

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. Jens Ricke

Kosten-Effektivitäts-Analysen zum Einsatz moderner bildgebender Verfahren am Beispiel von Koronarstenosen, Endoleaks und Hodenläsionen

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von Su Hwan Kim

aus Seoul, Republik Korea

Jahr 2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Wieland H. Sommer, MPH

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Rolf Holle
PD Dr. Harald Kramer
Prof. Dr. Reiner Leidl

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Matthias F. Frölich

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 20.01.2022

Affidavit



Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Kim, Su Hwan

Name, Vorname

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

„Kosten-Effektivitäts-Analysen zum Einsatz moderner bildgebender Verfahren am Beispiel von Koronarstenosen, Endoleaks und Hodenläsionen“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche 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 bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 28.01.2022

Su Hwan Kim

Ort, Datum
Doktorand

Unterschrift Doktorandin bzw.

Inhaltsverzeichnis

Affidavit	3
Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Vorwort	6
Publikationsliste	7
Kumulative Dissertation	7
Weitere Publikationen	8
Ihr Beitrag zu den Veröffentlichungen	9
Beitrag zu Publikation I	9
Beitrag zu Publikation II	9
Beitrag zu Publikation III	9
1. Einleitung	10
1.1. Gesundheitsökonomie	10
1.2. Gesundheitsökonomische Studientypen	11
1.3. Die gesundheitsökonomische Bedeutung der modernen bildgebenden Diagnostik	12
1.3.1. Detektion von Koronarstenosen bei Patienten mit vorangegangener Stent- Implantation (Publikation I)	15
1.3.2. Detektion therapiebedürftiger Endoleaks nach endovaskulärer Aortenreparatur (Publikation II)	16
1.3.3. Charakterisierung nichtpalpabler Hodenläsionen (Publikation III)	17
2. Zusammenfassung	18
3. Abstract (English)	22
4. Publikation I	26
5. Publikation II	27
6. Publikation III	28
7. Literaturverzeichnis	29
8. Danksagung	41

Abkürzungsverzeichnis

CBA	Kosten-Nutzen-Analyse (engl. <i>cost-benefit analysis</i>)
CDS	Farbdopplersonographie (engl. <i>color-Doppler sonography</i>)
CEA	Kosten-Effektivitäts-Analyse (engl. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CEUS	Kontrastmittelgestützter Ultraschall (engl. <i>contrast-enhanced ultrasound</i>)
CTA	Computertomographie-Angiographie
CTP	Computertomographie-Perfusion
CUA	Kosten-Nutzwert-Analyse (engl. <i>cost-utility analysis</i>)
EVAR	Endovaskuläre Aortenreparatur (engl. <i>endovascular aortic repair</i>)
ICA	Invasive Koronarangiographie (engl. <i>invasive coronary angiography</i>)
ICER	Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (engl. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
KHK	Koronare Herzkrankheit
MRA	Magnetresonanz-Angiographie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie (engl. <i>percutaneous transluminal coronary angioplasty</i>)
SPECT	Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (engl. <i>single-photon emission tomography</i>)
QALY	Qualitätskorrigiertes Lebensjahr (engl. <i>quality-adjusted life year</i>)

Vorwort

Gesundheit ist ein knappes Gut, das sich im Gegensatz zu den meisten anderen Gütern durch eine nahezu unbegrenzte Nachfrage auszeichnet. Entscheidungsträger im öffentlichen Gesundheitswesen sind mit der Herausforderung konfrontiert, begrenzte Ressourcen so zu verteilen, dass der einzelne Patient die notwendige Versorgung erhält und zugleich aber ein möglichst großer Nutzen für die Allgemeinheit geschaffen werden kann. Entsprechend werden zunehmend gesundheitsökonomische Evaluationen bei Entscheidungen über Vergütungen von Gesundheitsleistungen einbezogen.

Zu diesen Gesundheitsleistungen zählen unter anderem bildgebende diagnostische Untersuchungen, die in der modernen Medizin eine zentrale Rolle bei der Erkennung, Verlaufsbeobachtung, Therapieplanung und Prognosestellung diverser somatischer Erkrankungen einnimmt. Vor diesem Hintergrund untersucht die vorliegende Arbeit die Kosten-Effektivität verschiedener bildgebender Verfahren für drei ausgewählte klinische Indikationen: die Detektion von Koronarstenosen bei Patienten mit vorangegangener Stent-Implantation, die Detektion therapiebedürftiger Endoleaks nach endovaskulärer Aortenreparatur sowie die Bestimmung der Dignität kleiner, nicht-palpabler Hodenläsionen.

Publikationsliste

Kumulative Dissertation

I. Cost-effectiveness of stress CTP versus CTA in detecting obstructive CAD or in-stent restenosis in stented patients

Kim SH, Rübenthaler J, Nörenberg D, Huber T, Kunz WG, Sommer WH, Schoenberg SO, Janssen S, Overhoff D, Froelich MF.

Eur Radiol 2021 Mar;31(3):1443-1450. doi: 10.1007/s00330-020-07202-z.

II. Cost-effectiveness of contrast-enhanced ultrasound for the detection of endovascular aneurysm repair-related endoleaks requiring treatment

Froelich MF, Kunz WG, Kim SH, Sommer WH, Clevert DA, Rübenthaler J.

J Vasc Surg 2021 Jan;73(1):232-239.e2. doi: 10.1016/j.jvs.2020.04.512.

III. Should We Use Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for the Characterization of Nonpalpable Testicular Lesions? An Analysis from a Cost-Effectiveness Perspective

Rübenthaler J*, Kim SH*, Kunz WG, Sommer WH, Trottmann M, Clevert DA, Froelich MF.

Ultraschall Med 2020 Dec;41(6):668-674. doi: 10.1055/a-1010-5955.

* These authors contributed equally.

Weitere Publikationen

Structured reporting has the potential to reduce reporting times of dual-energy x-ray absorptiometry exams

Kim SH*, Sobez LM*, Spiro JE, Curta A, Ceelen F, Kampmann E, Goepfert M, Bodensohn R, Meinel FG, Sommer WH, Sommer NN.

BMC Musculoskelet Disord. 2020; 21: 248. Published online 2020 Apr 16. doi: 10.1186/s12891-020-03200-w

* These authors contributed equally.

Comparison of Magnetic Resonance Imaging and Contrast-Enhanced Ultrasound as Diagnostic Options for Unclear Cystic Renal Lesions: A Cost-Effectiveness Analysis

Gassert F, Schnitzer M, Kim SH, Kunz WG, Ernst BP, Clevert DA, Nörenberg D, Rübenthaler J, Froelich MF.

Ultraschall Med. 2020 Feb 12. doi: 10.1055/a-11110-7172. Online ahead of print.

Creating high-quality radiology reports in foreign languages through multilingual structured reporting

Sobez LM*, Kim SH*, Angstwurm M, Störmann S, Pfürringer D, Schmidutz F, Prezzi D, Kelly-Morland C, Sommer WH, Sabel B, Nörenberg D, Berndt M, Galiè F.

Eur Radiol. 2019 Nov;29(11):6038-6048. doi: 10.1007/s00330-019-06206-8.

* These authors contributed equally.

Role of CD40 and ADAMTS13 in von Willebrand factor-mediated endothelial cell-platelet-monocyte interaction

Popa M, Tahir S, Elrod J, Kim SH, Leuschner F, Kessler T, Bugert P, Pohl U, Wagner AH, Hecker M.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 Jun 12;115(24):E5556-E5565. doi: 10.1073/pnas.1801366115.

Ihr Beitrag zu den Veröffentlichungen

Beitrag zu Publikation I

Mein Beitrag zu Publikation I umfasst die Konzeption der Studie, die Modellierung des Entscheidungsbaumes, eine ausgiebige Literaturrecherche und die Zusammenstellung der Input-Parameter. Die Durchführung der Analyse erfolgte gemeinsam durch mich und Herrn Frölich unter seiner Anleitung. Weiterhin war ich maßgeblich für die Interpretation der Ergebnisse, die Verfassung des gesamten Manuskriptes sowie für die Korrektur desselben verantwortlich.

Beitrag zu Publikation II

Mein Eigenanteil an Publikation II erstreckt sich auf eine Literaturrecherche zur Methodik und zu den Input-Parametern, die kritische Begutachtung des Manuskriptes sowie die wesentliche Überarbeitung des Methoden- und Diskussionsteils basierend auf Reviewer-Kommentaren.

Beitrag zu Publikation III

Zur Publikation III trug ich bei durch eine ausführliche Literaturrecherche, die Zusammenstellung der Input-Parameter, die Interpretation der Ergebnisse, die eigenständige Verfassung eines Großteils des Manuskriptes sowie die Anpassung desselben auf Basis der Verbesserungsvorschläge der Koautoren und Reviewer.

Die geteilte Erstautorenschaft lässt sich dadurch begründen, dass mein Beitrag zu der Publikation als gleichwertig zu dem von Herrn Rübenthaler angesehen wurde, der für die Konzeption der Studie, die Modellierung des Entscheidungsbaumes sowie für die kritische Begutachtung des Manuskriptes verantwortlich war.

