

**Klinische und ökonomische
Evaluation des diagnostischen Verfahrens
,Kapselendoskopie' zur Untersuchung des
Dünndarms**

Elvira Müller, Björn Schwander, Ute Zerwes, Rito Bergemann

September 2004

**Analytica International GmbH
Untere Herrenstrasse 25
79539 Lörrach**

Inhaltsverzeichnis

1	Wissenschaftliche Zusammenfassung	1
2	Executive Summary	5
3	Medizinische Evaluation	9
3.1	Aufnahme des Verfahrens in offizielle Register	9
3.2	Medizinischer Wissensstand	9
3.2.1	Entwicklung des Verfahrens und der Technologie	9
3.2.2	Beschreibung der Technologie	9
3.2.3	Zulassung und Krankenkassenerstattung weltweit.....	11
3.2.4	Ergebnisse von kontrollierten klinischen Studien	13
3.2.5	Indikationen.....	18
3.2.6	Internationale Veröffentlichungen	27
3.2.7	Internationale Entwicklungstrends	35
3.3	Aktuelle klinische Praxis in Deutschland	37
3.3.1	Einführung und Anwendung des Verfahrens in Deutschland	37
3.3.2	Diagnoseraten.....	37
3.3.3	Fallstudien aus Deutschland.....	40
3.3.4	Kurzreferate aus Deutschland	41
3.3.5	Geographische Verteilung der Technologie	49
3.3.6	Geschätzter Gesamtbedarf.....	50
4	Ökonomische Evaluation	53
4.1	Gesundheitsökonomische Analyse - Einleitung	53
4.1.1	Diagnose unklarer gastrointestinaler Blutungen - Hintergrund.....	53
4.1.2	Diagnose entzündlicher Darmerkrankungen – Hintergrund	56
4.1.3	Entscheidungsanalytisches Modell	56
4.2	Ökonomische Beurteilung	60
4.2.1	Diagnostischer Pfad bei unklaren gastrointestinalen Blutungen und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen	60
4.2.2	Kostenermittlung	61
4.2.3	Ergebnisse der Modellberechnungen	63
4.2.4	Hypothetischer Vergleich der Kapselendoskopie mit anderen Diagnoseverfahren (Enteroklysma, CT, MRT) bei der Verdachtsdiagnose chronisch entzündlicher Darmerkrankungen	75
5	Zusammenfassende Beurteilung	79
6	Anhang	82
6.1	Glossar	82
6.2	Liste der Abkürzungen	84
6.3	Literaturverzeichnis	86

6.4	Literatursuche	103
6.4.1	Quellen für die Literatursuche.....	103
6.4.2	Suchstrategie für Medline	103
6.4.3	Auswahlkriterien.....	104
6.4.4	Ausnahmen bei den Auswahlkriterien	105
6.4.5	Datenextraktion	105
6.4.6	Vervollständigung der Suche in Medline	106
6.4.7	Suchergebnisse	106
6.5	Leitlinien	107
6.5.1	Europa.....	107
6.5.2	Deutschland	108
6.5.3	Großbritannien	109
6.5.4	Frankreich	110
6.5.5	USA.....	111
6.5.6	Kanada.....	113
6.5.7	Australien	113
6.6	Telefonbefragung unter deutschen Anwendern der Kapselendoskopie	114
6.7	Übersicht über die Vergütung der Kapselendoskopie durch amerikanische Krankenversicherungsgesellschaften	115
6.8	Übersicht ausgewählter Kongressbeiträge	119
6.9	Entscheidungsanalytisches Modell: Einführung und Überblick	123
6.9.1	Methoden	124
6.9.2	Modelldaten und Annahmen.....	126
6.9.3	Diagnostische Ergebnisse	134
6.9.4	Ermittlung der Effektivitäts- und Kostenwerte von Enteroklysma, CT und MRT	135
6.9.5	Evaluierung der Sensitivität von Kapselendoskopie, Enteroskopie und Dünndarmpassage mit Barium	138
6.9.6	Variablen und Verteilungen des Kosten-Effektivität Modells	141
6.10	Kostenermittlung der Kapselendoskopie: Detaillierte Berechnungen	142
6.11	Kostenberechnungen der Kapselendoskopie	144
6.11.1	Ermittlung des Abschreibungszeitraums	144
6.11.2	Ermittlung der jährlichen Apparatelkosten.....	144
6.11.3	Ermittlung der Auslastung pro Jahr.....	144
6.11.4	Ermittlung der jährliche Apparatelkosten pro Untersuchung ausgehend von einer maximalen Auslastung.....	145
6.11.5	Ermittlung der jährlichen Apparatelkosten pro Untersuchung ausgehend von der erwarteten Auslastung	145
6.12	Kostenerhebung der Kapselendoskopieuntersuchung - Anwenderbefragung	146
6.13	Kostenberechnungen bereits erstattungsfähiger Leistungen	147
7	Kontaktadresse	148

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-1: Ansicht des Kapselendoskops	10
Abbildung 3-2: Schematische Darstellung des Kapselendoskops	10
Abbildung 3-3: Beispiele für die Diagnoseverteilung bei Kapselendoskopie und dem Vergleichsverfahren	15
Abbildung 3-4: Häufigkeit und Verteilung von gastrointestinalen Blutungen	18
Abbildung 3-5: Verteilung der betroffenen Darmsegmente bei Morbus Crohn	21
Abbildung 3-6: Zunehmende Anwendungshäufigkeit der Kapselendoskopie	36
Abbildung 3-7: Geographische Verteilung der Applikationen im Jahr 2003	37
Abbildung 3-8: Geographische Verteilung der deutschen Zentren (Dezember 2003)	49
Abbildung 4-1: Mögliche Diagnosepfade für Patienten mit unklaren gastrointestinalen Blutungen	55
Abbildung 4-2: Modellstruktur	57
Abbildung 4-3: Diagnoserate der Enteroskopie im Vergleich zur Kapselendoskopie bei der Diagnose von unklaren gastrointestinalen Blutungen	58
Abbildung 4-4: Diagnostische Ergebnisse der Dünndarmpassage mit Barium im Vergleich zur Kapselendoskopie bei der Diagnose von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen	59
Abbildung 4-5: Diagnostischer Pfad bei unklaren gastrointestinalen Blutungen und entzündlichen Darmerkrankungen	60
Abbildung 4-6: Inkrementelle Kosteneffektivität (ICE) der Enteroskopie im Vergleich zur Kapselendoskopie bei der Diagnose unklarer GI Blutungen	65
Abbildung 4-7: Inkrementelle Kosteneffektivitäts-Scatterplots: Enteroskopie im Vergleich zur Kapselendoskopie bei der Diagnose unklarer GI Blutungen	66
Abbildung 4-8: Inkrementelle Kosteneffektivitäts-Isokonturen: Enteroskopie im Vergleich zur Kapselendoskopie bei der Diagnose unklarer GI Blutungen	67
Abbildung 4-9: Inkrementelle Kosteneffektivität (ICE) der Dünndarmpassage mit Barium im Vergleich zur Kapselendoskopie bei der Diagnose von CED (Base-Case)	69
Abbildung 4-10: Inkrementelle Kosteneffektivitäts-Scatterplots: Dünndarmpassage mit Barium im Vergleich zur Kapselendoskopie bei der Diagnose CED	70
Abbildung 4-11: Inkrementelle Kosteneffektivitäts-Isokonturen: Dünndarmpassage mit Barium im Vergleich zur Kapselendoskopie bei der Diagnose CED	71
Abbildung 4-12: Inkrementelle Kosteneffektivität (ICE) der Dünndarmpassage mit Barium im Vergleich zur Kapselendoskopie bei der Diagnose von CED (Worst-Case)	73
Abbildung 4-13: Inkrementelle Kosteneffektivität (ICE) der Dünndarmpassage mit Barium im Vergleich zur Kapselendoskopie bei der Diagnose von CED (Best-Case)	74
Abbildung 4-14: Inkrementelle Kosteneffektivität (ICE) herkömmlicher Diagnoseverfahren im Vergleich zur Kapselendoskopie bei der Diagnose von CED	78
Abbildung 5-1: Darstellung des Unterschieds zwischen Kosteneffektivität und inkrementeller Kosteneffektivität am Beispiel des CED Worst-Case	80
Abbildung 6-1: Flussdiagramm des allgemeinen Selektionsprozesses	105
Abbildung 6-2: Positionierung der Kapselendoskopie und der Vergleichsverfahren im diagnostischen Pfad	123
Abbildung 6-3: Modellstruktur	124

Abbildung 6-4: Einfluss des Untersuchungszeitpunkts auf die Höhe der Folgekosten durch falsch negative Diagnose – Veranschaulichung des Zyklus Ansatzes	129
Abbildung 6-5: Darstellung der Konservativität des zur Ermittlung der falsch negativen Folgekosten verwendeten Ansatzes	133

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3-1: Kontrollierte klinische Studien zur Evaluation der Effektivität der Kapselendoskopie bei der Diagnose gastrointestinaler Blutungen	16
Tabelle 3-2: Kontrollierte klinische Studien zur Evaluation der Effektivität der Kapselendoskopie bei der Diagnose chronisch entzündlicher Darmerkrankungen	17
Tabelle 3-3: Definitionen von gastrointestinaler Blutung	19
Tabelle 3-4: Klassifikation der idiopathisch-chronischen Darmentzündungen.....	20
Tabelle 3-5: Art und Anzahl diagnostischer Tests bei 545 Patienten vor Überweisung zur Enteroskopie	26
Tabelle 3-6: Publierte klinische Studien.....	29
Tabelle 3-7: Publierte Studien aus Deutschland	38
Tabelle 3-8: Auswahl von Kurzreferaten	42
Tabelle 3-9: Ergebnisse der telefonischen Befragung deutscher Anwender der Kapselendoskopie	47
Tabelle 4-1: Ergebnisse der Kosteneffektivitäts-Analyse – Enteroskopie im Vergleich zur Kapselendoskopie bei der Diagnose unklarer gastrointestinaler Blutungen	64
Tabelle 4-2: Base-Case Ergebnisse der Kosteneffektivitätsanalyse – Dünndarmpassage mit Barium im Vergleich zur Kapselendoskopie bei der Diagnose von CED.....	68
Tabelle 4-3: Worst-Case Ergebnisse der Kosteneffektivitäts-Analyse – Dünndarmpassage mit Barium im Vergleich zur Kapselendoskopie bei der Diagnose von CED.....	72
Tabelle 4-4: Best-Case Ergebnisse der Kosteneffektivitäts-Analyse – Dünndarmpassage mit Barium im Vergleich zur Kapselendoskopie bei der Diagnose von CED.....	74
Tabelle 4-5: Effektivitäts- und Kostenwerte von Enteroklysmen, CT und MRT	75
Tabelle 4-6: Ergebnisse der Kosteneffektivitäts-Analyse – Enteroklysmen im Vergleich zur Kapselendoskopie bei der Diagnose von CED	76
Tabelle 4-7: Ergebnisse der Kosteneffektivitäts-Analyse – Computer Tomographie (CT) im Vergleich zur Kapselendoskopie bei der Diagnose von CED	77
Tabelle 4-8: Ergebnisse der Kosteneffektivitäts-Analyse – Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) im Vergleich zur Kapselendoskopie bei der Diagnose von CED	78
Tabelle 6-1: Selektionskriterien	104
Tabelle 6-2: Anzahl der erfassten und berücksichtigten Artikel mit Fokus auf Diagnoseverfahren.....	106
Tabelle 6-3: Anzahl der erfassten und berücksichtigten Artikel mit Fokus auf medizinische Indikationen	107
Tabelle 6-4: Europäische Leitlinien	108
Tabelle 6-5: Deutsche Leitlinien	108
Tabelle 6-6: Britische Leitlinien	109
Tabelle 6-7: Französische Leitlinien.....	110
Tabelle 6-8: Amerikanische Leitlinien.....	111
Tabelle 6-9: Kanadische Leitlinien	113

