten wie beispielsweise von Carrim und Murchison, die nach Auswertung von 617 abdominellen Computertomographien (CT) die Prävalenz simpler Nierenzysten mit 41% bezifferten. [1,2] Zusätzlich heben Mensel et al. als signifikante Charakteristika für das wahrscheinlichere Auftreten von Nierenzysten das männliche Geschlecht, ein höheres Alter sowie aktuelles oder in der Vergangenheit praktiziertes Rauchen hervor. [1] Neben der Detektion zystischer Nierenläsionen ist die Charakterisierung und das Erkennen malignomtypischer Merkmale entscheidend. [3,4]

#### **3.1. Bildgebung zystischer Nierenläsionen**

Grundsätzlich stehen zur Dignitätsbestimmung zystischer Nierenläsionen unter Verwendung von Kontrastmittel (KM) drei Bildgebungsmodalitäten zur Verfügung: die CT, die MRT sowie die KM-verstärkte Sonographie (engl. contrast-enhanced ultrasound, CEUS). Neben Faktoren, die den Untersuchungsablauf betreffen und unten diskutiert werden, sind die diagnostischen Genauigkeiten der drei Modalitäten entscheidend. Zhou et al. beschrieben in einer 2018 veröffentlichten Meta-Analyse die Ergebnisse von 17 Studien, in denen die diagnostische Genauigkeit von MRT und CEUS in 1142 zystischen Nierenläsionen untersucht wurden. [5] Insgesamt berechneten die Autoren für die MRT eine Sensitivität von 92% (95%-

Konfidenzintervall [KI] 88-95%) sowie eine Spezifität von 91% (95%-KI 87-93%) und für CEUS eine Sensitivität von 95% (95%-KI 92-97%) sowie eine Spezifität von 84% (95%-KI 79-88%). [5] Ein direkter Vergleich zwischen CEUS und CT wurde 2016 von Lan et al. publiziert und beinhaltet insgesamt 1020 ausgewertete Nierenzysten. [6] Für CEUS konnte eine ähnlich hohe Sensitivität von 95% (95%-KI 91-98%) sowie eine geringere Spezifität von 79% (95%-KI 74-84%) im Vergleich zur Studie von Zhou et al. ermittelt werden. [5,6] Für die CT berichteten Lan et al. eine Sensitivität von 90% (95%-KI 85-93%) sowie eine Spezifität von 85% (95%-KI 80-88%), die somit weniger präzise als die MRT war – sowie verglichen zur CEUS eine geringere Sensitivität, aber höhere Spezifität aufwies. [5,6]

### **3.2. Die Bosniak-Klassifikation**

Mit dem Ziel, eine Risikostratifizierung von malignen zystischen Nierenläsionen gewährleisten zu können, publizierte Morton A. Bosniak im Jahr 1986 ein Klassifikationsschema unter Verwendung der CT. [7] In dieser Klassifikation wurden die Zysten ansteigend ihres Malignitätspotenzials in den Kategorien I bis IV eingeteilt. [7] Da im Falle von Zysten der Bosniak III Klasse („wahrscheinlich maligne“) die operative Entfernung empfohlen wird, wurde in den 1990er-Jahren mit der Kategorie IIF eine weitere Klasse hinzugefügt, um intermediäre Zysten erstmals im Verlauf zu kontrollieren (F = Follow up). [7,8] In den frühen 2000ern wurden aufgrund der zunehmenden Verwendung nicht-röntgenbasierender Modalitäten erste Unterschiede in der Charakterisierung von Nierenzysten basierend auf CT-Kriterien und MRT-Kriterien durch die gleiche Arbeitsgruppe beschrieben. [9] Die neueste Version der Bosniak-Klassifikation für MRT und CT wurde 2019 von Silverman et al. vorgeschlagen und bestrebt nun, den Anteil der falsch-positiven Befunde zu reduzieren. [10]



Bildmorphologisch stellen vor allem Wandverdickung, die Dicke und Anzahl von Septen und knotigen Veränderungen – sowie jeweils deren KM-Aufnahme – die phänomenologische Darstellung von komplexen Nierenzysten dar. [10] Vor allem solide oder größere noduläre, KM-aufnehmende Zystenanteile sind hinweisend für Malignität. [10] Die unterschiedlichen Vorteile der Modalitäten führten letztlich zu relevanten Unterschieden zwischen den Modalitäten, wobei MRT und CEUS aufgrund der sensitiven Darstellung des KM-Enhancements gleiche Zysten höher klassifizierten als die CT. [11] Aus diesen Gründen erarbeiteten Experteninnen und Experten der European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) das Bosniak-Klassifikationssystem für die CEUS – unter Beachtung der modalitätsspezifischen Charakteristika. [12]

Insgesamt konnte in Meta-Analysen gezeigt werden, dass die Bosniak-Klassifikation mit ihren insgesamt fünf Kategorien eine steigende Malignitätsrate der Läsion aufweist. [3,4] Um diese Systematik auch zwischen den Modalitäten zuverlässig bestehen zu lassen, ist eine Anpassung der Kriterien zur Klasseneinteilung erforderlich, wie es Silverman et al. für die CT und MRT vorgeschlagen und systematisiert haben [10] oder die EFSUMB für CEUS, da beispielsweise die höhere Ortsauflösung in der CEUS ohne eine angepasste Kategorisierung höhere Bosniak-Klassen produzieren würde. [12]

### **3.3. Aktueller Stand der Forschung**

Auch Bosniak fasste schon in seiner Abhandlung zur Klassifikation von Nierenzysten aus dem Jahr 1986 zusammen, dass CT und Sonographie im Vergleich zu anderen diagnostischen Modalitäten relativ ökonomisch effizient seien. [7]

Der aktuelle Forschungsstand zur Kosteneffektivität der Bildgebung im Management zufällig entdeckter Nierenzysten der intermediären Bosniak-Klassen IIF und III beschränkt sich im Wesentlichen auf zwei Arbeiten. Einerseits verglichen Smith et al.

in einer 2019 publizierten Kosteneffektivitätsanalyse eine direkte Nierenteilresektion (nephron-sparing surgery) mit aktiver Nachverfolgung (active surveillance) mittels CT bei 60 Jahre alten Patientinnen und Patienten mit entweder einer Nierenzyste der Bosniak-Klassen IIF oder III. [13] Die Autoren nutzten für die Modellierung ein Markov-Modell, bezogen die Kosten zur Berechnung der Kosteneffektivität der zwei Alternativen aus Literaturquellen und berechneten die Effektivität mittels qualitätskorrigierter Lebensjahre (engl. quality-adjusted life year, QALY). [13] Insgesamt zeigte sich eine höhere Kosteneffektivität für die aktive Nachverfolgung gegenüber der direkten Nierenteilresektion, welche vor allem auf Kostenunterschiede bei ähnlicher Effektivität zurückzuführen war. [13] Folglich konnte der Stellenwert einer bildgebenden Verlaufskontrolle von Nierenzysten der Bosniak-Klassen IIF und III dargestellt werden. [13]

Die zweite relevante Arbeit auf diesem Gebiet wurde 2020 von Gassert et al. veröffentlicht. [14] Die Autoren verglichen MRT und CEUS mittels eines Markov-Modells in einem Kollektiv 60 Jahre alter Patientinnen und Patienten mit einer Nierenzyste entsprechend einer Malignitätsrate der Bosniak-Klasse III, wobei Bildgebungs- und Operationskosten aus US-amerikanischen Medicare-Daten und Langzeitkosten der Tumorpatienten aus der Literatur verwendet wurden. [14] Die Effektivität wurde ebenfalls mittels QALY über einen Zeitraum von zehn Jahren angegeben. [14] Die Autoren schlussfolgerten, dass CEUS kosteneffektiv gegenüber der MRT in der Diagnostik dieser Patientenkohorte sei. [14] Diese relativ neue Studie lieferte weitere Hinweise für den relevanten Stellenwert der CEUS in der Diagnostik zystischer Nierenläsionen. [14]

Generell kann die Bedeutung von gesundheitsökonomischen Evaluationen als gewichtig für Entscheidungen bezüglich natürlicherweise begrenzter Ressourcen im Gesundheitssystem eingeschätzt werden, wie es Sanders et al. beschreiben. [15]

Insbesondere stellen die Autorinnen und Autoren auch die Vergleichbarkeit von Kosteneffektivitätsstudien als erstrebenswert heraus. [15]

Jedoch fand sich in der aktuellen Literatur keine Kosteneffektivitätsanalyse, die einen direkten Vergleich der Bildgebungsmodalitäten unter Miteinbeziehung der breitflächig verfügbaren und weiterhin intensiv genutzten CT beinhaltet. Vor allem direkt aus Krankenhausperspektive ermittelte Kosten für Bildgebung und chirurgische Therapie aus einem europäischen Gesundheitssystem sowie Kohorten beider intermediärer Bosniak-Klassen (IIF und III) fehlen. Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit ist, welche der drei aktuell routinemäßig verwendeten KM-gestützten Bildgebungsmodalitäten – MRT, CT sowie CEUS – im direkten Vergleich die größte Kosteneffektivität in der Diagnosestellung und in der Nachbeobachtung von Nierenzysten der Bosniak-Klassen IIF und III aufweist. Dabei sollen reale, für ein repräsentatives Krankenhaus entstehende Kosten beachtet werden. Durch die steigende Anfrage bzw. Verwendung der tomographischen Modalitäten in der täglichen Routinediagnostik [16,17] ist eine gezielte Optimierung von Patientenströmen („Wahl der richtigen Bildgebung hinsichtlich Effizienz und Ökonomie“) unumgänglich. Somit ist die Bedeutung der vorliegenden Arbeit für den aktuellen Diskurs zum Modalitätenvergleich der Bildgebung zystischer Nierenläsionen hochrelevant. [18]

## **4. Material und Methoden**

Der Grundsatz zur Planung der Methodik bestand im Anspruch, die Ergebnisse der vorliegenden Studie verwertbar für den klinischen Alltag zu gestalten. In diesem Zusammenhang wurde auch festgelegt, dass die Resultate der Modellierung vergleichbar mit denen anderer Studien auf dem Gebiet sein sollen, wie dies in der einschlägigen Literatur auch als Qualitätsmerkmal dieser Arbeiten beschrieben wurde.

[15]

Für die vorliegende Arbeit wurde von der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin ein Ethikvotum eingeholt (EA4/027/20).

### **4.1. Markov-Modell**

Um die grundsätzliche Voraussetzung der Vergleichbarkeit gewährleisten zu können, wurde bei der Planung des Studienmodells die Vorpublikation von Gassert et al. beachtet und in diesem Zusammenhang der von den Autoren beschriebene Entscheidungsbaum sowie das beschriebene Markov-Modell modifiziert. [14]

Das Modell der vorliegenden Arbeit startet mit einem Entscheidungsbaum, der in Abbildung 1a in Spiesecke et al. [18] dargestellt ist. Dieser stratifiziert in Abhängigkeit der Malignitätswahrscheinlichkeit der jeweils betrachteten Bosniak-Klasse sowie der Sensitivität und Spezifität der bildgebenden Modalität (vgl. Tabelle 1 in Spiesecke et al. [18]) eine modellierte Patientenkohorte in vier mögliche post-diagnostische individuelle Situationen: in richtig- und falsch-positive sowie richtig- und falsch-negative diagnostizierte Befunde.

Im Folgenden starten die Patienten nach Zuordnung in eine dieser vier Kategorien in einem Markov-Modell. Das Grundelement eines Markov-Modells besteht aus verschiedenen Zuständen, in denen sich die Patientinnen und Patienten befinden und bedingt zwischen diesen Zuständen wechseln können. [19] Im verwendeten Modell

werden die vier Zustände „keine maligne Läsion“, „lokale Malignität“, „metastasiertes Stadium“ sowie „Tod“ definiert. Wie in Abbildung 1b in Spiesecke et al. [18] dargestellt, betreffen Patientinnen und Patienten mit einer benignen Nierenzyste lediglich die Zustände „keine maligne Läsion“ und „Tod“, wobei der einzige Zustandswechsel bei diesen Patientinnen und Patienten das Versterben aufgrund einer anderen Ursache als der zystischen Nierenläsion ist. Bei Patientinnen und Patienten mit einer malignen Läsion (vgl. Abbildung 1c in Spiesecke et al. [18]), sind alle vier o.g. Zustände möglich, wobei nur aus den Zuständen „keine maligne Läsion“ und „lokale Malignität“ ein Wechsel in jeweils alle drei anderen Zustände möglich ist. Aus dem Zustand „metastasiertes Stadium“ ist kein Wechsel mehr in die beiden erstgenannten Zustände möglich und wie bei den benignen Läsionen kein Wechsel aus dem Zustand „Tod“ möglich.

Patientinnen und Patienten mit benigner Nierenzyste sowie diejenigen in der richtig-positiven Kohorte – mit einem um die non-R0-Resektion bereinigten Wahrscheinlichkeit nach simulierter operativer Therapie – starten im Zustand „keine Malignität“. Patientinnen und Patienten in der falsch-negativen Kohorte starten aufgrund der initial ausbleibenden chirurgischen Therapie im Zustand „lokale Malignität“ in die Simulation.

Die Zykluslänge des Modells (Markov-Zyklus [19]) wurde auf ein Jahr festgelegt. Die gesamte Simulation besaß einen Zeithorizont von zehn Jahren. Somit konnten auch – aufgrund der Zykluslänge von einem Jahr – in der Subkohorte mit maligner Läsion die Effekte der letzten Bildgebung 9 Jahre nach chirurgischer Therapie, wie sie die deutsche S3-Leitlinie für Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms (NZK) vorsieht, abgebildet werden. [20] Es fanden im Basisszenario (engl. base case estimation) sechs Modelldurchgänge in jeder möglichen Kombination aus Nierenzyste der Bosniak-Klasse IIF oder III sowie der

Bildgebungsmodalitäten CT, MRT oder CEUS statt. Ein Wechsel der Bildgebungsmodalität je Subkohorte war nicht vorgesehen, um die Kosten und Effekte je Modalität gesondert untersuchen zu können. Mit dem für die vorliegende Studie erstellten Markov-Modell ließ sich beispielsweise eine Kohorte von 1000 Patientinnen und Patienten simulieren.

#### **4.2. Bildgebung und chirurgische Therapie**

Wie in Tabelle 3 in Spiesecke et al. [18] demonstriert, wurde bei allen Patientinnen und Patienten zunächst eine initiale Bildgebung in der entsprechenden Modalität durchgeführt, um äquivalente Ausgangsbedingungen sicherzustellen. Die Intervalle der Verlaufskontrollen unterschieden sich nach der betrachteten Subkohorte:

Die falsch-positive Kohorte erhält nach initialer Bildgebung eine chirurgische Therapie. Sofern infolge der histopathologischen Beurteilung des resezierten Befundes in dieser Kohorte eine benigne Läsion angenommen wird, ist keine weitere Bildgebung erforderlich.

Bei den in der initialen Bildgebung richtig-negativ diagnostizierten Patientinnen und Patienten erfolgte keine chirurgische Therapie, dafür jedoch jährliche Verlaufskontrollen in den Folgejahren eins bis fünf, wie es Silverman et al. empfehlen. [10] Die erste Verlaufskontrolle nach sechs Monaten wurde nicht simuliert, da das vorliegende Modell eine Zykluslänge von einem gesamten Jahr hat. [10]

In der richtig-positiven Kohorte unterzogen sich die Patientinnen und Patienten nach initial korrekt gestellter maligner Diagnose durch die jeweilige Bildgebung einer chirurgischen Therapie und traten im Folgenden in den Rhythmus der Verlaufskontrollen gemäß Empfehlung der deutschen S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des NZK ein und wurden folglich in den Modelljahren eins, drei, fünf, sieben und neun verlaufskontrolliert. [20] Wurde in einer dieser

Verlaufskontrollen ein lokales Rezidiv festgestellt [21], erfolgte eine erneute chirurgische Therapie in der Simulation.

Die falsch-negative Kohorte wurde nach einem Modelljahr verlaufskontrolliert, da ursprünglich eine benigne Läsion vermutet wurde (s.o.). [10] Eine korrigierende Diagnose zum Zeitpunkt der ersten Verlaufskontrolle wurde angenommen, da alle hier betrachteten Bildgebungsmodalitäten eine Sensitivität von  $\geq 90\%$  in der Charakterisierung zystischer Nierenläsionen aufwiesen. [5,6] In der Folge wurden die Patientinnen und Patienten dieser Kohorte ein Jahr nach der initialen Bildgebung operiert und treten danach in den o.g. Rhythmus der Verlaufskontrollen ein, der eine Bildgebung in den Modelljahren zwei, vier, sechs, acht und zehn vorsieht. [20]

Letztendlich gewährleistete die gesamte Simulation bestehend aus dem initialen Entscheidungsbaum sowie zehn Zyklen des Markov-Modells eine Stratifizierung der klinischen Patientensituation im Langzeitverlauf. Zu Beginn des Modells wurde ein Patientenalter von 60 Jahren angenommen, um zu anderen Studien vergleichbare Ergebnisse zu erlangen. [13,14]

#### **4.3. Nutzen und Kosten**

In der vorliegenden Studie wurde die Effektivität mittels QALY ermittelt. Dabei wurde ein Lebensjahr mit einem spezifischen die Lebensqualität (engl. quality of life, QoL) zwischen 0 und 1 quantifizierenden Faktor multipliziert. Hintergrund war, dass Patienten mit einem NZK im lokalen oder metastasierten Stadium eine Einschränkung ihrer QoL berichteten. [22] Folglich wurden überlebte Jahre in den Zuständen „lokale Malignität“ und „metastasiertes Stadium“ mit einer reduzierten Lebensqualität (vgl. Tabelle 1 in Spiesecke et al. [18]) in der Summe der QALYs beachtet. Für im Markov-Modell nicht überlebte Jahre, wird eine QoL von 0 (0%) und für Lebensjahre im Zustand „keine maligne Läsion“ eine QoL von 1 (100%) angesetzt.