1. Einleitung

1.1. Gesundheitsökonomie

Die Bedeutung wirtschaftlichen Handelns im Gesundheitswesen ist größer denn je. Nicht zuletzt aufgrund des demografischen Wandels und kostspieliger technologischer Innovationen steigen die Gesundheitsausgaben pro Kopf kontinuierlich, in Deutschland und weltweit [1]. Zudem ist die Leistungsfähigkeit des Gesundheitswesens von besonderer volkswirtschaftlicher Relevanz, da der Gesundheitssektor einerseits einen substanziellen Anteil an der Gesamtwirtschaft ausmacht [2] und andererseits durch seine Leistungen maßgeblich zur Erwerbsfähigkeit und Produktivität der Arbeitnehmer beiträgt [3,4]. Die aktuelle COVID-19-Pandemie, in der Themen wie die Verteilung von Schutzmasken, Beatmungsgeräten und Impfstoffen das politische Tagesgeschehen dominieren [5], verdeutlicht in aller Klarheit die Notwendigkeit, mithilfe von begrenzten Ressourcen einen größtmöglichen Nutzen zu erzielen.

Das Gebot der Wirtschaftlichkeit, welches einen wichtigen Maßstab für Leistungen der gesetzlichen Krankenversicherung darstellt, ist im Sozialgesetzbuch festgehalten: „Die Leistungen müssen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Leistungen, die nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, können Versicherte nicht beanspruchen, dürfen die Leistungserbringer nicht bewirken und die Krankenkassen nicht bewilligen.“ (§ 12 SGB V) [6].

In diesem Kontext können gesundheitsökonomische Analysen Leistungserbringern und politischen Entscheidungsträgern als wertvolle Entscheidungsgrundlage dienen [7–9]. Doch während in Ländern wie dem Vereinigten Königreich und Kanada gesundheitsökonomische Gesichtspunkte bereits als wichtige Basis für nationale und regionale Handlungsempfehlungen dienen [10,11], spielen diese in Deutschland bislang nur eine eher geringe Rolle in gesundheitspolitischen Entscheidungen über Leistungsvergütungen [12].

1.2. Gesundheitsökonomische Studientypen

Gesundheitsökonomische Studien vergleichen zwei oder mehr gesundheitsbezogene Interventionen in Bezug auf die Kosten und Nutzen [13]. Folgende Unterformen werden unterschieden (Tab. 1) [13,14]:

Studientyp	Kostenmaß	Nutzenmaß
Kosten-Minimierungs-Analyse	Monetäre Einheiten (z.B. Euro)	-
Kosten-Effektivitäts-Analyse	Monetäre Einheiten (z.B. Euro)	Natürliche Einheiten (z.B. gewonnene Lebensjahre)
Kosten-Nutzwert-Analyse (Unterform der Kosten-Effektivitäts-Analyse)	Monetäre Einheiten (z.B. Euro)	Qualitätskorrigierte Lebensjahre (QALY)
Kosten-Nutzen-Analyse	Monetäre Einheiten (z.B. Euro)	Monetäre Einheiten (z.B. Euro)

Tabelle 1. Gesundheitsökonomische Studientypen. Quelle: In Anlehnung an Higgins et al [6].

Kosten-Minimierungs-Analysen (cost-minimization analysis; CMA) stellen die einfachste Form der gesundheitsökonomischen Evaluation dar. Sie basieren auf der Annahme, dass der Nutzen der unterschiedlichen Interventionen identisch ist, und vergleichen lediglich die entstehenden Kosten [13]. Es folgt daraus eine Empfehlung zugunsten der günstigeren Strategie.

Die *Kosten-Effektivitäts-Analyse* (cost-effectiveness analysis; CEA) hingegen quantifiziert den Nutzen in Form von nicht-monetären Einheiten [13]. Einige Autoren zählen die *Kosten-Nutzwert-Analyse* (cost-utility analysis; CUA) als eigenständigen Studientyp bzw. Unterform der Kosten-Effektivitäts-Analyse, bei der der Nutzen in qualitätskorrigierten Lebensjahren (quality-adjusted life years; QALY) ausgedrückt wird – in Abgrenzung zu herkömmlichen Kosten-Effektivitäts-Analysen, die natürliche Nutzeneinheiten (z.B. gewonnene Lebensjahre) verwenden [13–17]. Ein QALY entspricht einem Lebensjahr in voller Gesundheit und fasst somit die Lebensdauer und Lebensqualität in einem Nutzenmaß zusammen [18]. Die Begriffe *Kosten-Effektivitäts-Analyse* und *Kosten-Nutzwert-Analyse* werden allerdings auch häufig synonym verwendet [19,20]. Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde die Bezeichnung „*Kosten-Effektivitäts-Analyse*“ als Überbegriff für beide Studientypen verwendet.

Kosten-Nutzen-Analysen (cost-benefit analysis; CBA) wiederum unterscheiden sich von den anderen genannten Studienformen dadurch, dass sie sowohl die Kosten als auch den Nutzen einer Intervention in Form von monetären Einheiten messen [14].

1.3. Die gesundheitsökonomische Bedeutung der modernen bildgebenden Diagnostik

Zeitnahe und akkurate Diagnostik trägt wesentlich zum Behandlungsverlauf des Patienten bei. So ist eine frühe Feststellung der korrekten Diagnose maßgeblich für eine rasche, angemessene Behandlung und somit auch für die Prävention potenzieller Komplikationen [21–25].

Das Gebiet der klinischen Diagnostik umfasst die Anamnese, klinische Untersuchung sowie die apparative Diagnostik. Neben der Labordiagnostik, histopathologischen Diagnostik und Funktionsdiagnostik bilden bildgebende Verfahren einen wesentlichen Bestandteil der apparativen Untersuchungen und kommen bei einer Vielzahl von Erkrankungen zum Einsatz [26]. In der bildgebenden Diagnostik werden physikalische Messgrößen des zu untersuchenden Objektes - des Patienten - erfasst und in Form von zwei- oder dreidimensionalen Bildern visualisiert. Somit können Veränderungen unterschiedlicher Gewebe dargestellt und unter Berücksichtigung der klinischen Informationen zur Diagnosestellung oder zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes beitragen [27]. Zu den am häufigsten genutzten Methoden gehören etwa der Ultraschall, die Röntgenbildgebung, die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie.

Enorme Fortschritte im Bereich der medizinischen Bildverarbeitung in den letzten Jahrzehnten ermöglichten die Einführung neuer Bildgebungsverfahren in die klinische Routine. Beispielsweise führte die Entwicklung des Mehrzeilen-CTs zur Verkürzung der Untersuchungsdauer [28,29], während iterative Rekonstruktionsalgorithmen heutzutage zur Verringerung der Strahlendosis genutzt werden [30–32]. Die Anwendung multimodaler Bildgebungsmodalitäten (z.B. PET/CT [33–35] und SPECT/CT [36–38]) erlaubt zudem die kombinierte Auswertung morphologischer und funktioneller Parameter.

Viele dieser modernen Bildgebungsverfahren tragen dazu bei, klinische Fragestellungen präziser und schneller zu beantworten, sind jedoch in aller Regel initial mit signifikanten Mehrkosten verbunden [39,40].

Eine gesundheitsökonomische Evaluation der assoziierten Kosten und des gewonnenen Nutzens kann die Entscheidungsträger bei der Auswahl der diagnostischen Methoden

unterstützen. Mit der wachsenden Bedeutung wirtschaftlichen Handelns im Gesundheitswesen werden gesundheitsökonomische Evaluationen wie Kosten-Effektivitäts-Analysen zunehmend auch von Entscheidungsträgern und nationalen Gesundheitsinstitutionen im Rahmen der Zulassung und Vergütung neuer Verfahren herangezogen [9,41–43]. In Deutschland ist das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für die unabhängige Bewertung und Begutachtung von Untersuchungs- und Behandlungsverfahren zuständig [44]. Die erste Kosten-Nutzen-Bewertung durch IQWiG erfolgte im Jahr 2013 und bezog sich auf Antidepressiva [45].

Bei der Beurteilung eines diagnostischen Verfahrens ist die Testgüte von entscheidender Bedeutung. Sie wird üblicherweise in Form einer Vierfeldertafel (Kontingenztafel) dargestellt, welche das diagnostische Testergebnis mit dem tatsächlichen Vorliegen der Erkrankung in Zusammenhang setzt [46,47]. Folglich kann ein diagnostischer Fall einem der vier Felder (richtig positiv, falsch negativ, falsch positiv, richtig negativ) zugeordnet werden. Das wahre Vorliegen der Erkrankung wird in der Regel an dem Ergebnis der diagnostischen Goldstandard-Methode gemessen [48]. Anhand der Häufigkeit der diesen vier Feldern zugehörigen Fälle können schließlich die Sensitivität und Spezifität sowie der positiv-prädiktive Wert und negativ-prädiktive Wert berechnet werden, welche statistische Maße der Testgüte darstellen (Abbildung 1) [46–48].

		Testergebnis		
		Test positiv	Test negativ	
Krankheit	Krank	Richtig positiv (TP)	Falsch negativ (FN)	Sensitivität $TP / (TP + FN)$
	Nicht krank	Falsch positiv (FP)	Richtig negativ (TN)	Spezifität $TN / (TN + FP)$
		Positiv-prädiktiver Wert $TP / (TP + FP)$	Negativ-prädiktiver Wert $TN / (TN + FN)$	

Abbildung 1. Vierfeldertafel. TP: true positive, FP: false positive, FN: false negative, TN: true negative. Quelle: In Anlehnung an Hahn et al [46].

