Effektivität und Effizienz der CT-Koloskopie im Vergleich zur konventionellen Koloskopie in der Dickdarmkrebsdiagnose und -früherkennung

Effectiveness and efficiency of CT-colonography compared to conventional colonoscopy for the early detection and diagnosis of colorectal cancer

Abstract

Health political background

Colorectal cancer (CC) is the second most common cancer and cause of cancer death for both men and women in Germany. Various methods for early detection of CC exist, including conventional colonoscopy which is reimbursed within the scope of cancer screening, as well as computer-tomography-coloscopy (CTC) which is currently not reimbursed.

Scientific background

CTC is a mere diagnostic procedure which has a lower risk of perforation than conventional colonoscopy. However, as it is an x-ray procedure, it exposes the patient to radiation. Conventional colonoscopy is considered the gold standard due to its high sensitivity and specificity for locating adenomas. Furthermore, it offers the advantage that in addition to extended diagnostic measures therapeutic measures can be undertaken during the procedure.

Research questions

This HTA-report aims to evaluate the effectiveness and efficiency of CTC in comparison to conventional colonoscopy in the early detection and diagnosis of colorectal cancer and/or its precursors and which ethical and legal aspects have to be considered.

Methods

The systematic literature search (27 international literature data bases) yielded a total of 1,713 abstracts. After a two-step selection process 36 publications remained to be assessed.

Results

The results regarding the effectivity of CTC in diagnosis and screening for colorectal cancer and/or its precursors are partly promising, however, they are very heterogeneous. Therefore, regarding its sensitivity and specificity, CTC cannot be considered an equivalent alternative to conventional colonoscopy for diagnosis and screening. The heterogeneity of results is due to technical (device type, settings), patient dependent (preparation) and operator dependent (training) factors. No economic results for a comparison of the procedures for diagnosis exist. Regarding the cost-effectiveness of a CTC-screening, international model calculations are available. According to this calculation, the CTC-screening is
cost-effective compared to the option ‘no screening’; however, conventional coloscopy-screening is generally more cost-effective.

Discussion

If modern CTC-devices are used with adequate technical settings, software, appropriate patient preparation and training of the operator, better results regarding sensitivity can be expected. Basically, the fact that no therapeutic measures (polypectomy) can be taken during CTC compared to conventional coloscopy needs to be considered. Unanswered medical questions pertain to the interval of examinations for screening (considering the radiation exposure), the approach to small polyps and the significance of flat and depressed lesions. Regarding its cost-effectiveness, conventional coloscopy-screening results in greater health benefits and lower costs than CTC-screening in most model calculations. These results cannot be applied to Germany directly. An important ethical aspect is the consideration of patient preferences regarding the procedures. Legal aspects concern the stipulation and maintenance of quality standards.

Conclusions

At this time, a clear endorsement of CTC as an alternative procedure for diagnosis and screening to the current gold standard conventional coloscopy cannot be given. On the basis of the available literature this holds true for both the medical as well as the economic assessment. However, despite the numerous studies and analyses on this topic, this assessment is afflicted with uncertainties. Due to the rapid development of CTC, short term revisions of these research questions are needed.

Zusammenfassung

Gesundheitspolitischer Hintergrund

Darmkrebskrankungen/kolorektale Karzinome (KRK) stellen in Deutschland für beide Geschlechter die zweithäufigste Krebserkrankung und Krebstodesursache dar. Verschiedene Verfahren zur Früherkennung von KRK stehen zur Verfügung, darunter die konventionelle Koloskopie, die im Rahmen der Krebsfrüherkennung erstattet wird, sowie die Computertomografie-Koloskopie (CTC), die derzeit nicht erstattet wird.

Wissenschaftlicher Hintergrund

Die CTC ist ein rein diagnostisches Verfahren, das ein geringeres Komplikationsrisiko durch Perforation aufweist als die konventionelle Koloskopie, jedoch als Röntgenverfahren mit einer Strahlenbelastung behaftet ist. Die konventionelle Koloskopie gilt aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität für das Auffinden von Adenomen und KRK als Goldstandard und bietet den Vorteil, neben erweiterten diagnostischen auch therapeutische Maßnahmen zu ermöglichen.

Fragestellung

In diesem HTA-Bericht soll geklärt werden, welche Effektivität und Effizienz die CTC im Vergleich zur konventionellen Koloskopie in der Früherkennung und Diagnose von Dickdarmkrebs und/oder Vorstufen desselben hat und welche ethischen und juristischen Aspekte zu beachten sind.
Methodik

Die systematische Literatursuche (27 internationale Literaturdatenbanken) ergab 1.713 Zusammenfassungen. Nach einem zweiteiligen Selektionsprozess verbleiben 36 bewertete Publikationen.

Ergebnisse

Die Ergebnisse zur Effektivität der CTC in Diagnostik und Screening von Dickdarmkrebs und/oder Vorstufen sind teilweise vielversprechend, aber sehr heterogen. Sowohl in der Diagnostik als auch zum Screening kann die CTC deshalb hinsichtlich ihrer Erkennungsgüte derzeit nicht als gleichwertige Alternative zur konventionellen Koloskopie gesehen werden. Für die Heterogenität der Ergebnisse sind technische (Gerätetyp, Einstellungen), patienten- (Vorbereitung) und befunderbezogene (Ausbildung) Faktoren verantwortlich. Einzelne Indikationen zur Diagnostik des KRK mittels CTC liegen vor. Ökonomische Ergebnisse zum Verfahrensvergleich in der Diagnostik liegen nicht vor. Zur Kosteneffektivität eines CTC-Screenings finden sich ausländische Modellrechnungen, aufgrund derer das CTC-Screening zwar als kosteneffektiv zur Option „kein Screening“ bezeichnet werden kann, das Screening mit konventioneller Koloskopie jedoch generell kosteneffektiver ist.

Diskussion

Bei Verwendung moderner CTC-Geräte mit entsprechender technischer Einstellung, Software, adäquater Patientenvorbereitung und Ausbildung der Befunder sind bessere Ergebnisse hinsichtlich der Sensitivität zu erwarten. Prinzipiell ist bei der CTC die im Vergleich zur Koloskopie fehlende Therapiemöglichkeit (Polypektomie) zu berücksichtigen. Offene medizinische Fragen betreffen das Untersuchungsintervall bei Screeninguntersuchungen (unter Berücksichtigung der Strahlenbelastung), die Vorgangsweise bei kleinen Polypen und die Bedeutung von flachen bzw. eingesunkenen Läsionen. Hinsichtlich der Kosteneffektivität führt das Koloskopiescreening in den meisten modellierten Szenarien zu größeren Gesundheitseffekten bei gleichzeitig geringeren Kosten als das CTC-Screening. Diese Ergebnisse können nicht direkt auf Deutschland übertragen werden. Ein wichtiger (auch ethischer) Aspekt ist die Berücksichtigung der Patientenpräferenzen hinsichtlich der Untersuchungen. Juristische Aspekte betreffen insbesondere auch die Vorschreibung und Einhaltung von Qualitätsstandards.