Der Anspruch der vorliegenden Studie war, die Kosten realitäts- und praxisnah zu eruieren und entsprechend in die Modellierung einfließen zu lassen. Deshalb wurden die Kosten je Bildgebung und Therapie in Zusammenarbeit mit dem Klinikcontrolling der Klinik für Radiologie sowie Klinik für Urologie (beide Charité-Universitätsmedizin Berlin) ermittelt. Somit wurde eine Perspektive von Seiten der Klinik unter Beachtung der anfallenden laufenden Kosten eingenommen. Die verwendete Methodik stellt die Beachtung von Nebenkosten wie Reinigung, Personal usw. sicher. Die Anschaffungskosten der für die Bildgebung notwendigen Geräte wurden nicht in die Berechnung aufgenommen, da diese sehr variabel sind.

Bei der Ermittlung der Kosten für die Bildgebung wurden Empfehlungen für die Protokolle der tomographischen Modalitäten beachtet. [23–26] Für eine CEUS-Untersuchung wurde ein standardisierter Untersuchungsablauf herangezogen, wie er beispielsweise auch im EFSUMB-Vorschlag beschrieben wurde. [12]

Um gleichwertige Bedingungen bei der zu applizierenden KM-Menge zu erzielen, wurde eine Modellpatientin bzw. ein Modellpatient mit einer Körpergröße von 180 cm sowie einem Körpergewicht von 80 kg angenommen. Für diese bzw. diesen wurde für die CT ein Dosisäquivalent von 37.000 mg Iod sowie für die MRT 8 mmol Gadoliniumhaltiges KM kalkuliert. Die Kosten für das KM wurden in Zusammenarbeit mit der Apotheke der Charité-Universitätsmedizin Berlin ermittelt: Es wurden die Kosten für die in der Klinik für Radiologie üblicherweise verwendeten Präparate angefragt. Dies sind im Falle der MRT Dotarem® (0,5 mmol Gadotersäure/mL, Guerbet, Villepinte, Frankreich) und Gadovist® (1 mmol Gadobutrol/mL, Bayer Healthcare, Leverkusen, Deutschland) sowie für die CT Ultravist® (370 mg Iod/mL, Bayer Healthcare, Leverkusen, Deutschland), Xenetix® (350 mg Iod/mL, Guerbet, Villepinte, Frankreich) und Imeron® (400 mg Iod/mL, Bracco Imaging, Mailand, Italien). Dabei wurde je Präparat der günstigste Preis je Dosisäquivalent in der günstigsten Gebindegröße



betrachtet. Je Modalität wurde das in diesem Vergleich günstigste Präparat herangezogen. Da bei diesen KM individuelle Preisverhandlungen seitens der Krankenhausapotheke durchgeführt wurden, handelt es sich um hochsensible Daten und sind mutmaßlich nicht mehr repräsentativ für die Allgemeinheit. Deshalb wurden in der vorliegenden Studie die Abgabepreise öffentlicher Apotheken betrachtet. Im Falle der CEUS wurde in der Radiologie am Campus Charité Mitte lediglich SonoVue® (Bracco Imaging, Mailand, Italien) verwendet. Zu beachten ist, dass die Hygienevorschrift die Verwendung einer Ampulle bei mehreren Patienten verbot, sodass je Untersuchung im Markov-Modell eine komplette Ampulle berechnet wurde. [27] Der Preis hierfür wurde den Rechnungen des Interdisziplinären Ultraschallzentrums am Charité Campus Mitte entnommen (Standardpreis ohne individuelle Preisverhandlungen).

Eine Aufklärung über die durchzuführende Untersuchung sowie ein Befundbericht war Bestandteil jeder Untersuchung. [18] Die CT-Untersuchungen umfassten eine native sowie eine nephrographische Phase, wobei die Kombination aus einer arteriellen und einer nephrographischen Phase (sog. Biphasisches Protokoll) genutzt werden konnte, was keinen Einfluss auf die Kosten hat. Das KM wurde automatisch injiziert und mit 50 mL Kochsalzlösung nachgespült. Eine MRT-Untersuchung beinhaltete ein triphasisches Protokoll. Das KM wurde ebenfalls automatisch injiziert und mittels 40 mL Kochsalzlösung nachgespült. Das Untersuchungsprotokoll umfasste standardmäßig außerdem eine computergestützte Bildanalyse, die bei abdominalen Untersuchungen beispielsweise Subtraktionsdarstellungen oder KM-Kinetik beinhalten konnte. Das CEUS-Protokoll beinhaltete eine vorgeschaltete native Untersuchung mittels B-Bild- und Dopplersonographie sowie im Anschluss eine manuelle KM-Applikation von 1,2 – 1,6 mL SonoVue® (Bracco Imaging, Mailand, Italien), die mittels 10 mL Kochsalzlösung nachgespült wurde. [18] Eine Übersicht der

beschriebenen Untersuchungsbestandteile findet sich in Tabelle 2 in Spiesecke et al. [18].

Die Kosten je Unterpunkt der kompletten Untersuchungen wurden über die innerbetriebliche Leistungsverrechnung (ILV) der Klinik für Radiologie im Jahr 2018 ermittelt. Dabei wurden allen Teilkosten der Untersuchungen eine Anzahl an Punkten zugeordnet, die mittels eines spezifischen Punktwerts in einen Preis in Euro verrechnet wurde. Da für CEUS keine eigenen Punktwerte existierten, wurden diejenigen des CT angewendet, da diese die Kosten realistisch abbilden. [18]

Die Kosten für die operative Therapie inklusive des stationären Aufenthalts wurden für jeweils einen repräsentativen Fall einer Enukleation und einer Nierenteilresektion mit komplikationslosem Verlauf ermittelt. Als Modellparameter wurde das arithmetische Mittel aus diesen beiden Kosten verwendet.

Nach anerkannten wissenschaftlichen Standards werden in Kosteneffizienzanalysen Kosten und Nutzen diskontiert. [28] Basierend auf den in der Literatur vorgeschlagenen Werten, wurde für die vorliegende Analyse eine Diskontierungsrate von 3% auf alle Kosten und Nutzen nach Jahr eins angewendet. [15,28]

#### **4.4. Modellierung und mathematische Methoden**

Um die Wechsel zwischen den oben beschriebenen Zuständen der Patientenkohorten evidenzbasiert quantifizieren zu können, erfolgte eine Literaturrecherche zu den einzelnen Übergängen (vgl. Abbildung 1 in Spiesecke et al. [18]). In diesem Zusammenhang wurde vormals zitierte Literatur in anderen Kosteneffizienzanalysen zu diesem Thema beachtet, um eine möglichst breite Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen den Arbeiten zu gewährleisten. [13,14] Da die vorliegende Arbeit im Markov-Modell ein Intervall von einem Jahr hat, muss die in den Studien berichtete Wahrscheinlichkeit – beispielweise eines Rezidivs – vom berichteten Zeithorizont auf

ein Jahr skaliert werden. Hierfür wird eine Formel angewendet, die von Briggs et al. [29] vorgeschlagen wurde:

$$\text{jährliche Übergangswahrscheinlichkeit} = 1 - e^{\frac{\ln(1-\text{berichtete Häufigkeit})}{\text{berichteter mittlerer Zeithorizont [Jahre]}}$$
, vgl. [18,29].

Die Sterberaten aus einem anderen Grund als einer Malignität aufgrund der Nierenzyste wurden dem Internetauftritt des Statistischen Amtes der Europäischen Union (Eurostat), den Life Table 2018, entnommen. [30] Dabei wurden Sterberaten der deutschen Bevölkerung (Frauen und Männer) betrachtet, da sich die vorliegende Arbeit auf ökonomische Daten aus dem deutschen Gesundheitssystem bezieht und so die Daten korrespondierten.

Das Ergebnis der Modellierung mittels der o.g. Methodik wurde als arithmetisches Mittel der Kosten und Nutzen (QALY) der Patientenkohorte aus bspw. 1000 modellierten Patienten angegeben. Zusätzlich wurden die berechneten Kosten und Nutzen in Relation zur Referenzmethode gesetzt. Dabei wurde die CT aufgrund ihrer deutlich breiteren Verfügbarkeit sowie der Tatsache, dass Bosniak die Klassifikation der Nierenzysten anhand dieser Modalität originär beschrieb, als Referenzmethode verwendet. [7] Das Ergebnis der Relation wurde mittels der sogenannten Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) [19,31] berechnet, die in konkretem Bezug auf die vorliegende Studie folgendermaßen ermittelt wurde (vgl. [18]):

$$ICER = \frac{(\text{Kosten von MRT oder CEUS} - \text{Kosten von CT})}{(\text{QALY von MRT oder CEUS} - \text{QALY von CT})}$$

Für die Modellierung wurde die Software Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, Vereinigte Staaten von Amerika) verwendet.

#### **4.5. Sensitivitätsanalysen**

Die im vorherigen Abschnitt beschriebene Methodik lieferte Rückschlüsse über das Basisszenario. Allerdings waren die Modellparameter mit Unsicherheiten assoziiert,

sodass Sensitivitätsanalysen durchgeführt wurden, um diesen Unsicherheiten zu begegnen. [31,32]

Einerseits wurde eine deterministische Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Dabei wurden alle Modellparameter, die mit Unsicherheiten behaftet waren, jeweils in einem eigenen Modelldurchlauf einzeln variiert – während alle weiteren Parameter konstant in ihrem Basiswert gehalten wurden. [31] Dies wurde jeweils für einen oberen und einen unteren Grenzwert des Variierungsbereichs eines Parameters durchgeführt (vgl. Tabelle 1 in Spiesecke et al. [18]).

Als Grenzwerte wurden für die Vortestwahrscheinlichkeiten einer malignen Läsion, der diagnostischen Genauigkeiten sowie der QoL die aus den publizierten Daten extrahierten 95%-KI verwendet. Bei den Übergangswahrscheinlichkeiten wurde ein Rahmen von  $\pm 50\%$  des Basiswertes verwendet. Durch die präzise Ermittlung der Daten wurden bei den Kosten für Bildgebung und operative Therapie die Grenzwerte als  $\pm 25\%$  des ermittelten Basiswertes definiert. Die Diskontierung wurde zwischen 0% und 6% variiert. Die Sterberaten aus Eurostat entsprachen einer sehr großen Grundgesamtheit und wurden daher nicht variiert. [18]

Zusätzlich wurde eine probabilistische Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die alle Parameter gleichzeitig variieren ließ. Dabei entsprachen die Grenzen der Parametervariierung denen der oben geschilderten. Anders als bei der deterministischen Sensitivitätsanalyse wurden hierbei nicht nur die Grenzwerte verwendet, sondern jeweils Zufallswerte, die zwischen diesen Grenzwerten liegen. [31] Die Ermittlung der Zufallswerte erfolgte bei ökonomischen Daten mittels einer Normalverteilung, da diese Werte am ehesten als Preise standardisierter Prozeduren anzusehen waren. Bei allen restlichen variierten Parametern wurde eine Beta-Verteilung (Wahrscheinlichkeitsverteilung) angenommen. Mit dieser Methodik wurden

1000 simultane Modelldurchläufe parallel für beide betrachteten Bosniak-Klassen (IIF und III) und alle betrachteten Modalitäten durchgeführt.

Um die Kosteneffektivität der Bildgebungsmodalitäten unter Annahme einer Abweichung der Kosten für die Bildgebung von denen des Basisszenarios detailliert beurteilen zu können, wurde zusätzlich eine Schwellenwertanalyse durchgeführt. Hierbei wurden für eine ICER zwischen 0 €/QALY und 100.000 €/QALY in Schritten von 10.000 €/QALY über eine Zielwertsuche diejenigen Bildgebungskosten ermittelt, bei denen die vorgegebene ICER erreicht wird. [31] Zu diesem Zweck wurden entweder die Kosten der CT oder MRT bzw. CEUS unter Beibehaltung der Kosten des Basisszenarios der zu vergleichenden Modalität ermittelt.

Die Ergebnisse der deterministischen sowie der probabilistischen Sensitivitätsanalyse wurden als ICER, also jeweils für beide betrachteten Bosniak-Klassen für jeweils MRT und CEUS in Relation zur CT berichtet. Für die Sensitivitätsanalysen wurde ebenfalls die Software Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, Vereinigte Staaten von Amerika) verwendet.

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Modellparameter

Als Ergebnis der oben beschriebenen Literaturrecherche wurden Referenzen zur Quantifizierung des Entscheidungsbaums und des Markov-Modells identifiziert. Die Vortestwahrscheinlichkeit des Vorliegens einer malignen Läsion bei Zysten der Klassen Bosniak IIF und III wurde einer Meta-Analyse von Sevcenco et al. entnommen. [3]

Die Sensitivitäten und Spezifitäten der betrachteten Modalitäten wurden zwei Meta-Analysen von Lan et al. und Zhou et al. entnommen, die jeweils die Detektion einer malignen Entartung bei zystischen Nierenläsionen untersuchen. [5,6]

Die QoL wurde aus einer Studie von de Groot et al. extrahiert. [22] Die Autoren untersuchten unter anderem mit dem EQ-5D-Fragebogen (EuroQol-five Dimension) die gesundheitsbezogene QoL von Patientinnen und Patienten mit nicht-metastasiertem und metastasiertem NZK. [22]

Da ein Mangel an evidenter Literatur beispielsweise zur Metastasierungsrate von Zysten der Bosniak-Klassen IIF und III existiert, wurden zur Gewinnung der Übergangswahrscheinlichkeiten im Markov-Modell Referenzen herangezogen, die sich auf NZK beziehen. Die daraus extrahierten Werte wurden ausschließlich auf Patientinnen und Patienten bezogen, die im Entscheidungsbaum einer malignen Läsion zugeordnet wurden und sind daher stringent anwendbar. Ein ähnliches Vorgehen wurde bereits von einer anderen Studie auf diesem Gebiet verwendet. [13]

Die Wahrscheinlichkeit einer non-R0-Resektion wurde einer Studie von Orosco et al. entnommen, in der die Autoren in der Kategorie „Niere und Nierenbecken“ eine Rate von 5,73% angaben. [33] Daten zum Metastasierungsrisiko während der aktiven Nachverfolgung wurden aus einer Arbeit von Rosales et al. extrahiert, die in einer

Kohorte aus 212 Patienten mit insgesamt 223 Neoplasien des Nierenkortex in einem mittleren Beobachtungszeitraum von 35 Monaten bei 4 Patienten zu einer Metastasierung führten. [34] Manikandan et al. publizierten eine Meta-Analyse zu Komplikationen nach erhaltender Nierentumorchirurgie, bei der 1,47% der Patientinnen und Patienten ein Lokalrezidiv und 0,69% der Patientinnen und Patienten eine Metastasierung aufwiesen – jeweils in einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 47,4 Monaten. [21] Diese Daten bezogen sich auf Patientenkohorten mit Nierentumoren mit einer Größe von  $\leq 4$  cm. [21] Die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung nach Lokalrezidiv wurde einer Arbeit von Itano et al. entnommen, in der die Autorinnen und Autoren eine Kohorte aus 30 Patienten mit Lokalrezidiv in der Fossa renalis nach Nephrektomie untersuchten, von denen bei 19 Patienten eine Metastasierung innerhalb eines mittleren Beobachtungszeitraums von 3,3 Jahren detektiert wurde. [35] Die Mortalität bei metastasierter Erkrankung wurde den im April 2020 veröffentlichten SEER-Statistiken (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) entnommen, die in der Kategorie „Niere und Nierenbecken“ eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei Fernmetastasen von 13% angaben. [36]

Alle beschriebenen Referenzen sind in Tabelle 1 in Spiesecke et al. [18] dargestellt.

## **5.2. Kosten**

Als Ergebnis der oben beschriebenen Kostenermittlung für die jeweiligen KM für CT und MRT – deren Differenzen zwischen den Präparaten sich als sehr klein herausstellten – wurden final Ultravist (370 mg Iod/mL, Bayer Healthcare, Leverkusen, Deutschland) und Gadovist (1 mmol Gadobutrol/mL, Bayer Healthcare, Leverkusen, Deutschland) verwendet.

Im Vergleich zum „Goldstandard“ CT (203,47 €) verursachte eine CEUS-Untersuchung mit 125,60 € deutlich weniger und eine MRT-Untersuchung mit 445,86 € mehr als doppelt so hohe Kosten. Die Aufschlüsselung der Gesamtkosten ist in Tabelle 2 in Spiesecke et al. [18] dargestellt.

Für die chirurgische Therapie wurden aus den Kosten einer Nierenteilresektion und einer Enukleation bei jeweils einem repräsentativen Patienten mit dem gesamten stationären Aufenthalt das arithmetische Mittel gebildet (5.719 €) und im Folgenden für die Ermittlung der Kosteneffizienz verwendet. Eine detaillierte Aufschlüsselung dieser Kosten findet sich in der ergänzenden Tabelle S1 in Spiesecke et al. [18].