Die diagnostische Genauigkeit eines Verfahrens hat eine enorme gesundheitsökonomische Bedeutung, da sich die relative Häufigkeit der falsch negativen und falsch positiven Fälle wesentlich auf die Gesamtkosten der Behandlung und das Patienten-Outcome auswirkt [40]. Dies wird am Beispiel der CT-Angiographie bei Verdacht auf eine relevante Koronarstenose [49] deutlich (Abbildung 2): Bei Vorliegen einer relevanten Stenose führt ein falsch negatives Ergebnis zu einer verzögerten Diagnosestellung, welche wiederum mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einer verspäteten Behandlung, einem schwereren Krankheitsverlauf und erhöhten Behandlungskosten verbunden ist [50,51]. Bei einem falsch positiven Ergebnis bei nicht vorliegender Stenose hingegen ist von der Durchführung einer unnötigen invasiven Koronarangiographie (ICA) auszugehen, die mit Risiken und Mehrkosten verbunden ist [49].

In diesem Zusammenhang ist wichtig zu erwähnen, dass die Prätest-Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung unmittelbar mit der Häufigkeit der vier Felder wie auch mit den prädiktiven Werten in Beziehung steht, während die Sensitivität und Spezifität unverändert bleiben [52]. Bei steigender Prätest-Wahrscheinlichkeit (und konstanter Sensitivität) steigt beispielsweise die absolute Häufigkeit der richtig positiven und falsch negativen Fälle.

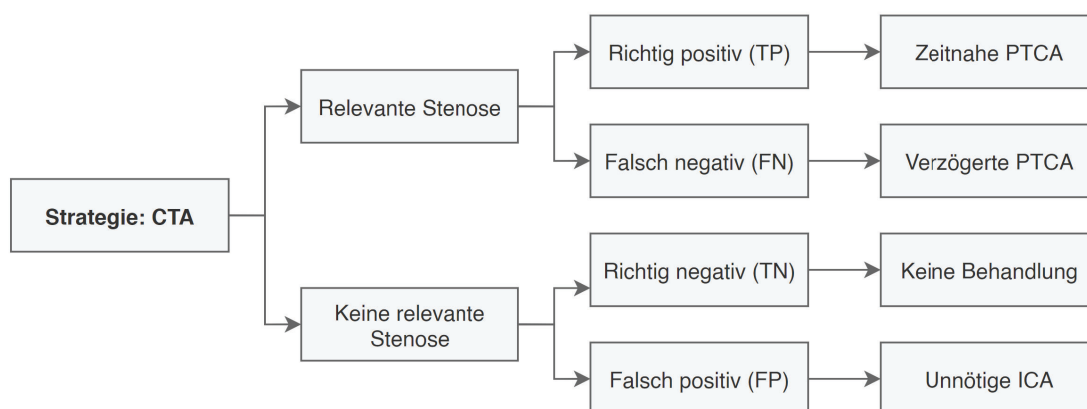


Abbildung 2. Auswirkungen der diagnostischen Genauigkeit bildgebender Verfahren auf den klinischen Behandlungsverlauf am Beispiel der CT-Angiographie bei Verdacht auf obstruktive KHK oder In-Stent-Restenose. PTCA: Perkutane transluminale Koronarangioplastie. ICA: Invasive Koronarangiographie. Quelle: In Anlehnung an Kim et al [49].

Trotz der wesentlichen Bedeutung der ökonomischen Gesichtspunkte eines diagnostischen Verfahrens muss hervorgehoben werden, dass bei der Auswahl eine Vielzahl von weiteren Kriterien und Überlegungen in Betracht gezogen werden muss. Hierzu gehören

beispielsweise die Verfügbarkeit des Verfahrens und der notwendigen Expertise zur Beurteilung der Ergebnisse, aber auch patientenspezifische Faktoren wie etwa Kontraindikationen und Risiken [53,54].

1.3.1. Detektion von Koronarstenosen bei Patienten mit vorangegangener Stent-Implantation (Publikation I)

Die koronare Herzkrankheit (KHK) stellt eine pathologische, meist durch Arteriosklerose bedingte Verengung der Herzkranzgefäße dar [55]. Weltweit zählt sie zu den führenden Todesursachen [56]. Im Jahr 2016 war sie allein in den USA für rund 360.000 Todesfälle verantwortlich [57]. Schwere Ausprägungen dieser Erkrankung, bei der es zu einer signifikanten Verminderung des Gefäßquerschnitts kommt, werden als obstruktive KHK bezeichnet [58].

Zur Diagnose und Beurteilung einer obstruktiven KHK kommen diverse Untersuchungsmodalitäten zum Einsatz [59–64]. Die Bestimmung der fraktionellen Flussreserve im Rahmen einer invasiven Koronarangiographie wird bislang als Goldstandard-Methode für diese Indikation angesehen [65,66]. Doch in den letzten Jahren hat die Bedeutung nicht-invasiver, kardialer Bildgebungsmethoden deutlich zugenommen [67,68]. Hierbei wird insbesondere die koronare CT-Angiographie (CTA) als zuverlässige Methode breitflächig eingesetzt, insbesondere bei Patienten mit geringer Prätest-Wahrscheinlichkeit [60,61]. Beispielsweise empfiehlt die ESC (European Society of Cardiology) ausdrücklich den Einsatz der CTA als initiale Modalität zur Diagnosestellung bei Patienten mit Verdacht auf KHK [69].

Allerdings weist die CTA bei Patienten mit vorangegangener Stent-Implantation nur eine begrenzte diagnostische Genauigkeit auf, was in erster Linie durch Metallartefakte zu erklären ist [70–72]. Ein funktionelles bildgebendes Verfahren, das zur Beurteilung der Herzkranzgefäße zunehmend zum Einsatz kommt, ist die stress-induzierte myokardiale CT-Perfusionsmessung (CTP) [73–75]. Vereinzelt Studien deuten darauf hin, dass diese Methode auch zur Diagnostik bei Patienten mit vorheriger Stent-Implantation geeignet sein könnte [59,76].

Ziel dieser Studie war es daher, die Kosten-Effektivität der CTA, CTP und der Kombination der beiden Verfahren (CTA + CTP) bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine obstruktive KHK oder In-Stent-Restenose zu vergleichen [49].

1.3.2. Detektion therapiebedürftiger Endoleaks nach endovaskulärer Aortenreparatur (Publikation II)

Das Aortenaneurysma entspricht einer fokalen Erweiterung der Aortenwand und ist am häufigsten unterhalb der Aa. renales (infrarenal) lokalisiert [77]. In den meisten Fällen bleibt das Krankheitsbild asymptomatisch, doch akut lebensbedrohliche Komplikationen wie etwa eine Ruptur oder eine Dissektion sind möglich [78]. Während bei unkomplizierten Verläufen in aller Regel eine konservative Therapie mit Verlaufsbeobachtung ausreicht, kann in ausgeprägten oder schnell fortschreitenden Fällen eine invasive Behandlung in Form einer offenen Operation oder endovaskulären Aortenreparatur (EVAR) notwendig sein [79,80].

Die EVAR ist ein etabliertes, minimal-invasives Verfahren, bei dem das Aneurysma mittels einer Aortenprothese ausgeschaltet wird [81,82]. Dieses Verfahren wird inzwischen als gleichwertig zur offen-operativen Behandlung angesehen und wird insbesondere bei rupturierten Aortenaneurysmen bevorzugt, setzt jedoch gewisse anatomische Gegebenheiten voraus [83].

Aufgrund möglicher Komplikationen ist nach dieser endovaskulären Behandlung eine langfristige Verlaufskontrolle vonnöten [84]. Zu den häufigsten Stent-bezogenen Komplikationen gehören neben Stentgraft-Dislokationen Endoleaks [84], die als persistierender Blutfluss im Aneurysmasack außerhalb der Endoprothese definiert sind [85,86]. Nach White werden Endoleaks entsprechend ihrer Ursache in fünf Typen unterteilt [87] (Abbildung 3). Bei Endoleaks vom Typ I und III ist aufgrund des hohen Rupturrisikos eine umgehende Therapie indiziert, während bei Endoleaks vom Typ II, IV und V häufig eine Verlaufsbeobachtung ausreichend ist [88].

Die Computertomographie-Angiographie (CTA) gilt als Goldstandard-Methode zur Verlaufskontrolle nach EVAR-Behandlung, wobei die Magnetresonanz-Angiographie (MRA) als Alternative ohne Strahlenbelastung vor allem bei jungen Patienten oder Patienten mit Niereninsuffizienz bevorzugt eingesetzt wird [89]. In den letzten Jahren haben mehrere Studien den Nutzen des kontrastmittelgestützten Ultraschalls (CEUS) als nicht nephrotoxisches, strahlenfreies und günstiges Verfahren zur post-EVAR Überwachung mit vergleichbarer diagnostischer Genauigkeit hervorgehoben [90–93].

Im Rahmen dieser Studie erfolgte eine Kosten-Effektivitäts-Analyse zum Einsatz von CEUS für die Detektion therapiebedürftiger Endoleaks im Vergleich zur CTA, MRA sowie zur Farbdopplersonographie (CDS).