Schlussfolgerung

Eine klare Empfehlung für die CTC als alternatives Verfahren zum bisherigen Goldstandard konventionelle Koloskopie kann derzeit weder für die Diagnose- noch für die Screeningsituation gegeben werden. Dies gilt aufgrund der vorliegenden Literatur sowohl für die medizinische als auch für die ökonomische Bewertung, ist jedoch trotz der zahlreichen Studien und Analysen zu diesem Thema mit Unsicherheiten behaftet. Wegen der schnellen Weiterentwicklung der CTC sind zu dieser Fragestellung kurzfristige Updates erforderlich.

Schlüsselwörter: kolorektales Karzinom, Darmpolypen, Kolonpolypen, Koloskopie, Kolonographie, virtuelle Koloskopie, CT-Koloskopie, CT-Kolonographie, Darmspiegelung, Diagnose, Früherkennung, Screening
Executive Summary

1. Health political background

Colorectal cancer (CC) is the second most common cancer and cause of cancer death for both men and women in Germany. According to the guidelines of the Federal Committee of Physicians and Sickness Funds for the early detection of cancer (Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen zur Früherkennung von Krebskrankungen) patients 55 years and older are entitled to two conventional coloscopies in an interval of ten years. The conventional colonoscopy is an endoscopic examination of the colon; before the procedure, the colon must be emptied completely. Conventional colonoscopy is the gold standard in the diagnosis of CC at this time. Computer-tomography-colonoscopy (CTC) is a computerised, diagnostic X-ray procedure which also requires colon preparation. The data which are provided as CT-slices are converted into a 3-D-image (virtual colography). At this time, the health insurance funds do not reimburse the costs for CTC.

2. Scientific background

Genetic as well as life-style factors (e.g. overweight, lack of exercise, low-fibre nutrition, alcohol abuse) are involved in the etiological and pathogenetical development of CC. It usually develops from adenomatous polyps, the risk for malignancy depending on the histological type. With increasing size and number of polyps the risk for CC rises. The importance of flat lesions and the development of CC without precursors or intermediate stages (de-novo-carcinogenesis) is being discussed.

Due to the high incidence of CC, the fact that physical discomfort often only occurs at a late stage of the disease, and the high mortality in advanced stages of CC, preventive measures in line with screening programs are taken. Through timely detection and removal of polyps, the incidence and mortality of CC can be lowered within the scope of secondary prevention. For early detection the test for occult blood in stool (faecal occult blood test) and endoscopic procedures are recommended. Due to its high sensitivity and specificity for discovering adenomas and CC, conventional colonoscopy is considered the gold standard. Furthermore, it offers the advantage that in addition to extended diagnostic measures (biopsy) therapeutic measures can be taken immediately during the procedure.

In case of suspect findings during a CTC, an additional conventional colonoscopy has to be undertaken (preferably subsequent to the CTC in order to avoid another colon preparation) in order to do a biopsy or polypectomy, as CTC is a purely diagnostic procedure. On the other hand, CTC allows for the concomitant depiction of other abdominal organs. An essential advantage of the CTC is the lower risk for complications through perforation and the lack of side effects or risks of sedatives, which are frequently administered before and/or during conventional colonoscopy. However, radiation exposure during CTC has to be considered.

3. Research questions

This report aims to answer the following research questions:

- How effective is CTC compared to conventional colonoscopy for early detection and diagnosis of CC and/or precursors (polyps, adenomas)?
- How efficient is CTC compared to conventional colonoscopy for early detection and diagnosis of CC and/or precursors (polyps, adenomas)?
- What are the ethical and legal aspects that have to be considered?

4. Methods

This HTA-report was prepared by applying the methods for a systematic literature review. The systematic literature search (DIMDI-HTA-superbase as well as HTA- and Cochrane-databases) yielded 1,713 abstracts. Following a two-part selection process according to standard, predefined criteria 31 medical and five economic publications were included in the assessment. 35 publications were added by hand search. A total of 201 publications was used as background literature (including publications covering ethical and legal aspects). 147 publications were excluded. Relevant texts of law regarding legal aspects were also used. Information extraction and assessment of the selected studies were performed according to predefined criteria.