### **5.3. Kosteneffizienz im Basisszenario**

Mit den Ergebnissen der Literaturrecherche, der Modellparameter und der Kostenstrukturen innerhalb der Charité-Universitätsmedizin Berlin wurde die im Methoden-Abschnitt beschriebene Kosteneffizienzanalyse durchgeführt. Die Ergebnisse des Basisszenarios je Bosniak-Klasse und Bildgebungsmodalität sind in Tabelle 4 in Spiesecke et al. [18] vergleichend gegenübergestellt. Insgesamt bildete das Modell die geringere Malignitätsrate von Zysten der Bosniak-Klasse IIF im Vergleich zur Klasse III mit der QALY-Differenz erwartungsgemäß ab. In beiden Bosniak-Klassen zeigte CEUS an den QALY gemessen die höchste Effektivität, jeweils gefolgt von MRT und CT. Insgesamt jedoch sind die Unterschiede der Effektivität äußerst gering. Auch bei den Kosten spiegelt das Modell die zu erwartenden Verhältnisse (höhere Kosten in den Kohorten mit Zysten der Bosniak-Klasse III) durch eine größere Anzahl an durchgeführten Bildgebungen und chirurgischen Eingriffen wider. Insgesamt zeigten sich für beide betrachteten Bosniak-Klassen die geringsten mittleren Kosten für die CEUS-Kohorten, während die höchsten Kosten für die MRT-Kohorten ermittelt wurden. Die ICER setzt Kosten und Nutzen im Vergleich zum



originären „Goldstandard“ CT in Relation. Bei einem Patienten mit Bosniak IIF-Zyste war durchschnittlich ein monetärer Mehraufwand von 71.649,72 € notwendig, um ein zusätzliches qualitätskorrigiertes Lebensjahr durch Verwendung der MRT statt der CT zu erhalten – bei einem Patienten mit einer Bosniak III-Zyste beträgt dieser 186.304,65 €. Für CEUS würde sich im Vergleich zur CT aufgrund der höheren Effektivität bei gleichzeitig geringeren durchschnittlichen Kosten formal ein negativer ICER ergeben. CEUS war somit in seiner Kosteneffektivität dominant gegenüber der CT.

Eine Subanalyse der Kostenstruktur in den einzelnen Kohorten aufgeschlüsselt nach Kosten für Bildgebung und chirurgische Therapie ist in Abbildung 2 in Spiesecke et al. [18] dargestellt. Insgesamt zeigt sich für beide betrachteten Bosniak-Klassen sowie alle betrachteten Bildgebungsmodalitäten, dass die Kosten für die chirurgische Therapie steigen, je geringer die Spezifität der jeweiligen bildgebenden Modalität ist.

#### **5.4. Deterministische Sensitivitätsanalyse**

Um den Einfluss einzelner Parameter auf das Modellergebnis beurteilen zu können, wurde eine deterministische Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die Ergebnisse sind detailliert in Abbildung 3 in Spiesecke et al. [18] dokumentiert. Es wird jeweils der betrachtete Parameter anhand der in Tabelle 1 in Spiesecke et al. [18] aufgezeigten Wertbereichsgrenzen variiert und mittels der abgebildeten horizontalen Balken die Differenz der ICER zwischen MRT bzw. CEUS und jeweils dem „Goldstandard“ CT verglichen. Insgesamt zeigte sich, dass bei allen vier durchgeführten deterministischen Sensitivitätsanalysen vor allem die Kosten und die diagnostischen Genauigkeiten einen großen Einfluss auf das Ergebnis haben. Außerdem hatten die Wahrscheinlichkeiten einer initialen non-R0-Resektion, einer Metastasierung nach

Lokalrezidiv sowie vor allem in den Bosniak IIF-Kohorten die Vortestwahrscheinlichkeit eines malignen Befundes einen relevanten Einfluss.

### **5.5. Probabilistische Sensitivitätsanalyse**

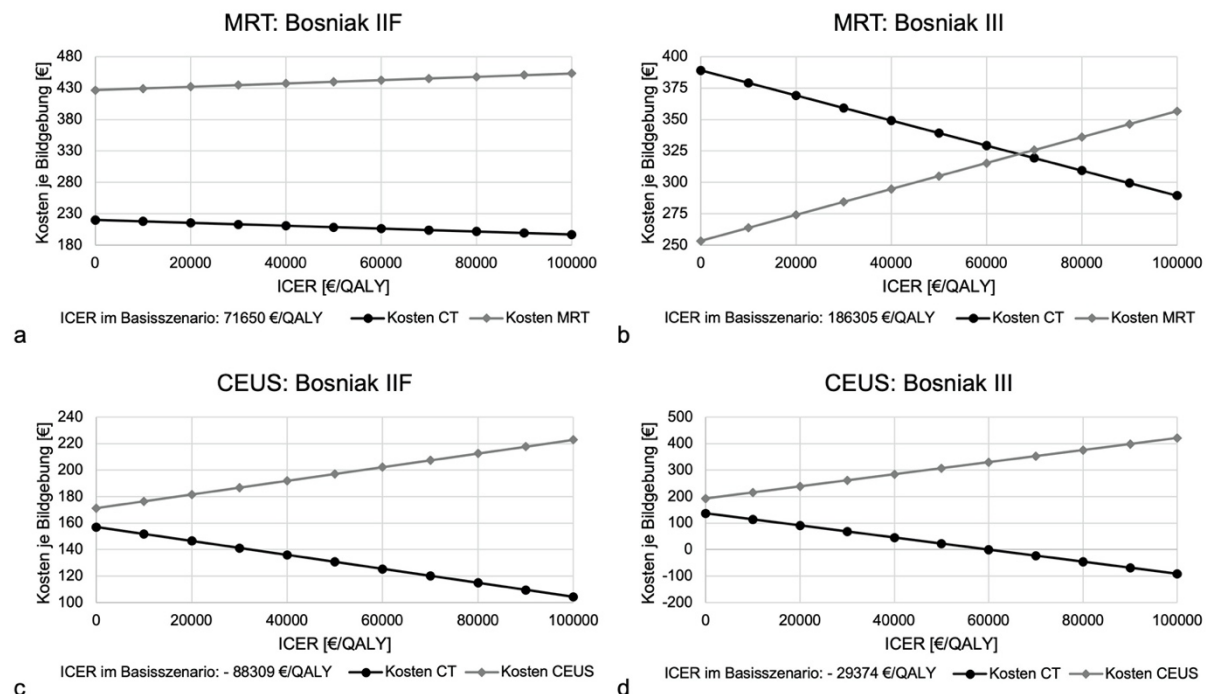
In der probabilistischen Sensitivitätsanalyse wurden alle Modellparameter simultan innerhalb der in Tabelle 1 in Spiesecke et al. [18] dargestellten Wertbereichsgrenzen mit den oben beschriebenen Verteilungen über Zufallswerte variiert. Abbildung 4 in Spiesecke et al. [18] zeigt die Modelldurchläufe im Vergleich zum Ergebnis des Basisszenarios. Verglichen mit der CT war CEUS bei Patientinnen und Patienten mit einer Bosniak IIF-Zyste in 76,6% und bei Patienten mit einer Bosniak III-Zyste in 99,5% der Fälle günstiger, während CEUS in beiden Gruppen in 99,9% der Fälle effektiver war. Bei der MRT zeigte sich im Vergleich zur CT ein höherer durchschnittlicher Preis in 60,0% der Durchläufe in der Bosniak IIF-Kohorte sowie in 99,9% in der Bosniak III-Kohorte. Eine höhere Effektivität zeigte sich in 84,0% der Modelldurchläufe in beiden Bosniak-Klassen. Somit bestätigt die probabilistische Sensitivitätsanalyse in der Mehrheit der simultanen Modelldurchläufe die Ergebnisse des Basisszenarios.

### **5.6. Schwellenwertanalyse**

Die Ergebnisse der Schwellenwertanalyse unter Beibehaltung der Kosten der zu vergleichenden Modalität sind in Abbildung 1 dargestellt. Im Vergleich zwischen CT und MRT sowie in den Kohorten mit den Patientinnen und Patienten mit einer Zyste der Bosniak-Klasse IIF reichen geringere prozentuale Abweichungen von den Kosten des Basisszenarios aus, um die ICER entsprechend zu beeinflussen. Beispielsweise müssten in der Bosniak IIF-Kohorte die Kosten der CT auf 219,95 € steigen oder die Kosten der MRT auf 426,87 € sinken, um für die MRT eine ICER von 0 € pro gewonnenem QALY gegenüber der CT-Kohorte und somit Äquivalenz zwischen CT und MRT in der Kosteneffektivität zu erreichen. Dem gegenüber müssten in der

Bosniak III-Kohorte die Kosten der CT auf 136,40 € sinken oder die Kosten je CEUS auf 192,66 € steigen, um in dieser Kohorte für die CEUS eine ICER von 0 € pro gewonnenem QALY gegenüber der CT-Kohorte zu erreichen. Insgesamt stehen die Ergebnisse der Schwellenwertanalyse in Einklang mit denen der deterministischen Sensibilitätsanalyse (vgl. Abbildung 3 in Spiesecke et al. [18]), die unter anderem eine hohe Relevanz der Bildgebungskosten für das Ergebnis der Kosteneffektivitätsanalyse ergab.

**Abbildung 1: Ergebnisse der Schwellenwertanalyse**



Dargestellt sind die Ergebnisse der Schwellenwertanalyse unter Variation der Kosten einer Bildgebungsmodalität und Beibehaltung der Kosten für die Vergleichsmodalität aus dem Basisszenario. Verglichen wurden MRT (a,b) und CEUS (c,d) jeweils mit der Referenzmodalität CT. Darüber hinaus wurden die Kohorten mit einer Zyste der Bosniak-Klasse IIF (a,c) und III (b,d) getrennt betrachtet. Die einzelnen Datenpunkte stellen die Kosten je Bildgebung in der variierten Modalität zur Erreichung einer bestimmten ICER dar.

## 6. Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen sich folgendermaßen zusammenfassen: 1. Aus Krankenhausperspektive ist die MRT kostenintensiver, aber effektiver als die CT in Diagnose und Verlaufskontrolle bei Patientinnen und Patienten mit einer Nierenzyste der Bosniak-Klasse IIF oder III. 2. CEUS zeigt gleichzeitig unter diesen Bedingungen eine höhere Effektivität und niedrigere Kosten verglichen mit der CT und ist somit dominant gegenüber der CT. Beide Hauptergebnisse werden durch die durchgeführte probabilistische Sensitivitätsanalyse unterstützt. [18]

Insgesamt stellt die vorliegende Arbeit zusammen mit der dazugehörigen Publikation [18] die erste Kosteneffizienzanalyse zur Bildgebung von intermediär komplexen Nierenzysten dar, welche die drei Modalitäten CT, MRT und CEUS sowie die beiden für eine Langzeit-Verlaufskontrolle infrage kommenden Bosniak-Klassen IIF und III beinhaltet. [10] In Anbetracht der annähernden Effektivitätsäquivalenz sollten die Ergebnisse der vorliegenden Studie auch als Kostenersparnis der CEUS gegenüber der CT ohne Einschränkung der Effektivität interpretiert werden. [18]

Higgins und Harris fassten den Stellenwert gesundheitsökonomischer Untersuchungen damit zusammen, dass Ressourcen begrenzt sind und Nutzenmaximierung den Patientinnen und Patienten zugutekommt. [37] Diese Aussage lässt sich auch auf Patientinnen und Patienten mit zystischen Nierenläsion anwenden, da eine effektivere Nutzung der im Gesundheitssystem zur Verfügung stehenden Ressourcen beispielsweise zusätzliche Untersuchungen im Regime der radiologischen Verlaufsbeobachtung finanzieren kann. Eine vermehrte Verwendung der CEUS wiederum kann Untersuchungskapazitäten der tomographischen Modalitäten freihalten, die entsprechend für Patientinnen und Patienten mit Fragestellungen, die in der CEUS unzureichend beurteilbar sind [38], schneller zugeführt werden können.

Mit Blick auf die klinische Praxis sind auch die absoluten Kosten je Untersuchung unabhängig von einem Follow-up-Regime relevant. Diese Kosten sind Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit und in Tabelle 2 in Spiesecke et al. zusammengefasst. [18] Dort stellen sich vor allem die deutlich niedrigeren Kosten der CEUS gegenüber CT und MRT dar. Diese sind in der Radiologie beispielsweise dann relevant, wenn der additive Wert einer Untersuchung abgewogen werden muss (bei zu erwartend gleichwertiger diagnostischer Genauigkeit). Dies kann beispielsweise der Fall sein, wenn in einer CT mit nur einer KM-Phase zufälligerweise eine komplexe Nierenzyste detektiert wird – bspw. im Rahmen von Staging-Untersuchungen. Wenn nun eine weitere Charakterisierung dieser Nierenzyste angestrebt wird, kann die CEUS in absoluten Zahlen gesprochen die kostengünstigste Modalität sein, um diese Fragestellung zu klären.

Gassert et al. verglichen in einer Arbeit die Kosteneffizienz von MRT und CEUS bei Nierenzysten mit einem Malignitätspotenzial der Bosniak-Klasse III unter Verwendung von ökonomischen Daten aus dem US-amerikanischen Gesundheitssystem. [14] Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen jedoch mit einer Differenz von 0,21% im Vergleich zur vorliegenden Studie deutlich kleinere Unterschiede der Kosten zwischen den Modalitäten. [14,39,40] Beiden Studien gemeinsam ist der Nachweis von äquivalenten Effektivitäten im Modalitätenvergleich. [14]

In Deutschland existieren keine anerkannten Grenzwerte der ICER, die Kosteneffektivität definieren – im Vereinigten Königreich beispielweise liegt dieser zwischen 20.000 und 30.000 £/QALY. [31] Unter diesen Voraussetzungen kann bei Betrachtung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die alternative Verwendung der MRT anstelle der CT nicht als kosteneffektiv angesehen werden.

Nichtsdestotrotz hat die MRT trotz erhöhten Kostenaufwands weitere Vorteile gegenüber der CT wie eine Vermeidung von Strahlenexposition – dies gilt selbstredend auch für CEUS – insbesondere bei jungen Patientinnen und Patienten oder im Falle mehrjähriger Verlaufskontrollen. Hiermit kann die Gesamtdosis der Strahlenapplikation reduziert werden. Überdies sind auch die KM-assoziierten Nebenwirkungen deutlich seltener als bei der CT: Beispielsweise schlussfolgerten Tao et al. in einem Übersichtsartikel, dass ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen akutem Nierenversagen und der intravenösen Applikation von iodhaltigem KM in der CT zunehmend infrage gestellt wird, aber vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion weiterhin kontrovers diskutiert wird. [41] Bei Gadolinium-haltigen KM der MRT stehen andere Komplikationen im Vordergrund: Bei wiederholter Gabe dieser KM – wie es beispielsweise auch in den MRT-Kohorten der vorliegenden Studie zuträfe – kann es zu Gadolinium-Ablagerungen im zentralen Nervensystem kommen. [42] Allerdings fassen Gulani et al. zusammen, dass diese Ablagerungen von den einzelnen Präparaten abhängt und dass ihre klinische bzw. pathologische Relevanz ungeklärt ist. [42] Ein weiterer kontroverser Diskussionsgegenstand ist die durch MRT-KM ausgelöste nephrogene systemische Fibrose bei eingeschränkter Nierenfunktion, dessen Risiko in der aktuellen Literatur allerdings als sehr niedrig eingeschätzt wird. [43]

Die Sicherheit der Applikation des für CEUS eingesetzten auf Mikrobläschen basierenden KM wird in der Literatur als sicher angesehen. [44,45] Tang et al. sowie Piscaglia und Bolondi evaluierten über 30.000 bzw. über 23.000 CEUS-Untersuchungen und quantifizierten die Häufigkeit von aufgetretenen Nebenwirkungen auf 0,020% bzw. 0,0086%. [44,45]

Es kann gesagt werden, dass grundsätzlich alle in der vorliegenden Studie betrachteten Bildgebungsmodalitäten in der radiologischen Praxis zur

Charakterisierung unklarer Nierenläsionen verwendet werden können, wie es auch Wang et al. schlussfolgerten. [46] Es muss jedoch angemerkt werden, dass die Dichte an Ultraschallexperten mit regelmäßiger Anwendung der CEUS in Deutschland bzw. Europa zum aktuellen Zeitpunkt noch limitiert ist, wodurch nicht jedes Klinikum in der Lage ist, eine CEUS durchzuführen.

Außerdem müssen bei der Auswahl der geeigneten Modalität auch persönliche Faktoren beachtet werden. Beispielsweise muss bei Patientinnen und Patienten mit implantiertem Herzschrittmacher oder Defibrillator genau überprüft werden, ob die Implantate MRT-tauglich sind. Ein weiterer erschwerender Umstand im Kontext der MRT-Bildgebung sind klaustrophobische Ereignisse, deren Häufigkeit in der Literatur mit 9,8% angegeben wird. [47]

Neben der Kosteneffektivität und den diskutierten Modalitäts- und Patientenfaktoren ist bei der Auswahl der geeigneten Bildgebungsmodalität für Diagnostik und Verlaufskontrolle von zufällig entdeckten zystischen Nierenläsionen die Verfügbarkeit der Modalitäten von Bedeutung.