Endoleak Typ	Beschreibung
I	Leckage an den Graft-Befestigungszonen (proximal oder distal)
II	Füllung des Aneurysmasacks über Seitenäste der Aorta (z.B. Aa. lombales)
III	Prothesendefekt
IV	Poröse Endoprothese
V	Endotension

Abbildung 3. Endoleak-Typen nach White. Quelle: In Anlehnung an [55,56].

1.3.3. Charakterisierung nichtpalpabler Hodenläsionen (Publikation III)

Maligne Hodentumoren treten überwiegend bei jungen Männern im Alter von 18 – 35 Jahren auf und werden klassischerweise in Seminome und Nicht-Seminome unterteilt [94]. Häufig werden sie als Zufallsbefund im Rahmen von Ultraschalluntersuchungen entdeckt und müssen von möglichen benignen Differentialdiagnosen (z.B. Zyste, Orchitis, Varikozele) abgegrenzt werden [95–97]. Eine korrekte Bestimmung der Tumordignität ist entscheidend, um maligne Hodentumoren frühzeitig zu behandeln und Patienten mit benignen Hodenläsionen unnötige Therapien zu ersparen. Während bislang die native B-Mode-Sonographie und die Farbdopplersonographie (CDS) für diese Fragestellung vorrangig zum Einsatz kommen [98], belegen mehrere Studien die diagnostische Überlegenheit des kontrastmittelgestützten Ultraschalls (CEUS) [99–102]. Insbesondere erlaubt CEUS im Gegensatz zu CDS eine präzisere Visualisierung des intratestikulären Blutflusses [103,104], der für die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Läsionen von besonderer Bedeutung ist [105]. Jedoch wurde die Anwendung der drei unterschiedlichen Ultraschall-Methoden bislang nicht aus gesundheitsökonomischer Perspektive untersucht. In Anbetracht dessen wurde in der vorliegenden Arbeit die Kosten-Effektivität von CEUS und CDS zur Charakterisierung nichtpalpabler Hodenläsionen evaluiert.

2. Zusammenfassung

Gesundheitsökonomische Evaluationen diagnostischer Untersuchungsverfahren spielen vor allem dann eine wichtige Rolle, wenn eine neue, modernere Prozedur zur Verfügung steht (Publikation I), ein regelmäßiger Einsatz eines Verfahrens langfristig zu hohen kumulativen Kosten führt (Publikation II) oder eine frühe Diagnosestellung von besonders großer Bedeutung für den Krankheitsverlauf ist (Publikation III). In vielen Fällen liegen bereits mehrere Studien zur diagnostischen Genauigkeit vor, während die gesundheitsökonomische Evidenz unzureichend ist. Vor diesem Hintergrund untersucht die vorliegende Arbeit die Kosten-Effektivität verschiedener diagnostischer Modalitäten für eine ausgewählte klinische Indikation jeder dieser Kategorien.

Methodisch handelt es sich bei den drei Studien um retrospektive Kosten-Effektivitäts-Analysen. Um die mit der jeweiligen diagnostischen Methode verbundenen Lebenszeitkosten und qualitätskorrigierten Lebensjahre (QALYs) abzuschätzen, wurde jeweils ein Markov-Entscheidungsmodell entwickelt und etabliert. Die Inputwerte für das Modell, wie etwa die diagnostischen Genauigkeitsparameter und Kostenwerte wurden im Zuge einer strukturierten Recherche aus der Literatur entnommen. In den Arbeiten wurde jeweils eine deterministische Sensitivitäts-Analyse für die relevanten Parameter durchgeführt und die Ergebnisse in Form von Tornado-Diagrammen dargestellt, um die Empfindlichkeit des Modells gegenüber Variationen der Inputwerte zu untersuchen. Weiterhin erfolgten probabilistische Sensitivitäts-Analysen für relevante Parameter zur Simulation wiederholter Zufallsstichproben aus der Verteilung der Inputvariablen (Monte-Carlo-Simulation), um die relative Häufigkeit der unterschiedlichen Ergebnisse abzubilden und die Stabilität der entwickelten Modelle zu untersuchen. Schließlich wurde die Kosten-Effektivität unter der Annahme einer Zahlungsbereitschaft von \$100,000 per QALY bestimmt.

Publikation I: Detektion von Koronarstenosen bei Patienten mit vorangegangener Stent-Implantation

Die Stress-induzierte myokardiale CT-Perfusion (CTP) ist eine moderne funktionelle Bildgebungsmodalität, deren Einsatz zur Detektion von Koronarstenosen Gegenstand aktueller Forschung ist. Insbesondere bietet sie Vorteile bei der Subpopulation der Patienten mit vorangegangener koronarer Stentimplantation. Daher wurde die Kosten-Effektivität der CTP mit der koronaren CT-Angiographie (CTA) als etablierte Modalität und der Kombination dieser beiden Methoden (CTA + CTP) verglichen.

Das Basisfall-Szenario mit einer Zahlungsbereitschaft von \$100,000 per QALY ergab Gesamtkosten und Effektivitäten von jeweils \$47,013.87 und 6.84 QALYs für CTA, \$46,758.83 und 6.93 QALYs für CTP sowie \$47,455.63 und 6.85 QALYs für CTA + CTP. Folglich wurden die Strategien CTA und CTA + CTP dominiert durch CTP. Die deterministische Sensitivitäts-Analyse bestätigte die Robustheit des Modells gegenüber Variationen der Kosten- und diagnostischen Genauigkeitsparameter. Die Strategie CTP erwies sich als kosteneffektiv in 99% der Iterationen im Rahmen der probabilistischen Sensitivitäts-Analyse.

Die Unterlegenheit der CTA ist insbesondere durch ihre geringe Spezifität zu erklären, die mit den Stent-bedingten Metallartefakten bei der vorliegenden Patientenpopulation in Verbindung gebracht werden kann. Die hohen Kosten, die mit CTA + CTP verbunden waren, sind hingegen auf den diagnostischen Algorithmus zurückzuführen. In der Studie, aus der die diagnostischen Parameter entnommen wurde, wurden alle Fälle mit diskordanten Befunden der CTA und CTP als positiv klassifiziert, was zu einer sehr niedrigen Spezifität führte [106]. Jedoch sind alternative diagnostische Vorgehensweisen möglich und sollten in künftigen Evaluationen berücksichtigt werden: Beispielsweise kann zunächst nur eine CTA durchgeführt werden und lediglich bei einem unklaren Ergebnis zusätzlich eine CTP erfolgen [76,107]. Zudem sind Untersuchungsprotokolle der CTP bislang nicht einheitlich und erfordern eine Standardisierung über Institutionen hinweg [108].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Stress-induzierte myokardiale CT-Perfusion eine kosteneffektive Methode zur Detektion von Koronarstenosen in Patienten mit Koronar-Stents darstellt, doch weitere Studien erforderlich sind, um die optimale diagnostische Prozedur zu bestimmen.

Publikation II: Detektion therapiebedürftiger Endoleaks nach endovaskulärer Aortenreparatur

Nach einer endovaskulären Aortenreparatur (EVAR) ist bei Patienten mit einem Aortenaneurysma aufgrund von möglichen Komplikationen eine lebenslange Verlaufskontrolle notwendig. Bislang gelten die CT-Angiographie (CTA) und die MR-Angiographie (MRA) als Goldstandard, doch in den letzten Jahren erlangte der kontrastmittelgestützte Ultraschall (CEUS) als günstige Alternative mit vergleichbarer diagnostischer Genauigkeit zunehmend an Bedeutung. Um die Anwendung der unterschiedlichen Modalitäten aus ökonomischer Perspektive zu beleuchten, wurde in dieser Studie die Kosten-Effektivität der Farbdopplersonographie (CDS), des kontrastmittelgestützten Ultraschalls (CEUS), der

CT-Angiographie (CTA) und der MR-Angiographie (MRA) zur Detektion therapiebedürftiger Endoleaks untersucht.

Bei einer Zahlungsbereitschaft von \$100,000 per QALY bezifferten sich die Kosten und Effektivität auf \$17,383 und 9.770 QALYs für CEUS, \$17,287 und 9.763 QALYs für CDS, \$17,679 und 9.768 QALYs für CTA sowie \$17,945 und 9.771 QALYs für MRA. Dementsprechend dominierte die Strategie CEUS die Strategie CTA. Das inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (ICER) für CEUS vs CDS betrug \$14,173.52 / QALY. Die Kosten der diagnostischen Verfahren stellten sich als einflussreichste Variablen im Hinblick auf die Kosten-Effektivität heraus, doch das Modell erwies sich als stabil gegenüber realistischen Variationen der Inputparameter. Im Basisfall-Szenario war CEUS kosteneffektiv in 76.97% der Iterationen, während CTA, MRA und CDS jeweils 9.48%, 7.25% und 6.30% der Iterationen ausmachten.

Somit erwies sich CEUS als kosteneffektives Bildgebungsverfahren zur Diagnostik therapiebedürftiger Endoleaks. Dies ist im Kontrast zu den bisherigen Leitlinien, die CEUS derzeit noch nicht als Methode erster Wahl zur Verlaufskontrolle nach EVAR empfehlen [109]. Allerdings ist anzumerken, dass CEUS wie alle Ultraschallverfahren einer starken Untersucherabhängigkeit unterliegt und die diagnostische Genauigkeit durch patientenspezifische Faktoren wie etwa Adipositas oder Meteorismus eingeschränkt werden kann. Insbesondere in Fällen, bei denen weitere anatomische Strukturen und Pathologien beurteilt werden sollten, bieten die CTA und MRA jedoch weiterhin klare Vorteile.