Tabelle 6-10: Vergütung der Kapselendoskopie durch amerikanische Krankenversicherungsgesellschaften	115
Tabelle 6-11: Auswahl publizierter Kurzreferate	119
Tabelle 6-12: Ressourcen- und Kostenverbrauch auf Grund falsch negativer Diagnosen (unveröffentlichte Daten, Studien über GI Blutungen)	127
Tabelle 6-13: Mittelwert, Minimum und Maximum zukünftiger Kosten [€] in Abhängigkeit des Zyklus einschließlich μ und σ für die Lognormal-Verteilung (unklare GI Blutungen)	129
Tabelle 6-14: Ressourcen- und Kostenverbrauch aufgrund falsch negativer Diagnosen (unveröffentlichte Daten, Studien über CED).....	131
Tabelle 6-15: Mittelwert, Minimum und Maximum zukünftiger Kosten [€] in Abhängigkeit des Zyklus einschließlich μ und σ für die Lognormal Verteilung (CED).....	132
Tabelle 6-16: Sensitivitäts- und Spezifitäts-Werte des Modells	135
Tabelle 6-17: Effektivitätswerte des Enteroklysma im Vergleich zur Dünndarmpassage mit Barium..	136
Tabelle 6-18: Effektivitätswerte des Enteroklysma im Vergleich zur CT Untersuchung	137
Tabelle 6-19: Effektivitätswerte des Enteroklysma im Vergleich zur MRT Untersuchung	137
Tabelle 6-20: Anzahl der Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen die mittels Kapselendoskopie und/oder Dünndarmpassage mit Barium diagnostiziert wurden	138
Tabelle 6-21: Anzahl der Patienten mit gastrointestinaler Blutung die mittels Kapselendoskopie und/oder Enteroskopie diagnostiziert wurden	138
Tabelle 6-22: Diagnoseergebnisse mittels Kapselendoskopie in der Studie FR-01	139
Tabelle 6-23: Diagnoseergebnisse mittels Enteroskopie in der Studie FR-01.....	139
Tabelle 6-24: Übersicht der berechneten Sensitivitätswerte bei unklaren GI Blutungen	139
Tabelle 6-25: Übersicht der berechneten Sensitivitätswerte bei entzündlichen Darmerkrankungen...	140
Tabelle 6-26: Sensitivitätswerte der Kapselendoskopie und Enteroskopie bei gastrointestinalen Blutungen in aufsteigender Reihenfolge gruppiert.....	140
Tabelle 6-27: Sensitivitätswerte der Kapselendoskopie und Dünndarmpassage mit Barium bei entzündlichen Darmerkrankungen in aufsteigender Reihenfolge gruppiert.....	140
Tabelle 6-28: Variablen und Verteilungen des Kosten-Effektivitäts Modells – Base Case.....	141
Tabelle 6-29: Kosten der Kapselendoskopie (beantragt zur Kostenerstattung durch die gesetzlichen Krankenversicherungen).....	142
Tabelle 6-30: Einfluss der jährlichen Ausnutzung auf die Kosten pro Untersuchung	145
Tabelle 6-31: Kosten der Kapselendoskopie: Ergebnisse der Anwenderbefragung.....	146
Tabelle 6-32: Kostenberechnung bereits erstattungsfähiger Leistungen.....	147

Erklärung zu Interessenkonflikten

Dieser Bericht zur klinischen und ökonomischen Bewertung der Kapselendoskopie wurde von Analytica International erstellt. Analytica International ist ein unabhängiges Forschungsinstitut im Bereich Health Outcomes Research und Clinical Trial Services. Auftraggeber des vorliegenden Berichtes ist Given Imaging. Durch die Verwendung dieses Berichts oder durch aus diesem Bericht resultierende Ereignisse entsteht den Durchführenden kein finanzieller Vorteil, weshalb ein wirtschaftliches Interesse auszuschliessen ist.

Fragestellung

Die Kapselendoskopie stellt ein innovatives Verfahren zur Beurteilung von Erkrankungen des Dünndarms dar. Mit ihr ist es erstmals möglich den Dünndarm in seiner gesamten Länge darzustellen, damit besitzt diese Technologie einen Vorteil gegenüber den herkömmlichen endoskopischen oder radiologischen Verfahren. Neben anderen Dünndarmerkrankungen liegen besonders gastrointestinale Blutungen sowie chronisch entzündliche Darmerkrankungen im Fokus des Interesses.

Dieser Bericht soll die klinische Effektivität, die Sicherheit, die Effizienz und die Kosteneffizienz der Kapseltechnologie bewerten. Damit wird eine Informationsbasis geschaffen, die als Entscheidungsgrundlage für die Aufnahme der Kapselendoskopie in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen dienen soll. Zielgruppen dieses Berichtes sind politische Entscheidungsträger, Interessenverbände, Fachgesellschaften und Ärzte.

1 Wissenschaftliche Zusammenfassung

Die Kapselendoskopie ist ein Verfahren zur Untersuchung des Dünndarms. Es ermöglicht eine nicht invasive, schmerzfreie Darstellung des gesamten Dünndarms und liefert Bilder in hoher Auflösung. Dies gilt auch für Dünndarmabschnitte, die mit nicht invasiven, konventionellen Methoden nicht zugänglich sind. Die gegenwärtig gebräuchlichsten Verfahren zur Dünndarmuntersuchung sind endoskopische Verfahren (Enteroskopie, intraoperative Enteroskopie), radiologische Verfahren (Dünndarmpassage mit Barium, Enteroklysma, Angiographie, Computer-Tomographie) sowie Sonographie und Magnet-Resonanz Tomographie. Alle diese Verfahren haben jeweils bestimmte Einschränkungen in Bezug auf ihre diagnostische Kapazität.

Wichtigen Anwendungen dieser Verfahren sind die Diagnose gastrointestinaler Blutungen und die Diagnose entzündlicher Darmerkrankungen.

Im Hinblick auf gastrointestinale Blutungen kann bisher bei ca. 5% aller Patienten trotz mehrfacher Untersuchungen keine Blutungsursache festgestellt werden. Vermutlich ist ein Teil dieser nicht diagnostizierbaren Blutungen im Dünndarm lokalisiert, der nun mit Hilfe der Kapselendoskopie komplett dargestellt werden kann.

Ähnliches gilt für die Diagnose entzündlicher Darmerkrankungen, wo im Falle des Morbus Crohn bis zu 40% der Entzündungsherde ausschließlich im Dünndarm lokalisiert sein können. Die Zeitspanne vom Auftreten der Symptome bis zu einer Diagnose wird von einigen Monaten bis zu mehreren Jahren angegeben.

Gegenwärtig wird die Kapselendoskopieuntersuchung in den USA von einer Vielzahl (> 120) von Versicherungen erstattet. Hauptindikation ist die Abklärung unbekannter Blutungsursachen. Mittlerweile erstatten viele Versicherungsgesellschaften auch den Einsatz bei Verdacht auf Morbus Crohn. In Europa wird die Kapselendoskopie bisher in Österreich, Portugal, Schweden, Dänemark und in der Schweiz erstattet, z.T. ohne Einschränkung des Indikationsgebietes.

Die Diagnoserate der Kapselendoskopie im Vergleich zu anderen diagnostischen Verfahren (Enteroskopie, Dünndarmpassage mit Barium) wurde in mehreren, von Given Imaging (Hersteller) durchgeführten, klinischen Studien in verschiedenen Ländern ermittelt. Bei gastrointestinalen Blutungen konnte mit Kapselendoskopie in 50% bis 87,5% (Median 73,3%, Mittelwert 73%) eine Diagnose gestellt werden. Im Vergleich dazu war mit Enteroskopie in 15% bis 50% (Median 40%, Mittelwert 31,7%) der Fälle eine Diagnosestellung möglich. In der Diagnostik chronisch entzündlicher Darmerkrankungen liegen die entsprechenden Diagnoseraten von Kapselendoskopie zwischen 66,7% und 100% (Median 88,9%, Mittelwert 85,2%) und von der Dünndarmpassage mit Barium zwischen 14,8% und 48,1% (Median 28,4%, Mittelwert 30,5%).

Die in der Fachliteratur publizierten Diagnoseraten liegen zwischen 20% und 81%. In Studien, in denen die Kapselendoskopie mit einem anderen Verfahren verglichen wird, ist ihre Diagnoserate höher als die des Vergleichsverfahrens.

In einer Publikation von Pennazio et al.⁸⁴ wurde eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 95% für die Kapselendoskopie ermittelt. Dies entspricht den unabhängig davon ermittelten Sensitivitäts- und Spezifitätswerten, die sich aus den o.g. Studien ergaben und in den ökonomischen Analysen des vorliegenden Berichts verwendet wurden. In wissenschaftlichen Übersichtsarbeiten (Reviews) wird gefolgert, dass die Kapselendoskopie das bevorzugte Verfahren in der Dünndarmdiagnostik nach vorangegangener negativer Gastroskopie und Koloskopie werden wird. Es wird erwartet, dass mit Hilfe der Kapselendoskopie die Diagnose und Therapie von Dünndarmerkrankungen verbessert wird.

Seit Einführung der Kapselendoskopie im Jahr 2001 ist die Anzahl der weltweit durchgeführten Untersuchungen mit Kapselendoskopie von 3.600 (im Quartal IV, 2001) auf 19.000 (im Quartal I, 2004) angestiegen. In Deutschland wurden in 183 Zentren bis Ende Juli 2004 bereits über 8.800 Kapselendoskopieuntersuchungen durchgeführt. Der künftige jährliche Gesamtbedarf in Deutschland hängt sehr von der Anwendung des Verfahrens bei den verschiedenen gastrointestinalen Erkrankungen ab und wurde für die Indikation unklare gastrointestinale Blutungen auf 4.500 und für die Indikation chronisch entzündliche Darmerkrankungen auf 3.500 Untersuchung pro Jahr geschätzt.

Die in dieser Dokumentation aus der Perspektive der gesetzlichen Krankenversicherung dargestellte gesundheitsökonomische Analyse konzentriert sich auf die Diagnostik unklarer gastrointestinaler Blutungen und auf die Diagnose chronisch entzündlicher Erkrankungen des Dünndarms.

Mit Hilfe eines entscheidungsanalytischen Modells wurden die Kosten und Nutzen ermittelt, die durch den Einsatz von Kapselendoskopie zur Untersuchung unklarer gastrointestinaler Blutungen im Vergleich zur Enteroskopie bzw. zur Untersuchung entzündlicher Darmerkrankungen im Vergleich zur Dünndarmpassage mit Barium zu erwarten sind.

Wiederholte Untersuchungen, welche nicht nur kostspielig sind, sondern auch einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten haben, können durch eine frühere Diagnosestellung vermieden werden. Gleichzeitig können nicht notwendige Therapiemaßnahmen durch eine höhere Diagnosesicherheit vermieden werden. Diese potentiellen Kosteneinsparungen sind ebenfalls Bestandteil der ökonomischen Analyse. Die Analyse basiert auf der Modellierung einer hypothetischen Kohorte von 10.000 Patienten in unterschiedlichen Szenarien. Für jedes Szenario werden die zu erwartenden durchschnittlichen Kosten-Effektivitäts-Raten angegeben.

Die Analyseresultate belegen, dass die Kapselendoskopie jeweils die höhere Effektivität in der Diagnose der beiden betrachteten Indikationen aufweist, also bezüglich der Effektivität die überlegene Strategie darstellt. Das heißt: Mit der Kapselendoskopie können im Vergleich zur Enteroskopie (gastrointestinale Blutungen) bzw. zur Dünndarmpassage mit Barium (entzündliche Darmerkrankungen) mehr Patienten richtig diagnostiziert werden. Daraus resultieren zum einen eine frühere Behandlung mit der korrekten und somit wirksamen Therapie (richtig positiv diagnostizierte Patienten), zum anderen, wird der Einsatz zusätzlicher diagnostischer Verfahren (richtig negativ diagnostizierte Patienten) reduziert.

