

Aus der
Klinik und Poliklinik für Radiologie
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Jens Ricke



**Kosteneffektivität in der onkologischen Bildgebung -
Follow-Up-Untersuchung von kolorektalen Lebermetastasen nach
Ablation**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Moritz Ludwig Schnitzer

aus
Straubing

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Johannes Rübenthaler

Mitberichterstatter: PD Dr. Karin Berger-Thürmel

Prof. Dr. Anno Graser

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 20.03.2025

Für Anna und Regina.

Inhaltsverzeichnis:

Abkürzungen	1
1 Einleitung	3
1.1 Das kolorektale Karzinom.....	4
1.1.1 Allgemeines, Epidemiologie und Risikofaktoren.....	4
1.1.2 Kolorektale Lebermetastasen.....	6
1.2 Bildgebung von kolorektalen Lebermetastasen.....	7
1.2.1 Computertomographie.....	7
1.2.2 Sonographie.....	8
1.2.3 Magnetresonanztomographie.....	9
1.2.4 PET/CT.....	10
1.3 Therapiemöglichkeiten und Therapiekriterien von kolorektalen Lebermetastasen.....	12
1.3.1 Operative Resektion.....	12
1.3.2 Chemotherapie und Radiotherapie.....	13
1.3.3 Ablative Verfahren.....	14
1.4 Einführung in die Gesundheitsökonomie.....	16
1.4.1 Studientypen in der Gesundheitsökonomie.....	16
1.4.2 Kosteneffektivitätsanalysen als Instrument der Gesundheitsökonomie.....	17
2 Zielsetzung und Fragestellung	19
3 Material und Methoden	20
3.1 Studienrahmen.....	20
3.2 Kosteneffektivitätsanalyse.....	20
3.2.1 Grundbegriffe der Kosteneffektivitätsanalyse.....	20
3.2.2 CHEERS-Statement.....	23
3.2.3 Aufbau und Modellierung der Kosteneffektivitätsanalyse.....	23
3.2.4 Sensitivitätsanalysen.....	25
3.3 Untersuchte Bildgebende Methoden.....	26
3.3.1 Computertomographie.....	26
3.3.2 18F-FDG PET/CT.....	27
3.4 Ablative Verfahren.....	27
3.4.1 Kosten.....	27

3.4.2 Effektivität	28
3.5 Übergangswahrscheinlichkeiten.....	28
4 Ergebnisse.....	31
4.1 Ergebnisse des Markov-Modells im Basisfall	31
4.1.1 Berechnete Kosten und Lebensqualität.....	31
4.1.2 Ergebnis der Kosteneffektivitätsanalyse	33
4.2 Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen	34
4.2.1 Deterministische Sensitivitätsanalyse	34
4.2.2 Probabilistische Sensitivitätsanalyse.....	35
5 Diskussion	38
5.1 Methodendiskussion und Limitierungen	38
5.1.1 Studiendesign.....	38
5.1.2 Zahlungsbereitschaft	38
5.1.3 Bildgebungsmethoden.....	39
5.2 Ergebnisdiskussion und Limitierungen	42
5.2.1 Kosteneffektivitätsanalyse	42
5.2.2 Risiko der unvollständigen Ablation.....	43
5.2.3 Postablative Entzündung des Lebergewebes	45
5.3 Leitlinien	45
5.4 Fazit und Ausblick.....	45
6 Zusammenfassung.....	47
Anhang.....	48
Literaturverzeichnis	50
Abbildungsverzeichnis:	61
Tabellenverzeichnis:	62
Danksagung:.....	63
Affidavit:.....	64
Lebenslauf:	65
Publikationen:	67

Abkürzungen

DKG	Deutsche Krankenhausgesellschaft
KRK	Kolorektales Karzinom
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CU	Colitis ulcerosa
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
MAP	MUTYH-assoziierte Polyposis
HNPCC	Hereditäres, non-polypöses Kolonkarzinom
CT	Computertomographie
KM-CT	Kontrastmittel-Computertomographie
HE	Hounsfield Einheiten
MRT	Magnetresonanztomographie
ESMO	European Society for Medical Oncology (Europäische Gesellschaft für medizinische Onkologie)
CEUS	<i>contrast-enhanced ultrasound</i> , Kontrastmittelverstärkter Ultraschall
PET/CT	Positronenemissionstomographie
18F-FDG	18F-Fluorodeoxyglucose
DOTATOC	DOTA(0)-Phe(1)-Tyr(3)octreotid
PSMA	Prostata-spezifisches-Membran-Antigen
5-FU	5-Fluorouracil

VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
HAIC	Transarterielle Infusionschemotherapie
TARE	Transarterielle Radioembolisation
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
RFA	Radiofrequenzablation
MWA	Mikrowellenablation
LITT	Laser-induzierte Thermotherapie
QALY	Qualitätsadjustierte Lebensjahre (<i>quality-adjusted life year</i>)
QoL	Lebensqualität (<i>Quality-of-Life</i>)
ICER	Inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis (<i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
WTP	Zahlungsbereitschaft (<i>Willingness-to-Pay</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
CHEERS	<i>Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards Statement</i>
PET/MRT	Positronenemissionstomographie/ Magnetresonanztomographie

1 Einleitung

In der modernen Welt des 21. Jahrhunderts ist die gesundheitliche Versorgung ein knappes Gut. Anhaltender Ärzte- und Pflegemangel gepaart mit einem vor allem in der westlichen Welt ausgeprägten Wandel der demographischen Struktur treiben die Schere von Angebot und Nachfrage im Gesundheitswesen zunehmend auseinander. Denn aufgrund einer immer älter werdenden Gesellschaft werden die Ressourcen im Gesundheitssystem zunehmend knapper. Auch die jüngsten Ereignisse geopolitischer Natur wie etwa die gestörten globalen Lieferketten oder die seit 2021 anhaltende Inflation haben die Kosten im Gesundheitssystem rapide ansteigen lassen. Aufgrund dieses massiven Kostendrucks steuern derzeit in Deutschland viele Krankenhäuser auf eine Insolvenz zu. Laut der Deutschen Krankenhausgesellschaft (DKG) drohe in den kommenden Jahren eine Insolvenzwelle, wenn die Gesundheitspolitik nicht drastisch entgegensteuert (1).

Es ist jedoch von elementarer Bedeutung, dass trotz zunehmendem Kostendruck der hohe Qualitätsstandard der ärztlichen Versorgung unantastbar bleibt und jedem Patienten trotz allem die bestmögliche Versorgung ermöglicht werden kann. Hierfür ist es unabdingbar, dass mit den vorhandenen Ressourcen unseres Gesundheitswesens so effektiv wie möglich umgegangen wird. Ein Weg, um die Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit von ärztlichen und pflegerischen Maßnahmen einzuschätzen und zu bewerten, sind Kosteneffektivitätsanalysen. Sie schaffen die mathematische Grundlage eines wirtschaftlichen Handelns in der Medizin, bei dem nicht nur die Kosten im Vordergrund stehen, sondern gleichzeitig der bestmögliche Therapieansatz für die Gesundheit des Patienten ermittelt werden kann. In dieser Dissertation soll eine solche Kosteneffektivitätsanalyse auf das Krankheitsbild eines hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinoms angewandt werden. Hierbei wird die kosteneffektive bildgebende Methode für eine Follow-Up-Untersuchung nach einer thermalen Ablationstherapie ermittelt.

1.1 Das kolorektale Karzinom

1.1.1 Allgemeines, Epidemiologie und Risikofaktoren

Das kolorektale Karzinom (KRK) hat sich in den letzten Jahrzehnten zu einer der prävalentesten Krebserkrankungen weltweit entwickelt. Mit rund 900.000 Todesfällen jährlich und 10 % aller Krebstoten weltweit reiht sich das kolorektale Karzinom auf Rang 4 der tödlichsten Tumorerkrankungen ein (2). Alleine in Deutschland sind laut dem Statistischen Bundesamt im Jahr 2021 22.640 Menschen an einem Tumor des Kolons und des Rektums verstorben (3). Die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms ist weltweit zwischen 1990 und 2017 um 9,5 % gestiegen (4). Vor allem die Inzidenz des sog. Early-Onset kolorektalen Karzinoms, welches das Auftreten des KRKs vor dem 50. Lebensjahr bezeichnet, stieg über die letzten Jahrzehnte rasant an (5–10). Dies ist vor allem auf veränderte Lebensstilfaktoren zurückzuführen. Doch nicht nur Industrieländer erleben diese Entwicklung, auch Schwellenländer, die zunehmend in Berührung mit westlichen Lifestylefaktoren kommen, sind von einer steigenden Inzidenz des KRKs betroffen. Die typischen Risikofaktoren für das Auftreten eines KRKs sind Übergewicht, mangelnde Bewegung, ungesunde Ernährung und ein Abusus von Alkohol und Nikotin. Zudem können chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa das Risiko eines KRKs erhöhen (2,11,12). Männer sind dabei etwa 1,4- bis 1,5-mal so häufig betroffen wie Frauen. Dabei spielen jedoch keine genetischen Faktoren eine Rolle, dies ist lediglich auf eine erhöhte Anfälligkeit des männlichen Geschlechts für Risikofaktoren wie Rauchen oder Alkoholabusus zurückzuführen (4,11,13). Die typischen Symptome eines KRKs sind relativ unspezifisch. Neben abdominellen Schmerzen, Blut im Stuhl, einer Anämie oder Verdauungsprobleme können viele KRKs bis zum fortgeschrittenen Stadium und dem Auftreten einer B-Symptomatik asymptomatisch bleiben (2).

Dem KRK liegt in über 90% der Fälle histopathologisch ein Adenokarzinom aus der kolorektalen Mukosa zugrunde. Andere mögliche, jedoch wesentlich seltenere Histopathologien sind Plattenepithelkarzinome, Spindelzellkarzinome, neuroendokrine Karzinome und adenosquamöse Karzinome (14). Kolorektale Karzinome treten in der Regel mit etwa 60 - 65 % der Fälle sporadisch auf, in 25 % der Fälle haben die Betroffenen eine positive Familienanamnese. Pathogenetisch liegen dem KRK generell drei verschiedene Entstehungswege zu Grunde. Die mit 85 - 90 % häufigste Genese ist über die sog. Adenom-

Karzinom-Sequenz. Hierbei entwickelt sich über einen längeren Zeitraum durch eine Vielzahl an genetischen Mutationen aus gesundem Kolonepithel zuerst ein Adenom, das wiederum durch weitere Mutationen zu einem Karzinom entartet. Mit etwa 10 - 15 % aller sporadisch auftretenden KRKs ist die serratierte Sequenz die zweithäufigste Pathogenese. Beim serratierten Weg entwickelt sich aus gesundem Kolonepithel ein hyperplastischer Polyp. Dieser kann sich zu einem sessilen serratierten Polypen entwickeln. Aufgrund einer häufigen Mikrosatelliteninstabilität kann dieser in kurzer Zeit zu einem Karzinom entarten. Diagnostisch unterscheidet sich der serratierte Polyp dem Adenom dahingehend, dass dieser kaum über dem Schleimhautniveau wächst und daher endoskopisch nur schwer erkennbar sein kann. Der letzte Entstehungsweg ist die inflammatorische Sequenz. Diese Sequenz betrifft vor allem Patienten, die an chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) leiden. Hier entstehen aus inflammatorischen Kolonepithel undefinierte Dysplasien, welche sich über einen längeren Zeitraum zunächst zu low-grade und dann zu high-grade Dysplasien entwickeln können. Diese sind ebenfalls Vorläufer eines KRKs. Vor allem Patienten mit Colitis ulcerosa (CU) haben ein 2,4-fach erhöhtes Risiko, über die inflammatorische Sequenz an einem KRK zu erkranken (13,15,16). Lediglich etwa 5 % aller KRKs treten im Rahmen genetischer Erkrankungen auf. Die wohl bekanntesten Vertreter hierfür sind die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), die MUTYH-assoziierte Polyposis (MAP), sowie das Lynch-Syndrom, auch bekannt als hereditäres, non-polypöses Kolonkarzinom (HNPCC) (11–13).

Obwohl die Inzidenz der KRKs aufgrund des vermehrten Auftretens von Early-onset-KRKs die letzten Jahre gestiegen ist, ist die Zahl der Neuerkrankungen bei Patienten älter als 60 Jahre in den Industrieländern gefallen. Diese Entwicklung liegt vor allem an der Einführung von Screeningverfahren. Die häufigsten Screeningmethoden sind der okkulte Stuhltest und die Koloskopie. Bretthauer et al. 2022 hat gezeigt, dass das Darmkrebsrisiko durch regelmäßige Einladungen zu Screeninguntersuchungen gesenkt werden kann (17). Diese Vorsorge sorgt nicht nur dafür, dass KRKs früher erkannt werden können, sondern auch dass mögliche Vorstufen von Darmkrebs frühzeitig und minimalinvasiv entfernt werden können, wodurch sowohl die Inzidenz als auch die Mortalität der KRKs gesenkt werden kann (18). In Deutschland wird seit 2019 durch die Kassenärztliche Bundesvereinigung ein organisiertes Darmkrebscreening ab dem 50. Lebensjahr mit Koloskopie und einem okkultem Stuhltest angeboten (19). International wird auch häufig die CT-Kolonographie als Screeningmethode angewendet. Diese ist bei Kontraindikationen für die Koloskopie eine gleichwertige und nicht-invasive Methode zur Früherkennung von Darmkrebs, wird jedoch in Deutschland nicht als

Erstlinientest im Screeningsetting empfohlen (20–22). Weitere Möglichkeiten zur Prävention sind Änderungen des Lebensstils. Etwa 70 % aller KRKs sind Studien zufolge durch Lebensstilinterventionen und Ernährungsänderungen zu verhindern (23,24). Gerade der Lebensstil westlicher Industrieländer mit einer Ernährung bestehend aus vielen verarbeiteten Lebensmitteln und rohem Fleisch sowie einem oft beruflich bedingten Mangel an Bewegung ist besonders kontraproduktiv. Stattdessen kann regelmäßiger Sport sowie eine ausgewogene gesunde Ernährung das Risiko für ein KRK signifikant senken (2,25).

1.1.2 Kolorektale Lebermetastasen

Die Änderung der Altersstruktur der KRKs mit einer zunehmend steigenden Inzidenz von Early-onset-KRKs hat das durchschnittliche Tumorstadium in den letzten Jahren verändert. Gerade die Patienten mit einem Early-onset-KRK werden häufiger in einem fortgeschritteneren Stadium diagnostiziert. Etwa 20 % der Patienten haben bereits während der Erstdiagnose Metastasen in der Leber entwickelt, innerhalb von 5 Jahren entwickeln etwa 50 - 60 % aller Patienten mit KRK Metastasen (2,26,27). Diese manifestieren sich sowohl lymphogen als auch hämatogen in der Lunge, dem Peritoneum sowie im Skelett und im Gehirn. Der mit Abstand häufigste Manifestationsort ist die Leber. Der Grund hierfür ist der venöse Abfluss des gesamten Kolons sowie des oberen Rektumdrittels über die Pfortader, wobei Tumorzellen vom Primarius in die Leber gelangen und sich hier ausbreiten. Die Metastasen in der Leber sind aufgrund der anatomischen Besonderheiten jedoch nur in etwa 25 % der Fälle chirurgisch resektabel (26). Die Behandlungsmöglichkeiten reichen von der Resektion über minimalinvasive Methoden wie z.B. die Ablation bis hin zu systemischen Therapien. Die verschiedenen Möglichkeiten der Behandlung von Lebermetastasen werden in Kapitel 1.3 ausführlicher beleuchtet. Das Vorhandensein von Metastasen hat einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben von Patienten mit KRK. Während Patienten ohne metastasierte Erkrankung ein 5-Jahres-Überleben von 75,1 % hatten, hatten Erkrankte mit Lebermetastasen nur ein 5-Jahres-Überleben von 25,2 %. Haben die Patienten Metastasen sowohl in der Leber als auch in der Lunge, verringert sich das 5-Jahres-Überleben auf 12,7 % (26).

1.2 Bildgebung von kolorektalen Lebermetastasen

Die bildgebenden Modalitäten zur Diagnostik von kolorektalen Lebermetastasen für Staging, Therapieplanung und Nachsorge sind vielfältig und haben zahlreiche Vor- und Nachteile. Die

wichtigsten Modalitäten werden im Folgenden hinsichtlich ihrer Funktionsweisen und ihrer Indikation in der Leberbildgebung erläutert.

1.2.1 Computertomographie

Seitdem Wilhelm Conrad Röntgen 1895 erstmals die später nach ihm benannten Röntgenstrahlen entdeckte, ist das Feld der Röntgendiagnostik aus der medizinischen Praxis nicht mehr wegzudenken (28). Neben der konventionellen Röntgendiagnostik hat sich vor allem die Computertomographie (CT) zu einem der wichtigsten diagnostischen Modalitäten auf der Basis von Röntgenstrahlen entwickelt. Der erste medizinische Computertomograph wurde im Jahr 1974 von Sir Godfrey Newbold Hounsfield entwickelt, der daraufhin für seine Errungenschaften im Jahre 1979 mit dem Nobelpreis für Medizin und Physiologie ausgezeichnet wurde (29,30). Nach zahlreichen technischen Entwicklungen und Innovationen ist die Computertomographie eine der häufigsten Schnittbildgebungen im klinischen Alltag. Allein in Deutschland werden in Krankenhäusern und Praxen jährlich etwa 12 Millionen CT-Untersuchungen durchgeführt.

Die Technik des CTs beruht grundlegend auf einer axialen Durchleuchtung des Körpers mit einem fächerförmigen Röntgenstrahl. Hierbei wird der Patient auf einem beweglichen Untersuchungstisch durch die Gantry gefahren, während sich die Strahlenquelle und der Detektor gleichzeitig um den Patienten drehen. Diese Rotationsbewegung ermöglicht es dem Scanner, Querschnittsbilder aus verschiedenen Winkeln aufzunehmen. Während des Rotationsprozesses werden Röntgenstrahlen durch den Körper des Patienten geschickt, hierbei wird ein Teil der Strahlen vom Gewebe absorbiert, während der Rest der Strahlen auf den Detektor trifft. Die vom Detektor gesammelten Rohdaten werden anschließend von einem Computer über komplexe mathematische Algorithmen zu Querschnittsbildern umgewandelt. Je nach Grad der Absorption der Strahlen wird das Gewebe in verschiedenen Graustufen dargestellt. Diese Graustufen repräsentieren die unterschiedlichen Dichtewerte des Gewebes und werden in Hounsfield-Einheiten (HE) gemessen (31–36).

Die Vorteile des CTs liegen zum einen in der schnellen und unkomplizierten Bildgebung. Dies macht das CT vor allem in der Notfalldiagnostik zu einem zentralen Bestandteil, da innerhalb kürzester Zeit eine Diagnosestellung möglich ist. Darüber hinaus ist das CT relativ kostengünstig, weit verbreitet und in fast jeder Körperregion vielseitig verwendbar. Die diagnostischen Stärken des CTs liegen in der Darstellung von Knochen und Frakturen, der

Lunge und - mittels Angiographie - der Gefäße. Eine besondere Bedeutung kommt dem CT in der onkologischen Bildgebung zu, da es hier ein grundlegender Bestandteil des Stagings und der Verlaufskontrollbildgebung ist. Die Nachteile des CTs sind zum einen eine im Vergleich zur Magnetresonanztomographie (MRT) schlechtere Auflösung von Weichteilgewebe und des Weichteilkontrastes. Der größte Nachteil jedoch ist die Strahlenbelastung der CT-Untersuchung. Trotz zahlreicher technischer Fortschritte zur Reduktion der Strahlendosis ist eine CT-Untersuchung weiterhin mit einer signifikanten Menge an ionisierender Strahlung verbunden. Diese kann zu DNA-Doppelstrangbrüchen führen und im schlimmsten Fall Auslöser maligner strahlenbedingter Neoplasien sein. Deshalb ist es wichtig zu beachten, dass die Indikationsstellung beim CT sorgfältig abgewogen wird, um die Strahlendosis so niedrig wie möglich zu halten und das Risiko von Strahlenschäden zu minimieren (37–45).

In der Bildgebung für kolorektale Lebermetastasen empfiehlt die ESMO (European Society for Medical Oncology) - Guideline ein CT mit Kontrastmittel von Thorax, Abdomen und Becken zum Primärstaging und zur Verlaufskontrolle. Jedoch ist das CT bei Lebermetastasen < 10 mm deutlich weniger sensitiv als alternative Bildgebungsmethoden. Zudem wird auch zur Behandlung der Lebermetastasen das CT als Modalität zur bildgestützten perkutanen Ablation verwendet (46,47).

1.2.2 Sonographie

Eine weitere mögliche Bildgebungsmethode in der Diagnostik von kolorektalen Lebermetastasen stellt die Sonographie - insbesondere die Kontrastmittel-Sonographie (contrast-enhanced ultrasound, im weiteren als CEUS bezeichnet) - dar.