Eine generelle Problematik im Vergleich der Modalitäten in der Beurteilung komplexer Nierenzysten liegt darin, dass in der CEUS untersuchte Läsionen in der Bosniak-Klassifikation eher höher eingestuft werden. [11] Diesem Problem soll jedoch durch die zunehmende Standardisierung und Anpassung der Klassifikationen an die verschiedenen Modalitäten durch federführende Arbeitsgruppen (u.a. wie genannt Silverman et al. oder die EFSUMB) mittlerweile begegnet werden. [10,12] Die vorliegende Arbeit zeigt, dass mit der Verwendung aktueller Meta-Analysen zur diagnostischen Genauigkeit die CEUS kosteneffizient ist. [5,6] Die Spezifität der CEUS wurde in der Literatur als geringer beschrieben als jene der MRT und CT, was potenziell mit der oben genannten Problematik des Höherstufens in der Bosniak-Klassifikation korreliert werden kann. [5,6,11] Eine Erhöhung der Spezifität der CEUS

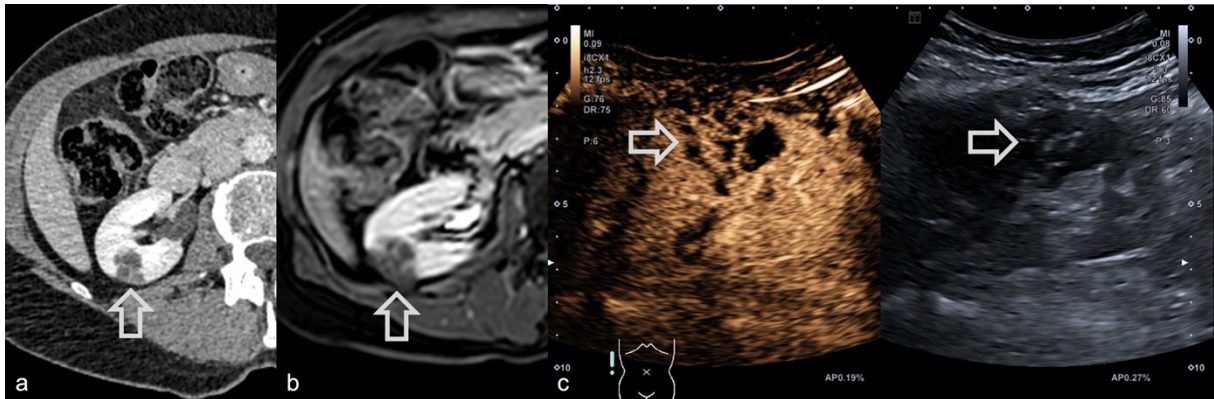
– eventuell durch angepasste Diagnosekriterien in der Zukunft realisierbar – würde im verwendeten Markov-Modell in weniger falsch-positiv diagnostizierten Patienten resultieren und in der Folge somit auch die Durchschnittskosten je Patienten senken (vgl. Abbildung 2 in Spiesecke et al. [18]), da weniger falsch-positiv diagnostizierte Patienten fälschlicherweise operiert werden würden. Diese Problematik sollte in zukünftiger Forschung dezidiert untersucht werden.

Der in der vorliegenden Arbeit untersuchte Forschungsgegenstand ist nach Veröffentlichung des dazugehörigen Originalartikels durch mehrere Autoren aufgegriffen worden – unter anderem in einem Editorial von Sidhu et al. [18,48] In diesem diskutieren die Autorinnen und Autoren unter Berücksichtigung gesundheitsökonomischer Aspekte mögliche zukünftige Veränderungen im diagnostischen Algorithmus der Bildgebung komplexer Nierenzysten. [48] Wie oben erklärt, tendiert die CEUS zum Höherstufen komplexer Nierenzysten im Vergleich zu den tomographischen Modalitäten – allerdings betrachten Sidhu et al. dies auch aus einer anderen Perspektive und schreiben der CEUS in der Zukunft eher eine führende Rolle in der Detektion einer Vaskularisation der Zystenanteile zu. [48] Ein Beispiel für diese Eigenschaft der CEUS im Modalitätenvergleich ist in Abbildung 2 dargestellt.

Auch Büttner und Ritter griffen die Ergebnisse in einem Übersichtsartikel zum Themenkomplex der urogenitalen Sonographie auf und beschrieben gleichzeitig eine Besonderheit der Nieren-CEUS im deutschen Gesundheitssystem: die Kosten für das Kontrastmittel werden im Off-Label-Gebrauch nicht erstattet, wodurch diese Untersuchung im ambulanten Bereich nur eingeschränkt durchgeführt werden könne. [49] Dies hebt neben den oben diskutierten personellen Anforderungen noch die oftmals schwierige Finanzierbarkeit der Untersuchung hervor.



## Abbildung 2: Unterschiede in der Detektion vaskularisierter Septen einer Nierenzyste im Modalitätenvergleich



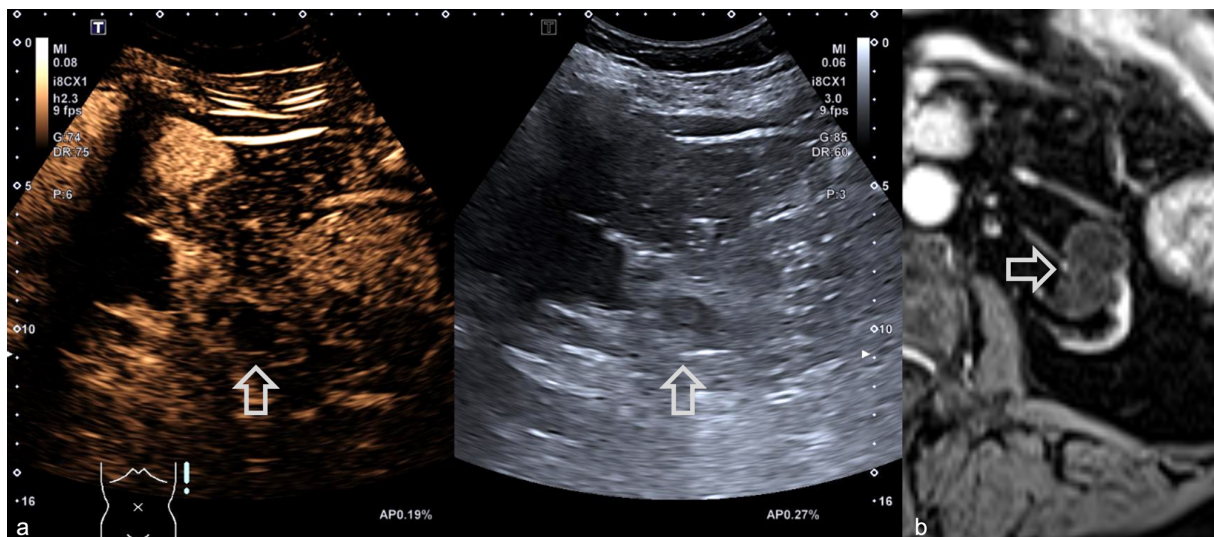
Dargestellt ist eine Untersuchungsserie einer 62-jährigen Patientin mit einer Nierenzyste der Bosniak-Klasse III. Die Pfeile markieren jeweils dieselbe Nierenzyste. In der CT zeigen sich in der portalvenösen Phase wenige dünne vaskularisierte Septen (a). In der MRT (T1w post KM Sequenz) zeigt sich ein zur CT vergleichbares Bild, die Zyste wurde als Bosniak IIF bewertet (b). In der CEUS demarkieren sich letztlich deutlich mehr perfundierte, zum Teil verdickte Septen > 3 mm (c), die Zyste wurde hier Bosniak III bewertet. Vor allem in der Beurteilung von perfundierten Septen in komplexen Nierenzysten sind die unterschiedlichen technischen Voraussetzungen zu beachten.

Diese Faktoren sind jedoch in Abgrenzung zu den patientenzentrierten Überlegungen zu betrachten. Auch Sidhu et al. beschrieben als einen der zentralen Vorteile der CEUS die Strahlenfreiheit einer Nachsorge über beispielsweise fünf Jahre. [48] Bei jungen Patientinnen und Patienten mit einer komplexen Nierenzyste kann dieser Vorteil wie oben beschrieben prinzipiell auch in der MRT genutzt werden, allerdings zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren bei vergleichbarer Effektivität bei einer Bosniak IIF- bzw. III-Zyste eine mittlere Kostenersparnis von 7,4% bzw. 17,7% bei Wahl der CEUS statt der MRT (vgl. Tabelle 4 in Spiesecke et al. [18]) – was auf die praktische Versorgung schließen lässt, dass der präferentielle Einsatz der CEUS zu einer Kostenersparnis führen kann.

Allerdings muss angemerkt werden, dass eine CEUS nicht bei jeder Patientin bzw. jedem Patienten eine zufriedenstellende Beurteilbarkeit des in der Untersuchung gewonnenen Bildmaterials erwarten lässt. Es konnte gezeigt werden, dass die Bildqualität der CEUS fokaler Nierenläsionen mit maximal 4 cm Durchmesser durch das Vorliegen von Schrumpfnieren, eine große Distanz zwischen Niere und Schallkopf

sowie eine kleine Läsionsgröße beeinträchtigt wird. [38] Somit kann hinsichtlich der praktischen Versorgung von Patientinnen und Patienten mit komplexer Nierenzyste gesagt werden, dass die Ergebnisse der vorliegenden Studie die höchste mittlere Kosteneffektivität für die CEUS ergeben – allerdings müssen in der Praxis u.a. die genannten Faktoren beachtet werden, da im Falle einer beeinträchtigten Bildqualität die Untersuchung gegebenenfalls keine aussagekräftigen Resultate liefert und eine Untersuchung in einer der tomographischen Modalitäten angeschlossen werden muss. Eine solche Doppeluntersuchung würde sich dementsprechend unvorteilhaft gesundheitsökonomisch auswirken. Jedoch sind die o.g. Prädiktoren der CEUS-Bildqualität bereits im US eruiert, welcher einer CEUS in jedem Fall vorangeht und somit ist die Durchführung einer CEUS mit beeinträchtigter Bildqualität potenziell vermeidbar. [38] Ein Fallbeispiel mit einer schlechten Bildqualität in der CEUS ist in Abbildung 3 illustriert.

### Abbildung 3: Beispiel für technische Limitierungen der CEUS



Fall einer 76-jährigen Patientin mit Nierenzysten der linken atrophien Eigenniere. Die Pfeile markieren dieselben Zyste(n). In der CEUS (a) mit KM-Bild (a, links) und B-Bild (a, rechts) zeigt sich in einem exemplarischen Schnitt eine eingeschränkte Beurteilbarkeit aufgrund suboptimaler Bildqualität. Insgesamt stellt sich die Läsion im B-Bild teils solide dar – im Gegensatz zu einer größeren kranial gelegenen Zyste (ohne Markierung). In der anschließenden MRT (b) konnten diese Strukturen eindeutig als zwei Zysten der Bosniak-Klasse II (bei geringer Wandverdickung) klassifiziert werden. Das Beispiel illustriert den Vorteil der MRT-Untersuchung bei eingeschränkten Schallbedingungen.

Der Stellenwert zukünftiger Fragestellungen auf dem Gebiet der Nierenzysten-Bildgebung wird auch durch die oben erläuterten Patientenfaktoren unterstrichen, da im Falle einer weiteren Vereinheitlichung der Nierenzysten-Diagnostik zwischen den drei betrachteten Modalitäten eine weiter hervorgehobene breite Auswahl alternativer geeigneter Modalitäten geschaffen wird. Damit wären weitere maßgeschneiderte Ansätze in der patientenzentrierten Bildgebung geschaffen.

### **6.1. Limitationen**

Die ökonomischen Daten der vorliegenden Arbeit stammen aus dem deutschen Gesundheitssystem. Folglich ist eine Übertragung der Ergebnisse in Strukturen andersartiger Gesundheitssysteme (mit anderen Kostenstrukturen) nur nach Anpassung der Kostenparameter möglich. Zudem entstammen die Daten einer großen Universitätsklinik und können sich somit von denen kleinerer Kliniken unterscheiden.

Die vorliegende Studie nimmt identische Gewinnsituationen zwischen den Modalitäten an und als Inputwerte wurden reine laufende Kosten ohne Beachtung der Anschaffungskosten der Geräte verwendet. Dies lässt eventuelle Unterschiede der Erlöse, die für Kliniken wichtig sind, unbeachtet – nichtsdestotrotz wurden reine Kosten als der sinnvollste Parameter eingeschätzt, da diese bezogen auf gesamtgesellschaftliche Kosten-Nutzen-Abwägungen einen realitätsnahen Bezugspunkt bieten.

Auch wurde von komplikationsfreier chirurgischer Therapie ausgegangen. Diese Limitation rechtfertigt sich jedoch durch eine vermiedene weitere Komplizierung des Modells, die unter Beachtung weiterer Risiken entstanden wäre und wiederum mit Unsicherheiten behaftet wäre.

Insgesamt ist jede Modellierung mit gewissen Unsicherheiten verbunden. Daher wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die ein robustes Bild von Modell und Ergebnissen gezeichnet haben.

## **6.2. Zusammenfassung**

Zusammenfassend schränkt die Verwendung von CEUS und MRT als Alternativen zur CT die Effektivität in Diagnose und Verlaufskontrolle von Patientinnen und Patienten mit einer Nierenzyste der Bosniak-Klasse IIF oder III nicht ein. Im Falle von CEUS war dies im Kontext eines betrachteten großen deutschen Universitätsklinikums gleichzeitig mit einer Kostenersparnis verbunden. [18]

## 7. Referenzen

1. Mensel B, Kühn J-P, Kracht F, Völzke H, Lieb W, Dabers T, Lorbeer R. Prevalence of renal cysts and association with risk factors in a general population: an MRI-based study. *Abdom Radiol (New York)*. 2018;43(11):3068–74.
2. Carrim ZI, Murchison JT. The prevalence of simple renal and hepatic cysts detected by spiral computed tomography. *Clin Radiol*. 2003;58(8):626–9.
3. Sevcenco S, Spick C, Helbich TH, Heinz G, Shariat SF, Klingler HC, Rauchenwald M, Baltzer PA. Malignancy rates and diagnostic performance of the Bosniak classification for the diagnosis of cystic renal lesions in computed tomography - a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2017;27(6):2239–47.
4. Schoots IG, Zaccai K, Hunink MG, Verhagen PCMS. Bosniak Classification for Complex Renal Cysts Reevaluated: A Systematic Review. *J Urol*. 2017;198(1):12–21.
5. Zhou L, Tang L, Yang T, Chen W. Comparison of contrast-enhanced ultrasound with MRI in the diagnosis of complex cystic renal masses: a meta-analysis. *Acta Radiol*. 2018;59(10):1254–63.
6. Lan D, Qu H-C, Li N, Zhu X-W, Liu Y-L, Liu C-L. The Value of Contrast-Enhanced Ultrasonography and Contrast-Enhanced CT in the Diagnosis of Malignant Renal Cystic Lesions: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155857.
7. Bosniak MA. The current radiological approach to renal cysts. *Radiology*. 1986;158(1):1–10.
8. Bosniak MA. The Bosniak renal cyst classification: 25 years later. *Radiology*. 2012;262(3):781–5.
9. Israel GM, Hindman N, Bosniak MA. Evaluation of cystic renal masses: comparison of CT and MR imaging by using the Bosniak classification system. *Radiology*. 2004;231(2):365–71.
10. Silverman SG, Pedrosa I, Ellis JH, Hindman NM, Schieda N, Smith AD, Remer EM, Shinagare AB, Curci NE, Raman SS, Wells SA, Kaffenberger SD, Wang ZJ, Chandarana H, Davenport MS. Bosniak Classification of Cystic Renal Masses, Version 2019: An Update Proposal and Needs Assessment. *Radiology*. 2019;292(2):475–88.

11. Lerchbaumer MH, Putz FJ, Rübenthaler J, Rogasch J, Jung E-M, Clevert D-A, Hamm B, Makowski M, Fischer T. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) of cystic renal lesions in comparison to CT and MRI in a multicenter setting. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2020;75(4):419–29.
12. Cantisani V, Bertolotto M, Clevert D-A, Correas J-M, Drudi FM, Fischer T, Gilja OH, Granata A, Graumann O, Harvey CJ, Ignee A, Jenssen C, Lerchbaumer MH, Ragel M, Saftoiu A, Serra AL, Stock KF, Webb J, Sidhu PS. EFSUMB 2020 Proposal for a Contrast-Enhanced Ultrasound-Adapted Bosniak Cyst Categorization - Position Statement. *Ultraschall in Med.* 2021;42(2):154–66.
13. Smith AD, Carson JD, Sirous R, Sanyal R, Remer EM, Allen BC, Cox KL, Shuch B, Elkassem AA, Zhang X. Active Surveillance Versus Nephron-Sparing Surgery for a Bosniak IIF or III Renal Cyst: A Cost-Effectiveness Analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2019;212(4):830–8.
14. Gassert F, Schnitzer M, Kim SH, Kunz WG, Ernst BP, Clevert D-A, Nörenberg D, Rübenthaler J, Froelich MF. Comparison of Magnetic Resonance Imaging and Contrast-Enhanced Ultrasound as Diagnostic Options for Unclear Cystic Renal Lesions: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ultraschall in Med.* 2020;42(04):411–7.
15. Sanders GD, Neumann PJ, Basu A, Brock DW, Feeny D, Krahn M, Kuntz KM, Meltzer DO, Owens DK, Prosser LA, Salomon JA, Sculpher MJ, Trikalinos TA, Russell LB, Siegel JE, Ganiats TG. Recommendations for Conduct, Methodological Practices, and Reporting of Cost-effectiveness Analyses: Second Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA.* 2016;316(10):1093–103.
16. Nekolla EA, Schegerer AA, Griebel J, Brix G. Häufigkeit und Dosis diagnostischer und interventioneller Röntgenanwendungen. *Radiologe.* 2017;57(7):555–62.
17. Masjedi H, Zare MH, Keshavarz Siahpoush N, Razavi-Ratki SK, Alavi F, Shabani M. European trends in radiology: investigating factors affecting the number of examinations and the effective dose. *Radiol Med.* 2020;125(3):296–305.
18. Spiesecke P, Reinhold T, Wehrenberg Y, Werner S, Maxeiner A, Busch J, Fischer T, Hamm B, Lerchbaumer MH. Cost-effectiveness analysis of multiple imaging modalities in diagnosis and follow-up of intermediate complex cystic renal lesions. *BJU Int.* 2021;128(5):575–85.