Bei der Diagnose unklarer gastrointestinaler Blutungen ist die Kapselendoskopie im Vergleich zur Enteroskopie nicht nur das effektivere Verfahren, sondern stellt bei Berücksichtigung der Folgekosten aufgrund falsch negativer und falsch positiver Diagnosen die kostengünstigere Alternative dar. Der Einsatz der Kapselendoskopie weist bei dieser Indikation also ein Kosteneinsparungspotential auf und ist somit die *dominante Strategie*. Die Zahl der falsch negativ diagnostizierten Fälle ist bei Verwendung dieses Verfahrens deutlich niedriger als bei alternativen Verfahren. Patienten mit nicht lokalisierter Blutungsquelle des Magendarmtraktes befinden sich in einem Kreislauf immer wiederkehrender Gastroskopien, Koloskopien, Röntgenkontrastuntersuchungen, jeweils mit einer geringen Wahrscheinlichkeit die Blutungsquelle zu finden. Durch diesen diagnostischen Kreislauf werden erhebliche Kosten verursacht. Nach den in dieser Dokumentation dargestellten Analysen sind im Mittel Einsparungen von € 318 pro Kapselendoskopieuntersuchung zu erwarten. Durchschnittlich sind im Vergleich zur Enteroskopie auf 100 Anwendungen der Kapselendoskopie 40 zusätzlich richtig diagnostizierte Fälle zu erwarten. Somit weist die Kapselendoskopie eine höhere Wirksamkeit und gleichzeitig niedrigere Kosten als die Enteroskopie auf.

Bei der Analyse bezüglich der Diagnose entzündlicher Darmerkrankungen wurden, auf Grund großer Varianzen der Folgekosten einer falsch negativen und falsch positiven Diagnose (Folgekosten durch Fehldiagnosen), verschiedene Szenarien simuliert, die zu unterschiedlichen Ergebnissen im Hinblick auf die zu erwartende inkrementelle Kosteneffektivität der Kapselendoskopieuntersuchung im Vergleich zur Dünndarmpassage mit Barium führten. Während bei einem Minimalansatz (Worst-Case) für die Folgekosten durch Fehldiagnosen, Mehrkosten der Kapselendoskopie, im Vergleich zur Dünndarmpassage mit Barium, in Höhe von € 361 pro Untersuchung zu erwarten sind, zeigt die Kapselendoskopie in dem simulierten Mediansatz (Base-Case) und dem Maximalansatz (Best-Case) für die Folgekosten durch Fehldiagnosen ein Kosteneinsparungspotential.

Im sog. Best-Case Szenario sind bei Einsatz der Kapselendoskopie, im Vergleich zur Dünndarmpassage mit Barium, im Mittel Kosteneinsparungen im Höhe von € 565 pro durchgeführter Untersuchung zu erwarten und im sog. Base-Case Szenario sind im Mittel Kosteneinsparungen in Höhe von € 125 zu erwarten. Diese zuletzt genannten Base-Case Ergebnisse wurden als realistischste Abschätzung der Folgekosten durch Fehldiagnosen angesehen, da erwartet wird, dass die realen Kosten für Fehldiagnosen zwischen dem Minimal- und Maximalansatz liegen müssen, die dem Worst-Case bzw. dem Best-Case zugrundegelegt wurden.

In jedem der drei Fälle ist die Kapselendoskopie das effektivere Verfahren, da die Simulationsergebnisse zeigen, dass im Vergleich zur Dünndarmpassage in einer Population von 100 Patienten durchschnittlich 47 zusätzlich richtig diagnostizierte Patienten zu erwarten sind.

Somit weist die Kapselendoskopie auch bei der Diagnose chronisch entzündlicher Darmerkrankungen eine höhere Wirksamkeit und gleichzeitig niedrigere Kosten auf (Base-Case und Best-Case) als das Vergleichsverfahren, Dünndarmpassage mit Barium, und ist daher auch für diese Indikation als *dominante Strategie* zu bewerten.

Im Vergleich zu anderen Diagnoseverfahren erweist sich die Kapselendoskopie ebenso als überlegene Strategie, die nicht nur effektiver sondern auch kostengünstiger ist. Auch Untersuchungen,

denen in Deutschland bei der Diagnose chronisch entzündlicher Darmerkrankungen ein hoher Stellenwert zugesprochen wird (Enteroklysmata, CT, MRT), ist die Kapselendoskopie auf Kosten- und Effektebene überlegen.

Für die Erwägung einer Erstattung der Kapselendoskopie durch die gesetzlichen Krankenkassen wurden die Untersuchungskosten für die Kapselendoskopie berechnet. Die Kosten des diagnostischen Verfahrens Kapselendoskopie, für das die Erstattung beantragt wird, betragen nach diesem Kalkulationsansatz insgesamt € 1.026,01 (Arztleistung = € 291,38, Geräteabschreibungs-Kosten bei einer Auslastung von 35% = € 143,03 sowie Verbrauchsmaterialkosten für die Endoskopiekapsel = € 591,60).

Die Beschreibung der beantragten Leistung lautet "Kapselendoskopie zur Abklärung von Erkrankungen des Dünndarms vom Ligamentum Treitz bis zur Ileozökalklappe". Die Kapselendoskopie soll zur Abklärung gastrointestinaler Blutungen und zur Abklärung entzündlicher Darmerkrankungen nach vorausgegangener negativer Gastroskopie und Koloskopie eingesetzt werden. Diese Leistung sollte von einem ausgebildeten Facharzt mit endoskopischer Expertise durchgeführt werden.

2 Executive Summary

Capsule endoscopy is an endoscopic method for the examination of the small intestine. It enables a non-invasive, pain free visualization of the whole of the small intestine and provides high quality pictures, even of areas of the small intestine which are not accessible by other conventional methods. The most common methods used at present for the evaluation of the small intestine are endoscopic (enteroscopy, intraoperative enteroscopy) or radiographic procedures (small bowel follow through, enteroclysis, angiography, computed tomography) as well as sonography and magnetic resonance imaging. All these methods have certain restrictions with respect to their diagnostic capabilities.

Important applications of these methods are the evaluation of gastrointestinal bleeding and inflammatory bowel disease of the small intestine.

Currently, the source of the gastrointestinal bleeding remains undiagnosed in 5% of patients in spite of repeated examinations. This suggests that it is localized in the small intestine, which can now be viewed in its entirety with the help of capsule endoscopy. This is also the case for inflammatory bowel disease. 40% of patients have an exclusive involvement of the small intestine. The time span from the first symptoms to the diagnosis ranges from a few months to several years.

Currently capsule endoscopy is reimbursed by many (>120) health insurances in the USA. The main indication is the clarification of unknown causes of bleeding. Numerous insurance companies also reimburse the use in cases of suspected Crohn's disease. In Europe capsule endoscopy is currently reimbursed in Austria, Portugal, Sweden, Denmark and Switzerland, sometimes without restrictions, in some cases without restriction regarding the gastrointestinal diseases.

The diagnostic yield of capsule endoscopy compared to other methods of diagnosis (enteroscopy, small bowel follow through) has been ascertained by Given Imaging (the producer) in clinical studies in various countries. For gastrointestinal bleeding 50% to 87,5% (median 73,3%, average 73%) of cases were able to be diagnosed. In comparison only 15% to 50% (median 40%, average 31,7%) of the cases were able to be diagnosed with enteroscopy. In the diagnosis of chronic inflammatory bowel disease the relevant rates of diagnosis using capsule endoscopy were between 66,7% and 100% (median 89,9%, average 85,2%) and using small bowel follow through between 14,8% and 48,1% (median 28,4%, average 30,5%).

Published peer reviewed studies reported a diagnostic yield of capsule endoscopy ranging from 20% to 81%. When capsule endoscopy was compared with another diagnostic procedure, it had a higher diagnostic yield than the comparator.

In an article of Pennazio et al.⁸⁴, sensitivity and specificity of capsule endoscopy was 89% and 95% respectively. These values correspond with the independently determined values from studies described above. They were used for the economic analyses described in this dossier. The diagnostic

yield of capsule endoscopy according to scientific publications also corresponds with the described data from the clinical studies.

Authors of scientific reviews conclude that capsule endoscopy will become the method of choice in the diagnosis of diseases of the small intestine after negative gastroscopy and colonoscopy. It is expected that the diagnosis and therapy of diseases of the small intestine will be improved by capsule endoscopy.

Since the introduction of capsule endoscopy in 2001 the number of examinations using capsule endoscopy has risen worldwide from 3.600 (4th quarter of 2001) to 19.000 (1st quarter of 2004). Up to now in Germany more than 8.800 capsule endoscopy examinations were performed until July 2004 in 183 centers. In Germany the future overall need depends largely on the application of the method in the evaluation of various gastrointestinal diseases. Therefore the yearly total demand of capsule endoscopy in Germany can be estimated only for specific indications. For the indication obscure gastrointestinal bleeding 4.500 examinations and for the indication suspected inflammatory bowel disease 3.500 examinations have been estimated on the basis of German disease incidences.

The health economic analysis described here from the perspective of the public health insurance concentrates on the diagnosis of obscure gastrointestinal bleeding and of suspected inflammatory diseases located in the small intestine. On the basis of a decision analytic model the cost and usefulness expected of capsule endoscopy for examining obscure gastrointestinal bleeding has been compared to enteroscopy as well as to small bowel follow through for the examination of suspected inflammatory bowel disease.

Repeated examinations which are not only expensive but which have a negative influence on the quality of life of a patient can be avoided by earlier diagnosis. At the same time unnecessary therapies can also be avoided. These potential savings are part of the economic analysis. The analysis is based on the modeling of a hypothetical cohort of 10.000 patients in various scenarios. The average expected cost effectiveness rate is given for each scenario.

The results of the analysis prove that capsule endoscopy shows greater effectiveness in the diagnosis of the two indications examined; in other words is the better strategy with regard to effectiveness. More patients can be correctly diagnosed using capsule endoscopy than using enteroscopy (gastrointestinal bleeding) or small bowel follow through (inflammatory bowel disease). As a result earlier treatment can be initiated with the correct and therefore effective therapy (patients diagnosed true positive) and further diagnostic methods (patients diagnosed true negative) can be reduced.

In the examination of obscure gastrointestinal bleeding capsule endoscopy is not only the more effective method compared to enteroscopy, it is also the less expensive alternative, in view of continued costs as a result of false positive or false negative diagnoses. The use of capsule

endoscopy therefore has a cost saving potential which makes it the *dominant strategy*. The number of cases diagnosed false negative is much lower using this method as opposed to alternative methods. Patients with non localized sources of bleeding of the gastro-intestinal tract find themselves subjected to a never ending round of gastroscopies, colonoscopies and x-rays using a contrast medium with very little probability of finding the source of the bleeding. This also causes high costs. According to the analyses presented here an average saving of € 318 per capsule endoscopy examination can be expected. On average 40 extra correctly diagnosed cases for every 100 applications are to be expected. Capsule endoscopy is therefore more effective as well as being more economical than enteroscopy.

For the analysis concerning the diagnosis of suspected inflammatory bowel diseases, different scenarios were analyzed based on great variances of the costs due to diagnostic failure (false negative and false positive costs). Those scenarios led to different model outcomes concerning the incremental cost-effectiveness of capsule endoscopy in comparison to small bowel follow through.

Whereas the minimal approach (worst-case) for the cost due to diagnostic failure, showed higher costs of capsule endoscopy in comparison to small bowel follow through amounting to € 361 per examination, the simulated median approach (base-case) and the maximum approach (best-case) for the cost incurred due to diagnostic failure evaluated capsule endoscopy to have a cost saving potential.