Bei der Sonographie, im Volksmund auch als Ultraschall bezeichnet, werden über ein Gerät hochfrequente Schallwellen, sog. Ultraschallwellen, erzeugt, welche über einen Schallkopf nach Platzierung des Schallkopfes auf der Haut in den Körper eindringen und hierbei beim Auftreffen auf verschiedene Gewebearten reflektiert werden. Die reflektierten Schallwellen werden vom Schallkopf detektiert und mittels Computer in Echtzeit zu einem Bild verarbeitet. Beim CEUS wird zusätzlich intravenös ein Kontrastmittel appliziert. Dieses Kontrastmittel enthält gasgefüllte Mikrobäschen, welche zu einem Impedanzsprung zwischen dem untersuchten Gewebe - meist Leber oder Nieren - und des Gases führen und daher eine verstärkte Reflexion der Ultraschallwellen erzeugen. Diese verstärkte Reflexion kann der

Schallkopf wahrnehmen und der Computer erzeugt ein signalgesteigertes Bild der von den Mikrobläschen durchbluteten Organe (48–54).

Die Vorteile des Ultraschalls sind vor allem die schnelle, ubiquitäre Verfügbarkeit und die kostengünstige Anwendung. Darüber hinaus ist es eine nicht-invasive Untersuchungsmethode ohne Strahlenbelastung, die für eine Vielzahl an Körperregionen geeignet ist. Daher ist die Sonographie sowohl in der Notfallmedizin als auch in der klinischen Routine auf Station und in der Praxis oftmals das Mittel der Wahl zur ersten Einschätzung. Die Nachteile sind zum einen, dass die Eindringtiefe der Schallwellen begrenzt ist und daher kein einzelnes, zusammenhängendes Bild erzeugt werden kann. Zudem ist die Untersuchungsqualität zum einen stark abhängig von der Erfahrung und dem Können des Untersuchers, wie auch von den Schallbedingungen. Bei adipösen Patienten oder bei Luft- und Knochenüberlagerungen kann die Untersuchungsqualität hier negativ beeinflusst werden (49,55–57).

Für die Bildgebung bei kolorektalen Lebermetastasen wird die Sonographie, in erster Linie die Kontrastmittel-Sonographie, zur Untersuchung und Beurteilung von fokalen Leberläsionen verwendet. Die diagnostische Qualität des CEUS bei der Charakterisierung von Leberläsionen ist dem MRT ebenbürtig, zudem ist laut Westwood et al. CEUS gegenüber MRT kosteneffektiv (58,59).

1.2.3 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie ist eine der bedeutendsten Bildgebungsmodalitäten mit jährlich etwa 13 Millionen Untersuchungen in Deutschland. Seit der Erfindung im Jahre 1974 durch die 2003 mit dem Nobelpreis für Medizin und Physiologie geehrten Chemiker Paul Christian Lauterbur und den Physiker Peter Mansfield hat das MRT einen rasanten Aufstieg in der medizinischen Bildgebung hinter sich (60,61).

Die physikalischen Grundlagen und die Technik des MRTs sind komplex und basieren auf der Grundlage eines Magnetfeldes. Vereinfacht erklärt erzeugt das MRT-Gerät ein starkes statisches Magnetfeld im Bereich des Untersuchungsgebietes. Das Magnetfeld beeinflusst die Ausrichtung der Wasserstoffkerne, also der Protonen, im menschlichen Körper. Während der Untersuchung werden Radiowellenimpulse in das Magnetfeld gesendet. Diese Radiowellen sind auf die spezifische Resonanzfrequenz der Protonen abgestimmt, sodass diese in einen höheren Energiezustand versetzt werden. Nach der Anregung kehren die Protonen wieder in

ihre Ausgangsposition zurück, wobei sie Energie in Form von Radiowellen abgeben. Hierbei gibt es zwei Haupttypen dieser Relaxation. Zum einen die longitudinale Relaxation, auch T1 genannt, sowie die transversale Relaxation, auch T2 genannt. Je nach Art des Gewebes unterscheiden sich die Zeiten der Relaxation. Die hierbei abgegebenen Radiowellen werden von Empfangsspulen erfasst und über einen Computer anhand mathematischer Algorithmen zu Bildern in unterschiedlichen Graustufen verarbeitet (62–68).

Die Vorteile des MRTs sind zum einen die exzellente Auflösung, insbesondere im Bereich der Weichteile und der Organe. Zum anderen gibt es beim MRT im Gegensatz zur CT-Untersuchung keinerlei ionisierende Strahlenbelastung. Dadurch kann das MRT ohne Weiteres auch bei Kindern oder Schwangeren eingesetzt werden. Nachteile des MRTs sind die vergleichsweise lange Dauer der Untersuchung und die hohen Kosten. Darüber hinaus gibt es gewisse Kontraindikationen wie etwa Klaustrophobie oder metallische Implantate wie z.B. Herzschrittmacher (68–74).

In der Bildgebung der kolorektalen Lebermetastasen ist die MRT-Bildgebung fester Bestandteil des diagnostischen Workups. Das MRT ist Mittel der Wahl bei der Beurteilung von untypischen Leberläsionen im CT, bei fraglich resektablen oder ablativ behandelbaren Lebermetastasen sowie von Metastasen des Beckens und des Peritoneums. Darüber hinaus ist das MRT zur Therapieplanung und zum Therapieverlauf Mittel der Wahl (46,47,75,76).

1.2.4 PET/CT

Das PET/CT ist eine bildgebende Modalität, die die Positronenemissionstomographie (PET) und die Computertomographie kombiniert, um sowohl die anatomischen Strukturen im Körper als auch deren Stoffwechselprozesse darzustellen. Diese Eigenschaft macht das PET/CT zu einem elementaren Bestandteil der Tumordiagnostik, da sich das PET/CT hervorragend dafür eignet, sowohl die Tumorausdehnung und die Ausbreitung der Metastasen als auch das Therapieansprechen nachzuweisen und zu verfolgen.

Um eine Untersuchung mit einem PET/CT durchführen zu können, benötigt man zu Beginn einen Tracer. Dieser besteht grundlegend aus einer spezifischen Substanz mit einer radioaktiven Markierung. Die gängigsten Tracer sind z.B. 18F-Fluorodeoxyglucose (18F-FDG) bei einer Vielzahl von Tumorerkrankungen, 68-Gallium-DOTATOC (DOTA(0)-Phe(1)-Tyr(3)octreotid) bei neuroendokrinen Tumoren, und 68-Gallium-PSMA (Prostata-

spezifisches-Membran-Antigen) bei Prostatakrebs. Diese Tracer werden dem Patienten vor der Untersuchung intravenös verabreicht, daraufhin werden sie vom Körper des Patienten aufgenommen und verstoffwechselt. Danach folgt eine Wartezeit, in der sich das Substrat im Körper verteilen kann. Im Falle des ^{18}F -FDG akkumuliert der Tracer in Bereichen des Körpers mit einem erhöhten Stoffwechsel, d.h. an Orten, an denen vermehrt Glucose benötigt wird. Dies kann unter anderem auf Krebszellen hinweisen, da diese in der Regel einen höheren Glucosebedarf aufweisen. Im Anschluss an die Wartezeit werden im PET/CT-Scanner sowohl ein CT-Scan als auch ein PET-Scan durchgeführt. Der PET-Scanner detektiert die vom Tracer bei der Verstoffwechslung abgegebenen Positronen. Wenn nun ein Positron auf ein Elektron trifft, werden sie annihiliert. Dabei werden zwei Photonen erzeugt, die je in entgegengesetzter Richtung fliegen und auf den Detektor treffen. Anhand dieser Photonen kann ein Computer die Verteilung der verstoffwechselten radioaktiven Masse im Körper erkennen. Nachdem sowohl ein PET- als auch ein CT-Scan durchgeführt wurden, werden beide Bilder miteinander fusioniert, um somit ein Kombinationsbild zu erstellen (77–83,83–87).

Diese Kombinationsbildgebung ermöglicht es zum einen, maligne Tumoren besser zu erkennen und im Kontext einer Differentialdiagnose zu verarbeiten, und zum anderen dient es in der Therapieplanung sowie im Therapieverlauf (88). Jedoch ist das PET/CT wesentlich kostenintensiver als vergleichsweise ein CT, dadurch sind PET/CT-Scanner auch weniger weit verbreitet. Zudem gibt es beim PET/CT eine erhebliche Strahlenbelastung. Während ein CT-Untersuchung alleine eine Strahlendosis von durchschnittlich etwa 13,4 mSv hat, kommt bei einer PET/CT-Untersuchung zusätzlich die durchschnittliche Strahlendosis der PET-Komponente von etwa 8,2 mSv hinzu (89).

In der Bildgebung von kolorektalen Lebermetastasen empfiehlt die ESMO-Guideline den Einsatz von ^{18}F -FDG PET/CT zum Staging von extrahepatischen Metastasen und zur Erkennung von Lokalrezidiven. Zudem kann das PET/CT bei Patienten mit erhöhten Tumormarkern eingesetzt werden, bei denen kein Hinweis auf Metastasen vorhanden ist. Obwohl ein zusätzliches PET/CT die Therapieplanung in 24 % der Fälle ändert, empfiehlt die ESMO-Guideline bislang nicht den generellen Einsatz von PET/CT bei jedem Patienten (46,47). Doch gerade bei Lokalrezidiven nach einer Ablation von Lebermetastasen kann das PET/CT bereits wieder auftretende Läsionen erkennen, obwohl sie morphologisch noch nicht diagnostizierbar sind (75,90).

1.3 Therapiemöglichkeiten und Therapiekriterien von kolorektalen Lebermetastasen

Es gibt eine Vielzahl von kurativen und palliativen Therapiemöglichkeiten für kolorektale Lebermetastasen. Die Ausbreitung und die Prognose der Erkrankung stellt im Allgemeinen die Indikation der einzelnen Therapiemethoden. Im Folgenden werden die relevantesten Behandlungsmöglichkeiten kolorektaler Lebermetastasen erläutert.

1.3.1 Operative Resektion

Die operative Resektion galt lange als die einzige kurative Therapiemöglichkeit von kolorektalen Lebermetastasen und ist nach wie vor der Referenzstandard. Bei passender Indikation liegt das 5-Jahres-Überleben bei über 60 % (91–93). Doch obwohl sie die Möglichkeit einer Heilung bietet, kommt sie nur bei etwa 25 % aller Patienten in Frage (26). Eine mögliche Operation ist abhängig von Kriterien wie Größe, Anzahl und Verteilung der Metastasen in der Leber, mindestens 30 % residuelle Restleber, ein tumorfreier Resektionsrand, das Fehlen von extrahepatischen Metastasen, sowie der Allgemeinzustand des Patienten (26,46). Wichtig ist hierbei eine genaue Selektion der Patienten für die Operation, die am meisten von einer Resektion profitieren.

Zudem wurden mit der Zeit Methoden entwickelt, um die Patienten besser einer Operation zugänglich zu machen. Die größte postoperative Komplikation einer Resektion ist das postoperative Leberversagen. Um dieses Risiko möglichst gering zu halten, wird empfohlen, mindestens 30 % Restleber zu belassen. Damit der Anteil der Restleber möglichst groß belassen werden kann, kann man präoperativ mittels einer Portalvenenembolisation Teile der Leber in einen hypertrophen Zustand versetzen. Dadurch ist nach der Resektion der noch gesunde residuelle Leberanteil größer und die Gefahr eines Leberversagens geringer. Obwohl diese Methode für bestimmte Patientengruppen hervorragende Ergebnisse geliefert hat, ist auch diese Methode mit zahlreichen Risiken wie etwa einem Hämoperitoneum, arteriovenösen Fisteln oder einer Hypertrophie von vorher unbekanntem Metastasen verbunden. Eine alternative Möglichkeit, um Patienten eine Resektion zugänglich zu machen, ist die zweizeitige Hepatektomie. Hierbei wird in einer ersten Operation ein Großteil der Leber inklusive Metastasen entfernt, und in einer zweiten Operation wird versucht, die residuelle Leber von

Metastasen zu befreien. Auch hier ist jedoch das größte Risiko ein postoperatives Leberversagen (94–97).

Eine weitere kurative Methode ist die vollständige Resektion der Leber mit anschließender Lebertransplantation. Aufgrund eines Mangels an Spenderorganen und des ethischen Ansatzes, dass der krankste Patient zuerst transplantiert wird, wird diese Methode jedoch nur in absoluten Ausnahmefällen angewandt. Die Chancen und Möglichkeiten dieser Therapiemethode für die Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen werden derzeit noch in zahlreichen Studien untersucht. Bisher veröffentlichte Studien zeigen allerdings bereits jetzt vielversprechende Resultate (94,98).

1.3.2 Chemotherapie und Radiotherapie

Auch die Chemotherapie findet ihren Einsatz in der Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen. Sowohl in einem kurativen als auch in einem palliativen Szenario gibt es unterschiedliche Indikationen, in denen Chemotherapie in all ihren Facetten in Frage kommt.

In einem kurativen Setting kann die Chemotherapie zum einen bei resektablen kolorektalen Metastasen eingesetzt werden, bei denen die onkologischen Kriterien, wie die Ausbreitung von mehr als 3 Metastasen in beide Leberlappen, eher ungünstig sind und die Prognose deshalb unklar ist. Hier kann eine perioperative Chemotherapie mit einem Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin empfohlen werden. Zum anderen kann die Chemotherapie bei potentiell resektablen kolorektalen Lebermetastasen im Sinne einer Konversionstherapie angewandt werden, um die Patienten für eine Resektion vorzubereiten. Wichtig hierbei ist zu beachten, dass womöglich Metastasen < 15 mm nach der präoperativen Chemotherapie verschwinden und deshalb bei der Operation vergessen werden. Dies kann dazu führen, dass residuelle verschwundene Lebermetastasen rezidivieren und sich der Patient einer erneuten Behandlung unterziehen muss (47,99–101).

In einem palliativen Setting kann die Chemotherapie vielseitig eingesetzt werden. Dies ist in jedem Fall abhängig vom Patienten. Faktoren wie Symptomatik, das Alter und der Allgemeinzustand des Patienten, das Behandlungsziel, sowie Histologie und Molekularbiologie des Malignoms spielen hierbei eine entscheidende Rolle. Ausschlaggebend für die Wahl des Chemotherapeutikums ist der Mutationsstatus des Tumors. Das wichtigste

Basischemotherapeutikum für kolorektale Lebermetastasen ist 5-Fluorouracil (5-FU), das in Schemata wie FOLFOX oder FOLFIRI als Erstlinientherapie eingesetzt wird. Je nach Mutationsstatus kann die Therapie durch monoklonale Antikörper gegen VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), z.B. mit Bevacizumab, oder EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*), z.B. mit Cetuximab, ersetzt oder ergänzt werden. Für besondere Indikationen können in einem palliativen Setting auch lokale, intraarterielle Therapien angewandt werden. Beispiele hierfür sind die Transarterielle Chemoembolisation (TACE), die transarterielle Infusionschemotherapie (HAIC) und die Transarterielle Radioembolisation (TARE) bzw. die selektive interne Radiotherapie (SIRT). Der Einsatz solcher lokaler Methoden in der Erstlinientherapie sollte allerdings erstmals in klinischen Studien untersucht werden (47,102–107).

1.3.3 Ablative Verfahren

Obwohl die Resektion weiterhin als Referenzstandard in der Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen betrachtet wird, haben in der Vergangenheit auch perkutane ablativ Verfahren bewiesen, dass sie ebenfalls als kurative Behandlungsmöglichkeit einzustufen sind. Die gängigsten ablativen Verfahren sind die Radiofrequenzablation (RFA), die Mikrowellenablation (MWA) und die laser-induzierte Thermotherapie (LITT), welche mittels Hitze abladiert, und die Kryoablation, welche den Tumor mittels Kälte abladiert.

Bei der MWA und der RFA wird eine Nadel CT- oder Ultraschall-gesteuert in die Leber des Patienten eingebracht und innerhalb der Metastase platziert. Anschließend wird das Tumorgewebe stufenweise auf zwischen 60 und 100 °C erhitzt. Durch diese zytotoxische Hitze entsteht eine Koagulationsnekrose, ohne dabei das Gewebe zu verdampfen oder zu verkohlen. Dadurch können Metastasen mit bis zu 2 - 3 cm Größe effektiv behandelt werden. Hierbei sollte jedoch auf einen tumorfreien Ablationsrand von > 5 mm geachtet werden, um möglichst kein vitales Tumorgewebe unbehandelt zu lassen (108). Diese Methode wird für unterschiedliche Indikationen eingesetzt. Die ESMO-Guideline empfiehlt thermische Ablationsverfahren wie MWA oder RFA als Alternativansatz zur Resektion in einem kurativen Therapieansatz bei einzelnen Metastasen, die vollständig behandelt werden können. Hier sind bislang Heilungschancen von 20 - 45 % möglich. Die MWA und die RFA sind hierbei im Outcome gleichwertig (109). Auch zur Rezidivbehandlung nach einer Resektion sind ablativ Verfahren geeignet. Zudem können thermische Ablationsverfahren in einem palliativen

Therapieansatz eingesetzt werden. In diesem Fall ist die Ablation Teil eines multimodalen Therapiekonzepts in Kombination mit Chemo- oder Immuntherapie. Ziel dieser Therapie ist ein verlängertes Gesamtüberleben, indem man versucht, die lokale Tumorausbreitung einzudämmen und ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen (47,110).

Die Ablation hat im Vergleich zu konventionellen operativen Resektionen zum einen den Vorteil, dass dieser Eingriff weniger invasiv für den Patienten ist. Dies hat zur Folge, dass die postoperative Mortalität der Patienten geringer ist. Zudem haben die Patienten nach einer Ablation eine bessere Lebensqualität und einen kürzeren Krankenhausaufenthalt. Letzteres führt zusätzlich zu einer Kosteneinsparung. Laut Frölich et al. 2021 führt diese Kosteneinsparung dazu, dass bei oligometastatischen KRKs die MWA im Vergleich zur Resektion kosteneffektiv ist (111).

Wenn auch nach einer Ablation eine potentielle Heilungschance besteht, so gibt es dennoch die Gefahr einer unvollständigen Ablation. In bis zu 40 % dieser Fälle kann dies zu einem Lokalrezidiv führen (90,112,113). Um ein solches Rezidiv sicher und rechtzeitig zu erkennen, ist ein spezielles Follow-Up-Regime nötig. Empfohlen wird hier eine CT- oder MRT-Untersuchung sowie eine CEA-Untersuchung alle 3 Monate für das erste Jahr, und anschließend für die kommenden 3 Jahre alle 6 Monate (47,110). Obwohl das PET/CT für das Erkennen dieser Rezidive die diagnostisch beste Modalität ist, wird diese bislang in den Empfehlungen für ein Nachsorgeschema nicht berücksichtigt.

1.4 Einführung in die Gesundheitsökonomie

Wirtschaftliches Handeln in der Medizin ist in einer Zeit von Ressourcenknappheit und steigenden Gesundheitsausgaben unabdingbar. Die Gesundheitsökonomie beschäftigt sich deshalb damit, die effiziente Nutzung von Ressourcen im Gesundheitssektor zu untersuchen, die Auswirkungen von Gesundheitspolitik zu analysieren und den Entscheidungsträgern im Gesundheitswesen dabei zu helfen, fundierte Entscheidungen zu treffen, die den Menschen in einem Gesundheitssystem den größtmöglichen Nutzen bietet.

1.4.1 Studientypen in der Gesundheitsökonomie

Zur Untersuchung von medizinischen Maßnahmen bieten sich unterschiedliche Studientypen an, die jeweils unterschiedliche Fragestellungen abdecken. Diese sind immer abhängig vom Setting der Studie. Gesundheitsökonomische Studien können von verschiedenen Perspektiven aus durchgeführt werden. Diese können sowohl von der Sicht des Patienten und der Gemeinschaft der Versicherten, als auch von der Sicht des Gesundheitssystems oder des Krankenhauses durchgeführt werden. Dabei werden drei grundlegende Studientypen unterschieden.

Bei einer Kosten-Nutzen-Analyse (cost-benefit-analysis) wird der Wert und der Nutzen einer medizinischen Maßnahme lediglich monetär quantifiziert. Eine Kosten-Nutzwert-Analyse (cost-utility-analysis) hingegen misst den Kostenanteil monetär, jedoch wird der Nutzwert über ein anderes Maß quantifiziert, wie z.B. in qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALY). Durch die Integration der Lebensqualität bietet die Kosten-Nutzwert-Analyse einen umfassenderen Ansatz für die Beurteilung medizinischer Maßnahmen im Vergleich zu reinen Kosten-Nutzen-Analysen. Kosteneffektivitätsanalysen (cost-effectiveness-analysis) wiederum umfassen monetäre Kosten, jedoch wird der Nutzen ebenfalls in verschiedenen Indikatoren für einen Gesundheitsverbesserung gemessen. Dies können z.B. verlängerte Lebensjahre, eine bessere Lebensqualität, aber auch qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALY) sein. Anzumerken ist hierbei jedoch, dass in der Gesundheitsökonomie häufig Kosten-Nutzwert-Analysen und Kosteneffektivitätsanalysen nicht unterschieden und gar als Synonym verwendet werden (114). Eine Zusammenfassung der verschiedenen Studientypen wird in *Tabelle 1* dargestellt.