5. Results

A total of 25 primary studies and six meta-analyses or systematic reviews are used to answer the research questions. Partly promising results for CTC regarding diagnosis are reported from individual centres comparing CTC and conventional colonoscopy; however, some of these studies have a relatively small sample size and limited significance. Two multi-centre studies in about 600 mostly symptomatic patients each show a sensitivity of only slightly more than 50% for lesions of at least 10 mm. A multi-centre study in more than 1,200 asymptomatic patients with an average risk for CC shows the best results for CTC, namely approximately equal sensitivity for CTC and conventional colonoscopy in the diagnosis of medium-sized and large polyps. The patient-specific sensitivity of CTC for polyps with a size of 10 mm or more is 94% and for polyps with a size of 6 mm or more 89%. The specificity of CTC for adenomatous polyps is 96% for at least 10 mm diameter and 80% for at least 6 mm diameter. In this study, four-channel and eight-channel CT scanners are used; in addition, the image quality is improved by electronic cleansing. The primary appraisal is done by highly experienced radiologists using 3-D-images.
good results are also explained by the particularly thorough colon preparation and stool tagging. Depending on the reader, a patient-specific sensitivity between 41 and 69% for polyps 5 to 9 mm in size and a sensitivity between 35 and 72% for polyps of at least 10 mm is reported in a single-centre study in more than 700 patients at slightly higher-than-average risk for CC; this shows the importance of the reader for CTC. Specificity ranges from 95 to 98% for polyps larger than 10 mm and from 86 to 95% for those 5 to 9 mm in size. Some meta-analyses and systematic reviews conclude that, due to its high sensitivity and specificity CTC is generally suitable for the detection of large polyps (with a diameter of at least 10 mm). Regarding smaller lesions, the sensitivity of CTC is significantly reduced. Particularly in more recent publica-tions, which also include a larger number of studies, the broad use of CTC in the general, diagnostic practice is not recommended because of the strong heterogeneity of results so far. Analysing the heterogeneity, one meta-analysis shows that studies using multiple detectors report a higher and more homogenous sensitivity than those using single detectors and that a thinner collimation, as well as a combination of two-dimensional and three-dimensional imaging yield better results. A recent systematic review cites thorough colon preparation (possibly with stool tagging), examination in supine and prone position, adequate training, and computer-supported diagnostics as additional important parameters for the optimal quality of examination. In all systematic reviews CTC is being recommended under certain circumstances. It is essentially indicated in patients in whom a complete conventional coloscopy is not possible due to anatomical reasons or stenosing lesions. Also, CTC can yield valuable information on pathological changes proximal a tumour stenosis through identification of additional tumours or staging. Furthermore, CTC can be considered if the risk or effort of an endoscopy (or sedation) is significantly increased (e.g. in patients with blood coagulation disorders or anticoagulated patients or old and frail patients). Recent results which have not been officially published suggest that the further development of CTC in past years (towards 64-slice detectors) in combination with adequate training of the reader and corresponding evaluation modalities optimises the quality of diagnostics; thus, in the future, CTC might be considered not only for diagnostics but also for screening for CC. All five economic model calculations refer to a screening setting. According to established screening guidelines they examine a hypothetical population of 50 year olds (at baseline) at average risk for CC who undergo a screening at certain time intervals. Three studies refer to the US, one to Canada and one to Italy. All studies evaluate the direct costs per life-year gained from the perspective of third-party payers in public health care (public health insurance or national health care service). The model calculations are of good quality, however, transparency of documentation is not always adequate. The results show that both conventional coloscopy and CTC can be classified as cost-effective screening methods. Costs incurred by third-party payers of the health care system range from 8,090 to 18,800 USD per life-year gained for conventional coloscopy and from 8,150 to 33,800 USD per life-year gained for CTC. Compared to a scenario with no screening, one study suggests that costs can even be saved with both techniques. However, these results can also lead to the conclusion that conventional coloscopy is preferable to CTC from an economical point of view: if the procedures are compared, conventional coloscopy results in more life-years gained almost without exception. At the same time, it costs less than CTC under most scenarios. In all studies, costs of examination and compliance are important parameters in sensitivity analysis. The sensitivity of CTC for polyps larger than or equal to 10 mm, the time interval for CTC-screening, the risk of CC due to missed polyps and the risk of complications also are of some importance. Only one study undertakes a probabilistic sensitivity analysis (in which all uncertain baseline parameters were assumed to be statistically distributed in the simulation): the probability that a CTC-screening with three-dimensional imaging in all patients and a screening interval of five years costs 100,000 USD per additional life-year gained is 38% when uncertainty of parameters is considered simultaneously. The probability that the costs are 40,000 USD is 14%. Extracolonic findings during CTC and health effects and costs resulting therefrom are disregarded in the model calculations. Moreover, there is a lack of consistent consideration of a possible reduction in life quality (not only through the short-term burden during the examination, but also because of complications, extracolonic findings, or for patients with cancer). No conclusion can be drawn on how the results would be different if these things were considered. The studies only consider the screening situation (all patients older than 50 years of age, at an average risk for CC). This is probably due to the fact that the probability of CTC being cost-effective decreases with an increasing risk for CC in the screened patient – as with an increased risk for CC, the probability increases that the patient is referred to conventional coloscopy and possibly polypectomy anyway. The literature search for the present report yielded no economic evaluations dealing with the question if patients, in whom a conventional coloscopy is not indicated or in whom only an incomplete coloscopy is possible, should undergo a CTC for clarification. The economic results of the five analyses conducted in the US, Canada and Italy are not directly applicable to Germany due to their different health care systems and cost structures. In a recent German model calculation for CC-screening using conventional coloscopy, the costs for conventional coloscopy are estimated to be 197 Euro, for coloscopy including histology 209 Euro and for coloscopy with polypectomy 245 Euro. The costs of a CTC-examination in Germany can only be estimated according to the physician
fee schedule for private physician services. Similar to the five model calculations its costs may be lower than the above mentioned costs for the (diagnostic) coloscopy. However, the model calculations show that only a significant difference in costs (at least about 25% lower costs of CTC compared to diagnostic coloscopy) could possibly result in CTC being the more cost-effective procedure. In the five model calculations, compliance is assumed to range from 60 to 100%. For Germany, this assumption seems to be too optimistic. The cumulative participation rate for screening coloscopy was 10.2 for women and 8.8% for men from 2003 to 2005. A lower compliance at the first screening and comparably high compliance at follow-up coloscopies could favour the cost-effectiveness of CTC, as shown by one of the model calculations. Regarding compliance at follow-up coloscopy, the option to undergo this examination on the same day without additional preparation may play an important role.

Although conventional coloscopy is part of the early cancer detection program in Germany, only a relatively low percentage of the population uses this option. Even if medically indicated, CTC is not being reimbursed. Regarding the preferences of patients for one of the procedures, different studies report conflicting results. However, colon preparation, which at this time is necessary for both procedures and the painfulness of examinations are clearly important factors. Adequate patient information regarding risks and benefits of the procedures therefore is of utmost importance.

For conventional coloscopy, an agreement on quality assurance exists which lists clear standards for conducting this examination. The development of similar guidelines is called for in order to ensure quality assurance for CTC.

6. Discussion

Endoscopic procedures have a high reliability for diagnosing gastroenterological disorders. In addition, they have the advantage that extended diagnostic and therapeutic measures are possible during one examination, which has to be considered when comparing the efficiency and effectiveness of CTC and conventional coloscopy. The results regarding the effectiveness of CTC in diagnostics and screening for colorectal cancer and/or its precursors (polyps, adenomas) are partly promising, however, they are very heterogenous for various reasons. Regarding its sensitivity and specificity, CTC cannot be considered an equivalent alternative to conventional coloscopy for diagnosis and screening. The studies, however, also show that clinically relevant polyps can be overlooked during conventional coloscopy. CTC is indicated under certain circumstances.

The higher the probability of a positive finding in CTC, the more likely it is that a referral to conventional colonoscopy will be necessary; therefore, particularly patients showing high-risk symptoms or at significantly increased risk for polyps or CC may generally benefit from conventional colonoscopy due to the option of immediate therapy. Economic results regarding a comparison of the procedures in a diagnostic setting are not available. In case of incomplete coloscopies or contraindications, clarification through CTC as an alternative to contrast barium enema can be considered, as CTC has a higher sensitivity and specificity than contrast barium enema.