19. Briggs A, Sculpher M. An Introduction to Markov Modelling for Economic Evaluation. *Pharmacoeconomics*. 1998;13(4):397–409.
20. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe A. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.2, 2017, AWMF Registernummer: 043/017OL [Internet]. [accessed 2020 Mar 26]. Available from: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/L\\_Nierenzell\\_Langversion\\_1.2.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/L_Nierenzell_Langversion_1.2.pdf)
21. Manikandan R, Srinivasan V, Rané A. Which is the real gold standard for small-volume renal tumors? Radical nephrectomy versus nephron-sparing surgery. *J Endourol*. 2004;18(1):39–44.
22. de Groot S, Redekop WK, Versteegh MM, Sleijfer S, Oosterwijk E, Kiemeny LALM, Uyl-de Groot CA. Health-related quality of life and its determinants in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Qual Life Res*. 2018;27(1):115–24.
23. Davenport MS, Chandarana H, Curci NE, Doshi A, Kaffenberger SD, Pedrosa I, Remer EM, Schieda N, Shinagare AB, Smith AD, Wang ZJ, Wells SA, Silverman SG. Society of Abdominal Radiology disease-focused panel on renal cell carcinoma: update on past, current, and future goals. *Abdom Radiol (New York)*. 2018;43(9):2213–20.
24. Wang ZJ, Westphalen AC, Zagoria RJ. CT and MRI of small renal masses. *Br J Radiol*. 2018;91(1087):20180131.
25. Wang ZJ, Davenport MS, Silverman SG, Chandarana H, Doshi A, Israel GM, Leyendecker JR, Pedrosa I, Raman S, Remer EM, Shinagare AB, Smith AD, Vikram R. MRI renal mass protocol v1.0 (Society of Abdominal Radiology Disease Focused Panel on Renal Cell Carcinoma) [Internet]. [accessed 2021 Aug 26]. Available from: <https://abdominalradiology.org/wp-content/uploads/2020/11/RCC.MRIprotocolfinal-7-15-17.pdf>
26. Wang ZJ, Davenport MS, Silverman SG, Chandarana H, Doshi A, Israel GM, Leyendecker JR, Pedrosa I, Raman S, Remer EM, Shinagare AB, Smith AD, Vikram R. CT renal mass protocols v1.0 (Society of Abdominal Radiology Disease Focused Panel on Renal Cell Carcinoma) [Internet]. [accessed 2021 Aug 26]. Available from: <https://abdominalradiology.org/wp-content/uploads/2020/11/RCC.CTprotocolsfinal-7-15-17.pdf>

27. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: SonoVue 8 microlitres/mL powder and solvent for dispersion for injection [Internet]. [accessed 2020 Mar 19]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sonovue-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sonovue-epar-product-information_en.pdf)
28. Attema AE, Brouwer WBF, Claxton K. Discounting in Economic Evaluations. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(7):745–58.
29. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford University Press; 2006. 51 p.
30. Eurostat. Life Table [Internet]. [accessed 2020 Mar 18]. Available from: [https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-datasets/product?code=demo\\_mlifetable](https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-datasets/product?code=demo_mlifetable)
31. National Institute for Health and Care Excellence. *Guide to the Methods of Technology Appraisal 2013* [Internet]. London; 2013 [accessed 2021 Jan 7]. Available from: <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781>
32. Briggs A, Sculpher M, Buxton M. Uncertainty in the economic evaluation of health care technologies: The role of sensitivity analysis. *Health Econ*. 1994;3(2):95–104.
33. Orosco RK, Tapia VJ, Califano JA, Clary B, Cohen EEW, Kane C, Lippman SM, Messer K, Molinolo A, Murphy JD, Pang J, Sacco A, Tringale KR, Wallace A, Nguyen QT. Positive Surgical Margins in the 10 Most Common Solid Cancers. *Sci Rep*. 2018;8(1):5686.
34. Rosales JC, Haramis G, Moreno J, Badani K, Benson MC, McKiernan J, Casazza C, Landman J. Active surveillance for renal cortical neoplasms. *J Urol*. 2010;183(5):1698–702.
35. Itano NB, Blute ML, Spotts B, Zincke H. Outcome of isolated renal cell carcinoma fossa recurrence after nephrectomy. *J Urol*. 2000;164(2):322–5.
36. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis D, Chen H, Feuer E, Cronin K. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017*, National Cancer Institute. Bethesda, MD [Internet]. [accessed 2020 Jun 16]. Available from: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2017/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/)
37. Higgins AM, Harris AH. Health economic methods: cost-minimization, cost-effectiveness, cost-utility, and cost-benefit evaluations. *Crit Care Clin*. 2012;28(1):11–24.



38. Spiesecke P, Fischer T, Friedersdorff F, Hamm B, Lerchbaumer MH. Quality Assessment of CEUS in Individuals with Small Renal Masses-Which Individual Factors Are Associated with High Image Quality? *J Clin Med*. 2020;9(12):4081.
39. Spiesecke P, Reinhold T, Lerchbaumer MH. Letter to the Editor on the Article: "Comparison of Magnetic Resonance Imaging and Contrast-Enhanced Ultrasound as Diagnostic Options for Unclear Cystic Renal Lesions: A Cost-Effectiveness Analysis". *Ultraschall in Med*. 2021;42(05):555–6.
40. Gassert FG, Rübenthaler J, Froelich MF. Response to Letter to the Editor by Spiesecke et al. *Ultraschall in Med*. 2021;42(05):556–7.
41. Tao SM, Wichmann JL, Schoepf UJ, Fuller SR, Lu GM, Zhang LJ. Contrast-induced nephropathy in CT: incidence, risk factors and strategies for prevention. *Eur Radiol*. 2016;26(9):3310–8.
42. Gulani V, Calamante F, Shellock FG, Kanal E, Reeder SB. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. *Lancet Neurol*. 2017;16(7):564–70.
43. Weinreb JC, Rodby RA, Yee J, Wang CL, Fine D, McDonald RJ, Perazella MA, Dillman JR, Davenport MS. Use of Intravenous Gadolinium-based Contrast Media in Patients with Kidney Disease: Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. *Radiology*. 2021;298(1):28–35.
44. Tang C, Fang K, Guo Y, Li R, Fan X, Chen P, Chen Z, Liu Q, Zou Y. Safety of Sulfur Hexafluoride Microbubbles in Sonography of Abdominal and Superficial Organs: Retrospective Analysis of 30,222 Cases. *J Ultrasound Med*. 2017;36(3):531–8.
45. Piscaglia F, Bolondi L. The safety of SonoVue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol*. 2006;32(9):1369–75.
46. Wang ZJ, Nikolaidis P, Khatri G, Dogra VS, Ganeshan D, Goldfarb S, Gore JL, Gupta RT, Hartman RP, Heilbrun ME, Lyshchik A, Purysko AS, Savage SJ, Smith AD, Wolfman DJ, Wong-You-Cheong JJ, Lockhart ME. ACR Appropriateness Criteria Indeterminate Renal Mass. *J Am Coll Radiol*. 2020;17(11):S415–28.

47. Napp AE, Enders J, Roehle R, Diederichs G, Rief M, Zimmermann E, Martus P, Dewey M. Analysis and Prediction of Claustrophobia during MR Imaging with the Claustrophobia Questionnaire: An Observational Prospective 18-month Single-Center Study of 6500 Patients. *Radiology*. 2017;283(1):148–57.
48. Sidhu PS, Graumann O, Webb J. Is CEUS the future for imaging complex renal cysts? Are we on the threshold of a change? *Ultraschall in Med*. 2021;42(4):344–6.
49. Büttner T, Ritter M. Sonographie von Nieren, Retroperitoneum und Harnblase. *Urologe*. 2022;61(4):357–64.

## 8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Paul Spiesecke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Kosteneffektivität bildgebender Modalitäten in der Beurteilung intermediär komplexer Nierenzysten“*, englisch *„Cost-effectiveness of multimodal imaging in intermediate complex renal cysts“* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

---

Datum

---

Unterschrift

## 9. Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

### Paul Spiesecke hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Spiesecke P, Reinhold T, Wehrenberg Y, Werner S, Maxeiner A, Busch J, Fischer T, Hamm B, Lerchbaumer MH. Cost-effectiveness analysis of multiple imaging modalities in diagnosis and follow-up of intermediate complex cystic renal lesions. *BJU Int.* 2021;128(5):575–85.

Als studentischer Tutor in der Ultraschallausbildung kam der Kontakt zur Forschungsgruppe des Interdisziplinären Ultraschallzentrum im Rahmen einer Hausarbeit sowie 4-wöchigen Famulatur. In dieser Zeit begann die wissenschaftliche Tätigkeit von Herrn Spiesecke im US-Forschungslabor. Nach ersten wissenschaftlichen Projekten entstand eine Diskussion mit Dr. Lerchbaumer zu einer Studienidee auf dem Gebiet der CEUS mit Fokus auf Kosteneffektivität bildgebender Verfahren in der Diagnose von Nierenzysten. Nach erster Zusammenfassung der Studienidee und Ausarbeitung eines Konzeptes hat Hr. Spiesecke eigenständig die von Dr. Lerchbaumer vorgeschlagenen Koautoren aus der Gesundheitsökonomie, Radiologie, Urologie und dem Klinikcontrolling akquiriert. Des Weiteren erfolgte eine ausgedehnte Literaturrecherche, die durch spezielle gesundheitsökonomische Literaturhinweise durch Prof. Reinhold ergänzt wurde. Zeitgleich konnte Hr. Spiesecke sein klinisches Hintergrundwissen über die multimodale Diagnostik von Nierentumoren durch mehrfache Hospitationen und aktiver Mitarbeit in der täglichen Routine der Radiologie erweitern.

Die ökonomischen Daten wurden in Zusammenarbeit mit Herrn Wehrenberg und Herrn Werner (Klinikcontrolling) analysiert. Mit Dr. Lerchbaumer und Prof. Reinhold wurde ein detailliertes Simulationskonzept erstellt, das von Hr. Spiesecke eigenständig verfasst, anschließend in der Gruppe vorgestellt und mit weiteren Verbesserungen überarbeitet wurde.

Die Interpretation der Daten aus der Simulation, Verfassen des Manuskriptes und Erstellen aller Abbildungen/Tabellen der Publikation wurden von Hr. Spiesecke vorgenommen und primär mit den direkten Betreuern Prof. Reinhold, Prof. Fischer und Dr. Lerchbaumer diskutiert. Nach Zirkulieren des Manuskriptes an alle Koautoren erfolgte das Einreichen des Manuskriptes durch Hr. Spiesecke. Die umfassende Überarbeitung nach zwei Review-Runden (Anpassen des Manuskriptes, Erstellen einer Point-to-Point Revision) wurde eigenhändig umgesetzt und von den Supervisoren final begutachtet.

Zusammenfassend hat Hr. Spiesecke den Hauptanteil dieser Publikation äußerst engagiert und vor allem eigenständig umgesetzt. Dieser beinhaltet die Literaturrecherche, das Erarbeiten der Methodik und eines Konzeptes, die Kommunikation mit allen Koautoren, das Verfassen des Manuskriptes sowie zweifache Überarbeitung im Rahmen der Revision.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift des Doktoranden

## 10. Publikation und Auszug aus Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **"UROLOGY and NEPHROLOGY"** Selected Category  
 Scheme: WoS

**Gesamtanzahl: 85 Journale**




Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	Nature Reviews Nephrology	6,911	20.711	0.019590
2	EUROPEAN UROLOGY	33,096	17.947	0.063030
3	Kidney International Supplements	2,001	12.818	0.002190
4	Nature Reviews Urology	3,761	11.000	0.008810
5	JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY	39,047	9.274	0.057390
6	KIDNEY INTERNATIONAL	43,892	8.945	0.044100
7	Clinical Journal of the American Society of Nephrology	17,405	6.628	0.032450
8	AMERICAN JOURNAL OF KIDNEY DISEASES	23,230	6.618	0.032320
9	JOURNAL OF UROLOGY	46,545	5.925	0.036540
10	European Urology Focus	1,758	4.827	0.005400
11	BJU INTERNATIONAL	19,515	4.806	0.020400
12	NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION	24,876	4.531	0.027810
13	PROSTATE CANCER AND PROSTATIC DISEASES	2,331	4.311	0.004580
14	EUROPEAN UROLOGY SUPPLEMENTS	793	3.613	0.001420
15	Minerva Urologica E Nefrologica	800	3.548	0.001340
16	SEMINARS IN NEPHROLOGY	3,007	3.495	0.004360
17	JOURNAL OF NEPHROLOGY	3,165	3.484	0.003970
18	AMERICAN JOURNAL OF NEPHROLOGY	4,849	3.411	0.007660
19	Clinical Kidney Journal	2,586	3.388	0.006560
20	Kidney International Reports	1,120	3.374	0.000000

1

Selected JCR Year: 2019; Selected Categories: "UROLOGY and NEPHROLOGY"

## Original Article

# Cost-effectiveness analysis of multiple imaging modalities in diagnosis and follow-up of intermediate complex cystic renal lesions

Paul Spiesecke<sup>1</sup> , Thomas Reinhold<sup>2</sup>, Yano Wehrenberg<sup>3</sup>, Sven Werner<sup>3</sup>, Andreas Maxeiner<sup>4</sup> , Jonas Busch<sup>4</sup>, Thomas Fischer<sup>1</sup>, Bernd Hamm<sup>1</sup> and Markus Herbert Lerchbaumer<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Department of Radiology, <sup>2</sup>Institute of Social Medicine, Epidemiology, and Health Economics, <sup>3</sup>Institute of Controlling, and <sup>4</sup>Department of Urology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

## Objectives

To compare health-economic aspects of multiple imaging modalities used to monitor renal cysts, the present study evaluates costs and outcomes of patients with Bosniak IIF and III renal cysts detected and followed-up by either contrast-enhanced computed tomography (ceCT), contrast-enhanced magnetic resonance imaging (ceMRI), or contrast-enhanced ultrasonography (CEUS).

## Patients and Methods

A simulation using Markov models was implemented and performed with 10 cycles of 1 year each. Proportionate cohorts were allocated to Markov models by a decision tree processing specific incidences of malignancy and levels of diagnostic performance. Costs of imaging and surgical treatment were investigated using internal data of a European university hospital. Multivariate probabilistic sensitivity analysis was performed to confirm results considering input value uncertainties. Patient outcomes were measured in quality-adjusted life years (QALY), and costs as averages per patient including costs of imaging and surgical treatment.

## Results

Compared to the ‘gold standard’ of ceCT, ceMRI was more effective but also more expensive, with a resulting incremental cost-effectiveness ratio (ICER) >€70 000 (Euro) per QALY gained. CEUS was dominant compared to ceCT in both Bosniak IIF and III renal cysts in terms of QALYs and costs. Probabilistic sensitivity analysis confirmed these results in the majority of iterations.

## Conclusion

Both ceMRI and CEUS can be used as alternatives to ceCT in the diagnosis and follow-up of intermediately complex cystic renal lesions without compromising effectiveness, while CEUS is clearly cost-effective. The economic results apply to a large university hospital and must be adapted for smaller hospitals.

## Keywords

computed tomography, contrast-enhanced ultrasonography, cost-effectiveness analysis, cystic renal lesion, magnetic resonance imaging, #kcs, #KidneyCancer, #uroonc

## Introduction

In 1986, M.A. Bosniak [1] presented a classification system of renal cysts based on their appearance in contrast-enhanced CT (ceCT). Evidence that has accumulated over the years indicates that the risk of malignancy of renal cysts increases with the Bosniak category [1,2]. Silverman *et al.* [3] recently proposed an updated classification system criticising overdiagnosis of malignancy with the original Bosniak system,

potentially driven by its high inter-reader variability. Based on the updated system, follow-up for at least 5 years instead of surgery is recommended for renal cysts of Bosniak class IIF [3]. For both Bosniak IIF and III lesions, active surveillance has been shown to be more cost-effective than nephron-sparing surgery (NSS) [4].

Over the last decade, contrast-enhanced MRI (ceMRI) and contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) have emerged as

the primary modalities for the further evaluation of cystic renal lesions incidentally detected by US. While avoiding the radiation exposure of ceCT, ceMRI has shown similar diagnostic performance in several studies [5,6]. A study of focal liver lesions reports the same cost-effectiveness for CEUS and ceMRI [7]. A recent study of cystic renal lesions based on United States healthcare data indicates that CEUS is comparable to MRI in economic terms [8]. Among these three modalities, ceCT remains the most widely available imaging test, and the American College of Radiology, in a recent review, concludes ceCT to be equivalent to ceMRI and CEUS in the imaging of indeterminate renal masses [9]. Therefore, the present study uses real-world economic data of a European university hospital for analysis and includes both ceCT and Bosniak IIF cysts; hence, giving additional insights compared to Gassert *et al.* [8].