Tabelle 1: Übersicht über verschiedene Studientypen der Gesundheitsökonomie, Quelle: In Anlehnung an Schnitzer et al. 2022 (88)

	<i>Kosten-Nutzen-Analyse (cost-benefit-analysis)</i>	<i>Kosten-Nutzwert-Analyse (cost-utility-analysis)</i>	<i>Kosteneffektivitätsanalyse (cost-effectiveness-analysis)</i>
<i>Kostenindikator</i>	Monetär (Dollar, Euro)	Monetär (Dollar, Euro)	Monetär (Dollar, Euro)
<i>Nutzenindikator</i>	Monetär (Dollar, Euro)	Qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALY)	Indikatoren für eine Gesundheitsverbesserung (Lebensqualität, verlängerte Lebensjahre, QALY)

1.4.2 Kosteneffektivitätsanalysen als Instrument der Gesundheitsökonomie

Kosteneffektivitätsanalysen sind in der Gesundheitsökonomie ein entscheidendes Instrument, da sie dazu beitragen, Ressourcen optimal zu nutzen, die Qualität der Gesundheitsversorgung zu verbessern und sicherzustellen, dass die Bedürfnisse der Patienten auf eine wirtschaftliche Weise erfüllt werden.

Die Gründe für die Notwendigkeit von gesundheitsökonomischen Analysen und den damit verbundenen Entscheidungsprozess sind vielfältig. Ein fundamentaler Grund ist die Ressourcenknappheit in der Medizin. Die Gesundheitssysteme in Deutschland und in aller Welt stehen vor der Herausforderung begrenzter finanzieller und materieller Ressourcen. Alleine in Deutschland sind im Jahr 2021 die Ausgaben für Gesundheit um 7,5 % auf insgesamt 474,1 Milliarden Euro gestiegen. Dies entspricht einem Anteil am Bruttoinlandsprodukt von 13,2 %, auch hier ist die Tendenz steigend (115). Ökonomen prognostizieren zudem bis zum Jahr 2050 einen Anstieg der Gesundheitskosten auf bis zu 1000 Milliarden Euro (116). Um solche Steigerungen eindämmen zu können, muss die Allokation der verfügbaren Ressourcen effizient und effektiv eingesetzt werden. Zudem sollte die Gesundheitsversorgung darauf abzielen, den größtmöglichen Nutzen für die Breite der Patienten zu erzielen. Kosteneffektivitätsanalysen helfen dabei, diejenigen medizinischen Maßnahmen zu identifizieren, die den besten Wert für das investierte Kapital für die Allgemeinheit bieten. Da in der Medizin oft mehrere Optionen zur Verfügung stehen, um eine bestimmte Erkrankung oder Gesundheitszustand zu behandeln, ist ein Vergleich dieser Optionen essentiell und hilft Ärzten, Patienten und Gesundheitspolitikern dabei, fundierte Entscheidungen zu treffen.

Darüber hinaus sind Kosteneffektivitätsanalysen ein integraler Bestandteil evidenzbasierter Entscheidungsfindung, da sie Daten und Fakten liefern, die die Wirksamkeit von Interventionen und Behandlungen tatsächlich belegen. Auf Grundlage dessen können evidenzbasierte Leitlinien entwickelt werden, die den Entscheidungsträgern zur Festlegung von Standards für die Bereitstellung von Gesundheitsausgaben dienen. Zudem helfen Kosteneffektivitätsanalysen auch dabei, Präventionsmaßnahmen und Gesundheitsförderungskampagnen, wie z.B. ein Darmkrebsscreening, zu bewerten. Sie zeigen auf, welche Investitionen in diesen Bereichen den größten Einfluss auf die Gesundheit der Bevölkerung haben können. Abschließend fördert die Verwendung von Kosteneffektivitätsanalysen in der Gesundheitspolitik und -praxis die Transparenz und Rechenschaftspflicht. Patienten, Gesundheitsdienstleister und Politiker können besser verstehen, warum bestimmte Entscheidungen getroffen werden. Insgesamt sind Kosteneffektivitätsanalysen ein unverzichtbares Instrument, um sicherzustellen, dass begrenzte Gesundheitsressourcen sinnvoll eingesetzt werden, die Qualität der medizinischen Versorgung verbessert und die Bedürfnisse der Patienten bestmöglich erfüllt werden. Diese Analysen sind ein wichtiger Schritt in Richtung einer nachhaltigen und effektiven Gesundheitsversorgung (114,117–122).

2 Zielsetzung und Fragestellung

Aufgrund immer knapper werdender Ressourcen im Gesundheitssystem bei gleichzeitig steigender Anzahl an jährlich durchgeführten bildgebenden Untersuchungen ist die Notwendigkeit des wirtschaftlichen Handelns in der Medizin unabdingbar. Gerade ein Krankheitsbild wie das hepatisch metastasierte kolorektale Karzinom, bei dem zum einen die Inzidenz in den letzten Jahrzehnten deutlich zugenommen hat und welches zum anderen mit enormen Behandlungskosten verbunden ist, spielt die Analyse der medizinisch und wirtschaftlich bestmöglichen Diagnostik und Behandlung eine fundamentale Rolle. Aufgrund des hohen Risikos von rezidivierenden Metastasen nach einer Ablation ist es von entscheidender Bedeutung für den weiteren Behandlungsverlauf, dass die betroffenen Patienten ein effektives Nachsorgeprogramm durchlaufen. Diese Follow-Up-Untersuchungen umfassen eine Bildgebung im ersten Jahr in einem Rhythmus von 3 Monaten und anschließend für 3 Jahre eine Bildgebung alle 6 Monate (47).

Primäres Ziel dieser Dissertation ist es, die dominante Bildgebungsmethode für das Follow-Up von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen nach einer Ablationstherapie zu ermitteln, um dieses Follow-Up medizinisch wie wirtschaftlich bestmöglich, ergo kosteneffektiv, zu gestalten. Hierbei wird die Kosteneffektivität von der Untersuchung mit Computertomographie mit Kontrastmittel sowie von ¹⁸F-FDG PET/CT mittels eines Markov-Modells berechnet. Die Ergebnisse dieser Berechnungen werden anschließend mittels deterministischer und probabilistischer Sensitivitätsanalysen überprüft, um die Aussagekraft dieses Modells zu untermauern. Auf Basis dieser Studienresultate sollen die Leitlinien zur Nachsorgebildgebung bei kolorektalen Lebermetastasen einer kritischen Begutachtung unterzogen werden.

3 Material und Methoden

3.1 Studienrahmen

Die vorliegende Dissertation wurde in einem klinisch-retrospektiven Setting an der Klinik und Poliklinik für Radiologie des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Hierbei wurde unter Zuhilfenahme von wissenschaftlich publizierten Studiendaten ein mathematisches Entscheidungshilfemodell nach dem Markov-Prinzip erstellt und berechnet. Ziel der klinischen Studie war es, die kosteneffektive Untersuchungsmethode zu berechnen und auf Basis der Ergebnisse der Kosteneffektivitätsanalyse eine Empfehlung für die Leitlinien der Nachsorgeuntersuchung für Patienten mit ablativ behandelten kolorektalen Lebermetastasen abzugeben. Diese Studie entspricht den Vorgaben der Deklaration von Helsinki. Für die Durchführung der Studie erhielt niemand der Beteiligten externe finanzielle Unterstützung.

3.2 Kosteneffektivitätsanalyse

3.2.1 Grundbegriffe der Kosteneffektivitätsanalyse

Die Berechnungen einer Kosteneffektivitätsanalyse und deren Interpretation ist komplex und erfordert die Kenntnis einiger Grundbegriffe und Konzepte. Im Folgenden werden diese Grundbegriffe definiert und deren Anwendungsgebiete erläutert.

Um eine Kosteneffektivitätsanalyse zu modellieren, benötigt man zum einen die Kosten (cost) der untersuchten Strategien, sowie zum anderen den Nutzen (Effectiveness). Die Kosten werden unterteilt in kurzfristige und langfristige Kosten. Kurzfristige Kosten sind Kosten für die initiale Bildgebung, die initiale Therapie der Erkrankung sowie die Kosten für den Krankenhausaufenthalt. Langfristige Kosten dagegen sind Kosten, die erst nach der Behandlung der Grunderkrankung anfallen. Dies sind etwa Kosten für Nachsorgeuntersuchungen und Anschlussbehandlungen. Die grundsätzliche Fragestellung hinter einer Kosteneffektivitätsanalyse ist, ob durch eine Erhöhung der kurzfristigen Kosten, wie z.B. durch bessere und teurere Bildgebung oder einer neuen, aufwändigeren Behandlungsmethode, der Nutzen der Behandlung steigt und gleichzeitig die langfristigen Kosten gesenkt werden können. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass niedrigere kurzfristige Kosten, indem man günstigere, aber dafür ungenauere Bildgebungsmethoden wählt, Einfluss

auf die langfristigen Kosten haben, da im Schnitt die Erkrankungen weniger genau und damit erst zu einem späteren Zeitpunkt diagnostiziert werden. Dadurch befinden sich Erkrankungen häufiger bereits in einem fortgeschritteneren Stadium, was wiederum die langfristigen Kosten durch weitere Diagnostik und eine aufwändigere Behandlung stark erhöhen kann. Somit dient die Kosteneffektivitätsanalyse als Mittel zur Rechtfertigung der erhöhten initialen Kosten (114,118,119,122).

Der Nutzen hingegen wird in qualitätsadjustierten Lebensjahren (quality-adjusted life years, QALY) gemessen. Die Berechnung der qualitätsadjustierten Lebensjahre beruht auf zwei Hauptkomponenten, nämlich zum einen der Lebensdauer und der Lebensqualität. Die Lebensdauer ist definiert als die Anzahl verbleibender Lebensjahre nach einer bestimmten Behandlung oder in einem Krankheitszustand wie z.B. metastasierter Darmkrebs. Die Lebensqualität (Quality-of-Life) definiert den subjektiven Gesundheitszustand des Patienten und wird auf einer Skala von 0 (Tod) bis 1 (vollständige Gesundheit) gemessen. Die Formel für die Berechnung der qualitätsadjustierten Lebensjahre lautet wie folgt:

$$QALY = \text{Lebensdauer} \times \text{Lebensqualität}$$

Die Verwendung des QALYs ermöglicht eine Bemessungsgrundlage für den Nutzen verschiedener Untersuchungen oder Behandlungen. Hierbei steht ein höherer QALY-Wert für eine Steigerung der Lebensqualität und Verlängerung der Lebensdauer, was ein Indikator für eine Kosteneffektivität sein kann (123–125).

Die tatsächliche Messung der Kosteneffektivität erfolgt anschließend mit der Berechnung des Inkrementellen Kosteneffektivitätsverhältnisses (incremental cost-effectiveness ratio, ICER). Dieser ICER ist eine Kennzahl, die die inkrementellen Kosten in Verhältnis zu dem inkrementellen Nutzen setzt. Dieser wird folgendermaßen berechnet:

$$ICER = \frac{\text{Kosten des Verfahrens A} - \text{Kosten des Verfahrens B}}{\text{Nutzen des Verfahrens A} - \text{Nutzen des Verfahrens B}}$$

Somit gibt der ICER an, wie viele zusätzliche Kosten notwendig sind, um einen zusätzlichen gesundheitlichen Nutzen, in unserem Falle qualitätsadjustierte Lebensjahre, zu erreichen. Durch diese Kennzahl kann die Effizienz und die Kostenwirksamkeit von Untersuchungen und Behandlungen bewertet werden. Hierbei deutet ein niedrigerer ICER auf die Kosteneffektivität eines Verfahrens hin. Des Weiteren dient der ICER als eine Kennzahl für Entscheidungsträger

im Gesundheitssystem, die bei der Ressourcenallokation zu Rate gezogen werden kann. Auf Grundlage dieses ICER kann eine Zahlungsbereitschaft (Willingness-to-pay, WTP) festgesetzt werden. Die Zahlungsbereitschaft ist definiert als die Höhe des Geldbetrages, die Entscheidungsträger im Gesundheitssystem bereit sind, für einen bestimmten Nutzen zu zahlen. In Deutschland ist hierfür das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) verantwortlich (126).

Die resultierenden Kosten und Nutzen können mithilfe eines Kosteneffektivitätsgraphen eingeordnet werden (*Abbildung 1*). Wenn eine Strategie kostensparend ist und gleichzeitig mehr Nutzen generiert als die Standardstrategie, wird sie im rechten unteren Quadranten eingeordnet und als dominante Strategie betrachtet. Falls eine Strategie teurer ist als die Standardoption und weniger Nutzen zeigt, wird sie als dominiert eingestuft und fällt somit in den linken oberen Quadranten. Wenn eine Strategie höhere Kosten als die Standardoption aufweist, jedoch auch einen höheren Nutzen generiert, kann das Kosten-Effektivitätsverhältnis berechnet werden. Die Linie, die durch den Nullpunkt verläuft und eine Steigung in Richtung Kosten/Nutzen aufweist, repräsentiert die Willingness-to-pay-Schwelle.

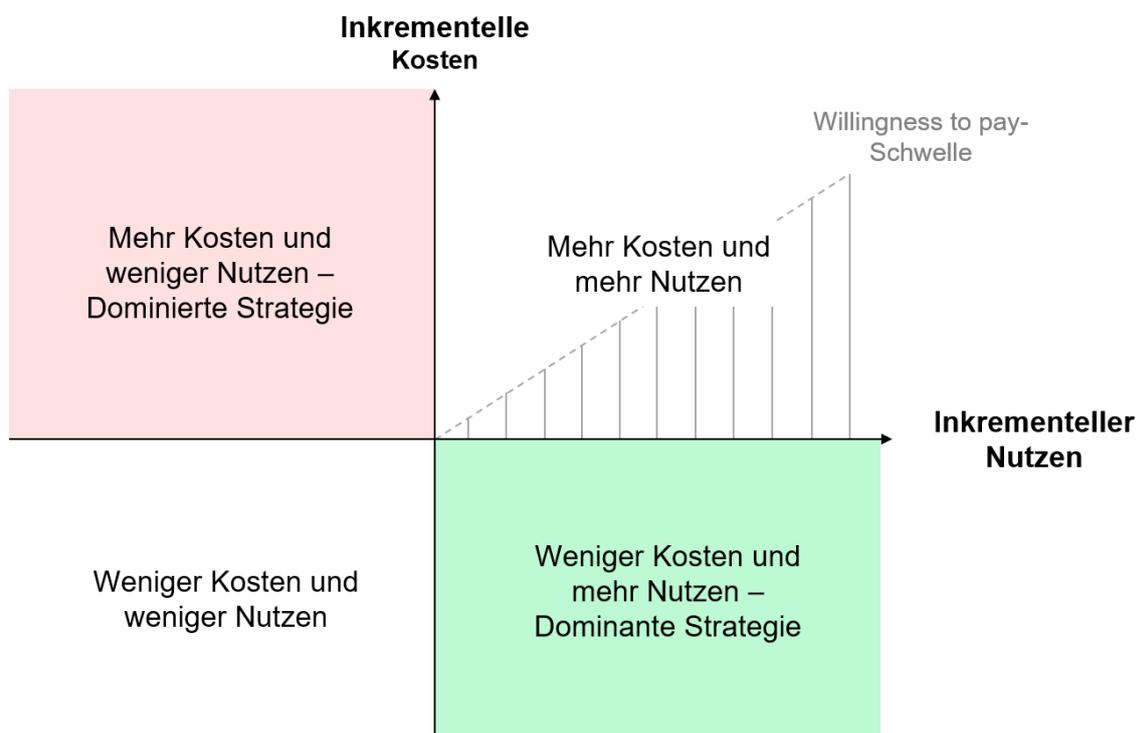


Abbildung 1: Kosteneffektivitätsgraph; Quelle: Frölich et al. 2022 (122)

3.2.2 CHEERS-Statement

Die Modellierung von Kosteneffektivitätsanalysen unterliegt besonderen Qualitätsstandards und Empfehlungen. Im *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards Statement (CHEERS-Statement)* wird eine Richtlinie festgelegt, nach welchen Kriterien Kosteneffektivitätsanalysen durchgeführt werden sollen, um einen Qualitätsstandard zu gewährleisten, auf Grundlage dessen gesundheitspolitische Entscheidungen gefällt werden können (127,128). Diese Kosteneffektivitätsanalyse wurde anhand dieser Richtlinie und der *CHEERS*-Checkliste durchgeführt. Die Checkliste ist individuell für diese Analyse im Anhang beigelegt.

3.2.3 Aufbau und Modellierung der Kosteneffektivitätsanalyse

Um eine Kosteneffektivitätsanalyse durchzuführen, nutzt man die mathematischen Möglichkeiten des Markov-Modells. Dieses wurde mit Hilfe einer Software zur Modellierung von Entscheidungsbäumen (TreeAge Pro Version 19.1.1, Williamstown, MA, USA) erstellt und ausgewertet. Das Modell basiert auf dem Gesundheitssystem der USA und wird in \$ *US Dollar* berechnet.

Der Entscheidungsbaum teilt sich auf in die beiden untersuchten Modalitäten "KM-CT" und "18F-FDG PET/CT". Von jedem dieser Pfade ist es möglich, sowohl ein Rezidiv als auch kein Rezidiv der Lebermetastase zu detektieren. Da jede Bildgebungsmethode eine unterschiedlich hohe Sensitivität und Spezifität besitzt, wird mit der entsprechenden Wahrscheinlichkeit jeder Patient einem der möglichen Behandlungssituationen zugeordnet. Je nachdem ob das Ergebnis der Untersuchung anhand einer Vier-Felder-Tafel "Richtig Positiv", "Falsch Positiv", "Richtig Negativ", oder "Falsch Negativ" ist, wird dem Patienten die entsprechende Behandlung zuteil. Bei einem richtig positiven Ergebnis wurde das Rezidiv der Lebermetastase richtig erkannt, daher erhält der Patient eine rechtzeitige Rezidivbehandlung. Bei einem falsch negativen Ergebnis wird jedoch die rezidivierende Erkrankung nicht rechtzeitig erkannt, daher verzögert sich die Behandlung des Rezidivs, möglicherweise bis zum nächsten Vorsorgetermin. Da sich die Erkrankung in der Zwischenzeit in der Regel weiter ausbreiten wird, ist die verzögerte Behandlung am ehesten mit einem anderen Stadium und damit auch mit höheren Behandlungskosten verbunden. War das Ergebnis der Untersuchung richtig negativ, entspricht dies einem unauffälligen Befund ohne Rezidiv, welches zwar in den weiteren Abständen untersucht wird, jedoch nicht behandlungsbedürftig ist. Bei einem falsch positiven Ergebnis

wird ein eigentlich gutartiger Befund als Rezidiv angesehen und es wird daraufhin eine Ablation eingeleitet. In *Abbildung 2* ist der Entscheidungsbaum des Modells bildlich veranschaulicht.

Hinter jedem Ende des Entscheidungsbaumes steht das eigentliche Markov-Modell. Dieses zeichnet sich dadurch aus, dass es in jeder neuen Simulationsrunde sein Stadium ändern kann. Die vier möglichen Stadien in unserem Markov-Modell sind “Kein Rezidiv”, “Hepatisches Rezidiv”, “Extrahepatisches Rezidiv” und “Tod”. In jedem Simulationszyklus kann der Patient sein Stadium anhand der ihm zugewiesenen Übergangswahrscheinlichkeiten ändern. Die Dauer eines Zyklus wurde in dieser Studie auf einen Monat gesetzt. Die Simulation wurde auf 2 Jahre terminiert, daher durchläuft jeder Patient 24 Zyklen. Die *Abbildung 3* skizziert die Markov-Zyklen unseres Modells und deren Übergänge.