Publikation III: Charakterisierung nichtpalpabler Hodenläsionen

Maligne Hodentumoren haben dank effektiver Therapiemöglichkeiten insgesamt eine gute Prognose. Dennoch ist eine frühe Diagnosestellung entscheidend, um etwa einer Metastasierung oder einer möglichen Impotenz vorzubeugen. Während zur Bestimmung der Dignität von Hodentumoren der native B-Mode- und Farbdoppler-Ultraschall (CDS) bislang bevorzugt zum Einsatz kommen, wurde in den letzten Jahren die diagnostische Überlegenheit des kontrastmittelgestützten Ultraschalls (CEUS) für die Charakterisierung kleiner, nicht palpabler Hodenläsionen aufgezeigt. Ziel dieser Studie war es daher, die Kosten-Effektivität von CDS und CEUS in Bezug auf diese klinische Indikation zu vergleichen.

Die Kosten und die Effektivität von CEUS betragen \$4,397.77 und 8.35 QALYs im Basisfall-Szenario mit einer Zahlungsbereitschaft von \$100,000 per QALY. Somit dominierte CEUS die Strategie CDS, welche mit Kosten von \$5,113.14 und einer Effektivität von 8.29 QALYs einherging. Selbst unter Variationen der diagnostischen Genauigkeits- und

Kostenparameter in einem breiten Bereich blieb CEUS die kosteneffektive Strategie. Unter der Annahme des Basisfall-Szenarios stellte CEUS in der probabilistischen Sensitivitäts-Analyse in 92.9% der Iterationen die kosteneffektive Strategie dar.

Insgesamt sind diese Ergebnisse im Einklang mit früheren Studien, die die Kosten-Effektivität von CEUS für die Diagnostik verschiedener onkologischer Erkrankungen wie etwa dem hepatozellulären Karzinom belegen [110]. Hingegen empfehlen aktuelle Leitlinien zum Management von Hodenkarzinomen bisher nicht explizit den Einsatz von CEUS [94]. Modernere Methoden wie die Real-Time-Elastographie konnten aufgrund einer unzureichenden Datenlage nicht berücksichtigt werden, sollten jedoch in zukünftigen Evaluationen eingeschlossen werden.

3. Abstract (English)

Health economic evaluations of diagnostic examinations are particularly relevant when new, modern procedures are available (publication I), a regular application of a method leads to high cumulative costs in the long-term (publication II) or when an early diagnosis is of extraordinary importance for the course of disease (publication III). In many cases, several studies on the diagnostic accuracy are available while the health economic evidence is insufficient. Against this backdrop, the present work determined the cost-effectiveness of different diagnostic modalities for one selected clinical indication in each of these categories.

Methodologically, the three studies are retrospective cost-effectiveness analyses. To estimate lifetime costs and quality-adjusted life-years (QALYs) associated with each diagnostic method, a Markov decision model was developed and established in each case. Input values for the model, such as diagnostic accuracy parameters and cost values, were obtained from structured literature review. In each case, a deterministic sensitivity analysis was performed for the relevant parameters and results were presented in the form of tornado diagrams to investigate the sensitivity of the model to variations of the input values. Furthermore, probabilistic sensitivity analyses for relevant parameters were conducted to simulate random sampling from the distribution of input variables (Monte Carlo simulation), thereby mapping the relative frequency of different outcomes and evaluating the stability of the models. Finally, cost-effectiveness was determined assuming a willingness-to-pay of \$100,000 per QALY.

Publication I: Detection of coronary stenosis in patients with previous stent implantation

Stress-induced myocardial CT perfusion (CTP) is a modern functional imaging modality whose use for the detection of coronary stenoses is the subject of current research. In particular, it offers advantages in the subpopulation of patients with previous coronary stent implantation. Therefore, the cost-effectiveness of CTP was compared with coronary CT angiography (CTA) as an established modality and the combination of these two methods (CTA + CTP).

The base-case scenario with a willingness-to-pay of \$100,000 per QALY yielded total costs and effectiveness of \$47,013.87 and 6.84 QALYs for CTA, \$46,758.83 and 6.93 QALYs for CTP, and \$47,455.63 and 6.85 QALYs for CTA + CTP. Consequently, strategies CTA and CTA + CTP were dominated by CTP. Deterministic sensitivity analysis

confirmed the robustness of the model to variability in cost and diagnostic accuracy parameters. CTP was found to be cost-effective in 99% of the iterations in the probabilistic sensitivity analysis.

The inferiority of CTA can be mainly explained by its low specificity which is related to the stent-related metal artifacts in the relevant patient population. In contrast, the high costs associated with CTA + CTP can be attributed to the particular diagnostic algorithm applied. In the study from which the diagnostic parameters were taken, all cases with discordant findings of CTA and CTP were classified as positive, resulting in a very low specificity [106]. However, there are alternative diagnostic approaches which should be considered in future evaluations: For example, CTA can be complemented by an additional CTP only in cases where CTA findings are non-evaluative or equivocal [76,107]. In addition, CTP protocols are not uniform and require standardization across institutions [108].

In conclusion, stress-induced myocardial CT perfusion is a cost-effective method for detecting coronary stenosis in patients with coronary stents, but further studies are required to determine the optimal diagnostic procedure.

Publication II: Detection of endovascular aneurysm repair-related endoleaks requiring treatment

After endovascular aortic repair (EVAR), patients with aortic aneurysm require lifelong follow-up due to potential complications. To date, CT angiography (CTA) and MR angiography (MRA) have been considered the gold standard modalities, but in recent years contrast-enhanced ultrasound (CEUS) has gained increasing importance as a low-cost alternative with comparable diagnostic accuracy. To shed light on the economic perspective of the application of these modalities, this study examined the cost-effectiveness of color Doppler sonography (CDS), contrast-enhanced ultrasound (CEUS), CT angiography (CTA) and MR angiography (MRA) for the detection of endoleaks requiring therapy.

At a willingness-to-pay of \$100,000 per QALY, costs and effectiveness amounted to \$17,383 and 9,770 QALYs for CEUS, \$17,287 and 9,763 QALYs for CDS, \$17,679 and 9,768 QALYs for CTA, as well as \$17,945 and 9,771 QALYs for MRA. Accordingly, strategy CEUS dominated CDS, CTA, and MRA. The incremental cost-effectiveness ratio

(ICER) for CEUS vs CDS amounted to \$14,173.52 / QALY. The cost of diagnostic procedures emerged as the most influential variable in terms of cost-effectiveness, but the model proved robust to realistic variations of input parameters. In the base-case scenario, CEUS was cost-effective in 76.97% of iterations, while CTA, MRA, and CDS accounted for 9.48%, 7.25%, and 6.30% of iterations, respectively.

Thus, CEUS proved to be a cost-effective imaging modality for diagnosing endoleaks requiring therapy. This is in contrast to previous guidelines, which currently do not recommend CEUS as a first-choice method for follow-up after EVAR [109]. However, it should be noted that CEUS, like all ultrasound techniques, is subject to significant interobserver variability and diagnostic accuracy may be limited by patient-specific factors such as obesity or meteorism. Especially in cases where further anatomical structures and pathologies need to be assessed, CTA and MRA still exhibit clear advantages.

Publication III: Characterization of nonpalpable testicular lesions

Malignant testicular tumors exhibit a good prognosis overall thanks to effective therapeutic options. Nevertheless, early diagnosis is crucial to prevent metastasis or other complications such as impotence. While native B-mode and color Doppler sonography (CDS) have been the preferred modalities for determining the dignity of testicular tumors so far, the diagnostic superiority of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for characterizing small, nonpalpable testicular lesions has been demonstrated in recent years. Therefore, the aim of this study was to compare the cost-effectiveness of CDS and CEUS for this clinical indication.

CEUS resulted in costs of \$4,397.77 and an effectiveness of 8.35 QALYs in the base-case scenario with a willingness-to-pay of \$100,000 per QALY. Thus, CEUS dominated strategy CDS which was associated with a cost of \$5,113.14 and an effectiveness of 8.29 QALYs. Even under variations in diagnostic accuracy and cost parameters over a broad range, CEUS remained the cost-effective strategy. Assuming the base-case scenario, CEUS represented the cost-effective strategy in 92.9% of iterations in the probabilistic sensitivity analysis.

Overall, these results are consistent with previous studies demonstrating the cost-effectiveness of CEUS for the diagnosis of various oncologic diseases such as hepatocellular carcinoma [110]. Yet, current guidelines for the management of testicular carcinoma do not yet explicitly recommend the use of CEUS [94]. More modern methods such as real-

time elastography could not be considered due to insufficient data, but should be included in future evaluations.

4. Publikation I

Cost-effectiveness of stress CTP versus CTA in detecting obstructive CAD or in-stent restenosis in stented patients

Kim SH, Rübenthaler J, Nörenberg D, Huber T, Kunz WG, Sommer WH, Schoenberg SO, Janssen S, Overhoff D, Froelich MF.

Eur Radiol 2021 Mar;31(3):1443-1450. doi: 10.1007/s00330-020-07202-z.