Before a general recommendation for CTC as a screening method for detection of CC can be made, the reasons for heterogeneity in sensitivity in the existing studies need to be clarified and consistency in data is to be demanded. Regarding the cost-effectiveness of CTC-screening in comparison to coloscopy-screening different results are available internationally from various model calculations. On the basis of these calculations, CTC screening can be considered cost-effective compared to the option ‘no screening’, but in most scenarios – not when compared to conventional colonoscopy screening. The results are not directly applicable to Germany due to differences in health care systems and cost structures. Examination costs and compliance of the patients (screening compliance as well as compliance regarding a follow-up colonoscopy) play an important role.

Unlike for conventional coloscopy, no established recommendations exist regarding the frequency and time interval for CTC-screening. Which approach should be taken in case of finding small polyps during CTC is also not consistently regulated. From an economical point of view, a CTC-screening every five years is more cost-effective than one every ten years; however, the increased radiation exposure and indirect costs (patient time) has not been considered.

Within the economic model calculations it is mostly assumed that any finding of polyps during a CTC leads to a colonoscopy, independent of the characteristics of the polyp. On the basis of the available results no conclusion can be drawn if the cost-effectiveness of CTC will be positively influenced if only polyps of a certain size are followed up by colonoscopy. In addition, it should be considered that according to some authors further CTC control examinations should be conducted in shorter time intervals if polyps are not removed. This approach requires a high compliance of the patient and also causes additional radiation exposure. Furthermore, no data currently exist on the development of small polyps and the relevance of flat lesions.

In contrast to colonoscopy, extracolonic diagnoses can be discovered as chance findings – some with clinical relevance – during CTC. From an economical point of view, extracolonic findings lead to an increase of diagnosis-(and treatment-) costs; however, they can also cause cost-savings by preventing sequelae. They have not been considered in the available analyses.

Particularly when screening healthy persons, the risk of the examination is of importance. In general, CTC is assumed to have a lower risk profile than conventional colonoscopy. Of relevance for CTC are radiation exposure and a minimal risk of perforation.

An important ethical aspect is the consideration of patient preferences regarding the procedures, as especially in...
the context of screening both procedures are demanding and perceived to be unpleasant. Technical improvements of CTC which make a less demanding colon preparation possible could increase compliance for screening examinations. Furthermore, adequate patient information regarding benefits and risks are of importance. The fact that even when medically indicated CTC is not being reimbursed in Germany has to be taken into account as a social aspect. Apart from patient information and education, legal aspects especially pertain to stipulation and adherence to quality standards.

7. Conclusions/recommendations

At this time, a clear endorsement of CTC as an alternative procedure for conventional colonoscopy which is agreed to be the current gold standard cannot be given either for diagnosis or for screening. On the basis of the available literature this holds true for both the medical as well as the economic assessment. However, despite the numerous studies and analyses on this topic, this assessment is afflicted with uncertainties (large heterogeneity of medical results, no model calculation for Germany). Indications for diagnosing CC using CTC exist. If modern CTC-devices are used with adequate technical setting, software, and adequate training of the reader, better results regarding sensitivity can be expected according to recent studies. To what extent these results can be utilised in clinical everyday practice has to be examined depending on the technical equipment and training. Similarly to the agreement on quality assurance standards for colonoscopy in Germany, the development of similar guidelines is recommended for CTC.

The rapid technological development of CTC during the past years and newly published study results require short-term revisions regarding these research questions. In order to recommend CTC for screening, studies aiming to determine an appropriate screening interval while taking into account radiation exposure, and regulation of the approach to be taken when finding polyps are desirable. Regarding the relevance of flat or depressed lesions further research is necessary. In studies comparing CTC and conventional colonoscopy, adequate sample sizes should be aimed for; also, complete presentation of data in the publications (e.g. technical aspects including radiation dose, software, assessment modalities, training and experience of the readers for both procedures) is essential to make results transparent and comparable. In order to appraise the cost-effectiveness of a CTC-screening in Germany, a model calculation adjusted to the German situation is necessary (possibly by adapting existing model calculations). However, the results of ongoing studies on the sensitivity and specificity of CTC should be awaited.

Kurzfassung

1. Gesundheitspolitischer Hintergrund

Darmkrebs erkrankungen stellen in Deutschland für beide Geschlechter die zweithäufigste Krebserkrankung und Krebstodesursache dar. Diese Häufigkeit, das oft späte Auftreten von körperlichen Beschwerden und die hohe Mortalität in fortgeschrittenen Stadien sind Anlass, beim kolorektalen Karzinom (KRK) präventive Maßnahmen im Rahmen von Vorsorgeprogrammen zu betreiben. Gemäß den Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zur Früherkennung von Krebserkrankungen haben in Deutschland Versicherte ab dem 55. Lebensjahr Anspruch auf insgesamt zwei konventionelle Koloskopen im Abstand von zehn Jahren. Die konventionelle Koloskopie ist eine endoskopische Untersuchung des Dickdarms, vor deren Durchführung der Darm vollständig entleert werden muss. Sie gilt derzeit als Goldstandard in der Diagnostik von KRK. Die Computertomografie-Koloskopie (CTC) ist ein computergestütztes röntgendiagnostisches Verfahren, das ebenfalls eine Darmvorbereitung erfordert. Die als CTSchnitte vorliegenden Daten werden in ein 3-D-Bild (3-D

2. Wissenschaftlicher Hintergrund

Sowohl genetische als auch Lebensstilfaktoren (z. B. Übergewicht, Bewegungsmangel, ballaststoffarme Ernährung, Alkoholabusus) sind ätiologisch und pathogenetisch bei der Entstehung von KRK beteiligt. Sie entwickeln sich überwiegend aus adenomatosen Polypen, wobei das Risiko der Entartung vom histologischen Typ abhängt. Mit zunehmender Größe und Zahl der Polypen steigt auch das Risiko für ein KRK. Die Bedeutung von flachen Läsionen und die Entwicklung von KRK ohne Vor- bzw. Zwischenstufen (De-novo-Karzinogenese) werden zunehmend diskutiert.