As renal cysts are a very common incidental finding and, depending on age, can be encountered in up to 40% of individuals, effectiveness of imaging follow-up has important implications for society [10,11]. For a comprehensive evaluation of the three imaging modalities used in the diagnostic evaluation of incidental cystic renal lesions, we conducted a study to model economic aspects of follow-up with ceCT, ceMRI, and CEUS using as input the real-world costs of a European university hospital.

## Patients and Methods

This study was approved by the local institutional ethics committee.

### Markov Model and Cost-effectiveness Analysis

Markov models with a time horizon of 10 years and a cycle length of 1 year were implemented, starting at an age of 60 years. A time horizon of 10 years was chosen because the German S3 guideline for RCC requires imaging follow-up for a total of 108 months after surgical resection, and this follow-up period was chosen for malignant renal cysts within this simulation [12]. A start age of 60 years was chosen to ensure comparability with other cost-effectiveness studies [4,8]. Microsoft Excel<sup>®</sup> software (Microsoft, Redmond, WA, USA) was used for Markov modelling. Age-adjusted death rates were taken from the European Union (EU) Life Table 2018 (Eurostat [13]) and filtered to the entire German population regardless of sex.

The underlying model starts with a decision tree (Fig. 1a) [8,12] depicting the possible imaging findings in each modality depending on frequency of malignancy of Bosniak IIF and III cysts, as well as the diagnostic performance of the respective imaging modality (Table 1) [2,5,6,13,14,19–24].

This decision tree can simulate the proportions of the four possible resulting clinical situations (true negative, false positive, true positive, false negative) of a cohort, for example a population of 1000 patients. The subcohorts then pass through different Markov models, explained in Fig. 1b for benign cysts and in Fig. 1c for malignant cysts.

The following input data were used: cost per imaging modality including contrast agent (Table 2) [32,33], cost of surgical treatment per patient (Table S1), transition probabilities, and quality of life (QoL) in the appropriate states (Table 1). Costs and benefits beyond year 1 were discounted using a 3% discount rate [14].

Thereby, the meta-analysis by Sevcenco *et al.* [2] was used for investigation of the rates of malignancy, instead of other meta-analyses [2,4,8,15] like that of Schoots *et al.* [15], as its results were used in further cost-effectiveness analyses and comparable results were desired.

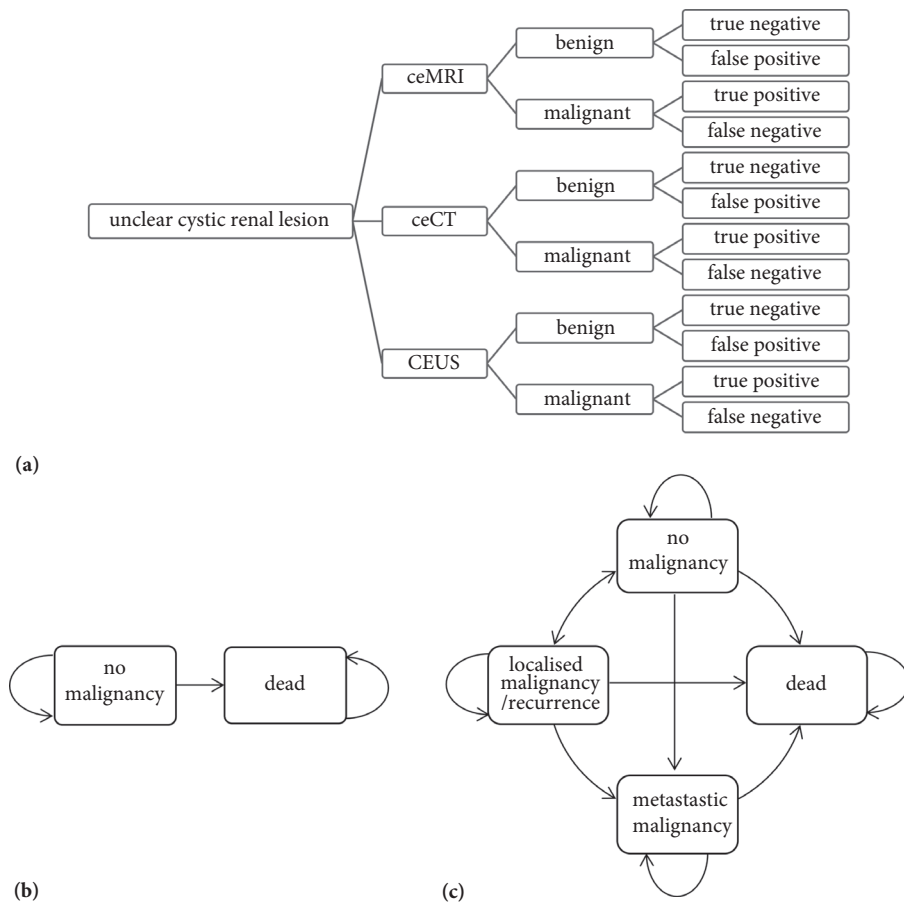
### Imaging Follow-up

As shown in Table 3 imaging follow-up takes place annually after initial imaging until year 5 in the true-negative cohort. The false-positive cohort undergoes surgery after initial imaging and, because of a benign histology result, requires no further imaging follow-up thereafter. In patients with malignant lesions, postoperative imaging follow-up, which may lead to an indication for repeat surgery, is performed at intervals of 1, 3, 5, 7 and 9 years, as recommended by the German S3 guideline for RCC [12] after surgery. Surgery is performed as first-line management in the true-positive cohort, while it is delayed by 1 year in the false-negative cohort, due to initially missed malignancy.

### Cost Breakdown

For cost comparison of different strategies in the management of cystic renal lesions, we used internal data from our hospital's finance department, which reflect the hospital's cost perspective. Therefore, monetary conversion factors of 2018 per cost centre and per cost element group, representing different functional units of service provision, were used. In case of CEUS, the point values of ceCT were used as they realistically map those of CEUS, for which specific point values do not exist. These point values were multiplied with the number of points reflecting the cost of one examination with each modality. This point system ensures that even initially less obvious ancillary costs such as hospital administration or other overheads (staff, electricity, cleaning, and room costs) are included and results in a weighted calculation. The examination

**Fig. 1** Model structure of Markov analysis modified from Gassert *et al.* [8] **(a)** Diagram of the decision tree used in our analysis. Each Bosniak class is associated with a specific incidence of malignancy. Diagnostic performance (sensitivity and specificity) of the respective modality generates a specific proportion of true and false negative, as well as true- and false-positive findings. Depending on the findings in Fig. 1a the cohorts start in their specific proportion in the Markov model. **(b)** Markov model for patients with a benign renal cyst (true-negative and false-positive cohorts) corresponding to freedom from malignancy. The only possible transition, next to continuation in the state 'no malignancy', is age-adjusted death (Table 1). Total costs in true-negative patients include an initial imaging study and one follow-up examination within the first 5 years after initial examination, considering only patients alive. In the false-positive cohort, costs comprise the initial imaging study and surgery. This cohort does not get a follow-up examination due to benign histology findings. **(c)** Markov model for patients with a malignant renal cyst (true-positive and false-negative cohorts): within this Markov model, a fictive cohort walks through different states. The arrows symbolise the possibility of transition between states. The probabilities of transition between these states are provided in Table 1. The model includes the two states, 'no malignancy' and 'death', from the simplified model (Fig 1b) supplemented by two additional states, 'localised malignancy/recurrence' and 'metastatic malignancy'. The state 'localised malignancy/recurrence' includes all patients with recurrence in case of true-positive findings, all patients starting with undetected malignancy in the false-negative cohort and patients with possible recurrence after successful surgery or non-R0-resection. These two cohorts take part in a follow-up programme including imaging 1, 3, 5, 7, and 9 years after surgery [12]. Therefore, the proportional finding of a recurrence at each of these time points is simulated as well. Patients in the state of 'localised malignancy/recurrence' can change to the state of 'no malignancy' with a probability calculated with possibilities of a true malignant finding (depending on the sensitivity of the imaging modality), metastatic spread (these patients switch to the state of 'metastatised malignancy'), the age-adjusted death rate (then these patients go to the state 'death'), and the possibility of a non-R0-resection (persistence in the state of 'localised malignancy/recurrence'). A characteristic event in the first year after initial surgery is the risk of metastatic spread from 'localised malignancy/recurrence' since to that time, it is not a metastatic spread after recurrence, but like during active surveillance, since the transition applies directly after surgery (Table 1).



constellations used in our cost analysis are presented in Table 2.

As general purchase costs for the imaging devices (MRI and CT scanners, and US devices) are difficult to estimate, we only included running costs in our analysis.

### Cost of Contrast Agents

For cost calculation, we considered purchase prices of all commonly used contrast agents in terms of cost per mg of iodine-based agent for CT and cost per mmol of gadolinium-based agent for MRI. For each contrast agent,



**Table 1** Base case estimates for Markov analysis and associated ranges for sensitivity analyses.

Variable	Value	Range for sensitivity analyses, %	Source
Incidence of malignancy			
Pre-test probability of malignancy in Bosniak IIF cyst	6.7%	5.0–8.4 (95% CI)	Sevcenco <i>et al.</i> 2017 [2]
Pre-test probability of malignancy in Bosniak III cyst	55.1%	45.7–64.5 (95% CI)	Sevcenco <i>et al.</i> 2017 [2]
Diagnostic performance			
ceMRI sensitivity	92%	88–95 (95% CI)	Zhou <i>et al.</i> 2018 [5]
ceMRI specificity	91%	87–93 (95% CI)	Zhou <i>et al.</i> 2018 [5]
CEUS sensitivity	95%	92–97 (95% CI)	Zhou <i>et al.</i> 2018 [5]
CEUS specificity	84%	79–88 (95% CI)	Zhou <i>et al.</i> 2018 [5]
ceCT sensitivity	90%	85–93 (95% CI)	Lan <i>et al.</i> 2016 [6]
ceCT specificity	85%	80–88 (95% CI)	Lan <i>et al.</i> 2016 [6]
QoL			
QoL of patients without tumour	1		
QoL of patients with metastatic tumour*	EQ-5D 0.66	0.547–0.773 (95% CI)	de Groot <i>et al.</i> 2018 [24]
QoL of patients with localised tumour*	EQ-5D 0.75	0.709–0.791 (95% CI)	de Groot <i>et al.</i> 2018 [24]
Death	0		
Transition probabilities			
Annual risk of death without malignancy	age-adjusted	–	EU Life Tables 2018 [13]
Annual risk of death with localised malignancy	age-adjusted	–	EU Life Tables 2018 [13]
Probability of initial non-R0-resection	5.73%	2.87–8.60	Orosco <i>et al.</i> 2018 [23]
Yearly risk of metastatic spread during active surveillance	0.62%	0.31–0.93	Rosales <i>et al.</i> 2010 [19]
Yearly probability of recurrence after NSS <sup>†</sup>	0.37%	0.19–0.56	Manikandan <i>et al.</i> 2004 [20]
Yearly probability of metastasis after NSS <sup>†</sup>	0.18%	0.09–0.26	Manikandan <i>et al.</i> 2004 [20]
Yearly probability of metastasis after local recurrence <sup>‡</sup>	26.22%	13.11–39.32	Itano <i>et al.</i> 2000 [21]
Yearly risk of death in distant metastatic RCC <sup>§</sup>	33.51%	16.76–50.27	Howlader <i>et al.</i> 2020 [22]
Discount rate			
Discount rate beyond year 1	3%	0–6	Attema <i>et al.</i> 2018 [14]

BCE, base case estimation; EQ-5D, EuroQol-five Dimension. \*Data refer to patients with RCC with and without metastasis. <sup>†</sup>Data refer to renal tumours  $\leq 4$  cm treated by NSS. <sup>‡</sup>Data refer to local recurrence of RCC in the renal fossa after nephrectomy. <sup>§</sup>Data refer to 5-year relative survival of patients with kidney and renal pelvis cancer and distant metastasis.

**Table 2** Calculation of absolute costs per examination for each of the three imaging modalities, figures in Euro (€).

	ceCT*	ceMRI <sup>†</sup>		CEUS <sup>‡</sup>
Consultation	2.55	4.14	Consultation	2.55
First series	82.85	227.73	US examination of one organ	6.37
Contrast agent	88.44	98.57	Extra charge for Doppler examination	7.97
Automatic injection of contrast agent	9.56	15.53	Contrast agent	87.68
Additional phase	15.93	51.76	Manual injection of contrast agent	4.14
Computer-aided image processing	–	41.41	Extra charge for contrast-enhanced examination	12.75
Detailed findings report	4.14	6.73	Detailed findings report	4.14
Total	203.47	445.86		125.60

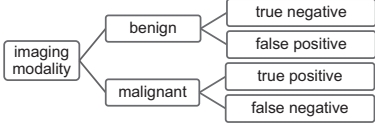
An examination with any of the three modalities comprises a consultation and information on the use of contrast agent as well as a written detailed findings report. Different costs can result for the modalities due to different point values resulting from different proportional personnel costs as well as ancillary costs per examination. Additionally, costs of individual subcomponents of each modality have been added. \*CT examinations are performed with a biphasic protocol (e.g. unenhanced/nephrographic or arterial/nephrographic phase) [32,33]. The contrast agent is bolus injected into an antecubital vein using a dual-head power injector. The amount is adapted to the patient's body weight (60–80 kg: 80 mL, 80–100 kg: 100 mL, for example Ultravist 370 [Bayer Healthcare, Berlin, Germany], or dose equivalent), followed by a 50 mL saline flush. <sup>†</sup>MRI is routinely performed at 1.5 T or 3.0 T using phased-array body coils. Imaging is performed with a triphasic protocol [33,34]. The amount of contrast agent is adapted to the patient's body weight (1.0 mmol gadolinium/10 kg body weight) and is administered by automatic injection followed by a 40 mL saline flush. Computer-aided image processing is performed for abdominal protocol-specific parameters and image preparation like kinetics of contrast agent, quantification of contrast enhancement, volumetric measurements, subtraction of enhanced and non-enhanced series or comparison with previous imaging series. <sup>‡</sup>CEUS examinations are performed using high-end US systems with up-to-date CEUS-specific protocols including B-mode and Doppler US. A bolus of 1.2–1.6 mL of US contrast agent (SonoVue<sup>®</sup>, Bracco Imaging, Milan, Italy) is used. Nevertheless, a full package size is considered.

we used the pack size with the largest volume discount. Using this approach, we calculated the lowest price per dose for a model patient (see below) for the different contrast agent compounds. Furthermore, we used general market prices for the least expensive contrast agents for ceCT and ceMRI in terms of dose equivalent. Note

though that price differences among contrast agents are negligible.

For CEUS, the cost of contrast agent we used as input was the price of one package containing a 5-mL vial (SonoVue<sup>®</sup>, Bracco Imaging, Milan, Italy). This was done because the

**Table 3** Calculation of total costs in the Markov simulation.



	Initial imaging	Initial surgery	Imaging follow-up	Surgery for malignant finding during follow-up
	X		X*	
	X	X		
	X	X	X†	X§
	X		X‡	X§

Overview of total costs per imaging modality. The final costs per modality are the sum of all partial costs. An 'X' symbolises a settlement. False-positive patients do not get an imaging follow-up examination due to a benign histology finding. \*In the years 1–5, applies to all patients alive. †In the years 1, 3, 5, 7, 9 as the true-positive cohort is treated without delay starting follow-up directly after surgery; applies to all patients alive. ‡In the years 1 (with initially assumed benign lesion), 2, 4, 6, 8, 10 as this cohort is treated predominantly after the second imaging examination; the beginning of the follow-up process is assumed to start for all patients in this cohort after the first year, as all compared imaging modalities provide a sensitivity of ≥90%; applies to all patients alive. §Only possible in years with follow-up as a result of a possible malignant finding; adjusted to diagnostic performance of the imaging modality; applies only to patients alive in the state of 'localised malignancy/recurrence'.

vials are for single use even though a smaller dose of 1.0–1.6 mL injected as a single bolus is typically used in a routine clinical CEUS examination [16].

As the contrast agent dose is adapted to the patient's body weight in ceCT and ceMRI, we calculated contrast agent costs for a model patient (180 cm, 80 kg). For this model patient, we estimated an average dose of contrast agent including 37 g iodine for ceCT and 8 mmol gadolinium-based contrast agent for ceMRI.

Cost of Surgical Treatment

The costs of surgical treatment and inpatient care were determined by our hospital's financial department separately for tumour enucleation and for partial kidney resection/NSS in two representative patients. As the actual surgical technique depends on tumour size and the patient's general condition and comorbidities, we used average costs for these two surgical options for analysis of true-positive, false-negative, and false-positive cases (Table 3) [17]. We used these costs minus the shares for additional imaging examinations, which we estimated as outlined above in order to generate standardised conditions for both surgical techniques (Table 2).

Transition Probabilities

While robust data from several studies are available for the frequency of malignancy in cystic renal lesions of the different Bosniak classes (Table 1), there is a lack of studies evaluating the risk of metastatic spread in the different classes. We therefore used an alternative approach to ensure consistency:

The decision tree (Fig. 1a) allows a dependable and evidence-based division into benign and malignant lesions. Due to a lack of reliable data for cysts of the different Bosniak classes, we used transition probabilities of small renal neoplasms for malignant cysts. A comparable approach was already used by

Smith *et al.* [4] in investigating the cost-effectiveness of active surveillance vs NSS. In this way, it is possible to fill the gap by using as input sufficient data that are available for a similar entity.

As we needed 1-year transition probabilities for our analysis, published probabilities were converted using the following formula established by Briggs *et al.* [18]:

$$\text{yearly transition probability} = 1 - e^{\frac{\ln(1 - \text{reported frequency})}{\text{reported mean time horizon/years}}}$$

A complete overview of data on annual transition rates can be found in Table 1.