5. Publikation II

Cost-effectiveness of contrast-enhanced ultrasound for the detection of endovascular aneurysm repair-related endoleaks requiring treatment

Froelich MF, Kunz WG, **Kim SH**, Sommer WH, Clevert DA, Rübenthaler J.

J Vasc Surg 2021 Jan;73(1):232-239.e2. doi: 10.1016/j.jvs.2020.04.512.

6. Publikation III

Should We Use Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for the Characterization of Nonpalpable Testicular Lesions? An Analysis from a Cost-Effectiveness Perspective

Rübenthaler J*, **Kim SH***, Kunz WG, Sommer WH, Trottmann M, Clevert DA, Froelich MF.

Ultraschall Med 2020; 41(06): 668-674. doi: 10.1055/a-1010-5955.

* These authors contributed equally.

7. Literaturverzeichnis

- [1] Current health expenditure per capita (current US\$) | Data n.d. <https://data.worldbank.org/indicator/SH.XPD.CHEX.PC.CD> (accessed January 23, 2021).
- [2] Bundesministerium für Wirtschaft und Energie (BMWi). Bruttowertschöpfung in der Gesundheitswirtschaft und ihr Anteil an der Gesamtwirtschaft 2019. <https://www.bmwi.de/Redaktion/DE/Infografiken/Branchenfokus/gesundheitswirtschaft-anteil-gesamtwirtschaft.html> (accessed September 27, 2020).
- [3] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: Past, present, future. *Pharmacoeconomics* 2013;31:537–49. <https://doi.org/10.1007/s40273-013-0056-3>.
- [4] Pritchard C, Sculpher M. Productivity Costs: Principles and Practice in Economic Evaluation. Monographs 2000.
- [5] Corona in Deutschland: Keine Masken und Schutzkleidung - Politik - SZ.de n.d. <https://www.sueddeutsche.de/politik/coronavirus-masken-handschuhe-deutschland-1.4861983> (accessed January 24, 2021).
- [6] § 12 SGB V Wirtschaftlichkeitsgebot n.d. <https://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/12.html> (accessed January 23, 2021).
- [7] Jensen CT, Wagner-Bartak NA, Vu LN, Liu X, Raval B, Martinez D, et al. Detection of colorectal hepatic metastases is superior at standard radiation dose CT versus reduced dose CT. *Radiology* 2019;290:400–9. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018181657>.
- [8] Husereau D, Culyer AJ, Neumann P, Jacobs P. How do Economic Evaluations Inform Health Policy Decisions for Treatment and Prevention in Canada and the United States? *Appl Health Econ Health Policy* 2015;13:273–9. <https://doi.org/10.1007/s40258-014-0133-6>.
- [9] Hoffmann C, Stoykova BA, Nixon J, Glanville JM, Misso K, Drummond MF. Do health-care decision makers find economic evaluations useful? The findings of focus group research in UK health authorities. *Value Heal* 2002;5:71–8. <https://doi.org/10.1046/j.1524-4733.2002.52109.x>.
- [10] Williams I, McIver S, Moore D, Bryan S. The use of economic evaluations in NHS decision-making: A review and empirical investigation. *Health Technol Assess (Rockv)* 2008;12. <https://doi.org/10.3310/hta12070>.

-
- [11] Menon D, Stafinski T. Health Technology Assessment in Canada: 20 Years Strong? *Value Heal* 2009;12:S14–9. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00554.x>.
- [12] Gerber-Grote A, Sandmann FG, Zhou M, Ten Thoren C, Schwalm A, Weigel C, et al. Decision making in Germany: Is health economic evaluation as a supporting tool a sleeping beauty? *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2014. <https://doi.org/10.1016/j.zefq.2014.06.018>.
- [13] Higgins AM, Harris AH. Health Economic Methods: Cost-Minimization, Cost-Effectiveness, Cost-Utility, and Cost-Benefit Evaluations. *Crit Care Clin* 2012;28:11–24. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2011.10.002>.
- [14] Schwappach D. 2.5 Gesundheitsökonomie. Public Health, Berlin, Boston: DE GRUYTER; 2012. <https://doi.org/10.1515/9783110255416.87>.
- [15] Tengs TO. Cost-Effectiveness versus Cost–Utility Analysis of Interventions for Cancer: Does Adjusting for Health-Related Quality of Life Really Matter? *Value Heal* 2004;7:70–8. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2004.71246.x>.
- [16] Jakubiak-Lasocka J, Jakubczyk M. Cost-effectiveness versus Cost-Utility Analyses: What Are the Motives Behind Using Each and How Do Their Results Differ?-A Polish Example. *Value Heal Reg Issues* 2014;4:66–74. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2014.06.008>.
- [17] Torrance GW. Measurement of health state utilities for economic appraisal. A review. *J Health Econ* 1986;5:1–30. [https://doi.org/10.1016/0167-6296\(86\)90020-2](https://doi.org/10.1016/0167-6296(86)90020-2).
- [18] Weinstein MC, Torrance G, McGuire A. QALYs: The basics. *Value Heal.*, vol. 12, Blackwell Publishing Inc.; 2009, p. S5–9. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00515.x>.
- [19] Zilberberg MD, Shorr AF. Understanding cost-effectiveness. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:1707–12. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03331.x>.
- [20] Kigozi J, Jowett S, Nicholl BI, Lewis M, Bartlam B, Green D, et al. Cost-Utility Analysis of Routine Anxiety and Depression Screening in Patients Consulting for Osteoarthritis: Results From a Clinical, Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care Res* 2018;70:1787–94. <https://doi.org/10.1002/acr.23568>.
- [21] Yue J, Wu D, Tam LS. The role of imaging in early diagnosis and prevention of joint damage in inflammatory arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14:499–511. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2018.1476849>.

-
- [22] Brix G, Nekolla EA, Griebel J. Early Detection of Diseases by Radiological Imaging: New Legal Situation and Evaluation of Service Offers using CT Examinations as an Example. *RoFo Fortschritte Auf Dem Gebiet Der Rontgenstrahlen Und Der Bildgeb Verfahren* 2020;192:139–48. <https://doi.org/10.1055/a-0989-2621>.
- [23] Bellomi M, Preda L, Fiori E De, Facciolo F. Imaging and screening strategies in oncology. *Cancer Imaging* 2005;4:S70–4. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2004.0023>.
- [24] Berti V, Osorio RS, Mosconi L, Li Y, De Santi S, De Leon MJ. Early detection of Alzheimer’s disease with PET imaging. *Neurodegener. Dis.*, vol. 7, *Neurodegener Dis*; 2010, p. 131–5. <https://doi.org/10.1159/000289222>.
- [25] Bedard N, Pierce M, El-Naggar A, Anandasabapathy S, Gillenwater A, Richards-Kortum R. Emerging roles for multimodal optical imaging in early cancer detection: A global challenge. *Technol Cancer Res Treat* 2010;9:211–7. <https://doi.org/10.1177/153303461000900210>.
- [26] Noppeney T, Nüllen H, Nüllen H, Noppeney T. *Klinische Diagnostik. Diagnostik und Ther. der Varikose*, Springer Berlin Heidelberg; 2010, p. 71–4. https://doi.org/10.1007/978-3-642-05366-5_9.
- [27] Ganguly D, Chakraborty S, Balitanas M, Kim TH. *Medical imaging: A review. Commun. Comput. Inf. Sci.*, vol. 78 CCIS, Springer, Berlin, Heidelberg; 2010, p. 504–16. https://doi.org/10.1007/978-3-642-16444-6_63.
- [28] Goldman LW. Principles of CT: Multislice CT. *J Nucl Med Technol* 2008;36:57–68. <https://doi.org/10.2967/jnmt.107.044826>.
- [29] Hu H. Multi-slice helical CT: Scan and reconstruction. *Med Phys* 1999;26:5–18. <https://doi.org/10.1118/1.598470>.
- [30] Pickhardt PJ, Lubner MG, Kim DH, Tang J, Ruma JA, del Rio AM, et al. Abdominal CT With Model-Based Iterative Reconstruction (MBIR): Initial Results of a Prospective Trial Comparing Ultralow-Dose With Standard-Dose Imaging. *Am J Roentgenol* 2012;199:1266–74. <https://doi.org/10.2214/AJR.12.9382>.
- [31] Vandenberghe S, D’Asseler Y, Van De Walle R, Kauppinen T, Koole M, Bouwens L, et al. Iterative reconstruction algorithms in nuclear medicine. *Comput Med Imaging Graph* 2001;25:105–11. [https://doi.org/10.1016/S0895-6111\(00\)00060-4](https://doi.org/10.1016/S0895-6111(00)00060-4).
- [32] Wu D, Kim K, El Fakhri G, Li Q. Iterative Low-dose CT Reconstruction with Priors