In der Primärprävention steht die Vermeidung der oben erwähnten Risikofaktoren im Vordergrund. Im Rahmen der Sekundärprävention können durch rechtzeitige Erkenntung und Entfernung von Vorstufen (Polypen) Inzidenz und Mortalität des KRK gesenkt werden. Als Früherkennungsverfahren werden der Test auf okkultes Blut im Stuhl (fäkaler okkuler Bluttest) und endoskopische Verfahren empfohlen. Die konventionelle Koloskopie gilt aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität für das Auffinden von Adenomen und KRK als Goldstandard. Sie hat außerdem den Vorteil, in einem Untersuchungsgang neben erweiterten diagnostischen (Biopsie) auch therapeutische Maßnahmen (Polypenentfernung) zu ermöglichen.
Da die CTC ein rein diagnostisches Verfahren ist, muss bei verdächtigen Befunden zusätzlich eine konventionelle Koloskopie zur Durchführung einer Biopsie oder Polyppenentfernung erfolgen (möglichst im Anschluss an die CTC, um eine zusätzliche Darmvorbereitung zu ersparen). Andererseits ermöglicht die CTC die gleichzeitige Darstellung anderer abdomineller Organe. Ein wesentlicher Vorteil der CTC ist das geringere Komplikationsrisiko durch Perforation und das Fehlen von Nebenwirkungen bzw. Risiken durch die bei der konventionellen Koloskopie immer häufiger durchgeführte Sedierung. Hingegen ist bei der CTC die Strahlenbelastung zu berücksichtigen.

3. Forschungsfragen

Der Bericht geht folgenden Fragen nach:

- Wie ist die Effektivität der CTC im Vergleich zur konventionellen Koloskopie in der Früherkennung und Diagnose von Dickdarmkrebs und/oder Vorstufen (Polypen, Adenome) zu beurteilen?
- Wie ist die Effizienz der CTC im Vergleich zur konventionellen Koloskopie in der Früherkennung und Diagnose von Dickdarmkrebs und/oder Vorstufen (Polypen, Adenome) zu beurteilen?
- Welche ethischen, sozialen bzw. juristischen Aspekte sind zu berücksichtigen?

4. Methodik

Vorliegender HTA-Bericht verfolgt die Methodik einer systematischen Literatursuche. Von den 1.713 aus der systematischen Literatursuche (in der DIMDI-HTA-Superbase sowie in HTA- und Cochrane-Datenbanken) resultierenden Zusammenfassungen verbleiben nach einem zweiteiligen Selektionsprozess nach einheitlichen, vorab definierten Kriterien 31 Volltexte zur medizinischen und fünf Volltexte zur ökonomischen Bewertung. 35 Publikationen werden insgesamt über Handsuche ergänzt. 201 Texte werden als Hintergrundliteratur verwendet (inklusiv Texte, die ethische, soziale und juristische Aspekte behandeln). 147 Texte werden ausgeschlossen. Für die Behandlung der juristischen Aspekte werden außerdem relevante Gesetzes texte herangezogen. Die Aufarbeitung (Datenextraktion) und Bewertung der eingeschlossenen Volltexte erfolgt gemäß festgelegter Kriterien.

5. Ergebnisse

Insgesamt werden 25 Primärstudien und sechs Metaanalysen bzw. systematische Übersichtsarbeiten zur Beantwortung der medizinischen Fragestellungen herangezogen. Zur Diagnostik liegen zum Vergleich der CTC mit der konventionellen Koloskopie teilweise vielversprechende Ergebnisse für die CTC aus einzelnen Zentren vor, wobei es sich teilweise um Studien mit relativ geringer Fallzahl und limitierter Aussagekraft handelt. Zwei Multicenterstudien an jeweils ca. 600 überwiegend symptomatischen Patienten erreichen, bezogen auf Läsionen mit mindes tens 10 mm, lediglich eine Sensitivität von knapp über 50%.

Eine Multicenterstudie an über 1.200 asymptomatischen Personen mit durchschnittlichem Risiko für KRK zeigt die besten Ergebnisse seitens der CTC, nämlich annähernd gleich hohe Sensitivitäts- und Spezifitätswerte. Die Patientenbezogene Sensitivität der CTC für Polypen einer Größe von 10 mm oder mehr beträgt 94% und für Polypen mit einer Größe von 6 mm oder mehr 89%. Die Spezifität der CTC für adenomatöse Polypen ist 96% bei mindes tens 10 mm Durchmesser und 80% bei mindes tens 6 mm Durchmesser. In dieser Studie werden Vier schicht- und Achtschichtscanner verwendet, wobei zusätz lich mittels Softwarebearbeitung (electronic cleansing) eine Verbesserung der Bildqualität erreicht wird. Die pri märe Begutachtung erfolgt mit 3-D-Bildern von sehr erfah renen Radiologen. Außerdem werden die guten Ergebnisse dieser Untersuchung auf die besonders gründliche Darmreinigung und Stuhlmarkierung zurückgeführt.

Eine Singlecenterstudie an über 700 Personen mit etwas überdurchschnittlichem Risiko für KRK ergibt befunder abstän dig eine patientenbezogene Sensitivität zwischen 41 und 69% bei Polypen mit 5 bis 9 mm Größe sowie eine Sensitivität zwischen 35 und 72% bei mindes tens 10 mm großen Polypen und zeigt die große Bedeutung des Befundes bei der CTC. Die Spezifitätswerte reichen von 95 bis 98% bei mehr als 10 mm großen Polypen und von 86 bis 95% bei 5 bis 9 mm großen Polypen.

Metaanalysen bzw. systematische Übersichtsarbeiten kommen teilweise zum Schluss, dass die CTC zur Detektion großer Polypen (mit zumindest 10 mm Durchmesser) aufgrund hoher Sensitivitäts- und Spezifitätswerte prinzipiell geeignet sei. Bei kleineren Läsionen nimmt die Sensitivität der CTC deutlich ab. Insbesondere in den vor kurzem erschienenen Arbeiten, die auch eine größere Anzahl von Studien umfassen, wird der generelle Einsatz der CTC in der allgemeinen diagnostischen Praxis wegen der starken Heterogenität der bisherigen Ergebnisse nicht befürwortet.