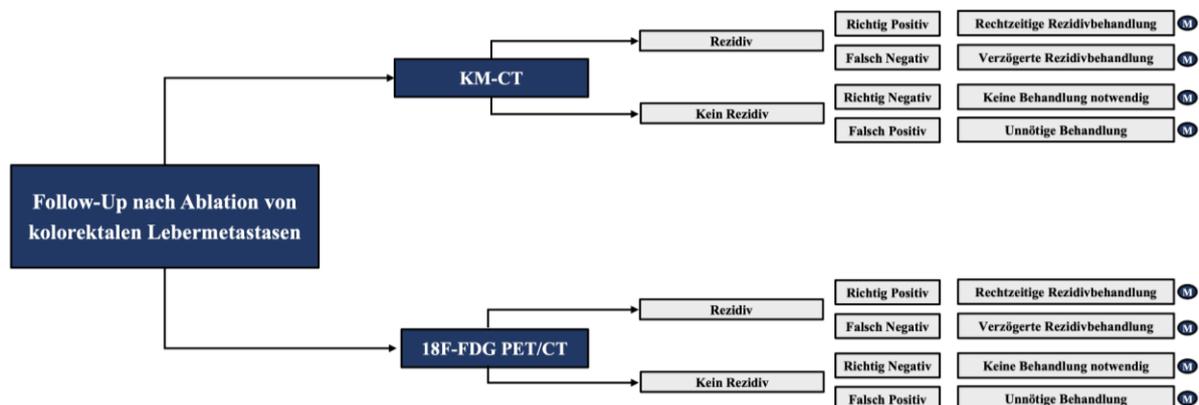


Abbildung 2: Entscheidungsbaum der beiden Modalitäten; in Anlehnung an Schnitzer et al. 2020 (129)

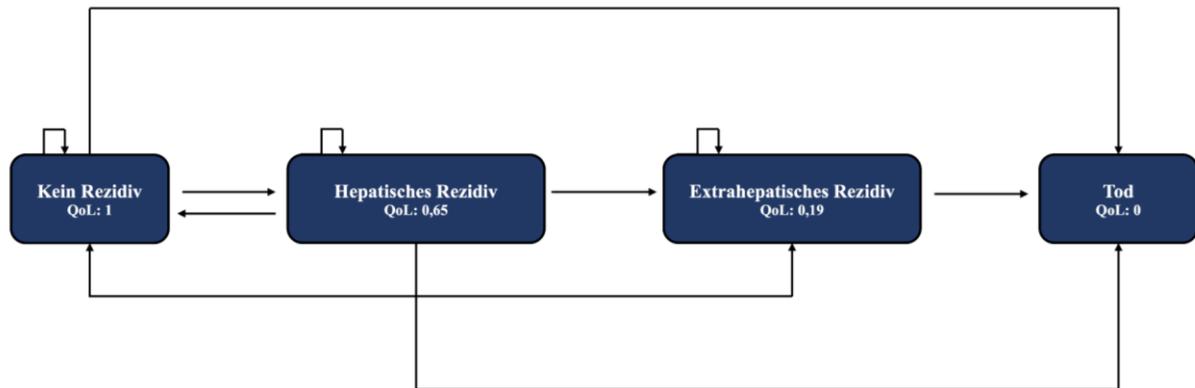


Abbildung 3: Markov Modell mit den möglichen Stadien innerhalb eines Zyklus und deren assoziierter Lebensqualität, Anlehnung an Schnitzer et al. 2020 (129)

3.2.4 Sensitivitätsanalysen

Im ersten Schritt der Berechnung werden die Ergebnisse des Basisfalls ermittelt. Die Ergebnisse sind hier jedoch stark abhängig von den verwendeten Inputparametern. Da diese in der Realität oft von den Standardwerten abweichen können, muss die Kosteneffektivität auch unter sich veränderten Werten überprüft werden. Hierfür bedient man sich den sog. Sensitivitätsanalysen. Sensitivitätsanalysen dienen dazu, die Unsicherheiten und Variationen in den Modellparametern und deren Auswirkungen auf das Ergebnis zu untersuchen. Dies stellt einen essentiellen Schritt dar, um die Zuverlässigkeit der Ergebnisse einer Kosteneffektivitätsanalyse zu garantieren.

Zuerst wird eine deterministische Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Bei einer deterministischen Sensitivitätsanalyse werden die Auswirkungen von Änderungen bestimmter Modellparameter quantitativ bewertet. Hierbei werden feste, vordefinierte Werte innerhalb einer bestimmten Bandbreite geändert und anschließend werden die Änderungen auf das Ergebnis graphisch dargestellt. In diesem Modell werden die Parameter “Kosten”, “Sensitivität” und “Spezifität” der einzelnen Modalitäten variiert und deren Auswirkungen untersucht. Dies wird anschließend in einem Tornado Diagramm veranschaulicht. Ein Tornado Diagramm ist eine Möglichkeit zur bildlichen Darstellung der Empfindlichkeit der Analyseergebnisse auf einzelne Parameter. Hierbei lässt sich insbesondere darstellen, welche Parameter den größten Einfluss auf die Ergebnisse haben. Des Weiteren wurde eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse zum Einfluss von der Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Ablation durchgeführt.

Zusätzlich wird eine probabilistische Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Im Gegensatz zur deterministischen Sensitivitätsanalyse, bei der feste Werte für Parameter definiert werden, berücksichtigt die probabilistische Sensitivitätsanalyse die Tatsache, dass viele Parameter in einem klinischen Umfeld mit Unsicherheiten und Unwägbarkeiten behaftet sind und nicht genau vorhergesagt werden können. Demnach bedient sich die probabilistische Sensitivitätsanalyse den Wahrscheinlichkeitsverteilungen bestimmter Parameter. Um die Auswirkungen dieser Unsicherheiten auf die Ergebnisse der Kosteneffektivitätsanalyse zu bestimmen, wird eine Monte-Carlo-Simulation mit 30.000 Wiederholungen durchgeführt. Hierbei werden Zufallswerte aus der Wahrscheinlichkeitsverteilung der einzelnen Parameter entnommen. Anschließend wird das Modell mit diesen Zufallswerten berechnet. Die Verteilung der Ergebnisse dieser Zufallswerte nach 30.000 Wiederholungen gibt Aufschluss darüber, wie wahrscheinlich bestimmte Ergebnisse sind, also mit welcher Prozentualität die einzelnen Bildgebungsmodalitäten kosteneffektiv sind.

3.3 Untersuchte Bildgebende Methoden

Die beiden in dieser Studie untersuchten bildgebenden Methoden wurden hinsichtlich ihrer diagnostischen Performance in einer Metaanalyse untersucht. Die hier für Sensitivität und Spezifität verwendeten Parameter stammen aus einer Metaanalyse, welche 10 verschiedene Studien zu dieser Fragestellung zusammenfasst (90).

3.3.1 Computertomographie

Auf ihre Kosteneffektivität untersucht wird zum einen die Computertomographie mit Kontrastmittelgabe. Hierfür wird ein Protokoll mit arterieller und portalvenöser Phase mit einem jodhaltigen Kontrastmittel wie Iodixanol gefahren. Die Kosten für das KM-CT belaufen sich auf \$385,00. Die Sensitivität der KM-CTs in der Follow-Up-Untersuchung von abladierten kolorektalen Lebermetastasen beträgt 53,40 %. Die Spezifität wiederum beträgt 95,70 % (90).

3.3.2 18F-FDG PET/CT

Die zweite untersuchte Modalität ist das PET/CT. Der hierfür verwendete Radiotracer ist 18F-Fluorodeoxyglucose, ein radioaktiv markiertes Zuckermolekül, das - wie in Kapitel 1.2.4 beschrieben - im Körper an den Stellen akkumuliert, an denen ein besonders hoher

Energiebedarf herrscht. Eine Anreicherung im Bereich der abladierten Läsionen gibt Hinweis auf ein mögliches Rezidiv. Die Patienten müssen vor der Untersuchung mindestens 6 Stunden fasten und einen normwertigen Blutzuckerspiegel haben, um einer Verfälschung der Ergebnisse durch ein exzessives Uptake von FDG in die Leber vorzubeugen (130). Etwa 1 Stunde nach intravenöser Gabe des ¹⁸F-FDG-Tracers wird der Patient im PET/CT gescannt. Die Kosten einer PET/CT-Untersuchung belaufen sich auf \$1375,00. Die Sensitivität des PET/CTs beträgt 84,60 %, die Spezifität beträgt 92,40 % (90).

3.4 Ablative Verfahren

In dieser Studie wird die Kosteneffektivität von KM-CT und ¹⁸F-FDG PET/CT für das Follow-Up von Lebermetastasen, die mittels ablativer Therapie behandelt wurden, untersucht. Die hierbei eingeschlossenen ablativen Verfahren sind die perkutane, laparoskopische und offene Radiofrequenzablation, die Mikrowellenablation, die perkutane laser-induzierte Thermotherapie sowie die Kryoablation (90).

3.4.1 Kosten

Die Kosten der Ablation sowie des Krankenhausaufenthaltes wurden in die Berechnung der Kosteneffektivität aufgenommen. Die Kosten für die Ablation betragen \$1.493,00. Die Kosten wurden aus Medicare im Jahre 2018 entnommen. Dazu kommen die Kosten für den Krankenhausaufenthalt, für die pro Tag \$2.184 angenommen werden. Bei einem durchschnittlichen Krankenhausaufenthalt von 4 Tagen kommt man deshalb auf Gesamtkosten von \$10.229,00 im Basisfall. Bei einer "Falsch Negativen"-Bildgebung kommt es zu einer verspäteten Ablation, welche aufgrund zusätzlicher Tests und einem erweiterten Ausmaß der Erkrankung auf den 1,3-fachen Satz der ursprünglichen Kosten geschätzt wird. In diesem Fall betragen die Gesamtkosten \$13.297,70 (131).

3.4.2 Effektivität

Die Effektivität wird in qualitätsadjustierten Lebensjahren (QALY) gemessen. Dieser beschreibt den gesundheitlichen Zustand des Patienten und kann dafür benutzt werden, die Effektivität von medizinischen Leistungen zu bewerten und zu vergleichen. Es wurde mit einem Diskontsatz von 3,0 % gerechnet (128). Zudem wurden die Nutzen in den verschiedenen Stadien über die Lebensqualität (Quality-of-Life) definiert.

3.5 Übergangswahrscheinlichkeiten

Um die im Markov-Modell beschriebenen Wechsel zwischen den verschiedenen Stadien zu beschreiben, werden bestimmte Übergangswahrscheinlichkeiten definiert, die die Wahrscheinlichkeit eines Wechsels in ein anderes Stadium festlegen. Hierfür wurden sowohl die Wahrscheinlichkeiten einer erfolgreichen Behandlung, eines Rezidivs, eines Todes nach einem Rezidiv, sowie die Wahrscheinlichkeiten für eine zeitgerechte oder verzögerte Behandlung definiert. Zudem wurde mittels der *US Life Tables* die Wahrscheinlichkeit eines nicht-tumorassoziierten Todesfall festgelegt. Eine Übersicht zu den jeweiligen Parametern findet sich in *Tabelle 2*.

Name	Wert	Verteilung	Quelle
Wahrscheinlichkeit für unvollständige Ablation	30,00 %	β	Minami Y et al 2013 (112)
Durchschnittsalter bei Diagnose	68		Engstrand et al 2018 (26)
Angenommene Zahlungsbereitschaft pro QALY	\$100.000		Sanders et al 2016 (128)
Diskontsatz	3,00 %		Sanders et al 2016 (128)
Modelllaufzeit	2 Jahre		Sanders et al 2016 (128)
Diagnostische Performance			
KM-CT Sensitivität	53,40 %	β	Samim et al 2017 (90)
KM-CT Spezifität	95,70 %	β	Samim et al 2017 (90)
18F-FDG PET/CT Sensitivität	84,60 %	β	Samim et al 2017 (90)
18F-FDG PET/CT Spezifität	92,40 %	β	Samim et al 2017 (90)
Kosten (kurzfristig)			
KM-CT	\$385,00	γ	Medicare 2019 (74177)
18F-FDG PET/CT	\$1.375,00	γ	Medicare 2019 (78814) Medicare 2018 /
Ablation	\$1.493,00	γ	www.cms.gov
Dauer des Krankenhausaufenthaltes nach Ablation	4	γ	NG KKC et al. 2017 (131) Schätzung anhand Henry J Kaiser Foundation,
Kosten des Krankenhausaufenthaltes (pro Tag)	\$2.184,00	γ	KFF.org
Gesamte Behandlungskosten	\$10.229,00	γ	Medicare
Behandlungskosten bei verzögerter Ablation (Falsch Negativ)	\$13.297,70	γ	1,3-fach (Annahme)
Kosten (langfristig)			
Jährliche Kosten ohne Tumor	\$ 0	γ	Annahme
Jährliche Kosten mit Tumor	\$25.000,00	γ	Haug et al. 2014 (132)
Nutzen			
Lebensqualität (QoL) nach Ablation für 1 Monat	0,95	β	Gazelle et al. 2004 (133)
Lebensqualität (QoL) nach >1 Monat: kein Rezidiv	1	β	Fryback DG et al. 1993 (134)
Lebensqualität (QoL) nach >1 Monat: Hepatisches Rezidiv	0,65	β	Kim et al. 2016 (135)
Lebensqualität (QoL) nach >1 Monat: Extrahepatisches Rezidiv	0,19	β	Kim et al. 2016 (135)
Tod	0		Annahme
Übergangswahrscheinlichkeiten			
Erfolgreiche Ablation	93,00 %	β	Shady W et al. 2018 (108)
Wahrscheinlichkeit für Metastasen mit zeitgerechter Ablation	12,00 %	β	NIH - National Cancer Institute
Wahrscheinlichkeit für Metastasen mit verzögerter Ablation	15,00 %	β	Expertenmeinung Oldenburg et al. 2006 (136)
Rezidivrisiko	3,20 %	β	

Sterberisiko bei Rezidiv (pro Jahr)	5,44 %	β	NIH - National Cancer Institute
Wahrscheinlichkeit für Remission der Metastasen (Pro Jahr)	80 %	β	International Germ Cell Cancer Collaborative Group 1997 (137)
Allgemeines Sterberisiko	(Altersabhängig)	β	US Life Tables 2015 (138)

Tabelle 2: Input Parameter

4 Ergebnisse

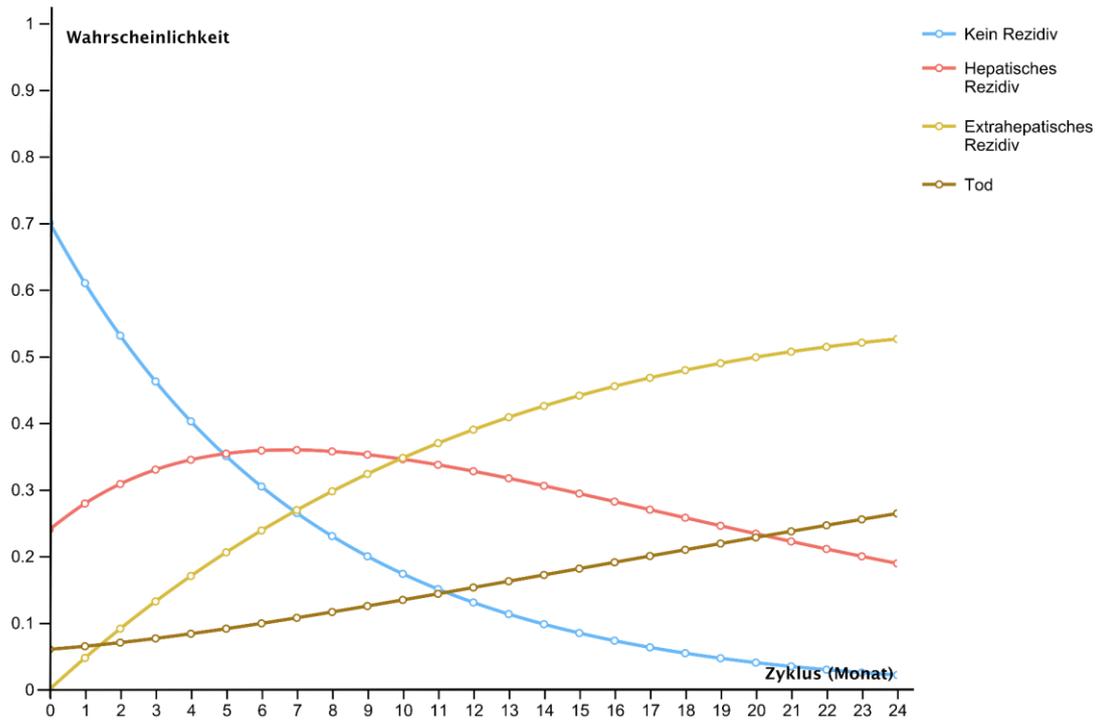
Nach Aufarbeitung der Rohdaten und Berechnung des Markov-Modells zur Ermittlung der kosteneffektiven Modalität für die Follow-Up-Untersuchung nach ablativer Therapie von kolorektalen Lebermetastasen liegen folgende Ergebnisse vor.

4.1 Ergebnisse des Markov-Modells im Basisfall

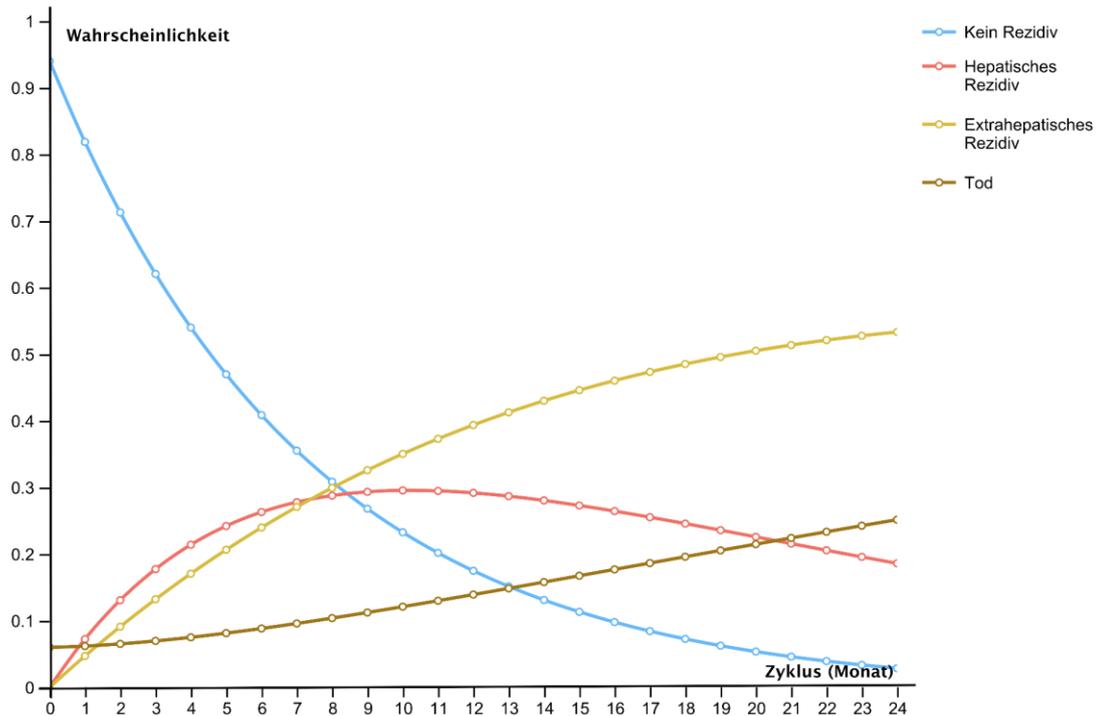
4.1.1 Berechnete Kosten und Lebensqualität

Die Ergebnisse wurden mittels des oben beschriebenen Markov-Modells berechnet. Jeder Entscheidungsbaum wurde separat über einen Zeitraum von zwei Jahren kalkuliert. Für die Gruppe der richtig-positiven Patienten mit einer rechtzeitigen Behandlung ergaben sich kumulative Kosten von \$35.395,51 und eine kumulative Lebensqualität von 0,741 QALYs. Für die Gruppe der falsch-negativen Patienten ergaben sich Gesamtkosten von \$41.927,60 und eine Lebensqualität von 0,611 QALYs. In dieser Gruppe lag das Gesamtüberleben nach zwei Jahren bei 70 %. Verglichen dazu ergeben sich aus der Gruppe der richtig-negativen Patienten Gesamtkosten von \$23.979,07 und eine kumulative Lebensqualität 0,786 QALYs, während hingegen Patienten der falsch positiven Gruppe Gesamtkosten von \$34.208,07 verursachten und eine kumulative Lebensqualität von 0.786 QALYs hatten. Bei der Gruppe der richtig-negativen Patienten lag das Gesamtüberleben bei 74,8 %. *Abbildung 4* zeigt eine genaue Aufstellung der verschiedenen Gruppen und ihrer Stadien innerhalb der Modellzeit von zwei Jahren.

a:



b:



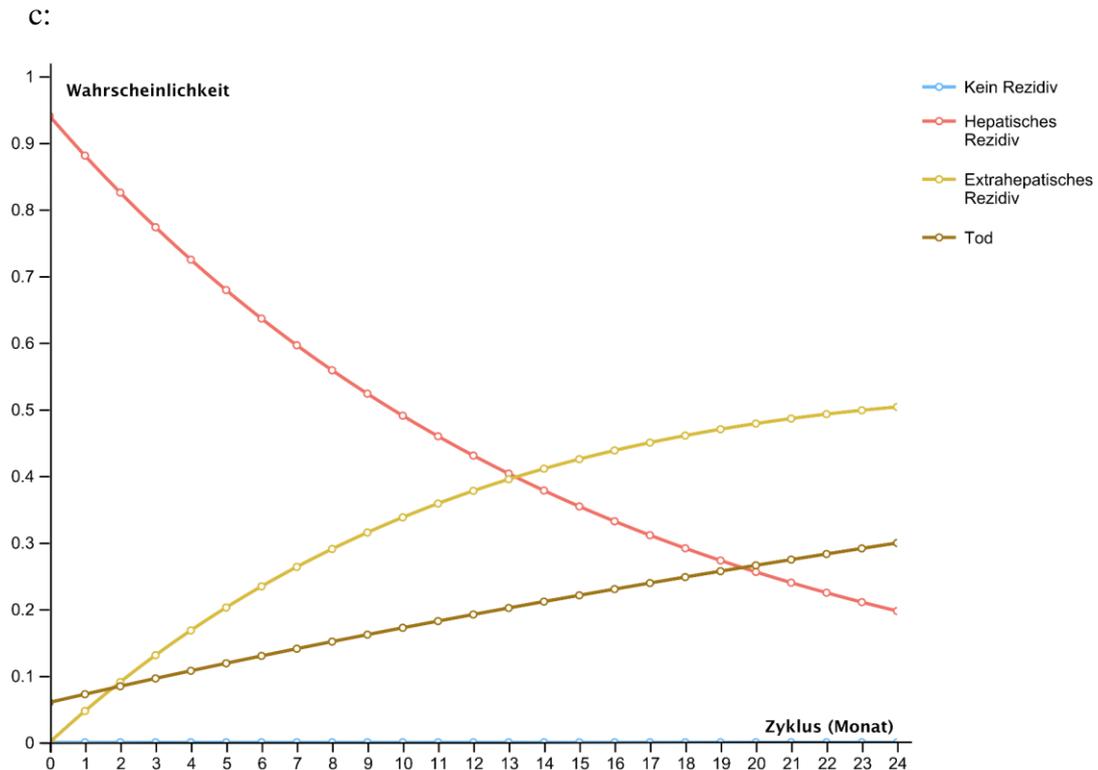


Abbildung 4: Markov Simulation über 24 Monate; in Anlehnung an Schnitzer et al. 2020 (129)

- a: Ergebnisse für Patienten mit zeitgerechter Ablation (Richtig Positiv)
- b: Ergebnisse für Patienten ohne Ablation (Richtig Negativ und Falsch Positiv)
- c: Ergebnisse für Patienten mit verzögerter Ablation (Falsch Negativ)

4.1.2 Ergebnis der Kosteneffektivitätsanalyse

Anhand der Ergebnisse des Markov-Modells wurde eine Kosteneffektivitätsanalyse des Basisfalles durchgeführt. Dieser ergab für 18F-FDG PET/CT Gesamtkosten von \$29.239,97 und eine Effektivität von 0,767 QALYs. Für das KM-CT ergaben sich Gesamtkosten von \$28.625,08 und eine Effektivität von 0,766 QALYs. Der daraus resultierende ICER liegt beim 18F-FDG PET/CT bei \$50.338,96 pro QALY. Die Ergebnisse der Kosteneffektivitätsanalyse werden in *Abbildung 5* graphisch dargestellt.