In the so-called best-case scenario capsule endoscopy shows median cost savings of € 565 per examination in comparison to small bowel follow through and the so-called base-case scenario evaluated mean cost savings of capsule endoscopy amounting to € 125 per examination. Those last named base-case scenario is assumed to be the most realistic approach for evaluating the costs due to diagnostic failure, based on the fact, that the real cost of diagnostic failure are most probably between the minimum and the maximum diagnostic failure costs, that were used for analyzing the worst-case and the best-case scenario.

In each of these three analysis settings capsule endoscopy showed to be the more effective alternative in comparison to small bowel follow through. On average 47 extra correctly diagnosed cases for every 100 applications are to be expected.

Therefore capsule endoscopy shows also in diagnosing inflammatory bowel disease to be the more effective and the less costly (base-case and best-case) alternative in comparison to small bowel follow through and as a consequence of this capsule endoscopy was evaluated to be the dominant strategy. Even in comparison to examinations that have a high significance for diagnosing suspected inflammatory bowel diseases in Germany (enteroclysis, CT, magnet resonance imaging) capsule endoscopy showed to be dominant strategy that is not only more effective but also less expensive.

The examination cost of this method has been calculated for the consideration of reimbursement of capsule endoscopy by the public health insurance companies. The cost of the diagnostic method of

capsule endoscopy, for which reimbursement is being applied, amounts according the suggested calculation to a total of € 1.026,01 (physicians' costs = € 291,38, depreciation of equipment based on a utilization ratio of 35% = € 143,03 and materials for the endoscopic capsule = € 591,60).

The description of the payments being applied for is: „Capsule endoscopy for the diagnosis of diseases of the small intestine from the Ligament of Treitz to the Ileocecal valve”. Capsule endoscopy is to be used to diagnose gastrointestinal bleeding as well as inflammatory bowel disease after previous negative gastroscopy and colonoscopy. This method is to be implemented by a specially trained gastroenterologist.

3 Medizinische Evaluation

3.1 Aufnahme des Verfahrens in offizielle Register

Die Kapselendoskopie ist ein endoskopisches Verfahren, für das in der Fachliteratur die Begriffe Kapselendoskopie (capsule endoscopy), drahtlose Kapselendoskopie (wireless capsule endoscopy) oder Video-Kapselendoskopie (video capsule endoscopy) verwendet werden. Im Mai 2001 wurde die CE-Kennzeichnung (Code-Nr.: 0437) für Europa erteilt. Ein spezifischer ICD-9-CM-Code wurde dem neuen Verfahren bis jetzt noch nicht zugewiesen.

Für das Jahr 2004 wurde der Kapselendoskopie ein optionaler OPS 301 Code (1-63a) zugewiesen, der es den Krankenhäusern ermöglichen soll, dieses innovative Verfahren adäquat zu kodieren und es somit für zukünftige DRG-Kalkulationen erfassbar zu machen.

3.2 Medizinischer Wissensstand

3.2.1 Entwicklung des Verfahrens und der Technologie

Vorläufer dieser Technologie wurden schon um 1950 entwickelt und zur Messung von Temperatur, Druck und pH-Werten eingesetzt¹.

Die sehr viel differenziertere Kapselendoskopie ist ein modernes nicht invasives Verfahren, das qualitativ hochwertige Bilder des gesamten Dünndarms liefert. Sie wurde in Israel entwickelt¹, wobei insbesondere die Fortschritte in drei verschiedenen Technologiebereichen die Realisierung der Videokapsel ermöglichten: komplementäre Metalloxid-Halbleiter (complementary metal oxide semiconductor, CMOS), Bildsensoren, sowie Geräte mit applikationsspezifischen integrierten Schaltkreisen (ASIC-Geräte). Darüber hinaus war auch die Verbesserung von Leuchtdioden (LEDs) von Vorteil. Fortschritte in diesen Techniken ermöglichten die Miniaturisierung und Integration dieser Komponenten in eine Kapsel die klein genug ist, um geschluckt zu werden. Die Bilder des Dünndarms werden per Radiofrequenz an einen externen Empfänger übertragen¹. Der Öffentlichkeit wurde diese Technologie zum ersten Mal im Rahmen der 'Digestive Disease Week' im Jahre 2000 vorgestellt².

3.2.2 Beschreibung der Technologie

Das im Folgenden beschriebene System wird von Given Imaging Ltd, Yoqneam, Israel, entwickelt und hergestellt. Es ist das erste und derzeit einzige auf dem Markt verfügbare Kapselendoskop. Das System besteht aus 4 Komponenten: (i) dem drahtlosen Kapselendoskop zum Einmalgebrauch, (ii) den Sensoren, die mittels Heftpflaster auf dem Abdomen des Patienten fixiert werden, (iii) einem Datenrekorder, den der Patient an einem Gürtel mit sich trägt, und (iv) einer Computerarbeitsstation.

Die zylindrische Kapsel misst 11mm x 26mm und besitzt zwei konvexe Wölbungen. Durch eine dieser Wölbungen wird der Darm mittels LEDs beleuchtet. Das Bild wird dann von einer asphärischen Linse mit nahem Brennpunkt auf die CMOS-Kamera fokussiert. Als Energiequelle dienen zwei Silberoxid-

Batterien, die eine Betriebsdauer von 8 Stunden ermöglichen. In der hinteren Wölbung befindet sich der ASIC-Sender. Das Signal wird schließlich per Radiofrequenzen auf die Sensoren übertragen³.

In Abbildung 3-1 ist ein Kapselendoskop dargestellt. Eine schematische Darstellung der Kapsel findet sich in Abbildung 3-2.



Abbildung 3-1: Ansicht des Kapselendoskops

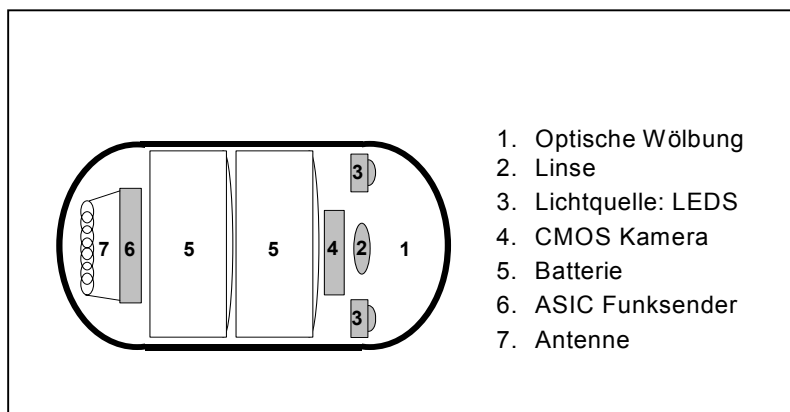


Abbildung 3-2: Schematische Darstellung des Kapselendoskops

Die Kapsel wird durch ein biokompatibles Material vor Verdauungssäften geschützt. Innerhalb des Gastrointestinaltraktes wird sie mittels Peristaltik transportiert. Die Kapsel erfasst und überträgt 2 Bilder pro Sekunde, somit liefert der Sender im Rahmen der 8-stündigen Magen-Darm Passage über 50.000 Bilder an die Sensoren³. Diese Bilder werden in dem Datenrekorder gespeichert, den der Patient an der Taille trägt.

Das Verfahren der Kapselendoskopie wird vollständig ambulant durchgeführt und besteht aus folgenden Schritten:

Der Patient kommt nach 10-stündiger Nahrungskarenz zur Untersuchung. Die 8 Sensoren werden auf dem Abdomen des Patienten angebracht. Der Datenrekorder und die Batterien werden in einem Gürtel untergebracht, den der Patient um die Taille trägt. Schließlich werden die Sensoren an den Datenrekorder angeschlossen. Nach dem Schlucken der Kapsel kann ein Großteil der Patienten die

medizinische Einrichtung für die Dauer des endoskopischen Verfahrens verlassen und seinen täglichen Aktivitäten nachgehen. Zwei Stunden nach dem Schlucken der Kapsel dürfen die Patienten trinken, eine leichte Mahlzeit ist nach vier Stunden erlaubt. Nach 8 Stunden werden die Sensoren und der Datenrekorder entfernt und die gespeicherten Daten in die Computerarbeitsstation geladen. Die Kapsel wird schließlich auf natürlichem Weg ausgeschieden, was üblicherweise innerhalb von 24 bis 48 Stunden geschieht⁴.

Bei Patienten mit bekannter Obstruktion des Gastrointestinaltraktes oder Verdacht auf eine solche ist die Kapsel strengstens kontraindiziert. Andererseits zeigte eine Studie, dass durch die Retention der Kapsel die Ätiologie und Lokalisation von Darmobstruktionen geklärt werden kann⁵. Weitere Kontraindikationen sind bekannte Strikturen oder Fisteln, bzw. der Verdacht darauf, Schluckbeschwerden, schwere Motilitätsstörungen einschließlich Achalasie und Gastroparese, sowie Herzschrittmacher, Defibrillatoren oder andere implantierte elektronische Medizingeräte. In neueren Studien konnte jedoch keine Interferenz der Kapsel mit Herzschrittmachern gefunden werden^{6,7}. Demzufolge ist ein Herzschrittmacher nicht mehr als Kontraindikation anzusehen. Zur Anwendung während einer Schwangerschaft gibt es noch keine Daten zur Unbedenklichkeit der Kapselendoskopie^{3,8,4,9}.

Die aktuelle Position der Kapsel im Darm kann durch eine spezielle Lokalisierungsfunktion ermittelt werden. Sie ermöglicht die Lokalisierung von Krankheitsherden innerhalb einer Spannbreite von 3,77cm¹⁰. Darüber hinaus wurde ein Indikator entwickelt (Suspected Blood Indicator), der automatisch Bilder markiert, die auf Blut bzw. rot gefärbte Bereiche im Dünndarm hinweisen. Diese Funktion erleichtert die Identifizierung von Blutungsstellen während der Auswertung der Bildsequenzen (Pressemitteilung Given Imaging; <http://www.givenimaging.com> - Zugriff am 14.04.2003).

Um vorhandene Obstruktionen oder Adhäsionen im Gastrointestinaltrakt zu identifizieren, wurde eine Kapsel (Patency System) entwickelt, die sich bei Retention im Dünndarm nach 2 bis 3 Tagen in kleine Bestandteile zersetzt, die dann auf natürlichem Weg ausgeschieden werden. Die Kapsel enthält eine RFID (Radio-Frequenz Identifikation) Marke und kann mit einem Hand-Lesegerät lokalisiert werden. Zusätzlich enthält sie Bariumsulfat, so dass die genaue Lokalisation von Obstruktionen durch Fluoroskopie möglich ist (<http://www.givenimaging.com/Cultures/en-US/Given/german/Products/M2APatency/> - Zugriff am 04.11.2003).

3.2.3 Zulassung und Krankenkassenerstattung weltweit

Die Kapselendoskopie erhielt im Mai 2001 die CE-Kennzeichnung für Europa. In den USA wurde sie im August 2001 von der US-amerikanischen Arzneimittel-Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA <http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/1385.html> - Zugriff am 03.11.2003) zum Vertrieb zugelassen. Im Juli 2003 wurde sie von der FDA als „first line tool“ für die Evaluation von Dünndarmerkrankungen anerkannt und der Vermerk „adjunctive tool“ wurde gestrichen (FDA, <http://www.fda.gov/cdrh/pdf3/k031033.pdf> - Zugriff am 3.11.2003).