Quality of Life

In patients with no malignancy, values for QoL were set to 1 (100%), disregarding comorbidities and focussing on renal neoplasm alone. For deceased patients, QoL was set to zero. Values for the states of 'localised malignancy/recurrence' and 'metastatic malignancy' were taken from the literature on patients with RCC (Table 1) [24].

Incremental Cost-effectiveness Ratio

It was planned to compare the cost-effectiveness of ceMRI and CEUS if either of the two turned out to be more effective, but also more expensive compared the 'gold standard' of ceCT. This was done using the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) [25] with mean values per patient for cost and quality-adjusted life years (QALY). ICERs are calculated as follows and allow quantification of differences in cost effectiveness:

$$\text{ICER} = \frac{(\text{costs of ceMRI or CEUS} - \text{costs of ceCT})}{(\text{QALY of ceMRI or CEUS} - \text{QALY of ceCT})}$$

The resulting ICER reflects the additional costs per QALY gained.

### Sensitivity Analyses

For sensitivity analyses, the range of input values was assumed to be  $\pm 50\%$  of the base case value. For diagnostic accuracy, incidence of malignancy and QoL, the range limits were defined by 95% CIs reported in the pertinent literature, and for imaging and treatment costs, an uncertainty range of  $\pm 25\%$  of the base case was assumed, reflecting the relatively precise determination of these input values (Table 1). The discount rate was varied between 0% and 6%. Conversely, no uncertainty was assumed for annual death rates, which we consider to precisely reflect the situation.

To evaluate how single parameters affect the result of the respective analysis, a deterministic sensitivity analysis was performed. Thereby, the single input parameters were varied and the lower and upper limits of their range as presented in Table 1 inserted. The result was given as difference of the ICER compared to ceCT.

A multivariate probabilistic sensitivity analysis was performed to examine the uncertainties related to the variables underlying the present simulation [26,27]. This analysis was performed using Microsoft Excel<sup>®</sup> software (Microsoft). To this end, random values within predefined limits were generated simultaneously for each model run. A normal distribution of values around the base case estimation was assumed for costs of imaging and surgery, as they can be considered as prices of standardised procedures. For the included probabilities and utilities, a beta-distribution was assumed. In this way, 1000 iterations of the Markov models were performed and the effects (QALY as measured) and costs of CEUS and ceMRI were compared to ceCT (as the 'gold standard') in every iteration.

## Results

### Cost Breakdown

The costs of ceCT, ceMRI, and CEUS including contrast agent are presented in Table 2. With the methods described, we estimated total costs of €203.47 (Euro), €445.86, and €125.60 for a routine clinical ceCT, ceMRI, and CEUS examination, respectively. These diagnostic imaging costs were used in calculating total treatment and imaging costs as presented in Table 3. Costs for surgical treatment and inpatient care were €6589 for tumour enucleation and €4849 for partial kidney resection/NSS (Table S1). Due to neutrality of this work between enucleation and NSS, the average cost of surgical treatment of €5719 including hospitalisation per patient was used in our cost-effectiveness analysis.

### Cost-effectiveness Analysis

The underlying Markov simulation was performed and both QALY and average costs per patient and per imaging modality were determined. In each case, the QALY of the Bosniak IIF cysts was higher than that of Bosniak III cysts due to the lower rate of malignancy (Table 4). However, even for Bosniak III cysts, Markov analysis yielded QALYs of  $>8.0$  for patients with a start age of 60 years. For cysts of both Bosniak classes, CEUS was found to be the most effective modality compared to the two tomographic imaging modalities, and ceMRI showed slightly higher effectiveness than ceCT. In terms of overall costs, CEUS was least expensive per patient in a decennial process for both Bosniak IIF and III cystic renal lesions followed by ceCT and ceMRI. With respect to the relative contributions of imaging and surgery to total average costs per case, the costs for imaging were highest for ceMRI compared to the other two modalities for both Bosniak class IIF and III (Fig. 2).

The ICER combines effectiveness (i.e. QALY) and costs. As shown in Table 4, ceMRI was found to be more effective, but also more expensive compared to the 'gold standard' of ceCT with a resulting ICER of €71 650 for Bosniak class IIF and €186 305 for Bosniak class III. CEUS was dominant compared to the 'gold standard' of ceCT for both Bosniak classes in terms of total costs, as well as effectiveness.

### Sensitivity Analyses

The results of the deterministic sensitivity analysis are presented in Fig. 3. For every imaging modality and the two Bosniak classes considered, diagnostic accuracy and the costs for imaging and surgery were found to have the greatest single impact on the results of the analysis.

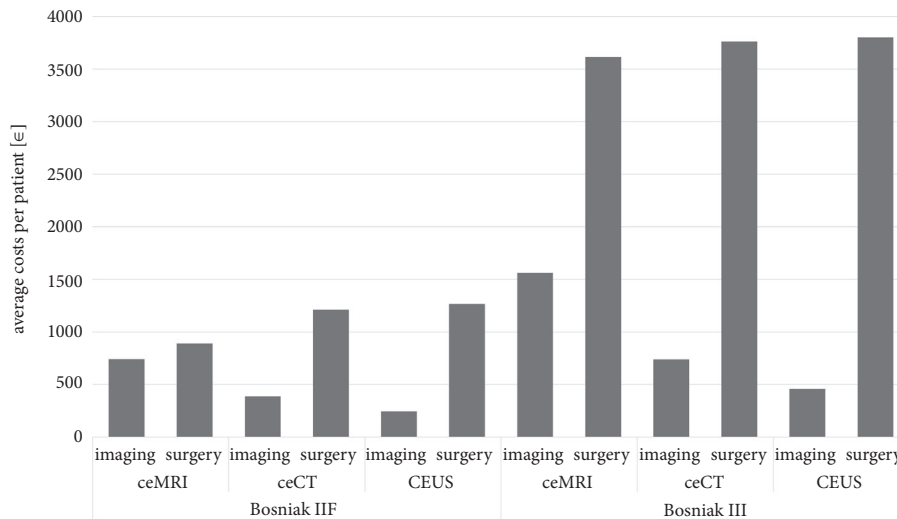
The results of our probabilistic sensitivity analysis are presented in Fig. 4. In this analysis, we compared ceMRI and CEUS with the 'gold standard' of ceCT. In patients with Bosniak IIF cysts, ceMRI was more expensive in 60.0% of cases and more effective in 84.0% of cases. Conversely, CEUS

**Table 4** Result of the cost-effectiveness analysis (comparator ceCT).

Bosniak classification	Modality	QALY	Average costs per patient, €	ICER to ceCT, €/QALY
IIF	ceCT	8.0868	1600	–
	ceMRI	8.0872	1632	71 649.72
	CEUS	8.0878	1511	CEUS dominant
III	ceCT	8.0245	4499	–
	ceMRI	8.0282	5174	186 304.65
	CEUS	8.0328	4256	CEUS dominant

*The table presents average outcome per patient in a decennial follow-up process broken down into efficiency (measured in QALY) and average costs per imaging method and per Bosniak class.*

**Fig. 2** Overview of the distribution of average costs per patient with Bosniak IIF and III cystic lesions with regard to imaging and surgery. Presented are the costs for imaging and surgery as shares of the total average costs per patient, e.g. in a cohort consisting of 1000 patients per modality. When the proportional costs of imaging and surgery are compared as average values per patient in a decennial process, Bosniak III cysts show higher costs for both imaging and surgery. This is an expected result attributable to the higher rate of malignancy in Bosniak III renal cysts. Furthermore, differences in diagnostic performance between the modalities also contribute to different total costs and a different distribution of costs. A higher specificity of ceMRI compared to ceCT and CEUS results in lower surgical costs due to a lower rate of false-positive findings.



was more expensive in only 23.4% of cases and simultaneously more effective in 99.9% of cases.

In Bosniak III cysts, the results were even clearer: ceMRI was more expensive in 99.9% of cases and more effective in 84.0% of cases. CEUS was more expensive in only 0.5% of cases and more effective in 99.9% of cases compared with ceCT. Overall, CEUS was clearly dominant in the probabilistic sensitivity analysis as well.

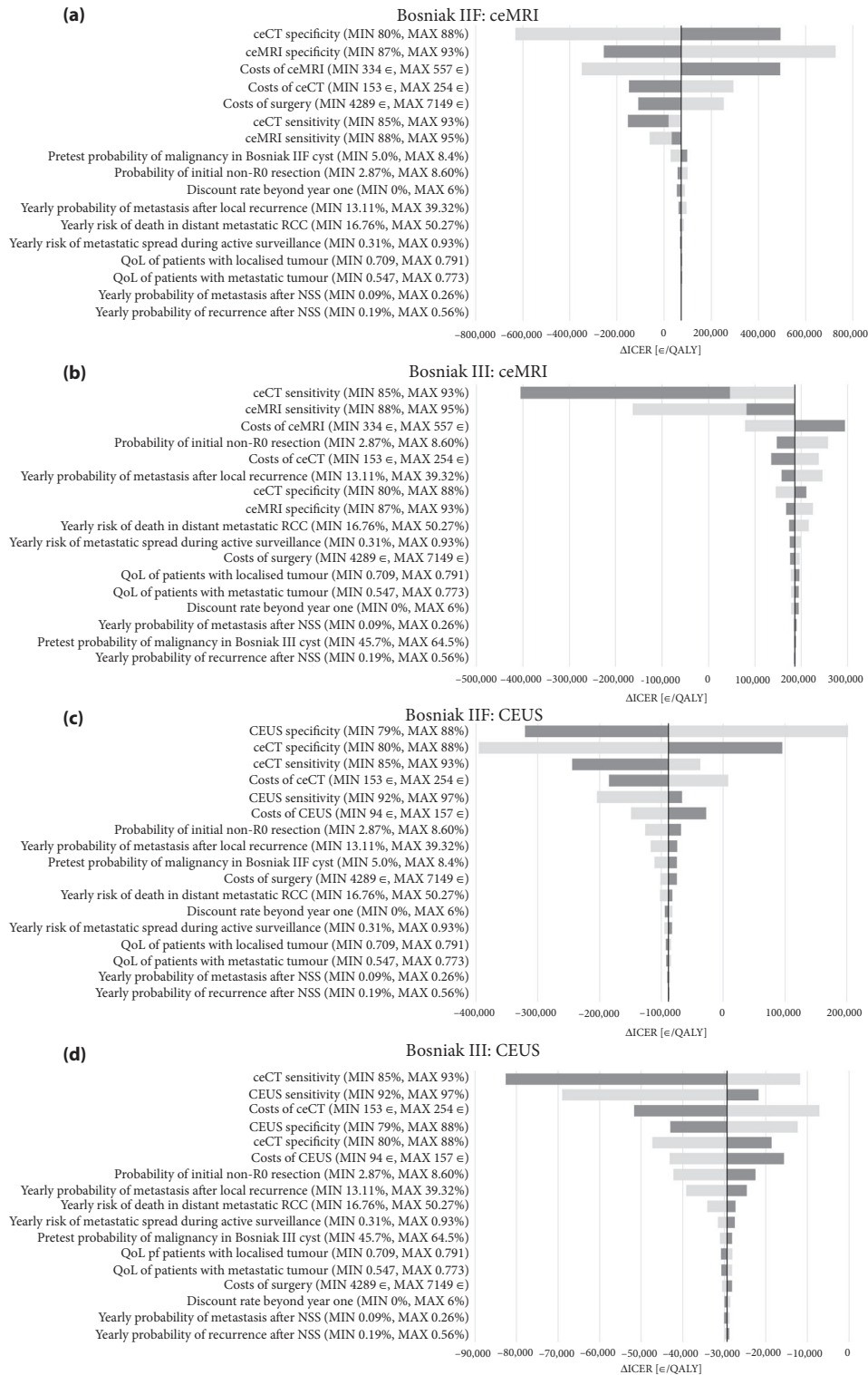
### Discussion

The main findings of our present analysis can be summarised as follows: (i) ceMRI is more effective in both the base case scenario and in the majority of iterations of the probabilistic sensitivity analysis, but more expensive than ceCT from a hospital’s point of view, and (ii) CEUS is both more effective and less expensive in both the base case scenario and in the majority of iterations of the probabilistic sensitivity analysis and therefore dominant to ceCT, again from a hospital’s point of view.

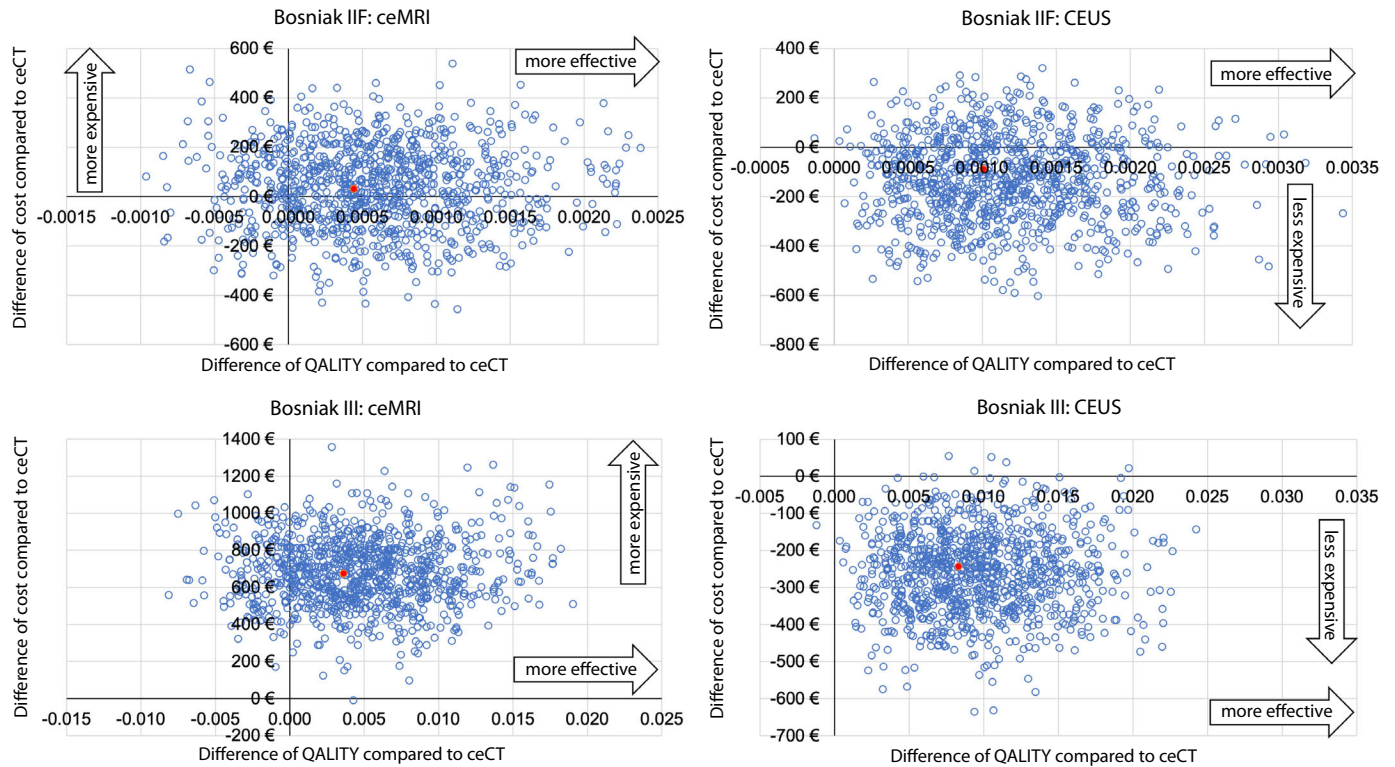
Regarding patient outcome measured in QALY, the higher mean QALY in patients with Bosniak IIF cyst compared to Bosniak III cysts can be explained by the lower malignancy of the former, which our model maps precisely. The high effectiveness of CEUS is attributable to its high sensitivity avoiding a number of false-negative cases [5]. Although CEUS has turned out to be the most cost-effective modality, it is limited by requiring an experienced examiner, which reduces its availability significantly and by

patient factors such as obesity, atrophic kidney, or bowel gas. On the other hand, CEUS is a suitable alternative in patients who cannot undergo an MRI examination due to claustrophobia or other contraindications. Furthermore, CEUS avoids the radiation exposure of a biphasic ceCT required for kidney imaging [28,29], which is especially important in younger patients, and US contrast agents do not impair renal function, particularly relevant to patients with already impaired renal function. These factors play a role in implementing patient-tailored imaging approaches in addition to cost-effectiveness considerations. If CEUS is not available, our present results show ceMRI to be more effective than ceCT. In this scenario, the surcharge of ceMRI is lower for Bosniak IIF cysts than for Bosniak III cysts, while, for both cyst categories, ceMRI is clearly more effective and likely to result in better overall patient outcome. However, according to internationally accepted threshold values, ceMRI is not cost-effective compared with ceCT, given an ICER of €71 650/QALY and €186 305/QALY for Bosniak IIF and III cysts, respectively (Table 4) [30]. This is above the threshold of £20 000–£30 000 (British Pound) per QALY gained as proposed by the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) to define cost-effectiveness in the UK [31]. Nevertheless, ceMRI should be considered as an alternative to ceCT not only if CEUS is not available, but also to avoid radiation exposure in younger patients or in patients with conditions such as hyperthyroidism or who do not tolerate iodinated contrast agents.