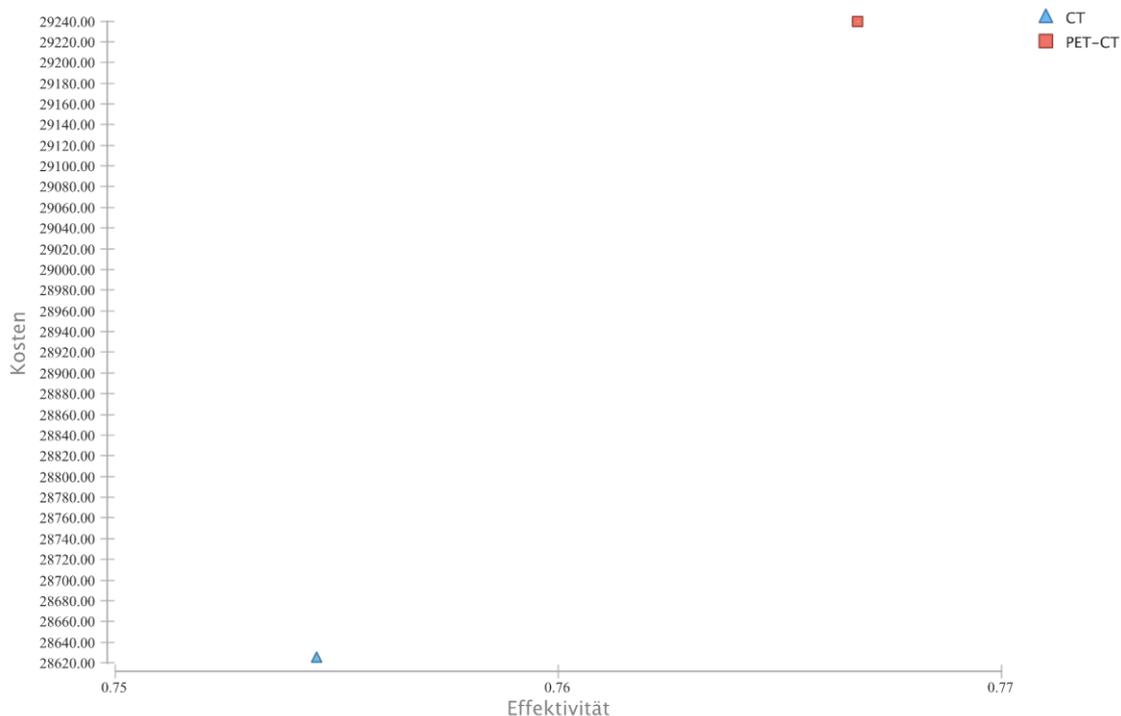


Abbildung 5: Kosteneffektivitätsanalyse

4.2 Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen

Um die Stabilität des Modells und dessen Aussagekraft zu testen, wurden zudem je eine deterministische und eine probabilistische Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

4.2.1 Deterministische Sensitivitätsanalyse

Bei der deterministischen Sensitivitätsanalyse wurden die Parameter “Kosten”, “Sensitivität” und “Spezifität” beider Modalitäten variiert, um die Auswirkungen dieser Parameter auf das Gesamtergebnis zu analysieren. Hierbei wurden die Parameter je mittels einer Standardabweichung von 15 % variiert. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse sind im Detail in einem Tornado Diagramm (*Abbildung 6*) zusammengefasst. Deutlich wird hier, dass der ICER von 18F-FDG PET/CT mit \$50.338,96 selbst bei variierten Parametern deutlich unter der Kosteneffektivitätsschwelle von \$100.000 pro QALY liegt. Dieses Ergebnis liegt nahe, dass selbst unter sich verändernden Voraussetzungen 18F-FDG PET/CT sich als die kosteneffektive Strategie erweist.

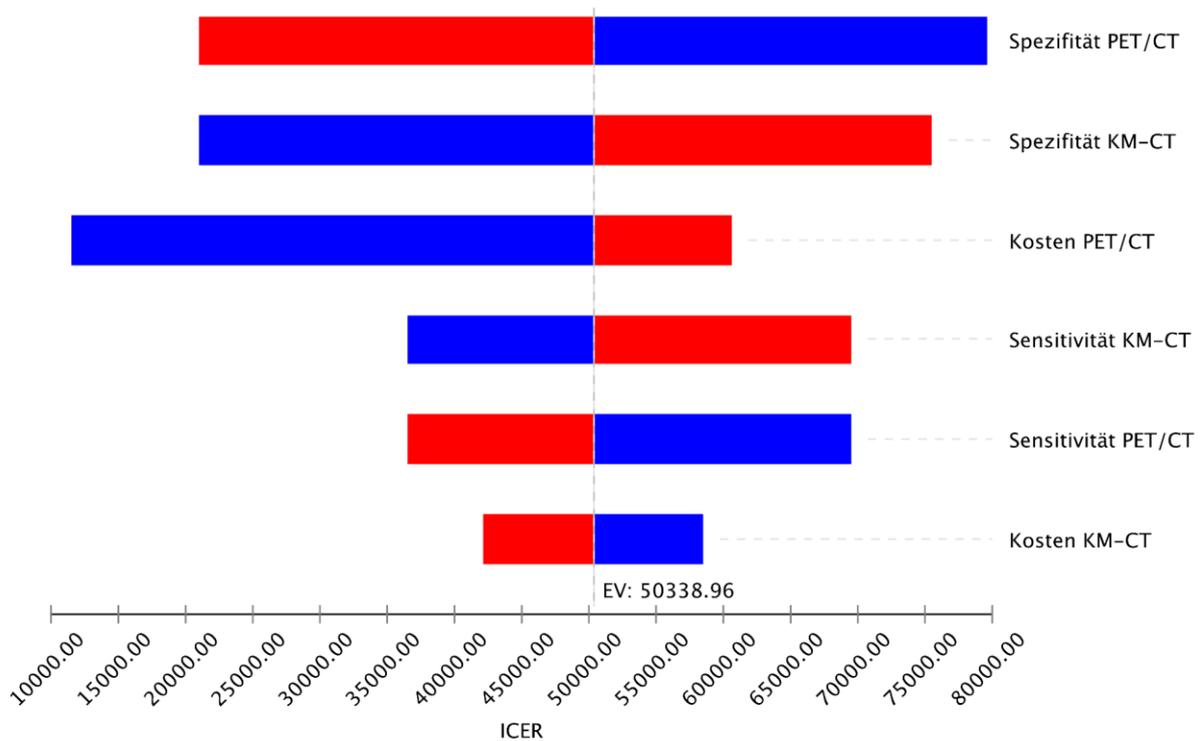
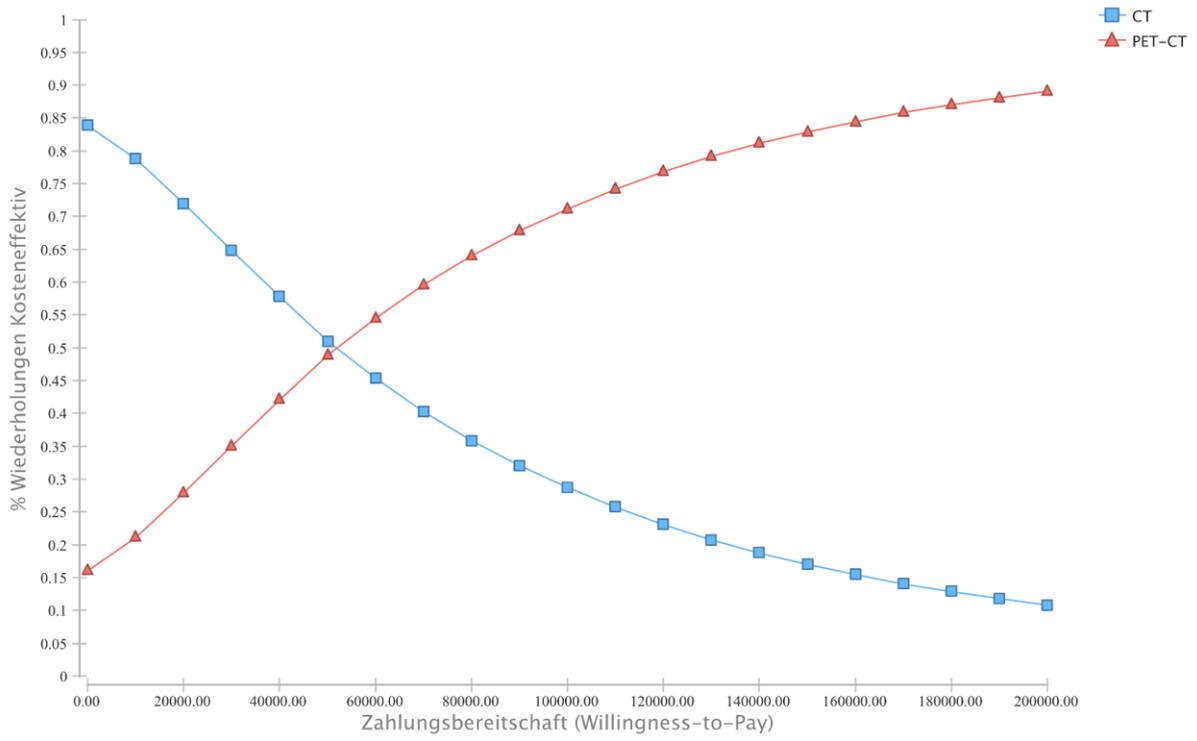


Abbildung 6: Deterministische Sensitivitätsanalyse - Tornado Diagramm zur Darstellung der Auswirkungen verschiedener Parameter auf den ICER; in Anlehnung an Schnitzer et al. 2020 (129)

4.2.2 Probabilistische Sensitivitätsanalyse

Bei der probabilistischen Sensitivitätsanalyse wurden die Parameter anhand der Wahrscheinlichkeitsverteilung variiert, um die Aussagekraft des Basisfalles zu festigen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten, dass das 18F-FDG PET/CT bei einem WTP von \$100.000 in 71,96 % der Wiederholungen die kosteneffektive Strategie war. Zudem stellte sich heraus, dass die Kosteneffektivität des PET/CTs umso wahrscheinlicher wird, je höher man das WTP ansetzt (*Abbildung 7a/b*).

a:



b:

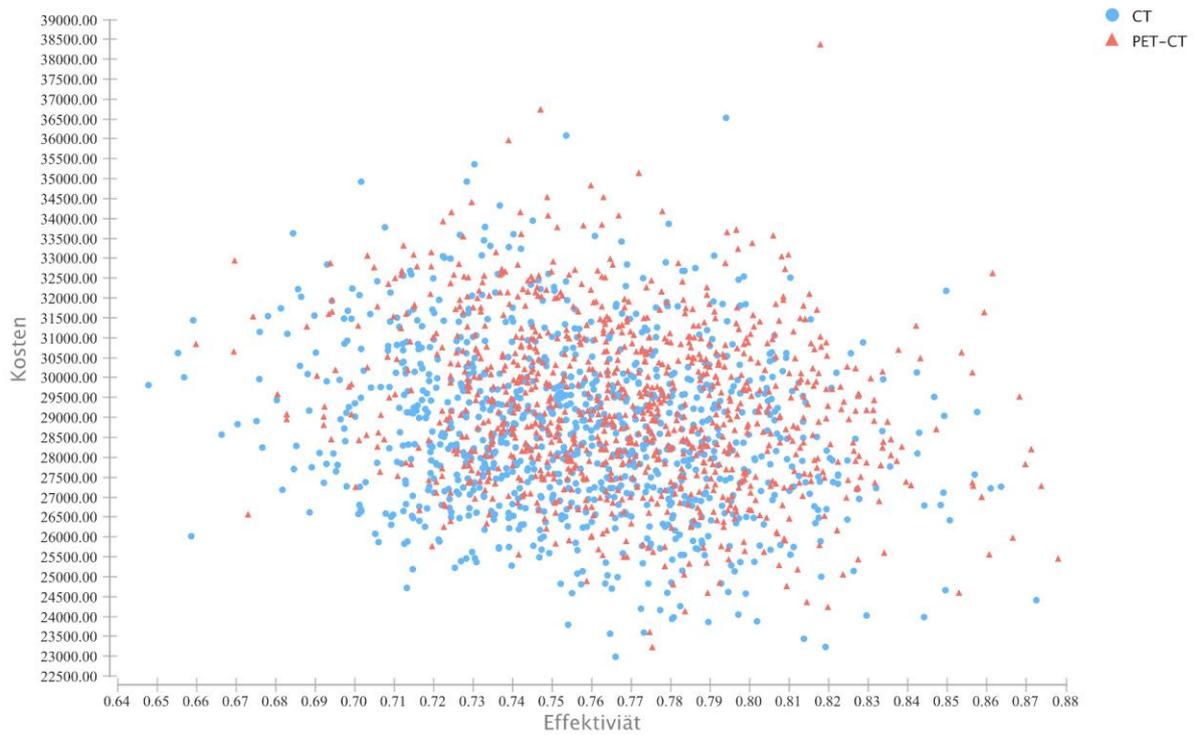


Abbildung 7: Probabilistische Sensitivitätsanalyse mittels einer Monte-Carlo-Simulation mit 30.000 Wiederholungen; in Anlehnung an Schnitzer et al. 2020 (129)

a: Kosteneffektivitätsakzeptanzkurve

b: Streudiagramm zum Verteilungsmuster der Monte-Carlo-Simulation von KM-CT und PET/CT hinsichtlich Kosten und Effektivität

5 Diskussion

Mit der vorliegenden Kosteneffektivitätsanalyse konnte die ökonomische Bildgebungsmethode für die Follow-Up-Untersuchung von abladierten kolorektalen Lebermetastasen mathematisch nachgewiesen werden. Im Folgenden werden die Methoden und die Ergebnisse der Analyse diskutiert. Zudem wird die Studie und deren Ergebnisse auch hinsichtlich ihrer Limitationen kritisch begutachtet.

5.1 Methodendiskussion und Limitierungen

5.1.1 Studiendesign

Die durchgeführte Studie wurde als Kosteneffektivitätsanalyse konzipiert, bei der die Kosten in US-Dollar und die Effektivität in qualitätsadjustierten Lebensjahren gemessen werden. Die verwendeten Daten und Parameter wurden retrospektiv ermittelt. Dies hat den Vorteil, dass die für das Modell notwendigen Parameter nicht neu ermittelt werden müssen, sondern bei der Auswahl der Daten auf eine Bandbreite an bereits wissenschaftlich publizierten Ergebnissen zurückgegriffen werden konnte. Dies birgt jedoch das Risiko, dass das Ergebnis dieser Studie durch von der Realität abweichende Daten verzerrt werden kann. Denn für viele der verwendeten Parameter wurden bereits unterschiedlichste Ergebnisse publiziert. Die Auswahl der Parameter, die in diese Studie eingeflossen sind, erfolgte deshalb danach, wie plausibel die verwendeten Werte für die klinische Situation sind. Hierfür wurden erfahrene Radiologen als Experten hinzugezogen. Dennoch muss auf die Limitation hingewiesen werden, dass in Einzelfällen deutlich abweichende Werte die Kosteneffektivität verändern können. Auch wenn die Ergebnisse der Analyse die Kosteneffektivität des PET/CTs zeigen, so sind sie dennoch als Modell und nie als absolut anzusehen. Die Analyse gibt lediglich Aufschluss über die Kosteneffektivität in der Gesamtheit. Da jeder Patient und auch jede Metastase individuell sind, sollte nichtsdestotrotz im Einzelfall unterschieden werden.

5.1.2 Zahlungsbereitschaft

Die Zahlungsbereitschaft gibt einen Aufschluss darüber, wie viel ein Gesundheitssystem oder Krankenkassen bereit sind, für ein qualitätsadjustiertes Lebensjahr zu zahlen. Obwohl dies nur ein Richtwert ist, und keinesfalls eine absolute Grenze, sind Menschen im Gesundheitswesen darüber besorgt, dass durch das Aufstellen einer Zahlungsbereitschaftsgrenze Nachteile für den

Patienten entstehen könnten, da mögliche Behandlungsarten anhand dieser Methode aufgrund zu hoher Kosten wegfallen würden. Jedoch muss auch hier noch einmal darauf hingewiesen werden, dass die Anwendung der Zahlungsbereitschaft und die Entscheidung über eine Behandlung anhand von ICER-Werten keinesfalls zu starren diagnostischen und therapeutischen Beschlüssen führt, sondern am Ende die persönlichen und individuellen Umstände jedes Patienten betrachtet werden und über das Verfahren entscheiden. Die Zahlungsbereitschaft dient lediglich als Hilfsmittel von Entscheidungsträgern in der Gesundheitspolitik, um die Möglichkeiten in Diagnostik und Therapie in einen wirtschaftlichen Rahmen einzugrenzen und dies in die Festlegung von Leitlinien einfließen zu lassen. Dabei sind die in den Analysen gesetzten Grenzwerte wie \$ 100.000 oder \$ 150.000 pro QALY als relativ anzusehen und dienen nur als Richtlinie.

5.1.3 Bildgebungsmethoden

In dieser Studie wurden die Modalitäten KM-CT sowie das 18F-FDG PET/CT untersucht. Gerade das PET/CT mit der technischen Möglichkeit, sowohl morphologische als auch funktionelle Eigenschaften von Gewebe darzustellen, bietet in der Diagnostik vieler Erkrankungen einen entscheidenden Vorteil. Die Daten für Sensitivität und Spezifität beider Bildgebungsmethoden können jedoch in der Realität von den in der Studie verwendeten Werten abweichen. Dies kann einerseits daran liegen, dass die verwendeten Geräte in einer Praxis oder einer Klinik unterschiedlich modern sind. Durch neuere Technik und bessere Geräte kann die Genauigkeit in der Diagnostik erhöht werden und somit das Ergebnis der Modellrechnung beeinflussen. Andererseits hat auch die Erfahrung und die Spezialisierung des befundenden Radiologen Einfluss auf die Genauigkeit der jeweiligen Modalität. Hierbei ist jedoch auch zu bemerken, dass das PET/CT bislang eine Modalität ist, die lediglich in größeren Städten oder Zentren verfügbar ist. Durch den vielfältigen Einsatz von PET/CT-Untersuchungen auch bei Nachsorgeuntersuchungen könnte das PET/CT breiter verfügbar sein und auch Einzug in mittelgroße Häuser mit Regel- und Spezialversorgung nehmen. Dies würde dazu führen, dass die Qualität der PET-Diagnostik ansteigen würde, da die Fallzahl und die Erfahrung der befundenden Radiologen zunehmen würden. Im Gegensatz zum PET/CT könnte das CT hierbei schon an seine Grenzen gestoßen sein, da die Ausbildung der Radiologen in der Modalität Computertomographie bereits auf breiter Basis vorhanden ist. Um dennoch Verzerrungen des Ergebnisses durch abweichende Werte von Sensitivität und Spezifität zu vermeiden, wurde bewusst als Quelle eine Metaanalyse zu diesem Thema verwendet, die die

Ergebnisse aus 10 verschiedenen Studien zusammenfasst (90). Darüber hinaus können neuere Technologien, wie etwa das Photon-Counting-CT, die diagnostische Genauigkeit verbessern und wiederum das Ergebnis der Kosteneffektivitätsanalyse verändern (139). Zudem können drastische Preisänderungen der beiden Bildgebungsmethoden das Ergebnis in beide Richtungen verändern. Verschiedene dieser Szenarien sind in Zukunft denkbar und möglich, jedoch sind realistische Veränderungen bereits in die Sensitivitätsanalysen eingeflossen und belegen die Stabilität der Kosteneffektivität des PET/CTs.