Bei der Analyse der Heterogenität zeigt eine Metaanalyse, dass Studien mit Mehrzeilendetektoren eine höhere und homogenere Sensitivität als Einzeilendetektoren aufweisen und dass eine dünner Kollimation sowie die Kom-bination von zwei- mit dreidimensionalen Auswer tung bessere Ergebnisse liefern. Eine kürzlich publizierte systematische Übersichtsarbeit führt als weitere wesent liche Parameter für die optimale Untersuchungsqualität gründliche Darmvorbereitung (evtl. mit Stuhlmarkierung), Untersuchung in Rücken- und Bauchlage, adäquate Ausbildung und computerunterstützte Diagnostik an. Unter bestimmten Umständen wird die Durchführung einer CTC in allen Übersichtsarbeiten auch zum gegenwärtigen Zeitpunkt befürwortet. Eine wesentliche Indikation besteht bei Patienten, bei denen aus anatomischen Gründen oder wegen stenosierender Läsionen eine vollständige konventionelle Koloskopie nicht möglich ist. Auch können Informationen der CTC über pathologische Veränderungen proximal einer Tumorstenose durch
Identifikation von weiteren Tumoren bzw. im Rahmen des Staging wertvolle Informationen liefern. Zum andern kann die CTC in Erwägung gezogen werden, wenn Risiko bzw. Aufwand für die Endoskopie (bzw. Sedierung) deutlich erhöht sind (z. B. bei Patienten mit Gerinnungsstörungen bzw. bei antikoagulierten oder alten und gebrechlichen Patienten). Aktuelle, noch nicht als Vollpublikation erschienene Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Weiterentwicklung der CTC (bis zu 64-Zeilen-Detektoren) in den letzten Jahren in Kombination mit adäquater Ausbildung der Befunder und entsprechenden Auswertungsmodalitäten die Qualität der Diagnostik soweit optimiert, dass zukünftig neben der Diagnostik auch ein Screening auf KRK mittels CTC in Erwägung gezogen werden kann. Alle fünf ökonomischen Modellrechnungen beziehen sich auf ein Screeningsetting und untersuchen entsprechend der gängigen Screeningempfehlungen eine Modellpopulation von (anfänglich) 50-jährigen Personen mit durchschnittlichem Dickdarmkrebsrisiko, die sich in bestimmten zeitlichen Abständen einem Screening unterziehen. Drei Studien beziehen sich auf die USA, eine auf Kanada und eine auf Italien. Alle Studien untersuchen die direkten Kosten pro gewonnenes Lebensjahr aus der Perspektive der Drittzahler im Gesundheitswesen (öffentliche Versicherung bzw. staatlicher Gesundheitsdienst). Die Modellrechnungen zeigen durchweg gute Qualität, jedoch teilweise nur annähernd ausreichende Transparenz in der Dokumentation.

Die Ergebnisse zeigen, dass sowohl die konventionelle Koloskopie als auch die CTC als kosteneffektive Screeningverfahren eingestuft werden können. Die Kosten, die den Drittzahlern des Gesundheitswesens für jedes durch das Screening gewonnene Lebensjahr entstehen, bewegen sich je nach Studie zwischen 8.090 und 18.800 USD bei der konventionellen Koloskopie und zwischen 8.150 und 33.800 USD bei der CTC. Bei einer Studie werden im Vergleich zu einer Situation, in der kein Screening stattfindet, mit beiden Verfahren sogar Kosten eingespart. Die Ergebnisse lassen jedoch auch die Schlussfolgerung zu, dass die Koloskopie aus ökonomischer Sicht der CTC vorzuziehen ist: Vergleicht man die Verfahren untereinander, so zeigt sich, dass die konventionelle Koloskopie fast ausnahmslos zu mehr gewonnenen Lebensjahren führt und gleichzeitig unter den meisten Annahmen auch weniger kostet als die CTC-Verfahren. Als einflussreiche Parameter in der Sensitivitätsanalyse zeigen sich in allen Studien die Untersuchungskosten und die Compliance. Einfluss haben teilweise auch die Sensitivität der CTC für Polypen größer gleich zehn Millimeter, der Zeitabstand beim CTC-Screening, das Dickdarmkrebsrisiko aufgrund übersehener Polypen und das Komplikationsrisiko. Nur eine Studie führt eine probabilistische Sensitivitätsanalyse durch (bei der für alle unsicheren Eingangsparameter in der Simulation eine statistische Verteilung zugrunde gelegt wird): Die Wahrscheinlichkeit unter simultaner Einbeziehung der Unsicherheiten in den Parametern, dass ein CTC-Screening mit dreidimensionaler Auswertung bei allen Patienten und einem fünfjährigen Screeningintervall 100.000 USD pro zusätzlich gewonnenes Lebensjahr kostet, beträgt etwa 38%, und die Wahrscheinlichkeit, dass der Wert bei 40.000 USD liegt, 14%.

Nicht berücksichtigt in den Modellrechnungen sind das Auftreten von extrakolonischen Befunden bei der CTC und die daraus entstehenden Gesundheitseffekte als auch Kosten. Darüber hinaus fehlt die konsequente Bemessung einer ggf. eingeschränkten Lebensqualität (nicht nur durch die kurzfristige Belastung bei den Untersuchungen, sondern auch infolge von Komplikationen, extrakolonischen Zusatzbefunden sowie bei Krebspatienten). Eine Aussage, ob sich die Ergebnisse dadurch verändern würden, kann nicht getroffen werden.

Die Studien berücksichtigen nur die Screeningsituation (alle Personen ab 50, mit durchschnittlichem Dickdarmkrebsrisiko). Dies dürfte vor allem daran liegen, dass die Wahrscheinlichkeit einer Kosteneffektivität der CTC abnimmt, je höher das Dickdarmkrebsrisiko bei der untersuchten Person ist – da damit die Wahrscheinlichkeit steigt, dass der Patient ohnehin zur Koloskopie und ggf. zur Polypenabtragung überwiesen werden muss. Ökonomische Untersuchungen, die sich mit der Frage beschäftigen, ob bei Patienten, bei denen die konventionelle Koloskopie nicht indiziert ist bzw. nur eine inkomplette Koloskopie möglich ist, zur vollständigen Abklärung auf jeden Fall eine CTC durchgeführt werden soll, liegen anhand der für diesen Bericht durchgeführten Literatursuche nicht vor.

Die ökonomischen Ergebnisse der fünf Analysen aus den anderen Ländern sind aufgrund des unterschiedlichen Gesundheitssystems in Deutschland und anderer Kostenstrukturen nicht direkt übertragbar.