-
- Trained by Artificial Neural Network. *IEEE Trans Med Imaging* 2017;24:79–86. <https://doi.org/10.1109/TMI.2017.2753138>.
- [33] Kwee TC, Kwee RM. Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors: Systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2009;19:731–44. <https://doi.org/10.1007/s00330-008-1194-4>.
- [34] Townsend DW, Beyer T, Blodgett TM. PET/CT scanners: A hardware approach to image fusion. *Semin Nucl Med* 2003;33:193–204. <https://doi.org/10.1053/snuc.2003.127314>.
- [35] Townsend DW, Beyer T. A combined PET/CT scanner: the path to true image fusion. *Br J Radiol* 2002;75:S24–30. https://doi.org/10.1259/bjr.75.suppl_9.750024.
- [36] Bockisch A, Freudenberg LS, Schmidt D, Kuwert T. Hybrid Imaging by SPECT/CT and PET/CT: Proven Outcomes in Cancer Imaging. *Semin Nucl Med* 2009;39:276–89. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2009.03.003>.
- [37] Schillaci O. Hybrid SPECT/CT: A new era for SPECT imaging? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:521–4. <https://doi.org/10.1007/s00259-005-1760-9>.
- [38] Mariani G, Bruselli L, Kuwert T, Kim EE, Flotats A, Israel O, et al. A review on the clinical uses of SPECT/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1959–85. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1390-8>.
- [39] Gazelle GS, McMahon PM, Siebert U, Beinfeld MT. Cost-effectiveness analysis in the assessment of diagnostic imaging technologies. *Radiology* 2005;235:361–70. <https://doi.org/10.1148/radiol.2352040330>.
- [40] Newman-Toker DE, McDonald KM, Meltzer DO. How much diagnostic safety can we afford, and how should we decide? A health economics perspective. *BMJ Qual Saf* 2013;22:ii11–20. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2012-001616>.
- [41] Drummond MF. The use of health economic information by reimbursement authorities. *Rheumatology* 2003;42:60–3. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keg499>.
- [42] Krauth C, John J, Aidelsburger P, Brüggjenjürgen B, Hansmeier T, Hessel F, et al. Stellungnahme der AG methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation (AG MEG) zu dem methodenpapier “Methodik für die bewertung von verhältnissen zwischen nutzen und kosten im system der Deutschen gesetzlichen Krankenversicherung” des Instituts für Qualit. Gesundheitswesen 2008. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1077059>.

-
- [43] National Institute for Health and Care Excellence. Developing NICE guidelines: the manual. Process Methods Guid 2014.
- [44] Das IQWiG - gesundheitsinformation.de n.d. <https://www.gesundheitsinformation.de/das-iqwig.2067.de.html> (accessed December 23, 2020).
- [45] www.iqwig.de - IQWiG: Erste Kosten-Nutzen-Bewertung abgeschlossen n.d. <https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/2013/iqwig-erste-kosten-nutzen-bewertung-abgeschlossen.3758.html> (accessed December 23, 2020).
- [46] Hahn T, Marquand AF, Plichta MM, Ehlis AC, Schecklmann MW, Dresler T, et al. A novel approach to probabilistic biomarker-based classification using functional near-infrared spectroscopy. *Hum Brain Mapp* 2013;34:1102–14. <https://doi.org/10.1002/hbm.21497>.
- [47] Denegar CR, Fraser M. How useful are physical examination procedures? Understanding and applying likelihood ratios. *J Athl Train* 2006;41:201–6.
- [48] Parikh R, Mathai A, Parikh S, Sekhar GC, Thomas R. Understanding and using sensitivity, specificity and predictive values. *Indian J Ophthalmol* 2008;56:45–50. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.37595>.
- [49] Kim SH, Rübenthaler J, Nörenberg D, Huber T, Kunz WG, Sommer WH, et al. Cost-effectiveness of stress CTP versus CTA in detecting obstructive CAD or in-stent restenosis in stented patients. *Eur Radiol* 2020:1–8. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07202-z>.
- [50] Berger PB, Ellis SG, Holmes DR, Granger CB, Criger DA, Betriu A, et al. Relationship Between Delay in Performing Direct Coronary Angioplasty and Early Clinical Outcome in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1999;100:14–20. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.1.14>.
- [51] Devon HA, Hogan N, Ochs AL, Shapiro M. Time to treatment for acute coronary syndromes: The cost of indecision. *J Cardiovasc Nurs* 2010;25:106–14. <https://doi.org/10.1097/JCN.0b013e3181bb14a0>.
- [52] Wells P, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997;350:1795–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)08140-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)08140-3).
- [53] Issa Y, Kempeneers MA, van Santvoort HC, Bollen TL, Bipat S, Boermeester MA. Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2017;27:3820–44.

<https://doi.org/10.1007/s00330-016-4720-9>.

- [54] Effective choices for diagnostic imaging in clinical practice. *World Heal Organ - Tech Rep Ser* 1990;1–131.
- [55] Ambrose JA, Singh M. Pathophysiology of coronary artery disease leading to acute coronary syndromes. *F1000Prime Rep* 2015;7. <https://doi.org/10.12703/P7-08>.
- [56] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095–128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0).
- [57] Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e56–528. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>.
- [58] Maddox TM, Stanislawski MA, Grunwald GK, Bradley SM, Ho PM, Tsai TT, et al. Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. *JAMA - J Am Med Assoc* 2014;312:1754–63. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.14681>.
- [59] Andreini D, Mushtaq S, Pontone G, Conte E, Collet C, Sonck J, et al. CT Perfusion Versus Coronary CT Angiography in Patients With Suspected In-Stent Restenosis or CAD Progression. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.05.031>.
- [60] Meijboom WB, Meijs MFL, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CAG, et al. Diagnostic Accuracy of 64-Slice Computed Tomography Coronary Angiography. A Prospective, Multicenter, Multivendor Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2135–44. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.058>.
- [61] Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 2008;359:2324–36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806576>.
- [62] Schwitter J, Wacker CM, Wilke N, Al-Saadi N, Sauer E, Huettle K, et al. MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative. *Eur Heart J* 2013;34:775–81. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs022>.

-
- [63] Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur MR, Carlos RC. Diagnostic Performance of Stress Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Coronary Artery Disease. A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1343–53. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.06.030>.
- [64] Mahajan N, Polavaram L, Vankayala H, Ference B, Wang Y, Ager J, et al. Diagnostic accuracy of myocardial perfusion imaging and stress echocardiography for the diagnosis of left main and triple vessel coronary artery disease: A comparative meta-analysis. *Heart* 2010;96:956–66. <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.182295>.
- [65] Pijls NHJ, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJRM, Bartunek J, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996;334:1703–8. <https://doi.org/10.1056/NEJM199606273342604>.
- [66] Stephan D Fihn, James C Blankenship, Karen P Alexander, John A Bittl, John G Byrne, Barbara J Fletcher, Gregg C Fonarow, Richard A Lange, Glenn N Levine, Thomas M Maddox, Srihari S Naidu, E Magnus Ohman PKS. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS Focused Update of the Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *Circulation* 2014;130. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000095>.
- [67] Tendera M, Wojakowski W. The role of imaging in coronary artery disease - What do the ESC guidelines say. *Cor Vasa* 2015;57:e405–7. <https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2015.10.006>.
- [68] Heo R, Nakazato R, Kalra D, Min JK. Noninvasive imaging in coronary artery disease. *Semin Nucl Med* 2014;44:398–409. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2014.05.004>.
- [69] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407–77. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.
- [70] Rist C, von Ziegler F, Nikolaou K, Kirchin MA, Wintersperger BJ, Johnson TR, et al. Assessment of Coronary Artery Stent Patency and Restenosis Using 64-Slice Computed Tomography. *Acad Radiol* 2006;13:1465–73. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2006.09.044>.
- [71] Pugliese F, Weustink AC, Van Mieghem C, Alberghina F, Otsuka M, Meijboom WB, et al. Dual source coronary computed tomography angiography for detecting

-
- in-stent restenosis. *Heart* 2008;94:848–54. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.126474>.
- [72] Kalkman DN, Chandrasekhar J, De Winter RJ, Mehran R. Current evidence for the safety and efficacy of the bio-engineered dual therapy COMBO stent. *Minerva Cardioangiol* 2018;66:262–72. <https://doi.org/10.23736/S0026-4725.18.04612-1>.
- [73] Rossi A, Dharampal A, Wragg A, Davies LC, Van Geuns RJ, Anagnostopoulos C, et al. Diagnostic performance of hyperaemic myocardial blood flow index obtained by dynamic computed tomography: Does it predict functionally significant coronary lesions? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:85–94. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jet133>.
- [74] Ko SM, Choi JW, Hwang HK, Song MG, Shin JK, Chee HK. Diagnostic performance of combined noninvasive anatomic and functional assessment with dual-source CT and adenosine- induced stress dual-energy CT for detection of significant coronary stenosis. *Am J Roentgenol* 2012;198:512–20. <https://doi.org/10.2214/AJR.11.7029>.
- [75] Greif M, Von Ziegler F, Bamberg F, Tittus J, Schwarz F, D’Anastasi M, et al. CT stress perfusion imaging for detection of haemodynamically relevant coronary stenosis as defined by FFR. *Heart* 2013;99:1004–11. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-303794>.
- [76] Rief M, Zimmermann E, Stenzel F, Martus P, Stangl K, Greupner J, et al. Computed tomography angiography and myocardial computed tomography perfusion in patients with coronary stents: Prospective intraindividual comparison with conventional coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1476–85. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.088>.
- [77] Wang LJ, Prabhakar AM, Kwolek CJ. Current status of the treatment of infrarenal abdominal aortic aneurysms. *Cardiovasc Diagn Ther* 2018;8:S191–9. <https://doi.org/10.21037/cdt.2017.10.01>.
- [78] Cosford P, Leng GC. Screening for abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database Syst Rev* 2007. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002945.pub2>.
- [79] Aggarwal S, Qamar A, Sharma V, Sharma A. Abdominal aortic aneurysm: A comprehensive review. *Exp Clin Cardiol* 2011;16:11–5.
- [80] Kent KC. Clinical practice. Abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2014;371:2101–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1401430>.
- [81] Greenhalgh RM. Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair

- in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1), 30-day operative mortality results: Randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:843–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16979-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16979-1).
- [82] Prinssen M, Verhoeven ELG, Buth J, Cuypers PWM, Van Sambeek MRHM, Balm R, et al. A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2004;351:1607–18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042002>.
- [83] Debus ES. S3-Leitlinie zum Screening, Diagnostik Therapie und Nachsorge des Bauchortenaneurysmas S3 guideline on screening, diagnosis, treatment and aftercare of abdominal aortic aneurysm. *Gefässchirurgie* 2018. <https://doi.org/10.1007/s00772-018-0452-2>.
- [84] White RA. Endograft Surveillance: A Priority for Long-Term Device Performance. *J Endovasc Ther* 2000;7:522–522. <https://doi.org/10.1177/152660280000700616>.
- [85] Rand T, Uberoi R, Cil B, Munneke G, Tsetis D. Quality improvement guidelines for imaging detection and treatment of endoleaks following endovascular aneurysm repair (EVAR). *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013;36:35–45. <https://doi.org/10.1007/s00270-012-0439-4>.
- [86] Rübenthaler J, Zimmermann H, Armbruster M, Müller-Peltzer K, Bogner F, Reiser M, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound in the Follow-Up of Endoleaks after Endovascular Aortic Repair (EVAR). *Ultraschall Der Medizin* 2017;38:244–64. <https://doi.org/10.1055/s-0043-108207>.
- [87] White GH, Yu W, May J, Chaufour X, Stephen MS. Endoleak as a complication of endoluminal grafting of abdominal aortic aneurysms: Classification, incidence, diagnosis, and management. *J Endovasc Surg* 1997;4:152–68. [https://doi.org/10.1583/1074-6218\(1997\)004<0152:EAACOE>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1583/1074-6218(1997)004<0152:EAACOE>2.0.CO;2).
- [88] Clevert DA, Horng A, Kopp R, Schick K, Meimarakis G, Sommer WH, et al. Imaging of endoleaks after endovascular aneurysm repair (EVAR) with contrast-enhanced ultrasound (CEUS). *Radiologe* 2009;49:1033–9. <https://doi.org/10.1007/s00117-009-1876-1>.
- [89] Kranokpiraksa P, Kaufman JA. Follow-up of Endovascular Aneurysm Repair: Plain Radiography, Ultrasound, CT/CT Angiography, MR Imaging/MR Angiography, or What? *J Vasc Interv Radiol* 2008;19. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2008.03.009>.
- [90] Cantisani V, Ricci P, Grazhdani H, Napoli A, Fanelli F, Catalano C, et al.

- Prospective comparative analysis of colour-doppler ultrasound, contrast-enhanced ultrasound, computed tomography and magnetic resonance in detecting endoleak after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:186–92. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2010.10.003>.
- [91] Mirza TA, Karthikesalingam A, Jackson D, Walsh SR, Holt PJ, Hayes PD, et al. Duplex Ultrasound and Contrast-Enhanced Ultrasound Versus Computed Tomography for the Detection of Endoleak after EVAR: Systematic Review and Bivariate Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39:418–28. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2010.01.001>.
- [92] Carrafiello G, Recaldini C, Laganà D, Piffaretti G, Fugazzola C. Endoleak detection and classification after endovascular treatment of abdominal aortic aneurysm: Value of CEUS over CTA. *Abdom Imaging* 2008;33:357–62. <https://doi.org/10.1007/s00261-007-9268-3>.
- [93] Cantisani V, Grazhdani H, Clevert DA, Iezzi R, Aiani L, Martegani A, et al. EVAR: Benefits of CEUS for monitoring stent-graft status. *Eur J Radiol* 2015;84:1658–65. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.07.001>.
- [94] Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, et al. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. *Eur Urol* 2015. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.044>.
- [95] Scandura G, Verrill C, Protheroe A, Joseph J, Ansell W, Sahdev A, et al. Incidentally detected testicular lesions <10 mm in diameter: can orchidectomy be avoided? *BJU Int* 2018;121:575–82. <https://doi.org/10.1111/bju.14056>.
- [96] Rocher L, Ramchandani P, Belfield J, Bertolotto M, Derchi LE, Correas JM, et al. Incidentally detected non-palpable testicular tumours in adults at scrotal ultrasound: impact of radiological findings on management Radiologic review and recommendations of the ESUR scrotal imaging subcommittee. *Eur Radiol* 2016;26:2268–78. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-4059-7>.
- [97] Wibmer AG, Vargas HA. Imaging of Testicular and Scrotal Masses: The Essentials. *IDKD Springer Ser.*, Springer, Cham; 2018, p. 257–64. https://doi.org/10.1007/978-3-319-75019-4_24.
- [98] Oldenburg J, Fosså SD, Nuver J, Heidenreich A, Schmoll HJ, Bokemeyer C, et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt304>.
- [99] Isidori AM, Pozza C, Gianfrilli D, Giannetta E, Lemma A, Pofi R, et al. Differential

- diagnosis of nonpalpable testicular lesions: qualitative and quantitative contrast-enhanced US of benign and malignant testicular tumors. *Radiology* 2014. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1148/radiol.14132718>.
- [100] David E, Cantisani V, Grazhdani H, Di Marzo L, Venturini L, Fanelli F, et al. What is the role of contrast-enhanced ultrasound in the evaluation of the endoleak of aortic endoprotheses? A comparison between CEUS and CT on a widespread scale. *J Ultrasound* 2016;19:281–7. <https://doi.org/10.1007/s40477-016-0222-5>.
- [101] Drudi FM, Valentino M, Bertolotto M, Malpassini F, Maghella F, Cantisani V, et al. CEUS Time Intensity Curves in the Differentiation between Leydig Cell Carcinoma and Seminoma: A Multicenter Study. *Ultraschall Der Medizin* 2016;37:201–5. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1398841>.
- [102] Huang DY, Sidhu PS. Focal testicular lesions: Colour Doppler ultrasound, contrastenhanced ultrasound and tissue elastography as adjuvants to the diagnosis. *Br J Radiol* 2012. <https://doi.org/10.1259/bjr/30029741>.
- [103] Lock G, Schmidt C, Helmich F, Stolle E, Dieckmann KP. Early experience with contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of testicular masses: A feasibility study. *Urology* 2011. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.12.035>.
- [104] Hedayati V, Sellars ME, Sharma DM, Sidhu PS. Contrast-enhanced ultrasound in testicular trauma: role in directing exploration, debridement and organ salvage. *Br J Radiol* 2012;85:e65–8. <https://doi.org/10.1259/bjr/95600238>.
- [105] Sidhu PS, Cantisani V, Dietrich CF, Gilja OH, Saftoiu A, Bartels E, et al. The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Der Medizin* 2018;39:e2–44. <https://doi.org/10.1055/a-0586-1107>.
- [106] Andreini D, Mushtaq S, Pontone G, Conte E, Collet C, Sonck J, et al. CT Perfusion Versus Coronary CT Angiography in Patients With Suspected In-Stent Restenosis or CAD Progression. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.05.031>.
- [107] van Rosendael AR, de Graaf MA, Scholte AJ. Myocardial CT perfusion for the prediction of obstructive coronary artery disease, valuable or not? *Cardiovasc Diagn Ther* 2015;5:63–636. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-3652.2015.01.05>.
- [108] Seitun S, Lorenzi C De, Cademartiri F, Buscaglia A, Travaglio N, Balbi M, et al. CT Myocardial Perfusion Imaging: A New Frontier in Cardiac Imaging. *Biomed Res Int* 2018;2018. <https://doi.org/10.1155/2018/7295460>.

- [109] Chaikof EL, Dalman RL, Eskandari MK, Jackson BM, Lee WA, Mansour MA, et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2018;67:2-77.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.10.044>.
- [110] Tanaka H, Iijima H, Nouse K, Aoki N, Iwai T, Takashima T, et al. Cost-effectiveness analysis on the surveillance for hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis patients using contrast-enhanced ultrasonography. *Hepatol Res* 2012;42:376–84. <https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2011.00936.x>.

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir mein Studium und die vorliegende Promotionsarbeit ermöglichten.

Zunächst möchte ich Herrn PD Dr. Matthias Frölich danken für die hervorragende Einarbeitung in den Bereich der gesundheitsökonomischen Evaluationen sowie eine durchgehend exzellente Betreuung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Wieland Sommer, der nicht nur diese Promotionsarbeit ermöglichte, sondern als Vorbild und Mentor auch weiterhin eine wichtige Quelle meiner Inspiration und Motivation ist.

Zudem möchte ich mich an alle Koautoren der drei vorliegenden Publikationen bedanken, die durch ihre Vorschläge und Anregungen zu ihrer Veröffentlichung beitrugen.

Nicht zuletzt danke ich von Herzen meinen Eltern, die mir das Studium erst ermöglichten, sowie meiner Freundin, die mir viel Geduld und Verständnis entgegenbrachte.