**Fig. 3** Results of the deterministic sensitivity analysis. Presented are the results of the deterministic sensitivity analysis in a tornado diagram, performed for ceMRI. (a, b) and CEUS (c, d), both in comparison to ceCT as 'gold standard'. Furthermore, the charts distinguish between analyses regarding Bosniak IIF (a, c) and Bosniak III (b, d) renal cysts. The light grey bars represent the results of the lower range values and the dark grey bars represent the results of the upper range values as shown in Table 1. As visible in a and b, the lower range of ceMRI sensitivity and the upper range of ceCT sensitivity invert the ICER and therefore, both bars are unidirectional.



**Fig. 4** Results of the probabilistic sensitivity analysis with 1000 iterations. • base case results; ○ random sample results. The graphs visualise differences in outcome (measured in QALY) and costs of CEUS and ceMRI compared to the 'gold standard' of ceCT. The results of each iteration are represented by blue circles and the result of the base case estimation by a red dot. Overall, the probabilistic sensitivity analysis confirms the results of the base case estimation. The abscissa represents the difference in QALY compared to ceCT and therefore, positive values show an overall higher mean effectiveness of the compared modalities. The ordinate represents the difference in mean costs per patient compared to ceCT with positive values indicating higher costs per patient. **(a)** Probabilistic sensitivity analysis auf ceMRI in Bosniak class IIF cysts compared to ceCT. **(b)** Probabilistic sensitivity analysis auf CEUS in Bosniak class IIF cysts compared to ceCT. **(c)** Probabilistic sensitivity analysis auf ceMRI in Bosniak class III cysts compared to ceCT. **(d)** Probabilistic sensitivity analysis auf CEUS in Bosniak class III cysts compared to ceCT.



Contrary to our present results, Gassert *et al.* [8] found a similar cost-effectiveness of CEUS and ceMRI using Medicare data in a United States healthcare survey; however, without a direct comparison with ceCT as 'gold standard'. We obtained different results using data of a representative university clinic in a EU healthcare system and local death rates in a follow-up perspective. Although both CEUS and ceMRI are established imaging tools for cystic renal lesions, ceCT continues to be the 'gold standard' for the Bosniak classification and should therefore be incorporated in a cost-effectiveness analysis.

Methodically, our present calculation yields a comprehensive cost estimate including ancillary costs as well. In this approach, small inaccuracies might have resulted from the use of an averaged cost allocation and incomplete internal documentation of activities. However, such inaccuracies are expected to be negligible as documentation of radiological examinations is usually adequate. Concerning absolute costs per examination from the hospital's point of view (in the

sense of internal costs caused within the hospital), it should be noted that in comparing both tomographic imaging modalities, the first series of the scan, which is the basis of the examination, accounts for the greatest part of the cost difference between ceMRI and ceCT, followed by surcharges for computer-aided image processing and the additional contrast phase scan, accounting for 17.1% and 14.8% of the cost difference, respectively (Table 2).

Overall, our present results indicate that using CEUS in the follow-up of cystic renal lesions can save resources without compromising effectiveness, leaving more MRI slots for other patients. Economically, we recommend the use of the saved resources for additional follow-up examinations of patients with Bosniak III cystic renal lesions put on an active surveillance programme, e.g. 6 months after initial diagnosis as recommended by Silverman *et al.* [3] for Bosniak IIF lesions. This could reduce the proportion of false-negative findings against the background of the general risk of malignancy of Bosniak III renal cysts and a reduced QoL and

life expectancy of patients with a wrong diagnosis. Finally, the three imaging modalities compared in the present study have very good but no perfect diagnostic performance, and an additional follow-up examination can thus help reduce the rate of misdiagnosis. Furthermore, future diagnostic research should address the problem of up- and down-scoring of renal cysts assigned Bosniak classes using different imaging modalities, especially to reduce the rate of false-positive diagnoses in clinical practice [3,32].

### Limitations

Our present input data are derived from a large German university hospital, and cost structures may be different in terms of imaging equipment and staffing in smaller hospitals.

Generally, any modelling approach simplifies reality, whereby uncertainties were considered, and the probabilistic sensitivity analysis confirmed the base case results.

Economically, an identical revenue situation between the three modalities was assumed. The considered costs used in this simulation derive from ideal, exemplary cases, but not from large patient cohorts, so that our present results are valid for patients undergoing complication-free surgery and imaging.

### Conclusion

In conclusion, both CEUS and ceMRI can be used as alternatives to the 'gold standard' of ceCT in the diagnosis and follow-up of Bosniak IIF and III renal cysts without compromising effectiveness, as shown in both the base case scenario and in the majority of iterations of probabilistic sensitivity analysis. CEUS was thus shown to have the same effectiveness at lower cost.

### Acknowledgements

The authors thank Ms. Bettina Herwig for language editing of the manuscript. Open Access funding enabled and organized by ProjektDEAL.

### Conflict of Interest

None of the authors reports a relationship with industry and other relevant entities, financial or otherwise, that might pose a conflict of interest in connection with the submitted article. The following authors report financial activities outside the submitted work: Paul Spiesecke reports no conflict of interest. Thomas Reinhold reports no conflict of interest. Yano Wehrenberg reports no conflict of interest. Sven Werner reports no conflict of interest. Andreas Maxeiner has received payments as a speaker from Hitachi-Medical-Systems, Canon Medical Systems, Stryker and Janssen-Cilag. Jonas Busch reports no conflict of interest. Thomas Fischer reports having

received consultancy honoraria from Bracco and Canon Medical Imaging. Bernd Hamm reports having received consultancy honoraria from Canon Medical Imaging. Markus H. Lerchbaumer reports having received consultancy honoraria from Siemens Healthineers.

### References

- 1 Bosniak MA. The current radiological approach to renal cysts. *Radiology* 1986; 158: 1–10
- 2 Sevcenco S, Spick C, Helbich TH et al. Malignancy rates and diagnostic performance of the Bosniak classification for the diagnosis of cystic renal lesions in computed tomography – a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2017; 27: 2239–47
- 3 Silverman SG, Pedrosa I, Ellis JH et al. Bosniak classification of cystic renal masses, version 2019: an update proposal and needs assessment. *Radiology* 2019; 292: 475–88
- 4 Smith AD, Carson JD, Sirous R et al. Active surveillance versus nephron-sparing surgery for a Bosniak IIF or III renal cyst: a cost-effectiveness analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2019; 212: 830–8
- 5 Zhou L, Tang L, Yang T, Chen W. Comparison of contrast-enhanced ultrasound with MRI in the diagnosis of complex cystic renal masses: a meta-analysis. *Acta Radiol* 2018; 59: 1254–63
- 6 Lan D, Qu HC, Li N, Zhu XW, Liu YL, Liu CL. The value of contrast-enhanced ultrasonography and contrast-enhanced ct in the diagnosis of malignant renal cystic lesions: a meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0155857
- 7 Westwood M, Joore M, Grutters J et al. Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue(R) (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver metastases: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2013; 17: 1–243
- 8 Gassert F, Schnitzer M, Kim SH et al. Comparison of magnetic resonance imaging and contrast-enhanced ultrasound as diagnostic options for unclear cystic renal lesions: a cost-effectiveness analysis. *Ultraschall Med* 2020 [Online ahead of print]. <https://doi.org/10.1055/a-1110-7172>
- 9 Wang ZJ, Nikolaidis P, Khatri G et al. ACR appropriateness criteria indeterminate renal mass. *J Am Coll Radiol* 2020; 17: S415–28
- 10 Carrim ZI, Murchison JT. The prevalence of simple renal and hepatic cysts detected by spiral computed tomography. *Clin Radiol* 2003; 58: 626–9
- 11 Kissane JM. The morphology of renal cystic disease. *Perspect Nephrol Hypertens* 1976; 4: 31–63
- 12 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe A). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.2, 2017, AWMF Registernummer: 043/017OL [Internet]. Available at: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/LL\\_Nierenzell\\_Langversion\\_1.2.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/LL_Nierenzell_Langversion_1.2.pdf). Accessed March 2020
- 13 Eurostat. Life Table [Internet]. Available from: [https://ec.europa.eu/eurostat.web/products-datasets/product?code=demo\\_mlifetable](https://ec.europa.eu/eurostat.web/products-datasets/product?code=demo_mlifetable). Accessed March 2020
- 14 Attema AE, Brouwer WBF, Claxton K. Discounting in economic evaluations. *Pharmacoeconomics* 2018; 36: 745–58
- 15 Schoots IG, Zaccai K, Hunink MG, Verhagen PC. Bosniak classification for complex renal cysts reevaluated: a systematic review. *J Urol* 2017; 198: 12–21
- 16 SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: SonoVue 8 microlitres/mL powder and solvent for dispersion for injection [Internet].

- Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sonovue-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sonovue-epar-product-information_en.pdf). Accessed March 2020.
- 17 Serni S, Vittori G, Frizzi J et al. Simple enucleation for the treatment of highly complex renal tumors: perioperative, functional and oncological results. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 934–40
  - 18 Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford: Oxford University Press, 2006: 51
  - 19 Rosales JC, Haramis G, Moreno J et al. Active surveillance for renal cortical neoplasms. *J Urol* 2010; 183: 1698–702
  - 20 Manikandan R, Srinivasan V, Rané A. Which is the real gold standard for small-volume renal tumors? Radical nephrectomy versus nephron-sparing surgery. *J Endourol* 2004; 18: 39–44
  - 21 Itano NB, Blute ML, Spotts B, Zincke H. Outcome of isolated renal cell carcinoma fossa recurrence after nephrectomy. *J Urol* 2000; 164: 322–5
  - 22 Howlader N, Noone A, Krapcho M et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2017*. Bethesda, MD: National Cancer Institute [Internet]. Available at: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2017/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/). Accessed June 2020
  - 23 Orosco RK, Tapia VJ, Califano JA et al. Positive surgical margins in the 10 most common solid cancers. *Sci Rep* 2018; 8: 5686
  - 24 de Groot S, Redekop WK, Versteegh MM et al. Health-related quality of life and its determinants in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Qual Life Res* 2018; 27: 115–24
  - 25 Sanders GD, Neumann PJ, Basu A et al. Recommendations for conduct, methodological practices, and reporting of cost-effectiveness analyses: second panel on cost-effectiveness in health and medicine. *JAMA* 2016; 316: 1093–103
  - 26 Gold M, Siegel J, Russell L, Weinstein M. *Cost-effectiveness in Health and Medicine*. Oxford: Oxford University Press, 1996
  - 27 O'Brien B, Stoddart G, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*, 2nd edn, Oxford University Press: 1997
  - 28 Piscaglia F, Bolondi L. The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol* 2006; 32: 1369–75
  - 29 Tao SM, Wichmann JL, Schoepf UJ, Fuller SR, Lu GM, Zhang LJ. Contrast-induced nephropathy in CT: incidence, risk factors and strategies for prevention. *Eur Radiol* 2016; 26: 3310–8
  - 30 Simoens S. How to assess the value of medicines? *Front Pharmacol* 2010; 1: 115
  - 31 National Institute for Health and Care Excellence. *Guide to the Methods of Technology Appraisal 2013 [Internet]*, London, 2013. Available at: <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781>. Accessed January 2021
  - 32 Lerchbaumer MH, Putz FJ, Rübenthaler J et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) of cystic renal lesions in comparison to CT and MRI in a multicenter setting. *Clin Hemorheol Microcirc* 2020; 75: 419–29
  - 33 Davenport MS, Chandarana H, Curci NE et al. Society of abdominal radiology disease-focused panel on renal cell carcinoma: update on past, current, and future goals. *Abdom Radiol (New York)* 2018; 43: 2213–20
  - 34 Wang ZJ, Westphalen AC, Zagoria RJ. CT and MRI of small renal masses. *Br J Radiol* 2018; 91: 20180131

Correspondence: Markus Lerchbaumer, Department of Radiology, Interdisciplinary Ultrasound Center, Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Charité Mitte, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany.

e-mail: markus.lerchbaumer@charite.de

Abbreviations: CEUS, contrast-enhanced ultrasonography; ceCT, contrast-enhanced CT; ceMRI, contrast-enhanced MRI; EU, European Union; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; NSS, nephron-sparing surgery; QALY, quality-adjusted life year; QoL, quality of life; US, ultrasonography.

## Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

**Table S1.** Costs of surgery (partial resection vs enucleation and average) in a representative patient, absolute amounts in Euro (€) with percentages of total.



## Supplement tables

**Tab. S1** Costs of surgery (partial resection versus enucleation and average) in a representative patient, absolute amounts in € with percentages of total.

Cost center group	Partial kidney resection		Enucleation		Average	
Normal ward	1,742.50	35.9%	1,928.14	29.3%	1,835.32	32.1%
Surgery	1,508.78	31.1%	2,872.37	43.6%	2,190.58	38.3%
Anesthesia	1,022.40	21.1%	1,309.33	19.9%	1,165.87	20.4%
Laboratory tests	468.37	9.7%	384.64	5.8%	426.51	7.5%
Other diagnostic procedures	21.75	0.4%	14.93	0.2%	18.34	0.3%
Therapeutic procedures	36.86	0.8%	22.29	0.3%	29.58	0.5%
Patient admission	48.45	1.0%	56.82	0.9%	52.64	0.9%
<b>Total</b>	<b>4,849</b>	<b>100%</b>	<b>6,589</b>	<b>100%</b>	<b>5,719</b>	<b>100%</b>

The costs of partial kidney resection and enucleation were determined for representative patients. Averages in each category were calculated, and the total average of 5,719 € from the hospital's point of view was used as cost per surgical treatment of a cystic renal lesion in the Markov model. (**Tab. 2**).

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Publikationsliste

### Wissenschaftliche Publikationen

Spiesecke P, Fischer T, Stephan C, Maxeiner A, Hamm B, Lerchbaumer M. Multiparametric Ultrasound (mpUS) of a Rare Testicular Capillary Hemangioma. Case reports in radiology. 2019.

Spiesecke P, Fischer T, Maxeiner A, Hamm B, Lerchbaumer MH. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) reliably rules out neoplasm in developmental renal pseudotumor. Acta radiol. 2020;62(6):821–9.  
2020 Impact Factor: 1.990

Spiesecke P, Fischer T, Friedersdorff F, Hamm B, Lerchbaumer MH. Quality Assessment of CEUS in Individuals with Small Renal Masses-Which Individual Factors Are Associated with High Image Quality? J Clin Med. 2020;9(12):4081.  
2020 Impact Factor: 4.241

Spiesecke P, Münch F, Fischer T, Hamm B, Lerchbaumer MH. Multiparametric ultrasound findings in acute kidney failure due to rare renal cortical necrosis. Sci Rep. 2021;11(1):2060.  
2020 Impact Factor: 4.379

Spiesecke P, Reinhold T, Wehrenberg Y, Werner S, Maxeiner A, Busch J, Fischer T, Hamm B, Lerchbaumer MH. Cost-effectiveness analysis of multiple imaging modalities in diagnosis and follow-up of intermediate complex cystic renal lesions. BJU Int. 2021;128(5):575–85.  
2020 Impact Factor: 5.588

Spiesecke P, Reinhold T, Lerchbaumer MH. Letter to the Editor on the Article: “Comparison of Magnetic Resonance Imaging and Contrast-Enhanced Ultrasound as Diagnostic Options for Unclear Cystic Renal Lesions: A Cost-Effectiveness Analysis”. Ultraschall in Med. 2021;42(05):555–6.  
2020 Impact Factor: 6.548

Spiesecke P, Mang J, Fischer T, Hamm B, Lerchbaumer MH. Diagnostic performance of MRI and US in suspicion of penile fracture. Transl Androl Urol. 2022;11(3):377–85.  
2020 Impact Factor: 3.150

Spiesecke P, Neumann K, Wakonig K, Lerchbaumer MH. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in characterization of inconclusive cervical lymph nodes: a meta-analysis and systematic review. Sci Rep. 2022;12(1):7804.  
2020 Impact Factor: 4.379

Lerchbaumer MH, Fischer T, Uluk D, Friedersdorff F, Hamm B, Spiesecke P. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in kidney allografts - 12 years of experience in a tertiary referral center. Clin Hemorheol Microcirc [Internet]. 2022 [accessed 2022 Jun 10]; Available from: <https://doi.org/10.3233/CH-211357>  
2020 Impact Factor: 2.375

### Buchbeiträge

Lerchbaumer MH, Spiesecke P. Kapitel: Samenblasen. In: Jenssen, Fischer, editors. Ultraschalldiagnostik. 89. Auflage, ecomed Medizin; 2021.

## **Danksagung**

Mein ausdrücklicher Dank gilt Prof. Dr. Thomas Fischer und Dr. Markus Lerchbaumer für die Überlassung des Themas sowie die umfangreiche wissenschaftliche Betreuung meiner Dissertation. Darüber hinaus konnte ich einen breiten Einblick in die klinischen Tätigkeiten und Fragestellungen im Interdisziplinären Ultraschallzentrum am Charité Campus Mitte gewinnen, die meine klinischen Kenntnisse stark gesteigert haben. Auch meine über die Dissertation hinausgehende Integration in wissenschaftliche Tätigkeiten des Interdisziplinären Ultraschallzentrums empfinde ich als bereichernd.

Prof. Dr. Thomas Reinhold danke ich für die Unterstützung bei konkreten gesundheitsökonomischen Fragestellungen.

Hr. Yano Wehrenberg und Hr. Sven Werner danke ich für die Unterstützung in der Analyse der ökonomischen Daten.

Meine Dankbarkeit gilt darüber hinaus allen Koautoren, die durch ihre individuelle Sicht auf das Studienthema zum interdisziplinären Charakter der Studie beigetragen haben.