Für die Anwendung bei Kindern im Alter von 10-18 Jahren erhielt die Kapselendoskopie die Zulassung durch die FDA in Oktober 2003 (<http://www.fda.gov/cdrh/pdf3/k032405.pdf> - Zugriff am 16.01.2004, Pressemitteilung von Given Imaging, November 2003 <http://www.givenimaging.com> - Zugriff am 06.11.2003). Seit April 2004 sind in den USA und für die Untersuchungen von Kindern ein spezielles „Pediatric Accessory Kit“ sowie ein „Data recorder“ für Kinder auf dem Markt (<http://www.givenimaging.com> - Zugriff am 05.03.2004, <http://www.fda.gov/cdrh/pdf4/k040248.pdf> - Zugriff am 19.05.2004).

Die jüngste Ausführung des Kapselendoskops mit der Lokalisierungsfunktion und der RAPID-Software wurde im Mai 2002 durch die FDA zugelassen (FDA, <http://www.fda.gov/cdrh/pdf2/k020341.pdf> - Zugriff am 03.11.2003), während der Indikator für Verdacht auf Blut (Suspected Blood Indicator = SBI) im Februar 2003 die Zulassung erhielt (FDA, <http://www.fda.gov/cdrh/pdf2/k022980.pdf> - Zugriff am 03.11.2003). Das Patency System für die Lokalisation von Dünndarm-Obstruktionen erhielt die CE-Kennzeichnung für Europa (Pressemitteilungen von Given Imaging, <http://www.givenimaging.com/> - Zugriff am 04.11.2003).

In den USA wurde für der Kapselendoskopie der „Current Procedural Terminology (CPT) Code“ 91110 der American Medical Association (AMA) für die Kostenerstattung festgelegt. Er trat im Januar 2004 in Kraft (Pressemitteilungen von Given Imaging, <http://www.givenimaging.com/> - Zugriff am 04.11.2003, <http://www.ama-assn.org/ama/pub/article/9536-7906.html> - Zugriff am 11.11.2003). Die Kosten für Kapselendoskopie werden in den USA von den großen Kostenträgern (Medicare und Medicaid) übernommen, wobei es je nach Krankenversicherung unterschiedliche Anforderungen und Einschränkungen für die Kostenerstattung gibt. Tabelle 6-10 (im Anhang) listet eine Auswahl von Krankenversicherungen und deren Bedingungen für die Kostenerstattung auf. (Quelle: Webseiten der Krankenversicherungen und Pressemitteilungen von Given Imaging, <http://www.givenimaging.com/>). Derzeit werden einheitlich die Kosten der Kapselendoskopie für die Indikation „unklare gastrointestinale Blutungen“ erstattet. Dies erfolgt unter der Voraussetzung, dass die Blutungsquellen zuvor weder durch Gastroskopie noch durch Koloskopie identifiziert werden konnten. Darüber hinaus erstatten viele Versicherungsgesellschaften die Kosten für weitere Indikationen wie M. Crohn und Abklärung von Tumoren des Dünndarms. So übernimmt z.B. 'Highmark's Government Business Unit (HGSA Administrators)', ein vertraglich an das Zentrum für Leistungen im Rahmen von Medicare und Medicaid (CMS) gebundener Kostenträger, die Kosten für Kapselendoskopie für Patienten mit folgenden Indikationen:

Gastrointestinale Blutungen

Morbus Crohn

Tumorerkrankungen des Dünndarms

(Pressemitteilung, HGSA, Januar 2003, <http://www.hgsa.com/professionals/policy/g41.html> - Zugriff am 04.11.2003). Andere Krankenkassen, welche die Kosten für erweiterte Indikationen erstatten, sind in Tabelle 6-10 (im Anhang) aufgeführt.

In Europa werden die Kosten für den Einsatz der Kapselendoskopie derzeit in Portugal, Österreich Dänemark , Schweden und in der Schweiz erstattet. In Portugal führte das Gesundheitsministerium

die Kostenübernahme für die staatlichen Krankenhäuser ein. Die Regelung ist seit März 2003 in Kraft (Pressemitteilung, Given Imaging, Februar 2003, <http://www.givenimaging.com/> - Zugriff am 04.11.2003). Die Kapselendoskopie erhielt die Leistungsziffer 50645 (Quelle: Diario da Republica, Nr. 30-I-B, 05.02.2003). Das österreichische Gesundheitsministerium veranlasste die Kostenübernahme ebenfalls für die staatlichen Krankenhäuser, wobei die Regelung seit Januar 2003 in Kraft ist (Pressemitteilung, Given Imaging, März 2003, <http://www.givenimaging.com/> - Zugriff am 04.11.2003). Die Leistungsziffer der Kapselendoskopie lautet MEL 6438 (http://www.bmgf.gv.at/cms/site/attachments/6/3/7/CH0035/CMS1039000334690/aenderungen_gegen_ueber_2002.pdf). In Dänemark und Schweden werden die Kosten für die Kapselendoskopie von den entsprechenden öffentlichen Gesundheitssystemen erstattet (Pressemitteilung, Given Imaging, September 2003, <http://www.givenimaging.com/> - Zugriff am 04.11.2003). In beiden Ländern erhielt die Kapselendoskopie die Leistungsziffer UJF 92 (Herstellerangabe). Der Einsatz der Kapsel wird für folgende Indikationen erstattet: gastrointestinale Blutungen, Diagnose und Überwachung von M. Crohn, und bei Dünndarmtumoren.

In der Schweiz wurde die Kapselendoskopie in die Krankenpflege-Leistungsverordnung (KLV) der Krankenversicherungen aufgenommen. Die Kostenübernahme erfolgt bei unklaren gastrointestinalen Blutungen seit Januar 2004 (<http://www.admin.ch/ch/d/sr/8/832.112.31.de.pdf> -Zugriff am 20.01.2004). Die regionalen Gesundheitsbehörde der norditalienischen Provinz Piemont hat im September 2004 die Kapselendoskopie in den Katalog der medizinischen Verfahren aufgenommen. Sie wird für die Indikationen Morbus Crohn, Zöliakie, Lymphome, Polyposis und okkulte Blutungen erstattet (Pressemitteilung , September 2004; Given Imaging, <http://www.givenimaging.com/> _ Zugriff am 27.09.2004).

In Israel erstattet die Menora Versicherungsgesellschaft die Kosten für die Indikationen unklare gastrointestinale Blutungen, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Dünndarmtumore und Malassimilation (z.B. Zöliakie) (Pressemitteilungen, Juli 2003, Given Imaging, <http://www.givenimaging.com/> - Zugriff am 04.11.2003).

Das Gesundheitsministerium von Australien hat die Kostenerstattung für unklare gastrointestinale Blutungen bewilligt (<http://www.msac.gov.au/pdfs/summary/summary1057.pdf> Zugriff am 06.07.2004). Weltweit kommt die Kapselendoskopie in ca. 50 Ländern zum Einsatz (Pressemitteilung, Given Imaging, September 2003, <http://www.givenimaging.com/> - Zugriff am 04.11.2003).

3.2.4 Ergebnisse von kontrollierten klinischen Studien

In mehreren internationalen klinischen Studien wurde die Kapselendoskopie im Vergleich zu anderen Diagnoseverfahren (Enteroskopie, Dünndarmpassage mit Barium) gemäss der Good Clinical Practice (GCP) beurteilt (Originaldaten der Studien). Sieben Studien zu unklaren gastrointestinalen Blutungen und drei Studien zu chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) wurden vom Hersteller der Kapselendoskopie (Given Imaging) bis Juli 2004 durchgeführt und abgeschlossen und in die vorliegende Auswertung mit einbezogen. Aufgrund der ausführlichen Dokumentationen dieser Studien konnten die Diagnoseergebnisse jedes einzelnen Patienten beurteilt werden, was in veröffentlichten Arbeiten weitestgehend nicht möglich ist. Daher dienten diese Studien als Berechnungsbasis für die

Sensitivität und Spezifität der Verfahren, die in dem entscheidungsanalytischen Modell als Effektivitätskennzahlen zugrundegelegt wurden. Weitere klinische Studien zur Tumor- und Zöliakiediagnostik laufen derzeit.

Gemäss den Evidenzstufen und den Empfehlungsgraden, die vom Zentrum für Evidenzbasierte Medizin in Oxford veröffentlicht wurden, entsprechen diese 10 kontrollierten klinischen Studien dem Evidenzgrad B. Dieser Empfehlungsgrad stützt sich auf die Evidenzstufe 2b, deren typische Kennzeichen explorative Kohortenstudien mit guten Referenzstandards, medizinischen Leitlinien oder die Validierung auf Grund von „split samples“ oder Datenbanken sind¹¹. Nach Auskunft des deutschen Cochrane-Zentrums kann eine Studie, in der ein neues Diagnosegerät mit einem anerkannten Standardgerät verglichen wird, dann als explorative Kohortenstudie bezeichnet werden, wenn es keinen verfügbaren Goldstandard für den Vergleich gibt (Persönliche Mitteilung des Cochrane-Zentrums). Da dies auf die Kapselendoskopie zutrifft, weil sie das einzigste nicht invasive Diagnoseverfahren zur Darstellung des Dünndarms ist, wurden die hier zugrundegelegten klinischen Studien, die ein anerkanntes Standardverfahren als Vergleichsverfahren benutzten, in die Evidenzstufe 2b eingeteilt.

Im Rahmen der oben genannten klinischen Studien wurden die Ergebnisse der Kapselendoskopie und des Vergleichsverfahrens nach Erkrankungsart und Lage des Befundortes wie folgt zusammengefasst:

Gefässerkrankung (z.B. Blut, Blutgerinnsel, Angiodysplasie, Lymphagiektasie, usw.)

Entzündung (z.B. Erythem, Ödem, Erosion, Aphthe, usw.)

Neoplasma (z.B. Polyp, Masse, Tumore, usw.)

Malabsorption (z.B. Zöliakie, Villi-Anomalien, usw.)

Iatrogen (z.B. Schäden im Zusammenhang mit NSAR, Strahlungsschäden, usw.)

Sonstige (z.B. Parasiten, usw.)

Mögliche Lokalisationen sind Speiseröhre, Magen, Dünndarm (Duodenum, Jejunum, Ileum, terminales Ileum), Dickdarm und Blinddarm.

Sämtliche Daten aus den klinischen Studien wurden in einer Reihe von Szenarien ausgewertet, einschließlich Analyse nach Patient, nach Befund und nach Befundort (Originaldaten). Die Kapselendoskopie ist ein Diagnoseverfahren zur systematischen Untersuchung des Dünndarms im Anschluss an eine zuvor durchgeführte Gastroskopie und Koloskopie mit jeweils negativem Befund. Daher wird für die folgende Evaluation ausschließlich der Dünndarm berücksichtigt. Bemerkenswert ist jedoch, dass die Kapselendoskopie auch gute Ergebnisse insbesondere im oberen Gastrointestinaltrakt erbracht hat, wo die Diagnoserate der Kapselendoskopie mit der klassischen Endoskopie vergleichbar ist.

Die Ergebnisse und Hauptinformationen zu den o.g. klinischen Studien sind in Tabelle 3-1 und in Tabelle 3-2 dargestellt. Die Anzahl der Patienten, deren Diagnose ausschließlich mit dem Vergleichsverfahren gestellt wurde, die Anzahl der Patienten, deren Diagnose mit dem Vergleichsverfahren und mit der Kapselendoskopie gestellt wurde, sowie die Anzahl der Patienten,

deren Diagnose ausschließlich mit der Kapselendoskopie gestellt wurde, ist jeweils als Ergebnisparameter angegeben. Diese Auswertung ist in Abbildung 3-3 exemplarisch dargestellt.