Bislang ist für die Follow-Up-Untersuchung laut den ESMO-Leitlinien ein KM-CT oder ein MRT vorgesehen (47). In dieser Studie wurde jedoch bewusst das MRT als Modalität für die Follow-Up-Untersuchung nach Ablation von kolorektalen Lebermetastasen ausgeschlossen. Der Grund hierfür ist die vergleichsweise geringe Anzahl an verfügbaren Daten, weshalb MRT auch aus der verwendeten Metaanalyse ausgeschlossen wurde. Dennoch ist anzuerkennen, dass nach bisheriger Datenlage das MRT in der diagnostischen Genauigkeit ähnlich gut wie das PET/CT abschneidet (90,140). Die Kosteneffektivität von MRT im Vergleich zum KM-CT und dem PET/CT sollte zukünftig bei vergrößerter Datenmenge in einer separaten Studie untersucht werden.

Wie bereits in der Einleitung dargelegt, haben die verschiedenen Bildgebungsmethoden unterschiedliche Vor- und Nachteile. Um die Unterschiede in der Bildgebung zu veranschaulichen, sind in *Abbildung 8* verschiedene Schnittbilder eines Patienten des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität nach Mikrowellenablation von kolorektalen Lebermetastasen abgebildet. In *Abbildung 8a* ist das Planungs-CT vor der Intervention in portalvenöser Phase abgebildet. Hier ist deutlich eine kontrastmittel-aufnehmende Metastase im Segment 8. In *8b* ist das Planungs-MRT zu sehen, auch hier sieht man in der Hepatozyten-spezifischen Phase deutlich eine Metastase im 8. Segment. Die CT-gesteuerte Mikrowellenablation ist in *Abbildung 8c* abgebildet. Direkt nach der Ablation wurde das CT in *Abbildung 8d* gefahren. Hier gibt es in portalvenöser Phase keinen Hinweis auf einen residuellen Tumor oder eine Komplikation. Somit wird diese Ablation als vollständig und gelungen angesehen. In der Follow-Up-Untersuchung 4 Monate nach der Intervention wurde ein ¹⁸F-FDG PET/CT gefahren. In der CT-Komponente der Untersuchung (*Abbildung 8e*) gibt es keinerlei Hinweis auf ein Rezidiv. Betrachtet man allerdings die PET-Komponente (*Abbildung 8e*), die die metabolischen Prozesse innerhalb der Leber sichtbar macht, wird deutlich, dass es an den Rändern der Ablation eine deutliche Kontrastmittelanreicherung gibt,

die einen klaren Hinweis auf ein Rezidiv gibt. Dieses Rezidiv kann in einer erneuten Ablation frühzeitig behandelt werden. Ohne diese PET-Komponente wäre das Rezidiv übersehen und frühestens in der darauffolgenden Nachsorgeuntersuchung entdeckt worden. Bis zu diesem Zeitpunkt hat das Rezidiv die Möglichkeit, weiter zu streuen, was signifikante Auswirkungen auf den weiteren Krankheitsverlauf haben kann. Dieser Fall macht die Bedeutung für die Therapie des Patienten deutlich, die ein PET/CT als Follow-Up-Untersuchung haben kann und belegt wieder einmal die Wichtigkeit einer routinemäßigen PET/CT-Nachsorgeuntersuchung.

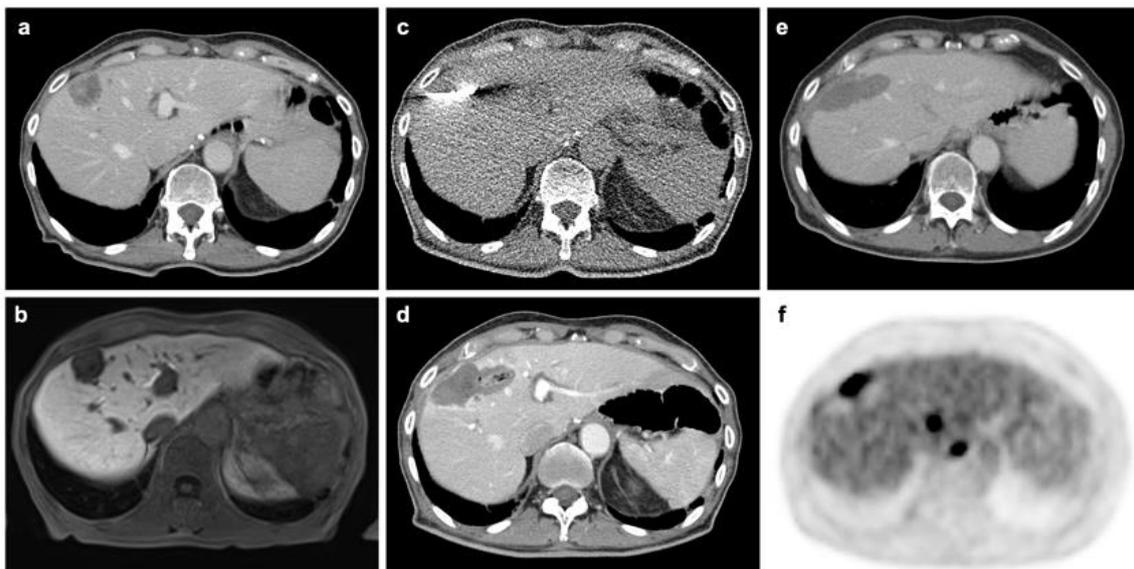


Abbildung 8: Fall aus der Klinik nach Mikrowellenablation von kolorektalen Lebermetastasen; in Anlehnung an Schnitzer et al. 2020 (129)

- a. Planungs-CT in portalvenöser Phase mit Kontrastmittel-aufnehmender Metastase im Segment 8
- b. Planungs-MRT in der Hepatozyten-spezifischen Phase
- c. CT-gesteuerte MWA der Metastase
- d. Kontroll-CT direkt nach Ablation in portalvenöser Phase
- e. CT-Komponente eines 18F-FDG PET/CTs 4 Monate nach der Intervention
- f. PET-Komponente des 18F-FDG PET/CTs 4 Monate nach der Intervention

5.2 Ergebnisdiskussion und Limitierungen

5.2.1 Kosteneffektivitätsanalyse

Das Ergebnis der Kosteneffektivitätsanalyse im Basisfall spricht für das 18F-FDG PET/CT, da dies zwar mit \$29.239,97 etwas teurer ist als das KM-CT, jedoch aufgrund der besseren Effektivität insgesamt die wirtschaftlichere Methode ist. Auf dem Kosteneffektivitätsgraphen in *Abbildung 1* lässt sich die Strategie deshalb im rechten oberen Quadranten einordnen. Aufgrund des ICER von \$50.338,96, der deutlich unter der Zahlungsbereitschaft (Willingness-to-Pay) von \$100.000 liegt, ist das PET/CT innerhalb der gesetzten Zahlungsgrenzen und kann damit als die kosteneffektive Modalität im Basisfall bezeichnet werden.

Darüber hinaus geben die Sensitivitätsanalysen einen Hinweis darauf, wie anfällig die Kosteneffektivität auf die Veränderung bestimmter Parameter reagiert. Das Tornado Diagramm in *Abbildung 5* lässt darauf schließen, dass die Spezifität von PET/CT und KM-CT sowie die Kosten des PET/CTs den Einfluss auf das Ergebnis haben. Jedoch ist zu bemerken, dass keine der im Rahmen der deterministischen Sensitivitätsanalyse veränderten Parameter einen derart großen Einfluss auf das Gesamtergebnis hatte, dass sich die Kosteneffektivität ändern würde. Dies ist in *Abbildung 5* daran zu erkennen, da die Balken der einzelnen Parameter niemals über einen ICER von \$100.000 hinausreichen. Dies verdeutlicht, dass das Ergebnis der Analyse aussagekräftig ist und die Kosteneffektivität von PET/CT auch unter veränderten Umständen beständig ist.

Die probabilistischen Sensitivitätsanalysen mit 30.000 Wiederholungen zeigen zudem auf, in welcher Häufigkeit eine Kosteneffektivität von PET/CT zu erwarten ist. Wie in der Kosteneffektivitätsakzeptanzkurve in *Abbildung 7a* zu erkennen ist, ist bei einer Zahlungsbereitschaft von unter \$50.000 das KM-CT häufiger kosteneffektiv, da die niedrige Zahlungsbereitschaft die zusätzlichen Kosten für das PET/CT zu hoch sind und der Effektivitätsgewinn in diesem Bereich zu gering ist, um die Mehrausgaben zu rechtfertigen. Ab einer Zahlungsbereitschaft von etwa \$50.000 ist das PET/CT jedoch wieder häufiger die kosteneffektive Modalität. Bei der gewählten Zahlungsbereitschaft von \$100.000 ist das PET/CT in 71,96 % der Fälle kosteneffektiv und geht damit deutlich als die Modalität der Wahl hervor. Das Streudiagramm in *Abbildung 7b* dient noch einmal zur Veranschaulichung der Verteilung von Kosten und Effektivität beider Bildgebungsmethoden. Auch hier ist zu erkennen, dass die roten Dreiecke des PET/CTs tendenziell weiter rechts im Graphen, also

effektiver sind, wobei sie sich in der Mehrheit bei den Kosten nur gering oberhalb der blauen Punkte des KM-CTs ansiedeln. Bei einem kosteneffektiven Ergebnis in fast 72 % der Fälle und einer eingehenden Sensitivitätsanalyse kann man zusammenfassend feststellen, dass das 18F-FDG PET/CT dem KM-CT hinsichtlich der Kosteneffektivität überlegen ist und als wirtschaftliche Methode der Wahl betrachtet werden kann.

5.2.2 Risiko der unvollständigen Ablation

Einer der Faktoren, der neben den in der deterministischen Sensitivitätsanalyse untersuchten Parametern den wohl größten Einfluss auf das Ergebnis hat, ist die Wahrscheinlichkeit für eine unvollständige Ablation. Bisher liegt die Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Ablation zwischen 86,7 und 94 % (108,141). Dieser Wert ist jedoch stark abhängig sowohl von der Erfahrung und dem Können des Interventionalisten als auch von der Lage und der Anzahl an Metastasen und kann daher in der Realität von diesen Werten deutlich abweichen. Gerade bei den unvollständigen Ablationen mit Restaktivität des Tumors an den Rändern zeigt das PET/CT seine volle Stärke, da das PET/CT solche residuellen Tumoranteile wesentlich genauer erkennen kann als das KM-CT. Aus diesem Grund wurde eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse zur Beurteilung des Einflusses des Ablationserfolges auf das Ergebnis der Kosteneffektivität durchgeführt. Dieses ist in *Abbildung 9* dargestellt.

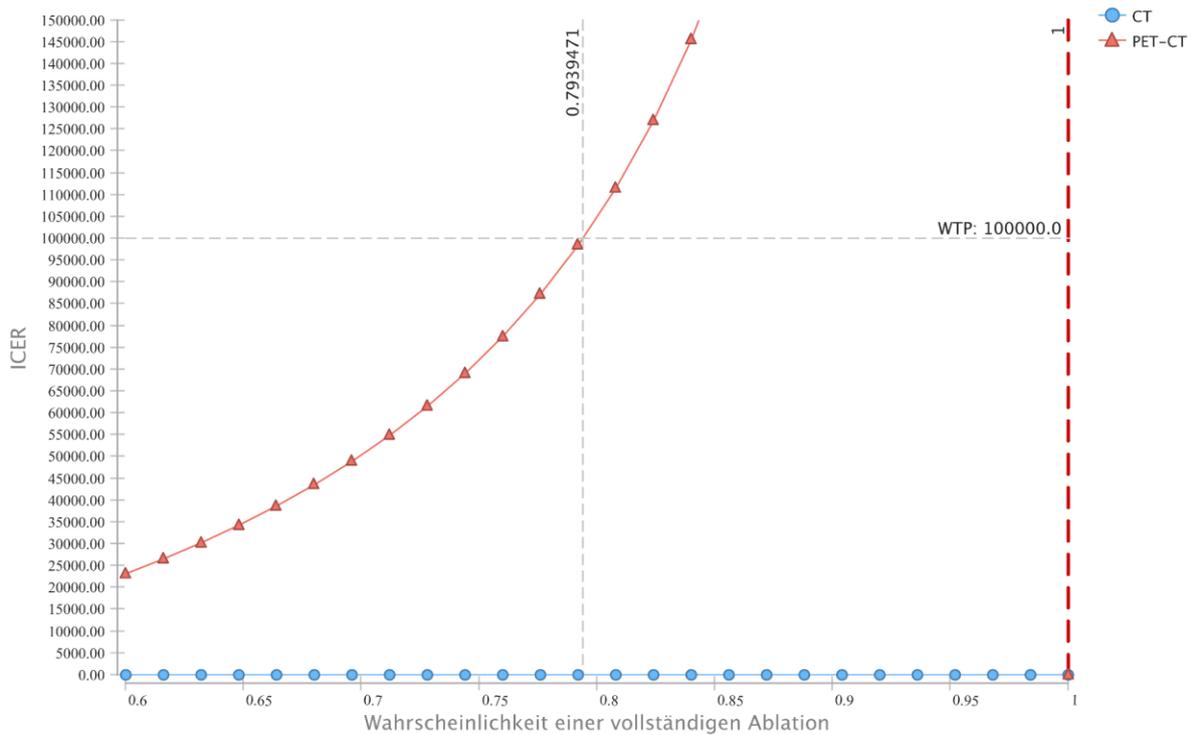


Abbildung 9: Sensitivitätsanalyse der Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Ablation; in Anlehnung an Schnitzer et al. 2020 (129)

Aus dem Ergebnis dieser Sensitivitätsanalyse lässt sich sagen, dass gerade bei komplexen Patienten, die ein hohes Risiko für eine inkomplette Ablation haben, das PET/CT umso wichtiger für die Nachsorgeuntersuchung wird, da hierdurch die Patienten einer schnellen Reablation zugeführt werden können. Dies würde als Rechtfertigung für die initialen Mehrkosten einer PET/CT-Untersuchung dienen. Sollte jedoch die Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Ablation signifikant zunehmen, wird das PET/CT seine diagnostischen Vorteile nicht ausspielen können und könnte die Kosteneffektivität verlieren.

Um vorab die besten Ablationsergebnisse zu erzielen, sollte innerhalb 48 h nach der Ablation eine Untersuchung mit einem split-dose 18F-FDG PET/CT erfolgen, damit eine unvollständige Ablation bereits direkt nach der Behandlung ausgeschlossen werden kann (142–146).

5.2.3 Postablative Entzündung des Lebergewebes

Obwohl das PET/CT in ihrer diagnostischen Genauigkeit dem KM-CT deutlich überlegen ist, ist es dennoch nicht frei von Fehlern. Postablative Entzündungen des umliegenden Lebergewebes können ebenso eine erhöhte Aufnahme von ¹⁸F-FDG aufweisen. Diese entzündlichen Veränderungen können im Sinne eines falsch positiven Ergebnisses eine unvollständige Ablation oder sogar ein Rezidiv imitieren, wodurch der Patient eine unnötige erneute Ablation erhält, die nicht nur der Gesundheit des Patienten schadet, sondern auch zusätzliche Kosten verursacht (143).

5.3 Leitlinien

Zum Abschluss werden im Kontext der Ergebnisse der Analyse die Leitlinien in der Follow-Up-Bildgebung bei ablativ behandelten kolorektalen Lebermetastasen hinterfragt. Nach wie vor wird im Nachsorgeschema entweder eine KM-CT oder eine MRT-Untersuchung empfohlen (47). Durch diese Studie konnte gezeigt werden, dass das KM-CT in einem Großteil der Fälle zwar günstiger ist als das PET/CT, jedoch auch weniger effektiv, da das KM-CT bei der Diagnostik von Lokalrezidiven deutlich weniger sensitiv ist. Deshalb ist das KM-CT im Vergleich zum ¹⁸F-FDG PET/CT die unterlegene Variante. Aus gesundheitsökonomischer Perspektive sollte deshalb das ¹⁸F-FDG PET/CT als kosteneffektive Methode der Wahl in der Leitlinie berücksichtigt werden. Darüber hinaus sollte vor allem bei Patienten mit hohem Risiko für eine unvollständige Ablation das ¹⁸F-FDG PET/CT in der Leitlinie als Methode der Wahl berücksichtigt werden, da in diesem Fall die funktionelle Bildgebung den größten Mehrwert für die Patienten bietet.

5.4 Fazit und Ausblick

Eine adäquate Nachsorge ist aufgrund des Risikos einer unvollständigen Ablation und eines Rezidives essentiell bei der Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen. Die passende Bildgebung kann darüber entscheiden, ob ein Patient frühzeitig behandelt und unter Umständen sogar geheilt wird. Deshalb ist die Auswahl der passenden Bildgebung medizinisch wie wirtschaftlich von größter Bedeutung. Das ¹⁸F-FDG PET/CT erfüllt nachgewiesen die Voraussetzungen für diese Bildgebung am besten und sollte deshalb aus gesundheitsökonomischer Perspektive als eine Bildgebung der Wahl in den Leitlinien berücksichtigt werden.

Für die Zukunft wäre eine zusätzliche Kosteneffektivitätsanalyse interessant, die neben KM-CT und PET/CT auch das MRT als Modalität berücksichtigt. Hierfür müsste im Vorhinein ein größerer und aussagekräftigerer Datensatz über die diagnostische Genauigkeit des MRTs für die Erkennung von postablativen Rezidiven erhoben werden. Zusätzlich wäre in Zukunft wünschenswert, dass die Ergebnisse dieser Studie mit in die Entscheidungen über die Leitlinien einfließen.

Eine weitere Modalität, die sich in den letzten Jahren entwickelt hat, jedoch bislang nur in großen Zentren verfügbar ist, ist das PET/MRT. Das PET/MRT ist eine fortschrittliche medizinische Bildgebungstechnologie, die die Vorteile der Positronenemissionstomographie und der Magnetresonanztomographie kombiniert. Beide Technologien haben unterschiedliche Stärken und Schwächen, deren Kombination eine umfassendere, präzisere Diagnose und neue Anwendungsbereiche in der Forschung und in klinischen Diagnosen ermöglicht. Für das Krankheitsbild der kolorektalen Lebermetastasen gibt es bereits erste vielversprechende Daten, die zeigen, dass das PET/MRT dem PET/CT in der diagnostischen Genauigkeit überlegen ist. Insbesondere hat es den großen Vorteil, dass die höhere Auflösung der MRT-Komponente die Erkennung von verdächtigen Leberläsionen erleichtert und dass fragliche Läsionen mittels der PET-Komponente präziser eingeordnet werden können, was wiederum eine Auswirkung auf das weitere Therapiekonzept haben kann. Trotz dieser Vorteile gibt es auch Herausforderungen, wie die technische Komplexität und die höheren Kosten im Vergleich zu den etablierten Bildgebungsmethoden. Dennoch hat sich mit dem PET/MRT eine vielversprechende Methode in der medizinischen Bildgebung entwickelt, die in der Zukunft eine tragende Rolle, insbesondere für komplexe diagnostische Fragestellungen, spielen wird (147–150).

6 Zusammenfassung

Das primäre Ziel dieser Dissertation war die Evaluation der Kosteneffektivität von 18F-FDG PET/CT und KM-CT bei der Follow-Up-Untersuchung von ablativ behandelten kolorektalen Lebermetastasen, um die Erkennung von Lokalrezidiven sowohl bestmöglich für den Patienten als auch möglichst wirtschaftlich zu gestalten. Hierfür wurde ein Entscheidungshilfemodell basierend auf Markov-Simulationen erstellt und berechnet, welches die Kosten sowie qualitätsadjustierte Lebensjahre berücksichtigt. Anschließend wurden deterministische und probabilistische Sensitivitätsanalysen basierend auf Monte-Carlo-Simulationen mit 30.000 Wiederholungen durchgeführt. Die Zahlungsbereitschaft liegt bei \$100.000. Hierbei resultierte das 18F-FDG PET/CT in Gesamtkosten von \$29.239,97 und einer Effektivität von 0,767 QALYs. Das KM-CT resultierte dagegen in Gesamtkosten von \$28.625,08 und einer Effektivität von 0,766 QALYs. Der hierbei resultierende ICER liegt beim 18F-FDG PET/CT bei \$50.338,96 pro QALY. Im Zuge der Sensitivitätsanalysen stellte sich das 18F-FDG PET/CT deutlich als die kosteneffektive Methodik heraus und war in 71,96 % der Fälle die Bildgebung der Wahl. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass gerade die genauere und frühere Erkennung von Lokalrezidiven einen massiven Einfluss auf die Kosteneffektivität der oben genannten Bildgebungen hat und ist daher der Grund, wieso 18F-FDG PET/CT aus gesundheitsökonomischer Sicht für eine routinemäßige Nachsorgeuntersuchung nach Ablation von kolorektalen Lebermetastasen berücksichtigt werden soll.