Die Kosten für die Koloskopie in Deutschland werden in einer aktuellen deutschen Modellrechnung zum Dickdarmkrebscreening mit der konventionellen Koloskopie auf 197 Euro für die Koloskopie, 209 Euro für die Koloskopie mit Histologie und 245 Euro für die Koloskopie mit Polypektomie geschätzt. Die Kosten einer CTC-Untersuchung können für Deutschland nur anhand der Gebührenordnung für privatärztliche Leistungen geschätzt werden und dürften – ähnlich wie in den fünf Modellrechnungen – unter den oben genannten Kosten für die (diagnostische) Koloskopie in Deutschland liegen. In den Modellrechnungen zeigt sich allerdings, dass nur ein deutlicher Unterschied bei den Kosten (zumindest um ca. 25% geringere Kosten der CTC im Vergleich zur diagnostischen Koloskopie) eventuell dazu führen kann, dass die CTC das kosteneffektivere Verfahren darstellt. Bei der Compliance werden in den fünf Modellrechnungen Werte zwischen 60 und 100% angesetzt. Dies dürfte für Deutschland deutlich zu hoch sein. Die kumulative Teilnehmerate an der Vorsorgekoloskopie lag in den Jahren 2003 bis 2005 bei Frauen bei 10,2 und bei Männern bei 8,8%. Eine niedrige Compliance beim Erstscreening und vergleichsweise hohe Compliance zur Follow-up-Koloskopie könnten jedoch, wie die Ergebnisse einer Modellrechnung zeigen, die Kosteneffektivität zugunsten der CTC beeinflussen. Bei der Compliance zur Follow-up-Koloskopie dürfte in der Praxis die Möglichkeit, diese am selben Tag und damit
ohne einen zweiten Vorbereitungsdurchlauf für den Patienten durchzuführen, eine wesentliche Rolle spielen. Obwohl die konventionelle Koloskopie in Deutschland Teil des Krebsfrüherkennungsprogramms ist, nutzt, wie schon erwähnt, nur ein relativ geringer Anteil der Bevölkerung diese Möglichkeit. Die CTC kann auch bei bestehender medizinischer Indikation (vgl. oben) nur als Privatleistung in Anspruch genommen werden. Bezüglich der Präferenz von Patienten für eine dieser beiden Untersuchungsmethoden kommen verschiedene Studien zu widersprüchlichen Ergebnissen, jedoch zeigen sich die für beide Untersuchungen derzeit notwendige Darmvorbereitung und die Schmerzhaftigkeit der Untersuchungen in der Literatur als klar beeinflussende Faktoren. Eine ausreichende Patientenaufklärung hinsichtlich des Nutzens und der Risiken beider Verfahren erscheint deshalb besonders wichtig. Für die konventionelle Koloskopie besteht eine Qualitätsicherungsvorschrift, die klare Standards für die Durchführung dieser Untersuchung setzt. Um die Qualitätssicherung bei der CTC zu gewährleisten, wird für diese die Entwicklung ähnlicher Richtlinien gefordert.

6. Diskussion

Endoskopische Verfahren bieten eine hohe Zuverlässigkeit in der Diagnostik gastroenterologischer Erkrankungen und haben auch den Vorteil, in einem Untersuchungsgang erweiterte diagnostische bzw. therapeutische Maßnahmen zu ermöglichen, was beim Vergleich der Effizienz und Effektivität zwischen der CTC und der konventionellen Koloskopie prinzipiell zu bedenken ist. Die Ergebnisse zur Effektivität der CTC in Diagnostik und Screening von Dickdarmkrebs und/oder Vorstufen (Polypen, Adenome) sind teilweise vielversprechend, aber aus verschiedenen Gründen sehr heterogen. Sowohl in der Diagnose als auch beim Screening kann die CTC der Literatur zufolge hinsichtlich ihrer Erkennungsgüte derzeit nicht generell als gleichwertige Alternative zur konventionellen Koloskopie gesehen werden. Die Studien zeigen allerdings auch, dass bei der konventionellen Koloskopie klinisch relevante Polypen übersehen werden können. Unter bestimmten Bedingungen ist der Einsatz der CTC indiziert. Je höher hingegen die Wahrscheinlichkeit eines positiven Befundes in der CTC ist, desto eher wird auch eine Zuweisung zur konventionellen Koloskopie notwendig sein, weshalb insbesondere Patienten mit Hochrisikosymptomen die konventionelle Koloskopie mehr profitieren können. Ökonomische Ergebnisse zum Verfahrensvergleich in der Diagnostik liegen (dementsprechend) nicht vor. Im Fall von unvollständigen Koloskopien oder bei Vorliegen von Kontraindikationen wäre die Abklärung mittels CTC hingegen als Alternative zur Abklärung durch Doppelkontrastdarstellung des Dickdarms anzusehen, wobei diese der CTC in der Erkennungsgüte als unterlegen gilt. Bevor die CTC generell als Screeningmethode zur Detektion von KRK empfohlen werden kann, ist eine weitere Abklärung der Ursachen für die Heterogenität der Sensitivität in den bisherigen Studien zu fordern bzw. das Vorliegen von konsistenten Daten.

Hinsichtlich der Kosteneffektivität eines CTC-Screenings im Vergleich zum Koloskopiescreening liegen international verschiedene Ergebnisse aus mehreren Modellrechnungen vor, aufgrund der das CTC-Screening zwar als kosteneffektiv zur Option „kein Screening“, jedoch – unter den meisten Annahmen – nicht als kosteneffektiv im Vergleich zum Screening mit konventioneller Koloskopie bezeichnet werden kann. Dieses Ergebnis lässt sich aufgrund der unterschiedlichen Gesundheitssysteme und Kostenstrukturen nicht ohne weiteres auf Deutschland übertragen. Eine wichtige Rolle spielen die Höhe der Untersuchungskosten und die Compliance der Patienten (sowohl Screeningcompliance als auch die Compliance zu einer Folgekoloskopie).

Im Gegensatz zur konventionellen Koloskopie gibt es bisher keine etablierten Empfehlungen zu Häufigkeit und Untersuchungsintervall beim Screening für die CTC. Auch die Vorgangsweise beim Auffinden von kleinen Polypen in der CTC ist nicht einheitlich geregelt. Aus ökonomischer Sicht ist ein CTC-Screening im Fünfjahresabstand kosten-effektiver als eines im Zehnjahresabstand, allerdings ohne Berücksichtigung der erhöhten Strahlenbelastung und der indirekten Kosten (Patientenzeit).