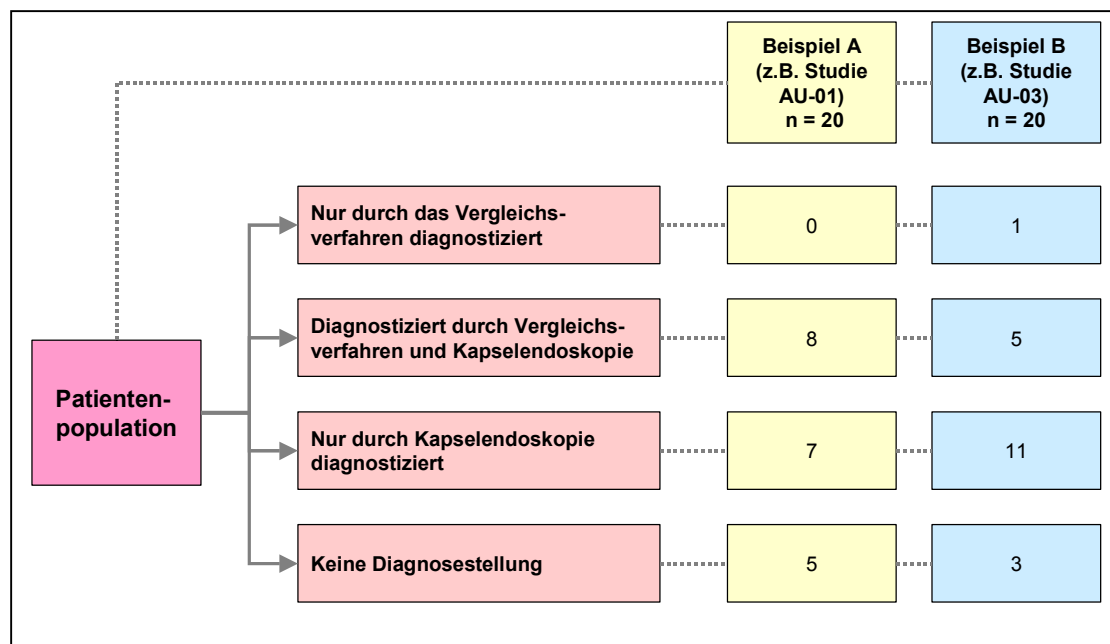


Abbildung 3-3: Beispiele für die Diagnoseverteilung bei Kapselendoskopie und dem Vergleichsverfahren

Im Beispiel A wurde die Diagnose bei sämtlichen Patienten sowohl mit dem Vergleichsverfahren als auch durch die Kapselendoskopie gestellt. In diesem Fall ist die Anzahl der Patienten, deren Diagnose ausschließlich mit dem Vergleichsverfahren gestellt wurde, gleich 0. Im Beispiel B wurde bei einem Patienten die Diagnose durch das Vergleichsverfahren, nicht aber mittels Kapselendoskopie gestellt, so dass die Anzahl der Patienten, deren Diagnose ausschließlich mit dem Vergleichsverfahren gestellt wurde, gleich 1 ist.

Zusätzlich zu klinischen Parametern wurde in jeder Studie retrospektiv der Einsatz von Ressourcen vor Beginn der Studie in Folge früherer Diagnoseverfahren, Bluttransfusionen und stationären Behandlungen erfasst. Diese Ressourcenverbräuche wurden verwendet, um die Folgekosten durch falsch negative Diagnosen abzuschätzen. Die Ergebnisse der klinischen Studien sind in Tabelle 3-1 und Tabelle 3-2 dargestellt. Die Diagnoserate der Kapselendoskopie bei unklaren gastrointestinalen Blutungen liegt zwischen 50% und 87,5% (Medianwert 73,3%; Mittelwert 73%), während die der Enteroskopie zwischen 15% und 50% (Medianwert 40%; Mittelwert 31,7%) liegt.

Bei der Diagnose von CED liegt die Diagnoserate der Kapselendoskopie zwischen 66,7% und 100% (Medianwert 88,9%; Mittelwert 85,2%), während sie bei der Dünndarmpassage mit Barium zwischen 14,8% und 48,1% (Medianwert 28,6%; Mittelwert 30,5%) liegt.

Tabelle 3-1: Kontrollierte klinische Studien zur Evaluation der Effektivität der Kapselendoskopie bei der Diagnose gastrointestinaler Blutungen

Studien-Kodierung	AU-01	AU-03	FR-01	GR-06	US-01	US-07	US-21
Land	Australien	Australien	Frankreich	Deutschland	USA	USA	USA
Indikation	Gastrointestinale Blutungen	Gastrointestinale Blutungen	Gastrointestinale Blutungen	Gastrointestinale Blutungen	Gastrointestinale Blutungen	Gastrointestinale Blutungen	Gastrointestinale Blutungen
Wichtigste Einschlusskriterien	Periodisch auftretende unklare GI Blutungen mit vermuteter Ursache im Dünndarm und/oder Eisenmangelanämie, mit notwendiger Bluttransfusionen und negativer Befunde nach oberer GI Endoskopie und Koloskopie	Unklare GI Blutungen und negative Befunde nach oberer Endoskopie, Koloskopie und Dünndarm-Kontrast-Röntgen	Unklare chronische GI Blutungen und/oder Eisenmangelanämie und negative Befunde nach oberer Endoskopie und Koloskopie	Chronische GI Blutungen und negative Befunde nach oberer Endoskopie und Koloskopie, Szintigraphie und Angiographie	Unklare GI Blutungen und/oder Überweisung an die Einrichtung zur diagnostischen Untersuchung des Dünndarms	Unklare GI Blutungen und/oder positiver Hämoccult-Test oder Anämiesymptome und negative Befunde nach oberer Endoskopie und Koloskopie	Unklare chronische GI Blutungen und/oder Eisenmangelanämie und negative Befunde nach oberer Endoskopie, Koloskopie und Dünndarm-Kontrast-Röntgen
Vergleichsverfahren	Enteroskopie	Enteroskopie	Enteroskopie	Enteroskopie	Enteroskopie	Enteroskopie	Enteroskopie
Kohortengröße % weiblich Durchschnittsalter	n = 20 40% 68,2 Jahre	n = 20 35% 57,5 Jahre	n = 60 54% 58,0 Jahre	n = 24 58% 64,3 Jahre	n = 20 57% 62,0 Jahre	n = 20 70% 62,4 Jahre	n = 20 40% 61,0 Jahre
Anzahl der ausschließlich durch Kapselendoskopie diagnostizierten Patienten	7	11	19	9	7	8	7
Anzahl der Patienten, die sowohl durch die Kapselendoskopie als auch durch das Vergleichsverfahren diagnostiziert wurden	8	5	25	12	7	2	8
Anzahl der ausschließlich durch das Vergleichsverfahren diagnostizierten Patienten	0	1	3	0	0	1	1
Anzahl der Patienten bei denen keine Diagnose gestellt werden konnte	5	3	13	3	6	9	4
Diagnoserate der Kapselendoskopie	75%	80%	73,3%	87,5%	70%	50%	75%
Diagnoserate des Vergleichsverfahrens	40%	30%	46,7%	50%	35%	15%	45%

Tabelle 3-2: Kontrollierte klinische Studien zur Evaluation der Effektivität der Kapselendoskopie bei der Diagnose chronisch entzündlicher Darmerkrankungen

Studien-Kodierung	US-02	US-05	IL-04
Land	USA	USA	Israel
Indikation	Entzündliche Darmerkrankungen	Entzündliche Darmerkrankungen	Entzündliche Darmerkrankungen
Wichtigste Einschlusskriterien	Verdacht auf Entzündliche Darmerkrankungen; Gesicherte Diagnose Morbus Crohn; widerkehrende Darmentzündungen wo die Diagnose Morbus Crohn oder Colitis Unzerosa noch nicht gestellt werden konnte – Colitis indeterminata	Symptome die zur Verordnung eines Dünndarm-Kontrast-Röntgens führten	Morbus Crohn oder Verdacht auf Morbus Crohn bestätigt durch klinische Vorgeschichte, vorausgegangene diagnostische Verfahren und/oder histologische Untersuchungen
Vergleichsverfahren	Dünndarmpassage mit Barium	Dünndarmpassage mit Barium	Dünndarmpassage mit Barium
Kohortengröße (% weiblich Durchschnittsalter)	n = 14 21% 49,0 Jahre	n = 27 52% 56,1 Jahre	n = 27 43% 37,6 Jahre
Anzahl der ausschließlich durch Kapselendoskopie diagnostizierten Patienten	10	16	14
Anzahl der Patienten, die sowohl durch die Kapselendoskopie als auch durch das Vergleichsverfahren diagnostiziert wurden	4	2	10
Anzahl der ausschließlich durch das Vergleichsverfahren diagnostizierten Patienten	0	2	3
Anzahl der Patienten bei denen keine Diagnose gestellt werden konnte	0	7	0
Diagnoserate der Kapselendoskopie	100%	66,7%	88,9%
Diagnoserate des Vergleichsverfahrens	28,6%	14,8%	48,1%

3.2.5 Indikationen

Bis zu 50% der gastrointestinalen Erkrankungen gehen ohne körperliche Symptome oder positiven Untersuchungsbefund einher. Vor allem Symptome wie gastrointestinale Blutungen, Diarrhoe, periodisch auftretende Abdominalschmerzen oder starker Gewichtsverlust können ein Hinweis auf eine organische Erkrankung sein. Abgesehen von unklaren gastrointestinalen Blutungen sind Abdominalschmerzen unbekannter Genese und Diarrhöe, letztere gehören zum Symptomenkomplex von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED), die häufigsten Symptome und die wesentlichen Ursachen für die Überweisung zu einem Gastroenterologen.

3.2.5.1 Gastrointestinale Blutungen

Im Allgemeinen lassen sich gastrointestinale Blutungen in Blutungen des oberen Gastrointestinaltraktes bzw. Blutungen des unteren Gastrointestinaltraktes einteilen (Abbildung 3-4). Bei etwa 5% der Patienten wird die Blutungsursache trotz mehrfacher Untersuchungen nicht festgestellt^{12,13}, was vermuten lässt, dass die Blutungsursache im Dünndarm zu suchen ist. Abbildung 3-4 zeigt die relative Verteilung der Lokalisationen, sowie die häufigsten Erkrankungen des Dünndarms die sich u.a. mit Blutung als Symptom äußern.

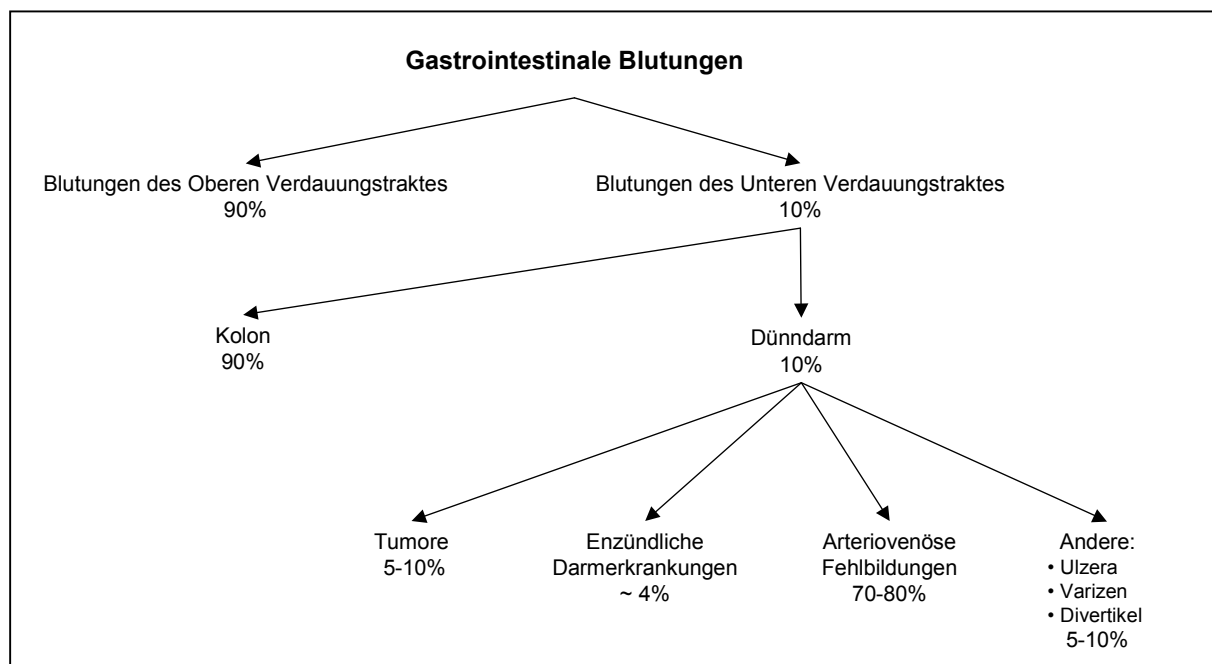


Abbildung 3-4: Häufigkeit und Verteilung von gastrointestinalen Blutungen

Die Definitionen gastrointestinaler Blutungen sind in Tabelle 3-3 aufgeführt.