Anhang

Wichtige Merkmale und Anforderungen für ihr Entscheidungsmodell – angepasst an “Kosteneffektivität in der onkologischen Bildgebung - Follow-Up-Untersuchung von kolorektalen Lebermetastasen nach Ablation”

CHEERS checklist (127)

Fragestellung	Nr	Beschreibung	Details in ihrer Studie (Falls zutreffend)
Hintergrund und Ziel der Studie	1a	Formulieren Sie die Forschungsfrage und deren Relevanz für gesundheitspolitische oder praktische Entscheidungen.	Die Forschungsfrage ist, welche Bildgebung für die Follow-Up-Untersuchung von ablativ behandelten kolorektalen Lebermetastasen kosteneffektiv ist. Die Relevanz ist das wirtschaftliche Arbeiten in der Medizin.
	1b	Gibt es bereits Entscheidungsmodelle, die Ihre Forschungsfrage beantworten?	Nein.
Zielgruppe	2	Beschreiben Sie die Merkmale der Zielgruppe im Basisszenario.	Die Zielgruppe sind Patienten mit ablativ behandelten kolorektalen Lebermetastasen.
Rahmenbedingungen und Standort	3	Geben Sie an, in welchen Rahmenbedingungen und welche Standorte sich dieses Entscheidungsmodell bezieht.	Die Studie basiert auf dem Gesundheitssystem der USA.
Perspektive der Studie	4	Entscheiden Sie sich für die Perspektive der Studie und setzen Sie dies in Beziehung zu den bewerteten Kosten.	Die Perspektive ist aus Sicht des Gesundheitssystems, ein möglichst gutes Outcome zu erzielen (QALY/Kosten).
Vergleiche	5	Welche Bildgebungen oder Interventionen werden verglichen?	KM-CT und 18F-FDG PET/CT
Modelltyp	6	Welche Art von Entscheidungsmodell benötigen Sie?	Ein Markov Modell.
Aufbau des Modells	7	Welche sind die wichtigsten Gesundheitszustände/Ereignisse/Pfade, die in Ihrem Modell berücksichtigt werden?	Die Gesundheitsstadien sind “Kein Rezidiv“, „Hepatisches Rezidiv“, „Extrahepatisches Rezidiv“ und „Tod“.
Modelldauer	8	Wählen Sie einen Zeithorizont, über den die Kosten und Konsequenzen bewertet werden.	2 Jahre
Diskontsatz	9	Geben Sie die gewählte Diskontierungsrate für Kosten und Ergebnisse an und erläutern Sie den Grund.	Der Diskontsatz ist 3,0 % basierend auf Empfehlungen der Literatur über Kosteneffektivitätsanalysen.
Definition der Gesundheitsergebnisse	10	Bestimmen Sie, welche Gesundheitsergebnisse als Maß für den Nutzen in der Bewertung verwendet werden (z. B. Lebensjahre, QALYs).	Qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALY)
Messung der Effektivität	11	Welche Art von Daten stehen Ihnen zur Verfügung, um die Wirksamkeit zu schätzen (RCT, Expertenmeinung usw.)? Wird eine Evidenzsynthese verwendet?	Daten zur Effektivität stammen aus veröffentlichten Fachartikel sowie Expertenmeinungen.
Messung und Bewertung von präferenzbasierten Ergebnissen	12	Wenn Sie eine Kosten-Nutzen-Analyse durchführen, liegen Ihnen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) vor?	Nicht zutreffend.

Schätzung der Kosten und Ressourcen	13	Beschreiben Sie die Datenquellen, die zur Schätzung der Kosten/Ressourcennutzung im Zusammenhang mit den Modellstadien verwendet wurden	Die Hauptquellen für die Kosten waren Medicare aus den Jahren 2018/2019.
Annahmen	14	Beschreiben Sie Annahmen, die Ihrem Modell zugrunde liegen.	Die Kosten für verzögerte Behandlung wurden angenommen, 1,3-mal höher zu sein. Die Lebensqualität von gesunden und verstorbenen Patienten wurde jeweils als 1 und 0 angenommen.

Literaturverzeichnis

1. Ohne Vorschaltgesetz läuft die Insolvenzwellen weiter, und Tariflohnsteigerungen sind gefährdet [Internet]. 2023 [zitiert 31. Oktober 2023]. Verfügbar unter: <https://www.dkgev.de/dkg/presse/details/ohne-vorschaltgesetz-laeuft-die-insolvenzwellen-weiter-und-tariflohnsteigerungen-sind-gefaehrdet/>
2. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet*. 19. Oktober 2019;394(10207):1467–80.
3. Statistisches Bundesamt [Internet]. [zitiert 31. Oktober 2023]. Die 10 häufigsten Todesfälle durch Krebs. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-krebs-insgesamt.html>
4. Safiri S, Sepanlou SG, Ikuta KS, Bisignano C, Salimzadeh H, Delavari A, u. a. The global, regional, and national burden of colorectal cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 1. Dezember 2019;4(12):913–33.
5. Patel SG, Ahnen DJ. Colorectal Cancer in the Young. *Curr Gastroenterol Rep*. 28. März 2018;20(4):15.
6. The Lancet Oncology null. Colorectal cancer: a disease of the young? *Lancet Oncol*. April 2017;18(4):413.
7. Nfonsam V, Wusterbarth E, Gong A, Vij P. Early-Onset Colorectal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. April 2022;31(2):143–55.
8. Patel SG, Karlitz JJ, Yen T, Lieu CH, Boland CR. The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. März 2022;7(3):262–74.
9. Sinicrope FA. Increasing Incidence of Early-Onset Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 21. April 2022;386(16):1547–58.
10. Strum WB, Boland CR. Clinical and Genetic Characteristics of Colorectal Cancer in Persons under 50 Years of Age: A Review. *Dig Dis Sci*. November 2019;64(11):3059–65.
11. Baidoun F, Elshiwiy K, Elkeraie Y, Merjaneh Z, Khoudari G, Sarmini MT, u. a. Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes. *Curr Drug Targets*. 2021;22(9):998–1009.
12. Aran V, Victorino AP, Thuler LC, Ferreira CG. Colorectal Cancer: Epidemiology, Disease Mechanisms and Interventions to Reduce Onset and Mortality. *Clin Colorectal Cancer*. September 2016;15(3):195–203.
13. Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Dezember 2019;16(12):713–32.

14. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol*. September 2012;3(3):153–73.
15. Utsumi T, Yamada Y, Diaz-Meco MT, Moscat J, Nakanishi Y. Sessile serrated lesions with dysplasia: is it possible to nip them in the bud? *J Gastroenterol*. August 2023;58(8):705–17.
16. Ma MX, Bourke MJ. Sessile Serrated Adenomas: How to Detect, Characterize and Resect. *Gut Liver*. 15. November 2017;11(6):747–60.
17. Bretthauer M, Løberg M, Wieszczy P, Kalager M, Emilsson L, Garborg K, u. a. Effect of Colonoscopy Screening on Risks of Colorectal Cancer and Related Death. *N Engl J Med*. 27. Oktober 2022;387(17):1547–56.
18. Betesh AL, Schnoll-Sussman FH. Colorectal Cancer Screening in the Elderly. *Clin Geriatr Med*. Februar 2021;37(1):173–83.
19. Darmkrebsfrüherkennung [Internet]. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); 2023 [zitiert 31. Oktober 2023]. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/html/praevention_darmkrebsfrueherkennung.php
20. Mang T, Lampichler K, Scharitzer M. CT-Kolonographie. *Radiologie*. 1. Juni 2023;63(6):418–28.
21. Grosu S, Wesp P, Graser A, Maurus S, Schulz C, Knösel T, u. a. Machine Learning-based Differentiation of Benign and Premalignant Colorectal Polyps Detected with CT Colonography in an Asymptomatic Screening Population: A Proof-of-Concept Study. *Radiology*. Mai 2021;299(2):326–35.
22. Obaro AE, Burling DN, Plumb AA. Colon cancer screening with CT colonography: logistics, cost-effectiveness, efficiency and progress. *Br J Radiol*. Oktober 2018;91(1090):20180307.
23. Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. Dezember 2002;31(4):925–43.
24. Platz EA, Willett WC, Colditz GA, Rimm EB, Spiegelman D, Giovannucci E. Proportion of colon cancer risk that might be preventable in a cohort of middle-aged US men. *Cancer Causes Control*. August 2000;11(7):579–88.
25. Roncucci L, Mariani F. Prevention of colorectal cancer: How many tools do we have in our basket? *Eur J Intern Med*. Dezember 2015;26(10):752–6.
26. Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer*. 15 2018;18(1):78.
27. Pretzsch E, Bösch F, Neumann J, Ganschow P, Bazhin A, Guba M, u. a. Mechanisms of Metastasis in Colorectal Cancer and Metastatic Organotropism: Hematogenous versus Peritoneal Spread. *J Oncol*. 2019;2019:7407190.
28. Scatliff JH, Morris PJ. From Roentgen to magnetic resonance imaging: the history of medical imaging. *N C Med J*. 2014;75(2):111–3.
29. Rubin GD. Computed tomography: revolutionizing the practice of medicine for 40 years.

- Radiology. November 2014;273(2 Suppl):S45-74.
30. Bautz W, Kalender W. [Godfrey N. Hounsfield and his influence on radiology]. *Radiologe*. April 2005;45(4):350–5.
 31. Goldman LW. Principles of CT and CT technology. *J Nucl Med Technol*. September 2007;35(3):115–28; quiz 129–30.
 32. Agostini A, Borgheresi A, Granata V, Bruno F, Palumbo P, De Muzio F, u. a. Technological advances in body CT: a primer for beginners. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. November 2022;26(21):7918–37.
 33. Wang G, Yu H, De Man B. An outlook on x-ray CT research and development. *Med Phys*. März 2008;35(3):1051–64.
 34. Rogalla P, Kloeters C, Hein PA. CT technology overview: 64-slice and beyond. *Radiol Clin North Am*. Januar 2009;47(1):1–11.
 35. Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system. *Br J Radiol*. Dezember 1973;46(552):1016–22.
 36. Vaughan CL, Mayosi BM. Origins of computed tomography. *Lancet*. 7. April 2007;369(9568):1168.
 37. Finger A, Harris M, Nishimura E, Yoon HC. Inadequate Clinical Indications in Computed Tomography Chest and Abdomen/Pelvis Scans. *Perm J*. 2018;22:18–017.
 38. Padley S, Gleeson F, Flower CD. Review article: current indications for high resolution computed tomography scanning of the lungs. *Br J Radiol*. Februar 1995;68(806):105–9.
 39. Treskes K, Saltzherr TP, Luitse JSK, Beenen LFM, Goslings JC. Indications for total-body computed tomography in blunt trauma patients: a systematic review. *Eur J Trauma Emerg Surg*. Februar 2017;43(1):35–42.
 40. Kordolaimi SD, Efstathopoulos EP. Computed tomography radiation dosimetry: from the indicators to the indications. *J Comput Assist Tomogr*. 2014;38(6):807–14.
 41. Romano S, Romano L. Utilization patterns of multidetector computed tomography in elective and emergency conditions: indications, exposure risk, and diagnostic gain. *Semin Ultrasound CT MR*. Februar 2010;31(1):53–6.
 42. Boussein ML, Boyd SK, Christiansen BA, Guldborg RE, Jepsen KJ, Müller R. Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography. *J Bone Miner Res*. Juli 2010;25(7):1468–86.
 43. Fred H. Drawbacks and limitations of computed tomography: views from a medical educator. *Tex Heart Inst J*. 2004;31(4):345-8. PMID: 15745283; PMCID: PMC548232.
 44. National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering [Internet]. [zitiert 22. November 2023]. Computed Tomography (CT). Verfügbar unter: <https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/computed-tomography-ct>

45. Berrington de González A, Mahesh M, Kim KP, Bhargavan M, Lewis R, Mettler F, u. a. Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007. *Arch Intern Med.* 14. Dezember 2009;169(22):2071–7.
46. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, u. a. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016;27(8):1386–422.
47. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, u. a. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology.* 1. Januar 2023;34(1):10–32.
48. Kaps M, Seidel G, Bokor D, Modrau B, Algermissen C. Safety and ultrasound-enhancing potentials of a new sulfur hexafluoride-containing agent in the cerebral circulation. *J Neuroimaging.* Juli 1999;9(3):150–4.
49. National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering [Internet]. [zitiert 22. November 2023]. Ultrasound. Verfügbar unter: <https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/ultrasound>
50. Calliada F, Campani R, Bottinelli O, Bozzini A, Sommaruga MG. Ultrasound contrast agents: basic principles. *Eur J Radiol.* Mai 1998;27 Suppl 2:S157-160.
51. Schutt EG, Klein DH, Mattrey RM, Riess JG. Injectable microbubbles as contrast agents for diagnostic ultrasound imaging: the key role of perfluorochemicals. *Angew Chem Int Ed Engl.* 21. Juli 2003;42(28):3218–35.
52. Kloth C, Kratzer W, Schmidberger J, Beer M, Clevert DA, Graeter T. Ultrasound 2020 - Diagnostics & Therapy: On the Way to Multimodal Ultrasound: Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS), Microvascular Doppler Techniques, Fusion Imaging, Sonoelastography, Interventional Sonography. *Rofo.* Januar 2021;193(1):23–32.
53. Beckmann S, Simanowski JH. Update in Contrast-Enhanced Ultrasound. *Visc Med.* Dezember 2020;36(6):476–86.
54. Erlichman DB, Weiss A, Koenigsberg M, Stein MW. Contrast enhanced ultrasound: A review of radiology applications. *Clin Imaging.* April 2020;60(2):209–15.
55. Carovac A, Smajlovic F, Junuzovic D. Application of Ultrasound in Medicine. *Acta Inform Med.* September 2011;19(3):168–71.
56. Golemati S, Cokkinos DD. Recent advances in vascular ultrasound imaging technology and their clinical implications. *Ultrasonics.* Februar 2022;119:106599.
57. Schmitz G, Dencks S. Ultrasound Imaging. *Recent Results Cancer Res.* 2020;216:135–54.
58. Seitz K, Bernatik T, Strobel D, Blank W, Friedrich-Rust M, Strunk H, u. a. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions in clinical practice (DEGUM Multicenter Trial): CEUS vs. MRI--a prospective comparison in 269 patients. *Ultraschall Med.*

- Oktober 2010;31(5):492–9.
59. Westwood M, Joore M, Grutters J, Redekop K, Armstrong N, Lee K, u. a. Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue® (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.* April 2013;17(16):1–243.
 60. Bundesamt für Strahlenschutz [Internet]. BfS; [zitiert 22. November 2023]. Magnet-Resonanz-Tomographie. Verfügbar unter: <https://www.bfs.de/DE/themen/ion/anwendung-medizin/diagnostik/alternativ/mrt.html>
 61. Geva T. Magnetic resonance imaging: historical perspective. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2006;8(4):573–80.
 62. Cantisani V, Grazhdani H, Fioravanti C, Rosignuolo M, Calliada F, Messineo D, u. a. Liver metastases: Contrast-enhanced ultrasound compared with computed tomography and magnetic resonance. *World J Gastroenterol.* 7. August 2014;20(29):9998–10007.
 63. Grover VPB, Tognarelli JM, Crossey MME, Cox IJ, Taylor-Robinson SD, McPhail MJW. Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques: Lessons for Clinicians. *J Clin Exp Hepatol.* September 2015;5(3):246–55.
 64. Lauterbur PC. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature.* März 1973;242(5394):190–1.
 65. Minhas AS, Oliver R. Magnetic Resonance Imaging Basics. *Adv Exp Med Biol.* 2022;1380:47–82.
 66. Serai SD, Ho ML, Artunduaga M, Chan SS, Chavhan GB. Components of a magnetic resonance imaging system and their relationship to safety and image quality. *Pediatr Radiol.* Mai 2021;51(5):716–23.
 67. van Geuns RJ, Wielopolski PA, de Bruin HG, Rensing BJ, van Ooijen PM, Hulshoff M, u. a. Basic principles of magnetic resonance imaging. *Prog Cardiovasc Dis.* 1999;42(2):149–56.
 68. National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering [Internet]. [zitiert 22. November 2023]. Magnetic Resonance Imaging (MRI). Verfügbar unter: <https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/magnetic-resonance-imaging-mri>
 69. Ghadimi M, Sapra A. Magnetic Resonance Imaging Contraindications. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 31869133. In.
 70. Gatta G, Di Grezia G, Cuccurullo V, Sardu C, Iovino F, Comune R, u. a. MRI in Pregnancy and Precision Medicine: A Review from Literature. *J Pers Med.* 23. Dezember 2021;12(1):9.
 71. Ladd ME, Bachert P, Meyerspeer M, Moser E, Nagel AM, Norris DG, u. a. Pros and cons of ultra-high-field MRI/MRS for human application. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc.* Dezember 2018;109:1–50.

72. Lum M, Tsiouris AJ. MRI safety considerations during pregnancy. *Clin Imaging*. Juni 2020;62:69–75.
73. Mervak BM, Altun E, McGinty KA, Hyslop WB, Semelka RC, Burke LM. MRI in pregnancy: Indications and practical considerations. *J Magn Reson Imaging*. März 2019;49(3):621–31.
74. Stark DD. Clinical indications for MRI. *Ann N Y Acad Sci*. 31. März 1992;649:332–4.
75. Baghdadi A, Mirpour S, Ghadimi M, Motaghi M, Hazhirkarzar B, Pawlik TM, u. a. Imaging of Colorectal Liver Metastasis. *J Gastrointest Surg*. Januar 2022;26(1):245–57.
76. Elfrink AKE, Pool M, van der Werf LR, Marra E, Burgmans MC, Meijerink MR, u. a. Preoperative imaging for colorectal liver metastases: a nationwide population-based study. *BJS Open*. August 2020;4(4):605–21.
77. Lameka K, Farwell MD, Ichise M. Positron Emission Tomography. *Handb Clin Neurol*. 2016;135:209–27.
78. Vallabhajosula S. (18)F-labeled positron emission tomographic radiopharmaceuticals in oncology: an overview of radiochemistry and mechanisms of tumor localization. *Semin Nucl Med*. November 2007;37(6):400–19.
79. Vallabhajosula S, Solnes L, Vallabhajosula B. A broad overview of positron emission tomography radiopharmaceuticals and clinical applications: what is new? *Semin Nucl Med*. Juli 2011;41(4):246–64.
80. Hellwig D. Hope for new developments in the reimbursement of oncological PET/CT in Germany. *Nuklearmedizin*. Juni 2021;60(3):205–8.
81. Nuclear Medicine [Internet]. [zitiert 10. Februar 2021]. Verfügbar unter: <https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/nuclear-medicine>
82. National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering [Internet]. [zitiert 22. November 2023]. Nuclear Medicine. Verfügbar unter: <https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/nuclear-medicine>
83. Deppen SA, Liu E, Blume JD, Clanton J, Shi C, Jones-Jackson LB, u. a. Safety and Efficacy of 68Ga-DOTATATE PET/CT for Diagnosis, Staging, and Treatment Management of Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med*. Mai 2016;57(5):708–14.
84. Maurer T, Eiber M, Schwaiger M, Gschwend JE. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nat Rev Urol*. April 2016;13(4):226–35.
85. Wang R, Shen G, Yang R, Ma X, Tian R. 68Ga-PSMA PET/MRI for the diagnosis of primary and biochemically recurrent prostate cancer: A meta-analysis. *Eur J Radiol*. September 2020;130:109131.
86. Froelich MF, Schnitzer ML, Holzgreve A, Gassert FG, Gresser E, Overhoff D, u. a. Cost-Effectiveness Analysis of 68Ga DOTA-TATE PET/CT, 111In-Pentetreotide SPECT/CT and CT for Diagnostic Workup of Neuroendocrine Tumors. *Diagnostics (Basel)*. 18. Februar 2021;11(2).