In den ökonomischen Modellrechnungen wird großteils davon ausgegangen, dass alle in der CTC gefundenen Polypen unabhängig von ihrer Ausprägung zur Folgekonsultation (Häufigkeitsabfall, Therapieresistenz) führen. Es kann aufgrund der Ergebnisse nicht sicher gesagt werden, ob eine Einschränkung auf Polypen bestimmter Größe die Kosteneffektivität der CTC gravierend positiv beeinflusst. Darüber hinaus müsste berücksichtigt werden, dass bei Patienten mit nicht entfernten Polypen nach Ansicht mancher Autoren weitere CTC-Kontrolluntersuchungen in kürzeren Intervallen stattfinden sollten. Diese Vorgangsweise erfordert jedoch nicht nur eine hohe Compliance der betroffenen Patienten, sondern führt auch zu einer zusätzlichen Strahlenbelastung. Außerdem fehlen derzeit Daten zur Entwicklung dieser kleinen Polypen sowie zur Bedeutung von flachen Läsionen.

In der CTC können im Gegensatz zur Koloskopie auch – teilweise klinische relevante – extrakoloniale Diagnosen (z. B. Krebserkrankungen oder Aneurysmen) als Zufallsbefunde entdeckt werden. Aus ökonomischer Sicht erhöhen extrakoloniale Befunde die Kosten der Diagnostik (und Behandlung), können jedoch evtl. auch zu Einsparungen aufgrund vermiedener Folgeerkrankungen führen. In den vorliegenden Analysen wurden sie nicht berücksichtigt. Insbesondere beim Screening von Gesunden ist das Risiko der Untersuchung von wesentlicher Bedeutung. Insgesamt wird der CTC ein geringeres Risikoprofil als einer konventionellen Koloskopie zugesprochen. Relevant sind bei der CTC ein minimales Perforationsrisiko sowie die
Strahlenbelastung, wobei das Nutzen-Risiko-Verhältnis zugunsten der CTC bewertet wird. Ein wichtiger ethischer Aspekt ist die Berücksichtigung der Patientenpräferenzen hinsichtlich der Untersuchungen, da es sich insbesondere im Screeningkontext in beiden Fällen um verhältnismäßig aufwändige und als unangenehm empfundene Verfahren handelt. Technische Fortschritte der CTC, die eine weniger aufwändige Darmvorbereitung ermöglichen, könnten die Compliance bei Screeninguntersuchungen erhöhen. Wichtig erscheint des Weiteren bei beiden Verfahren eine ausreichende Patientenaufklärung hinsichtlich Nutzen und Risiken. Als sozialer Aspekt ist zu berücksichtigen, dass Patienten derzeit auch in der Diagnosesituation bei bestehender medizinischer Indikation (siehe oben) die CTC in Deutschland nur als Privatleistung in Anspruch nehmen können. Juristische Aspekte betreffen neben der Patienteninformation und -aufklärung insbesondere auch die Vorschriftung und Einhaltung von Qualitätsstandards.

7. Schlussfolgerung/Empfehlung

Eine klare Empfehlung für die CTC als alternatives Verfahren zu der – bisher als Goldstandard akzeptierten – konventionellen Koloskopie kann derzeit weder für die Diagnose noch für die Screeningsituation generell gegeben werden. Diese Schlussfolgerung gilt aufgrund der vorliegenden Literatur sowohl für die medizinische als auch für die ökonomische Bewertung. Sie ist jedoch trotz der zahlreichen Studien und Analysen zu diesem Thema mit einigen Unsicherheiten behaftet (große Heterogenität bei den medizinischen Studienergebnissen, keine ökonomische Modellrechnung zu Deutschland etc.).

Indikationen zur Diagnostik des KRK mittels CTC liegen vor. Bei Verwendung moderner Geräte mit entsprechender technischer Einstellung, Software und adäquater Ausbildung der Befunder sind nach aktuellen Studien verbesserte Ergebnisse zu erwarten. Inwieweit diese Ergebnisse jedoch für den klinischen Alltag zu verwerten sind, ist je-weils in Abhängigkeit von technischer Ausrüstung und Ausbildung zu überprüfen. Ähnlich wie in der Qualitätssicherungsvereinbarung zur Koloskopie in Deutschland ist auch für die CTC eine Regelung zu befürworten. Die schnelle technologische Entwicklung der CTC der letzten Jahre und neu eintreffende Studienergebnisse machen kurzfristige Updates zu dieser Fragestellung erforderlich.

Für eine Empfehlung der CTC zum Screening wären Studien zur Festlegung eines geeigneten Screeningintervalls unter Berücksichtigung der Strahlenbelastung und zur Regelung der Vorgangsweise beim Auffinden von Polypen begrüßenswert. Auch zur Frage der Detektion flacher bzw. eingesunkenen Läsionen mittels CTC besteht noch erheblicher Forschungsbedarf. Bei Studien zum Vergleich der CTC mit der konventionellen Koloskopie sind ausreichend große Patienten- bzw. Teilnehmerzahlen anzustreben und es ist auf eine vollständige Datenpräsentation in den Berichten (z. B. technische Aspekte inklusive Strahlendosis, Software, Auswertungsmodalität, Rückzugzeit bei der konventionellen Koloskopie, Ausbildung, Erfahrung und Anzahl der Befunder bei beiden Methoden) zu achten, um Studienergebnisse transparent und vergleichbar zu machen. Um die Kosteneffektivität eines CTC-Screenings in Deutschland beurteilen zu können, wäre eine eigene, auf die deutschen Verhältnisse angepasste Modellrechnung notwendig (möglicherweise durch Adaptierung bereits bestehender Modellrechnungen). Die Ergebnisse der laufenden Studien zur Erkennungsgüte der CTC sollten jedoch abgewartet werden.

Korrespondenzadresse:
Heidi Stürzlinger
Gesundheit Österreich GmbH, ÖBIG Forschungs- und Planungsgesellschaft mbH, Stubenring 6, 1010 Wien, Tel. +43-1-51561 290
stuerzlinger@goeg.at

Bitte zitieren als
Stürzlinger H, Genser D, Hiebinger C, Windisch F. Effektivität und Effizienz der CT-Koloskopie im Vergleich zur konventionellen Koloskopie in der Dickdarmkrebsdiagnose und -früherkennung. GMS Health Technol Assess. 2009;5:Doc02.

Artikel online frei zugänglich unter
http://www.egms.de/en/journals/hta/2009-5/hta000064.shtml

Der vollständige HTA-Bericht steht zum kostenlosen Download zur Verfügung unter:
http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta217_bericht_de.pdf

Copyright
©2009 Stürzlinger et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.