Tabelle 3-3: Definitionen von gastrointestinaler Blutung

Begriff	Definition
Offene Blutungen	Die gastrointestinale Blutung manifestiert sich als sichtbares hellrotes oder durch Magensäure bzw. durch Bakterien verändertes Blut bei Erbrechen oder im Fäzes
Okkulte Blutungen	Anfängliches Zeichen von Eisenmangelanämie und/oder positiver Test auf okkultes Blut im Fäzes; kein sichtbares Blut im Fäzes
Unklare Blutungen	Wiederkehrende oder anhaltende Eisenmangelanämie, positiver Test auf okkultes Blut im Fäzes, oder sichtbare Blutung ohne Lokalisierung der Blutungsursache nach initialer endoskopischer Untersuchung
Unklare okkulte Blutungen	Unterkategorie von unklaren Blutungen, die durch wiederkehrende oder anhaltende Eisenmangelanämie und/oder positivem Test auf okkultes Blut im Fäzes gekennzeichnet ist, keine Lokalisierung der Blutungsursache nach initialer endoskopischer Untersuchung, kein sichtbares Blut im Fäzes
Unklare offene Blutungen	Unterkategorie von unklaren Blutungen die durch wiederkehrende oder anhaltende Eisenmangelanämie sowie offenen, sichtbaren Blutungen gekennzeichnet ist, keine Lokalisierung der Blutungsursache nach initialer endoskopischer Untersuchung, sichtbares Blut bei Erbrechen oder im Fäzes

Quelle: AGA Technical Review on the Evaluation and Management of Occult and Obscure GI Bleeding (2000)¹⁴

Häufige aber oft übersehene Ursachen für unklare gastrointestinale Blutungen aus dem Dünndarm sind in abnehmender Reihenfolge ihrer Häufigkeit (1) Gefäßläsionen (z.B. arteriovenöse Fehlbildungen), (2) Schleimhaut und Strukturelle Anomalitäten (z.B. CED, Ulzera, Divertikel), sowie (3) Tumorerkrankungen^{15,16}. Gastrointestinale Blutungen verursachen 100 bis 120 Hospitalisierungen pro 100,000 Einwohnern und Jahr in den USA^{17,18}. Die tatsächliche Inzidenz kann noch höher liegen, da viele Studien ausschließlich die Epidemiologie der Blutungen des oberen Gastrointestinaltrakt berichteten. Die Prävalenz von arteriovenösen Fehlbildungen, bezogen auf den gesamten Gastrointestinaltrakt, liegt zwischen 3% und 6%¹⁹, während die Prävalenz unspezifischer Divertikel zwischen 0,3% und 4,5% liegt²⁰. Für Tumorerkrankungen wird eine Prävalenz zwischen 1,4% und 1,6% beschrieben, während die für Morbus Crohn zwischen 0,026% und 0,199% variiert^{21,22}. Ulzera und Varizen kommen selten vor. Die Inzidenz für Ulzera ist mit 0,001% pro Jahr angegeben²³, während eine Inzidenz für Varizen des Dünndarms trotz intensiver Literaturrecherche nicht berichtet scheint. Offensichtlich gibt es nur wenige Fälle in der Weltliteratur^{24,25}. Insgesamt schwankt die Inzidenz bzw. Prävalenz dieser Erkrankungen erheblich.

3.2.5.2 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Mit dem Begriff "Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen" (CED) werden mehrere idiopathische Entzündungen des Gastrointestinaltraktes bezeichnet. Die Interaktion von genetischer Prädisposition, Umweltfaktoren und einer überschießenden Immunantwort führt zur Ausbildung einer CED, wobei die CED wahrscheinlich eine Gruppe heterogener Krankheitsbilder darstellt²⁶. Neben den beiden Haupterkrankungen, dem Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa existieren weitere Entzündungen, deren Ätiologie ungeklärt ist (Tabelle 3-4)²⁷.

Tabelle 3-4: Klassifikation der idiopathisch-chronischen Darmentzündungen

Idiopathische, chronische Darmentzündungen im engeren Sinne

- Morbus Crohn
- Colitis ulcerosa

Idiopathische, chronische Darmentzündungen im weiteren Sinne

- Zöliakie
 - Mikroskopische Kolitiden
 - Auto-immun Enteritis
 - Eosinophile Ösophago-Gastro-Enteritis
 - Pouchitis
 - Deviations-Colitis
-

Quelle: A. Straumann 2003²⁷

Im weiteren Verlauf der Ausführungen wird der Begriff Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen im engeren Sinne benutzt und umfasst die beiden häufigsten CED, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Zwischen beiden Erkrankungen gibt es zwar klinische Unterscheidungsmerkmale, wie z.B. die Lokalisation, eine eindeutige Zuordnung ist jedoch oft nicht möglich, da es ein beweisendes Kriterium zur Unterscheidung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa nicht gibt. In 20 % der Fälle ist trotz aller Diagnostik eine eindeutige Zuordnung zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa nicht möglich. Man spricht dann von einer Colitis indeterminata²⁸.

Die Prävalenzrate von CED bewegt sich in den westlichen Industrienationen zwischen 26 und 375 pro 100.000 Einwohner bei Morbus Crohn^{22,21,29} bzw. bis 303 pro 100.000 Einwohner bei Colitis ulcerosa²⁹.

Die Inzidenz von CED wird mit einer Spanne von 3,1 bis 14,6 Fällen pro 100.000 Personenjahre angegeben^{21,22}. Diese Angabe wird gestützt durch eine kürzlich veröffentlichte Studie, welche die allgemeine Inzidenz von CED in einer pädiatrischen Population mit 7,4 pro 100.000 beschreibt, wobei auf Morbus Crohn 4,9, auf Colitis ulcerosa 2,2 und auf Colitis indeterminata 0,2 pro 100.000 Einwohner entfallen³⁰. Die Inzidenz von Morbus Crohn wurde in einer Studie aus Deutschland mit einer Spanne von 4,5 bis 4,8 angegeben³¹ und einer europäischen Studie, die 20 Zentren einschloss, war sie 5,6³².

Verschiedene Studien haben einen kontinuierlichen Anstieg in der Prävalenz und Inzidenz von CED in Westeuropa beschrieben^{33,34,35}. Die Gründe für diese Entwicklung sind unbekannt. Das Alter in dem die häufigsten Diagnosen gestellt werden variiert von 20 bis 39 Jahre³⁶.

Die Hauptsymptome bei CED sind abdominale Schmerzen, Diarrhöe, gastrointestinale Blutungen, Fieber, Gewichtsverlust, Anzeichen für Fehlernährung sowie Wachstumsstörungen bei Kindern und Jugendlichen³⁷.

Der Verlauf der klinischen Manifestation bei CED ist oft nicht eindeutig und variiert v.a. bei Morbus Crohn erheblich³⁵.

Die prinzipielle Manifestation ist ein komplexe chronische Darmentzündung. Im Anfangsstadium können aphtöse Schleimhautläsionen auftreten während bei fortgeschrittener Krankheit tiefe Ulzerationen und das klassische „Kopfsteinpflasterrelief“ der Mucosa sichtbar sind. Weiterhin führt die Aggregation von Makrophagen zur Entstehung von Granulomatoma in 50% der Patienten. Ein

weiteres Merkmal ist eine Verdickung der Darmwand, wahrscheinlich bedingt durch Ablagerung von Kollagen, die zum Auftreten von Strikturen, Fisteln und Abszessen führt^{38,39}.

Bei Colitis ulcerosa ist die Entzündung hauptsächlich in der Mucosa lokalisiert. Kennzeichen sind eine granuläre Schleimhautzeichnung, Erosionen, Ulzerationen und Pseudopolypen³⁹.

Während Colitis ulcerosa auf das Kolon/ Rektum beschränkt bleibt²⁸, kann Morbus Crohn den gesamten Gastrointestinaltrakt befallen⁴⁰. Insbesondere sind das terminale Ileum und das proximale Kolon betroffen⁴¹.

Die relative Verteilung der befallenden Darmsegmente bei Morbus Crohn ist in Abbildung 3-5 beschrieben.

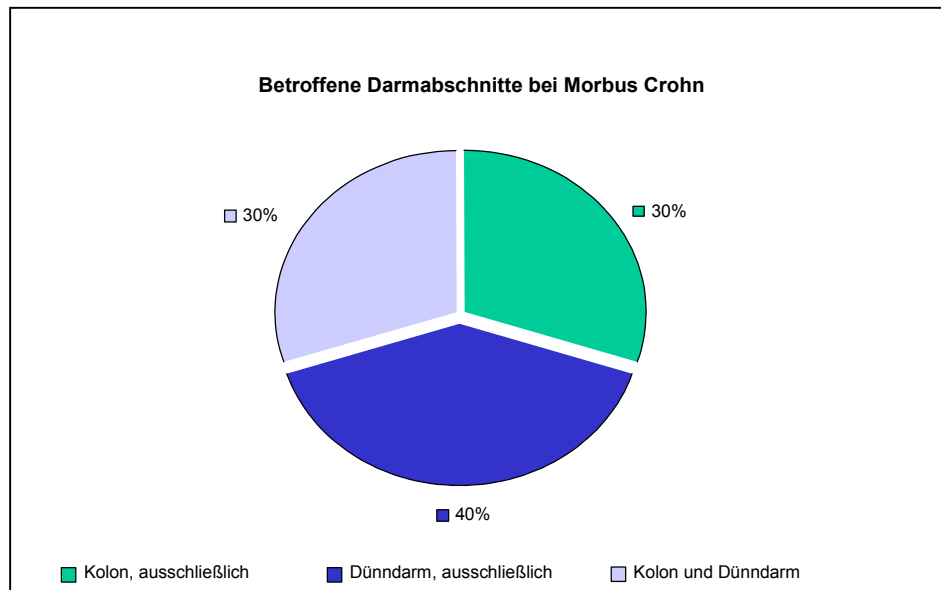


Abbildung 3-5: Verteilung der betroffenen Darmsegmente bei Morbus Crohn

Quelle: Podolsky D. (1991)³⁸

Zusammengenommen ist bei ca. 70% der Patienten der Dünndarm betroffen, gewöhnlich das distale Ileum. Bei ca. 30% der Betroffenen bleibt die Erkrankung auf den Dickdarm beschränkt.

3.2.5.3 Diagnoseverfahren

Die Untersuchung des Dünndarms stellt nach wie vor eine Herausforderung für Gastroenterologen dar. Dazu trägt vor allem die Länge des Dünndarms von rund 6 m und seine komplexen Anatomie bei. Die derzeit gängigsten Untersuchungsverfahren sowohl für gastrointestinale Blutungen als auch für CED sind entweder endoskopische oder radiologische Verfahren.

3.2.5.3.1 Gastrointestinale Blutungen

Endoskopische Verfahren haben den Vorteil einer direkten Visualisierung der Darmschleimhaut. In der klinischen Praxis kommen verschiedene Verfahren zur Anwendung.