87. Sanli Y, Garg I, Kandathil A, Kendi T, Zanetti MJB, Kuyumcu S, u. a. Neuroendocrine Tumor Diagnosis and Management: 68Ga-DOTATATE PET/CT. *AJR Am J Roentgenol.* August 2018;211(2):267–77.
88. Schnitzer ML, Kremer C, Hertel A, Haselmann V, von Münchhausen N, Schoenberg SO, u. a. Economic assessment of molecular imaging in the oncology treatment process. *Eur J Radiol.* Januar 2022;146:110105.
89. Li Y, Jiang L, Wang H, Cai H, Xiang Y, Li L. EFFECTIVE RADIATION DOSE OF 18F-FDG PET/CT: HOW MUCH DOES DIAGNOSTIC CT CONTRIBUTE? *Radiat Prot Dosimetry.* 31. Dezember 2019;187(2):183–90.
90. Samim M, Molenaar IQ, Seesing MFJ, van Rossum PSN, van den Bosch MAAJ, Ruers TJM, u. a. The diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT, CT and MRI in the treatment evaluation of ablation therapy for colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *Surgical Oncology.* 1. März 2017;26(1):37–45.
91. Kron P, Linecker M, Jones RP, Toogood GJ, Clavien PA, Lodge JPA. Ablation or Resection for Colorectal Liver Metastases? A Systematic Review of the Literature. *Front Oncol.* 2019;9:1052.
92. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsri R, Schulick RD, u. a. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg.* Juni 2002;235(6):759–66.
93. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, u. a. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol.* 2012;4:283–301.
94. Calderon Novoa F, Ardiles V, de Santibañes E, Pekolj J, Goransky J, Mazza O, u. a. Pushing the Limits of Surgical Resection in Colorectal Liver Metastasis: How Far Can We Go? *Cancers (Basel).* 1. April 2023;15(7):2113.
95. Elias D, De Baere T, Roche A, Mducreux null, Leclere J, Lasser P. During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than that of the liver parenchyma. *Br J Surg.* Juni 1999;86(6):784–8.
96. van Lienden KP, van den Esschert JW, de Graaf W, Bipat S, Lameris JS, van Gulik TM, u. a. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol.* Februar 2013;36(1):25–34.
97. Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M, u. a. Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization. *Hepatology.* August 2001;34(2):267–72.
98. Bonney GK, Chew CA, Lodge P, Hubbard J, Halazun KJ, Trunecka P, u. a. Liver transplantation for non-resectable colorectal liver metastases: the International Hepato-Pancreato-Biliary Association consensus guidelines. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* November 2021;6(11):933–46.

99. Kuhlmann K, van Hilst J, Fisher S, Poston G. Management of disappearing colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. Dezember 2016;42(12):1798–805.
100. Tani K, Shindoh J, Akamatsu N, Arita J, Kaneko J, Sakamoto Y, u. a. Management of disappearing lesions after chemotherapy for colorectal liver metastases: Relation between detectability and residual tumors. *J Surg Oncol*. Februar 2018;117(2):191–7.
101. Horn SR, Stoltzfus KC, Lehrer EJ, Dawson LA, Tchelebi L, Gusani NJ, u. a. Epidemiology of liver metastases. *Cancer Epidemiol*. August 2020;67:101760.
102. Wrobel P, Ahmed S. Current status of immunotherapy in metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. Januar 2019;34(1):13–25.
103. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figuer A, Wong R, u. a. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 20. April 2008;26(12):2006–12.
104. Moslim MA, Jeyarajah DR. Narrative review of the role of yttrium-90 selective internal radiation therapy in the surgical management of colorectal liver metastases. *J Gastrointest Oncol*. Oktober 2021;12(5):2438–46.
105. Vogl TJ, Lahrso M. The Role of Conventional TACE (cTACE) and DEBIRI-TACE in Colorectal Cancer Liver Metastases. *Cancers (Basel)*. 15. März 2022;14(6):1503.
106. Raphael MJ, Karanicolas PJ. Regional Therapy for Colorectal Cancer Liver Metastases: Which Modality and When? *J Clin Oncol*. 20. August 2022;40(24):2806–17.
107. Liu J, Zhang J, Wang Y, Shu G, Lou C, Du Z. HAIC versus TACE for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 23. Dezember 2022;101(51):e32390.
108. Shady W, Petre EN, Do KG, Gonen M, Yarmohammadi H, Brown KT, u. a. Percutaneous Microwave versus Radiofrequency Ablation of Colorectal Liver Metastases: Ablation with Clear Margins (A0) Provides the Best Local Tumor Control. *J Vasc Interv Radiol*. 2018;29(2):268-275.e1.
109. Krul MF, Gerritsen SL, Vissers FL, Klompenhouwer EG, Ruers TJ, Kuhlmann KF, u. a. Radiofrequency versus microwave ablation for intraoperative treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. April 2022;48(4):834–40.
110. Vogl TJ, Farshid P, Naguib NNN, Darvishi A, Bazrafshan B, Mbalisike E, u. a. Thermal ablation of liver metastases from colorectal cancer: radiofrequency, microwave and laser ablation therapies. *Radiol Med*. Juli 2014;119(7):451–61.
111. Froelich MF, Schnitzer ML, Rathmann N, Tollens F, Unterrainer M, Rennebaum S, u. a. Cost-Effectiveness Analysis of Local Ablation and Surgery for Liver Metastases of Oligometastatic Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 25. März 2021;13(7):1507.
112. Minami Y, Kudo M. Radiofrequency Ablation of Liver Metastases from Colorectal Cancer: A

- Literature Review. *Gut Liver*. Januar 2013;7(1):1–6.
113. Snoeren N, Huiskens J, Rijken AM, van Hillegersberg R, van Erkel AR, Slooter GD, u. a. Viable tumor tissue adherent to needle applicators after local ablation: a risk factor for local tumor progression. *Ann Surg Oncol*. Dezember 2011;18(13):3702–10.
114. Zilberberg MD, Shorr AF. Understanding cost-effectiveness. *Clin Microbiol Infect*. Dezember 2010;16(12):1707–12.
115. Statistisches Bundesamt [Internet]. [zitiert 14. November 2023]. Gesundheitsausgaben im Jahr 2021 auf über 474 Milliarden Euro gestiegen. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2023/04/PD23_136_236.html
116. Zeddies G. Entwicklung der öffentlichen Gesundheitsausgaben. *Wirtschaftsdienst*. 2023;2023(6):424–6.
117. Neumann P, Neumann PJ. Why don't Americans use cost-effectiveness analysis? *Am J Manag Care*. 2004 May;10(5):308–12. PMID: 15152700.
118. Campillo-Artero C, Ortún V. Cost-effectiveness Analysis: Why and How. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. April 2016;69(4):370–3.
119. Bartha E. Why Cost-Effectiveness? *Anesth Analg*. November 2018;127(5):1107–8.
120. Evans DB. What is cost-effectiveness analysis? *Med J Aust*. 6. August 1990;153(S1):S7–9.
121. Yagudina RI, Kulikov AU, Serpik VG, Ugrehelidze DT. Concept of Combining Cost-Effectiveness Analysis and Budget Impact Analysis in Health Care Decision-Making. *Value Health Reg Issues*. September 2017;13:61–6.
122. Froelich MF, Kunz WG, Tollens F, Schnitzer ML, Schönberg SO, Kaiser CG, u. a. Cost-effectiveness analysis in radiology: methods, results and implications. *Rofo*. Januar 2022;194(1):29–38.
123. Gyrd-Hansen D. Willingness to pay for a QALY: theoretical and methodological issues. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(5):423–32.
124. Prieto L, Sacristán JA. Problems and solutions in calculating quality-adjusted life years (QALYs). *Health Qual Life Outcomes*. 19. Dezember 2003;1:80.
125. Touré M, Kouakou CRC, Poder TG. Dimensions Used in Instruments for QALY Calculation: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 21. April 2021;18(9):4428.
126. Willingness to pay for new medicines: a step towards narrowing the gap between NICE and IQWiG - PubMed [Internet]. [zitiert 13. November 2023]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32321496/>
127. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, u. a. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *BMC Medicine*. 12. Januar 2022;20(1):23.

128. Sanders GD, Neumann PJ, Basu A, Brock DW, Feeny D, Krahn M, u. a. Recommendations for Conduct, Methodological Practices, and Reporting of Cost-effectiveness Analyses: Second Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA*. 13. September 2016;316(10):1093–103.
129. Schnitzer ML, Froelich MF, Gassert FG, Huber T, Gresser E, Schwarze V, u. a. Follow-Up 18F-FDG PET/CT versus Contrast-Enhanced CT after Ablation of Liver Metastases of Colorectal Carcinoma-A Cost-Effectiveness Analysis. *Cancers (Basel)*. 27. August 2020;12(9).
130. Kubota K, Watanabe H, Murata Y, Yukihiro M, Ito K, Morooka M, u. a. Effects of blood glucose level on FDG uptake by liver: a FDG-PET/CT study. *Nucl Med Biol*. April 2011;38(3):347–51.
131. Ng KKC, Chok KSH, Chan ACY, Cheung TT, Wong TCL, Fung JYY, u. a. Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. Dezember 2017;104(13):1775–84.
132. Haug U, Engel S, Verheyen F, Linder R. Estimating colorectal cancer treatment costs: a pragmatic approach exemplified by health insurance data from Germany. *PLoS One*. 2014;9(2):e88407.
133. Gazelle GS, McMahon PM, Beinfeld MT, Halpern EF, Weinstein MC. Metastatic colorectal carcinoma: cost-effectiveness of percutaneous radiofrequency ablation versus that of hepatic resection. *Radiology*. Dezember 2004;233(3):729–39.
134. Fryback DG, Dasbach EJ, Klein R, Klein BE, Dorn N, Peterson K, u. a. The Beaver Dam Health Outcomes Study: initial catalog of health-state quality factors. *Med Decis Making*. Juni 1993;13(2):89–102.
135. Kim H, Gill B, Beriwal S, Huq MS, Roberts MS, Smith KJ. Cost-Effectiveness Analysis of Stereotactic Body Radiation Therapy Compared With Radiofrequency Ablation for Inoperable Colorectal Liver Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15. Juli 2016;95(4):1175–83.
136. Oldenburg J, Alfsen GC, Waehre H, Fosså SD. Late recurrences of germ cell malignancies: a population-based experience over three decades. *Br J Cancer*. 27. März 2006;94(6):820–7.
137. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol*. Februar 1997;15(2):594–603.
138. United States Life Tables, 2015 - PubMed [Internet]. [zitiert 9. Februar 2023]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30707669/>
139. Racine D, Mergen V, Viry A, Eberhard M, Becce F, Rotzinger DC, u. a. Photon-Counting Detector CT With Quantum Iterative Reconstruction: Impact on Liver Lesion Detection and Radiation Dose Reduction. *Invest Radiol*. 1. April 2023;58(4):245–52.
140. Dromain C, de Baere T, Elias D, Kuoch V, Ducreux M, Boige V, u. a. Hepatic Tumors Treated with Percutaneous Radio-frequency Ablation: CT and MR Imaging Follow-up. *Radiology*. April

2002;223(1):255–62.

141. Mahnken AH, Bruners P, Tacke JA, Günther RW. [CT-guided radiofrequency ablation of liver metastases from colorectal cancer]. *Dtsch Med Wochenschr.* Mai 2009;134(19):976–80.
142. Zheng JH, Chang ZH, Han CB, Ma JT, Liu ZY, Lu ZM, u. a. Detection of residual tumor following radiofrequency ablation of liver metastases using 18F-FDG PET/PET-CT: a systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun.* April 2014;35(4):339–46.
143. Cornelis F, Sotirchos V, Violari E, Sofocleous CT, Schoder H, Durack JC, u. a. 18F-FDG PET/CT Is an Immediate Imaging Biomarker of Treatment Success After Liver Metastasis Ablation. *J Nucl Med.* Juli 2016;57(7):1052–7.
144. Ryan ER, Sofocleous CT, Schöder H, Carrasquillo JA, Nehmeh S, Larson SM, u. a. Split-dose technique for FDG PET/CT-guided percutaneous ablation: a method to facilitate lesion targeting and to provide immediate assessment of treatment effectiveness. *Radiology.* Juli 2013;268(1):288–95.
145. Zhao JM, Gusman M, Peacock JG, Wickley AB, Banks KP. Split-Dose 18F-FDG PET/CT-Guided Microwave Ablation for Liver Metastasis Recurrence with Immediate Treatment Assessment. *J Nucl Med Technol.* März 2019;47(1):88–9.
146. Vandenbroucke F, Vandemeulebroucke J, Ilsen B, Verdries D, Belsack D, Everaert H, u. a. Predictive value of pattern classification 24 hours after radiofrequency ablation of liver metastases on CT and positron emission tomography/CT. *J Vasc Interv Radiol.* August 2014;25(8):1240–9.
147. Akkus Gunduz P, Ozkan E, Kuru Oz D, Soydal C, Araz M, Erden GA, u. a. Clinical value of fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET/MRI for liver metastasis in colorectal cancer: a prospective study. *Nucl Med Commun.* 1. Februar 2023;44(2):150–60.
148. Beiderwellen K, Geraldo L, Ruhlmann V, Heusch P, Gomez B, Nensa F, u. a. Accuracy of [18F]FDG PET/MRI for the Detection of Liver Metastases. *PLoS One.* 2015;10(9):e0137285.
149. Ehman EC, Johnson GB, Villanueva-Meyer JE, Cha S, Leynes AP, Larson PEZ, u. a. PET/MRI: Where might it replace PET/CT? *J Magn Reson Imaging.* November 2017;46(5):1247–62.
150. Miao Z, Zhao X, Li X. [18F]FDG PET/CT versus [18F]FDG PET/MRI for the diagnosis of colorectal liver metastasis: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2023;13:1114059.

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Kosteneffektivitätsgraph.....	22
Abbildung 2: Entscheidungsbaum mit den beiden untersuchten Modalitäten.....	24
Abbildung 3: Markov Modell mit den möglichen Stadien innerhalb eines Zyklus und deren assoziierter Lebensqualität.....	25
Abbildung 4: Markov Simulation über 24 Monate.....	32
Abbildung 4a: Ergebnisse für Patienten mit zeitgerechter Ablation (Richtig Positiv).....	32
Abbildung 4b: Ergebnisse für Patienten ohne notwendige Ablation (Richtig Negativ und Falsch Positiv).....	32
Abbildung 4c: Ergebnisse für Patienten mit verzögerter Ablation (Falsch Negativ).....	33
Abbildung 5: Kosteneffektivitätsanalyse.....	34
Abbildung 6: Deterministische Sensitivitätsanalyse - Tornado Diagramm zur Darstellung der Auswirkungen verschiedener Parameter auf den ICER.....	35
Abbildung 7: Probabilistische Sensitivitätsanalyse mittels einer Monte-Carlo-Simulation mit 30.000 Wiederholungen.....	36
Abbildung 7a: Kosteneffektivitätsakzeptanzkurve.....	36
Abbildung 7b: Streudiagramm zum Verteilungsmuster der Monte-Carlo-Simulation von KM-CT und PET/CT hinsichtlich Kosten und Effektivität.....	37
Abbildung 8: Fall aus der Klinik nach Mikrowellenablation einer kolorektalen Lebermetastase.....	41
Abbildung 8a: Planungs-CT in portalvenöser Phase mit Kontrastmittel-aufnehmender Metastase im Segment 8.....	41
Abbildung 8b: Planungs-MRT in der Hepatozyten-spezifischen Phase.....	41
Abbildung 8c: CT-gesteuerte MWA der Metastase.....	41
Abbildung 8d: Kontroll-CT direkt nach Ablation in portalvenöser Phase.....	41
Abbildung 8e: CT-Komponente eines 18F-FDG PET/CTs 4 Monate nach der Intervention.....	41
Abbildung 8f: PET-Komponente des 18F-FDG PET/CTs 4 Monate nach der Intervention.....	41
Abbildung 9: Sensitivitätsanalyse der Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Ablation.....	44

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Übersicht über verschiedene Studientypen der Gesundheitsökonomie.....	17
Tabelle 2: Input Parameter.....	29

Danksagung:

Diese Zeilen möchte ich jenen besonderen Menschen widmen, die mich bei meinem Studium und insbesondere beim Verfassen dieser Dissertation begleitet und mir den Weg geebnet haben.

Allen voran gilt mein Dank meinem Doktorvater, dem Herrn Prof. Dr. Johannes Rübenthaler, sowie meinem Betreuer, Herrn Prof. Dr. Matthias Frölich für ihr Engagement und die exzellente Betreuung in und abseits der Klinik. Ihre Wacht über meinen Werdegang gab mir die Kraft, meine wissenschaftlichen Arbeiten und insbesondere diese Dissertation durchzuführen. Ihre Lehren und Ratschläge waren für mich eine Quelle der Kraft und Inspiration stärker als der Rhein und legten den Grundstein für meine Laufbahn in der Radiologie. Hierfür bin ich euch zu ewigem Dank verpflichtet.

Mein tiefer Dank gilt meiner Familie, allen voran meinen Eltern, die mich meinen gesamten Lebensweg uneingeschränkt unterstützt haben und ohne die mein Studium der Medizin nicht möglich gewesen wäre, sowie meinen Brüdern, die in mir allseits den Ehrgeiz geweckt haben, der Beste zu sein. Hierfür gebührt euch meine tiefe Dankbarkeit.

Zu guter letzt möchte ich dem Direktor der Klinik und Poliklinik für Radiologie, Herrn Prof. Dr. Jens Ricke, meinen Dank für die Möglichkeit, meine Dissertation an seiner Klinik durchführen zu dürfen, aussprechen.

Omnia possum in eo qui me confortat.

Affidavit:

Eidesstattliche Versicherung

Schnitzer, Moritz Ludwig

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**Kosteneffektivität in der onkologischen Bildgebung -
Follow-Up-Untersuchung von kolorektalen Lebermetastasen nach Ablation**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solch kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form an einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Straubing, 20.03.2025

Ort, Datum

Moritz Ludwig Schnitzer

Unterschrift

Publikationen:

Auf Grundlage dieser Dissertation wurde folgender Fachartikel als Erstautor publiziert:

Schnitzer ML., Froelich MF. et al.: Follow-Up 18F-FDG PET/CT versus Contrast-Enhanced CT after Ablation of Liver Metastases of Colorectal Carcinoma - A Cost-Effectiveness Analysis; Cancers (IF: 6.575)

Zudem wurden im Rahmen der Tätigkeit als Doktorand an der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München folgende Fachartikel als Erst- oder Co-Autor veröffentlicht:

Gassert F., Schnitzer M. et al.: Comparison of Magnetic Resonance Imaging and Contrast-Enhanced Ultrasound as Diagnostic Options for Unclear Cystic Renal Lesions: A Cost-Effectiveness Analysis; European Journal of Ultrasound (IF: 5.445)

Rübenthaler J., Čečátka S., Schnitzer ML. et al.: Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for Follow-Up of Bosniak 2F Complex Renal Cystic Lesions: A 12-Year Retrospective Study in a Specialized European Center; Cancers (IF: 6.575)

Schwarze V., Rübenthaler J., Schnitzer ML. et al.: Advanced Fusion Imaging and Contrast-Enhanced Imaging (CT/MRICEUS) in Oncology; Cancers (IF: 6.575)

Marschner C., Zhang L., Schnitzer ML., et al.: The diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for assessing hepatocellular carcinoma compared to histopathology; a retrospective single-center analysis of 119 patients; Clinical Hemorheology and Microcirculation (IF: 2.411)

Geyer T., Schwarze V., Schnitzer ML. et al.: Diagnostic Performance of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Evaluation of Solid Renal Masses; Medicina (IF: 2.948)

Schnitzer ML., Sabel L. et al.: Structured Reporting in the Characterization of Renal Cysts by Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) Using the Bosniak

Classification System - Improvement of Report Quality and Interdisciplinary Communication; Diagnostics (IF: 3.992)

Froelich MF., Schnitzer ML. et al.: **Cost-Effectiveness Analysis of 68Ga DOTA-TATE PET/CT, 111In-Pentetreotide SPECT/CT and CT for Diagnostic Workup of Neuroendocrine Tumors;** Diagnostics (IF: 3.992)

Froelich MF., Schnitzer ML. et al.: **Cost-Effectiveness Analysis of Local Ablation and Surgery for Liver Metastases of Oligometastatic Colorectal Cancer;** Cancers (IF: 6.575)

Froelich MF., Kunz WG., Schnitzer ML. Et al.: **Cost-effectiveness analysis in radiology: methods, results and implications;** RöFo (IF: 2.295)

Tollens F., Baltzer PAT., Schnitzer ML. et al.: **Cost-effectiveness of MR-Mammography in Breast Cancer Screening of Women With Extremely Dense Breasts After Two Rounds of Screening;** Frontiers in Oncology (IF: 6.244)

Ilhan H., Schnitzer ML., Rübenthaler J.: **Neuroendokrine Tumoren – von der morphologischen zur funktionellen Bildgebung;** Der Nuklearmediziner

Schnitzer ML., Kremer C. et al.: **Economic Assessment of Molecular Imaging in the Oncology Treatment Process;** European Journal of Radiology (IF: 4.531)

Tollens F., Schnitzer ML., Kaiser CG., et al.: **Economic potential of abbreviated breast MRI for screening women with dense breast tissue for breast cancer;** European Radiology (IF: 7.034)

Runtemund J., Rübenthaler J., Schnitzer ML.: **Diagnostic Workup for Patients with Solid Renal Masses: A Cost- Effectiveness Analysis;** Cancers (IF: 6.575)

Schnitzer ML., Buchner J., Rübenthaler J.: **Economic evaluation of 18F-FDG PET/CT, MRI and CE-CT in selection of colorectal liver metastases eligible for ablation - A cost-effectiveness analysis;** European Journal of Radiology (IF: 4.531)

Schnitzer ML., von Münchhausen N. Frölich MF.: Cost-effectiveness analysis of MRI, CE-CT and 18F-FDG PET/CT for detecting colorectal liver metastases eligible for hepatic resection; Frontiers in Oncology (IF: 6.244)

Fabritius MP., Cyran CC., Schnitzer ML.: Diagnostic accuracy of SSR-PET/CT compared to histopathology in the identification of liver metastases from well-differentiated neuroendocrine tumors; Cancer Imaging (IF: 4.9)