Die Enteroskopie ist ein Verfahren, bei dem ein langes, speziell dafür entwickeltes flexibles Endoskop durch den Mund des Patienten eingeführt und durch den oberen Gastrointestinaltrakt bis in den Dünndarm geschoben wird. Dabei sind der Enteroskopie durch die Einführtiefe des Instruments

Grenzen gesetzt; Untersuchungen des Dünndarms bis 125 cm über das Treitz'sche-Ligament hinaus wurden berichtet, aber weiter distal gelegene Segmente lassen sich mit diesem Verfahren nicht untersuchen⁴². Im Hinblick auf den Nachweis von Blutungsstellen im oberen Bereich des Dünndarms wird eine Diagnoserate von bis zu 80% angegeben⁴³. Dabei stellen Läsionen, die innerhalb des Reichweite eines Standardendoskops für den oberen Gastrointestinaltrakt liegen, eine signifikante Anzahl der Befunde dar, was durch die hohe Diagnoserate dieses Verfahrens widerspiegelt wird⁴⁴. In einer neueren Untersuchung wird die durchschnittliche Diagnoserate bei gastrointestinalen Blutungen, bezogen auf den gesamten Gastrointestinaltrakt mit 42% angegeben⁴⁵. In vergleichenden Studien ergab die Enteroskopie eine geringere Diagnoserate als die Kapselendoskopie^{46,47}. In der einschlägigen Literatur werden nur wenige Komplikationen bei der Enteroskopie erwähnt, die hauptsächlich auf die Verwendung einer Overtube zurückzuführen waren. Zu diesen Komplikationen zählen Perforationen, Hämatome, Lazerationen der Schleimhaut sowie Abdominalschmerzen.

Mit der Sondenenteroskopie besteht theoretisch die Möglichkeit, den Dünndarm in seiner gesamten Länge sichtbar zu machen, was aber aufgrund von häufig unvollständiger Intubation nur in 10%¹³ bis 77%⁴⁸ der Untersuchungen gelingt. In Anbetracht einer Untersuchungsdauer von 8 Stunden und der Belastung für den Patienten wird das Verfahren kaum noch angewendet.

Die intraoperative Enteroskopie gilt als das ultimative Diagnoseverfahren für die vollständige Untersuchung des Dünndarms. Ihre Diagnoserate liegt zwischen 58%⁴⁹ und 100%⁵⁰. Allerdings handelt es sich um ein sehr invasives Verfahren. Für Routineuntersuchungen des Dünndarms wird sie nicht empfohlen, weil die Komplikationsrate, inklusive postoperativer Morbiditäts- und Mortalitätsrate vergleichsweise hoch ist.

Zusätzlich zur Enteroskopie werden häufig Röntgenverfahren zur Untersuchung des Dünndarms eingesetzt. Dünndarmpassage mit Barium und Enteroklysma sind nicht invasive Verfahren, in deren Rahmen der gesamte Dünndarm mit Hilfe eines Kontrastmittels (Bariumsulfat) und Röntgenstrahlen sichtbar gemacht werden kann. Allerdings sind sie relativ unempfindlich gegenüber flachen oder subtilen Läsionen, wie z.B. Gefäßfehlbildungen, oberflächliche Erosionen oder Ulzera⁸. Ihre Diagnoserate für den Nachweis von Blutungsstellen wird mit 0%¹⁴ bis 21%⁵¹ angegeben. Im direkten Vergleich zur Kapselendoskopie hat die Dünndarmpassage mit Barium eine geringere Diagnoserate⁵².

Ein weiteres Verfahren zur Untersuchung des Dünndarms ist die Angiographie. Mit Hilfe dieses Verfahrens werden Blutgefäße nach Injektion eines Kontrastmittels in eine Arterie röntgenologisch dargestellt. Ein Nachteil dieses Verfahrens besteht darin, dass es nur aktive Blutungsstellen mit einer Blutungsrate von mindestens 0,5 ml/min⁵³ erfasst. Seine Diagnoserate liegt zwischen 40%⁵⁴ und 58%⁵⁵.

Bei der Computertomographie (CT) werden ebenfalls Röntgenstrahlen verwendet, die je nach Gewebe unterschiedlich absorbiert oder abgeschwächt werden und auf diese Weise ein charakteristisches Profil bilden. Dieses wird dann analysiert und mittels geeigneter Software als Bild des abgetasteten Bereichs rekonstruiert. Ein Vorteil von CT ist die Darstellung des Dünndarmlumens sowie transmurale und extraintestinale Komplikationen.

3.2.5.3.2 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Die Diagnose einer CED ist im Einzelfall sehr schwer zu stellen, da anamnestische Angaben, klinische Befunde, Laborabnormalitäten, endoskopisch sichtbare Veränderungen und Histologiebefunde kombiniert und interpretiert werden müssen. Spezifische oder gar pathognomonische Befunde, die eine gesicherte Diagnose ermöglichen würden stehen nicht zur Verfügung²⁷. Die physische Untersuchung bei CED kann normal sein bzw. keine spezifischen Symptome aufweisen. Letzteres könnte als Erklärung für die Beobachtung dienen, dass Zeitspannen von einigen Monaten³¹ bis zu mehreren Jahren⁵⁶ vom Beginn der Symptome bis zur Diagnosestellung angegeben werden³⁶.

Die Endoskopie, insbesondere die Koloskopie mit Intubation des terminalen Ileums, ist das bedeutendste Diagnostikum. Charakteristische endoskopische Befunde bei CED sind Aphten, Ulzerationen, Fisteln, und Strikturen im Falle von Morbus Crohn sowie der kontinuierliche Befall und das granuläre, kontaktvulnerable Muster der Mucosa bei Colitis ulcerosa²⁸. Die Diagnoserate der Endoskopie hinsichtlich des Dünndarms bei Morbus Crohn ist jedoch sehr gering (siehe Kapitel 3.2.4). Die Koloskopie erlaubt zusätzlich eine Biopsie im Kolon und terminalen Ileum aber nicht in weiter gelegene Abschnitte⁵⁷. Darüber hinaus korreliert das endoskopische Erscheinungsbild nur schlecht mit der klinischen Remission⁵⁸.

Zwar ist allgemein ein Rückgang der radiologischen Untersuchungen zu vermerken, dennoch bleiben Dünndarmpassage und Enteroklysma die am häufigsten durchgeführten konventionellen Untersuchungsmethoden bei CED. Der Vorteil gegenüber endoskopischen Verfahren ist die Tatsache, dass der Dünndarm in seiner gesamten Länge dargestellt werden kann⁵⁸.

Für die Dünndarmpassage in der Evaluation von Morbus Crohn wurden eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 96% angegeben⁵⁹, wobei diese Werte nicht durch Verwendung eines Goldstandards berechnet wurden. Das Vergleichsverfahren war Ileoskopie, das bekanntlich eine eingeschränkte Reichweite hat. Das Enteroklysma wird immer noch als Referenzmethode für andere bildgebende Verfahren angesehen³⁹. Es eignet sich v.a. zur Feinbewertung oberflächlicher Schleimhautveränderungen⁶⁰. Die Diagnoserate bei vermuteten CED wird auf bis zu 57% beziffert³⁹. Ein Nachteil dieser Methode stellt die damit verbundene Strahlung dar, die zwischen 6.800 und 7.200 cGy/cm² beträgt.

Der wachsende Stellenwert der Computertomographie (CT) erklärt sich u.a. aus der guten Beurteilbarkeit von Ausdehnung und Schweregrad der Erkrankung, sowie des Nachweises extraluminaler Komplikationen, einschließlich Abszessen und Fisteln⁶⁰. Die Diagnose von CED mittels CT stützt sich auf die Detektion von Verdickungen der Darmwand, wobei dieser Befund in 100% der Patienten auftritt⁵⁷. Im Gegensatz zu endoskopischen und radiologischen Verfahren, die beide oberflächenmorphologische Verfahren darstellen, erlaubt die CT die Beurteilung der intra- und transmuralen Entzündungsausbreitung. Die Diagnoserate bei Morbus Crohn beträgt zwischen 26%⁶¹ bis 89%⁶².

Ähnlich wie die CT hat die Magnetresonanztomographie (MRT) seit Mitte der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts einen größeren Stellenwert in der Diagnose von CED erhalten⁶³. Dafür verantwortlich sind technologische Fortschritte v.a. hinsichtlich der Bildqualität und der benötigten Messzeiten⁶⁰. Die Bilddarstellung und die Erfassung der muralen und transmuralen Entzündungsausbreitung sind ähnlich der CT, so dass die fehlende Strahlenbelastung wohl den größten Vorteil der MRT darstellt. In einer neueren Untersuchung mit 84 CED-Patienten bestätigte MRT die bekannten Befunde. Sensitivität und Spezifität waren der des Enteroklysmas überlegen⁵⁷. Andere Autoren berichten ebenfalls von einem hohen Maß an Übereinstimmung in der Diagnose von CED zwischen MRT und radiologischen Verfahren (95,5%), endoskopischen Verfahren (88,5%), sowie Chirurgie (90,3%)^{64,65}. Labordiagnostik von CED gewinnt zunehmend an Bedeutung, besonders bei Patienten mit Symptomen wie Diarrhoe und Abdominalschmerzen, bei denen eine Untersuchung mittels Endoskopie oder Dünndarmpassagen nicht möglich ist⁶⁶. Zwei Untersuchungen, die auf der Bestimmung von Antikörpern beruhen, werden seit einiger Zeit angewendet. Der Anti-Saccharomyces-cerevisiae-Antikörper (ASCA) tritt in über 50% der Patienten mit Morbus Crohn auf, während der perinukleäre antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (pANCA) in über 70% der Patienten mit Colitis ulcerosa gefunden wird²⁸. Dieses ermöglicht eine Unterscheidung der beiden Krankheitsbilder.

3.2.5.3.3 Empfehlungen zur Verwendung konventioneller bildgebender Verfahren

Bisher hat in Deutschland lediglich die Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie eine allgemeine Empfehlung zu Verfahren herausgegeben, die zur Diagnose von Blutungsquellen des Dünndarms geeignet sind. Dazu gehören: Ultraschall, Röntgen-Leeraufnahme, Kontrasteinlauf oder Magen-Darm-Passage, Szintigraphie, Stuhlkulturen und Endoskopie.

Eine US-amerikanische Leitlinie, als Empfehlung zur ärztlichen Vorgehensweise von der Amerikanischen Gastroenterologischen Gesellschaft (American Gastroenterological Association = AGA) im Januar 2000 herausgegeben, beinhaltet einen Algorithmus zur Beurteilung unklarer gastrointestinaler Blutungen. Laut AGA gelten die Gastroskopie und Koloskopie als die Eckpfeiler für die Untersuchung unklarer gastrointestinaler Blutungen¹⁴. Bei negativem Befund werden diese Verfahren oft wiederholt, um übersehene Blutungsstellen zu identifizieren¹⁴. Schätzungen zu Folge werden 30% der Läsionen im oberen Gastrointestinaltrakt und 3% der Läsionen im Kolon bei der ersten Untersuchung übersehen⁶⁷. Indikation und Abfolge dieser endoskopischen Verfahren hängt von der Erfahrung des Endoskopiearztes, dem Alter des Patienten und von Symptomen und Begleiterkrankungen ab. Derzeit ist eine Biopsie des Dünndarms nur dann indiziert, wenn klinisch oder endoskopisch ein Hinweis auf Zöliakie besteht.

Röntgenologische Untersuchungen können dann indiziert sein, wenn Begleiterkrankungen eine Endoskopie riskant erscheinen lassen, oder wenn eine Endoskopie nicht vollständig durchgeführt werden konnte. Trotz radiologischer Untersuchung des Gastrointestinaltraktes bleiben die Ursachen von Eisenmangelanämie und okkultem Blut im Stuhl in bis zu 52% der Fälle ungeklärt¹⁴.

Zur CED-Diagnostik hat die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) eine ‚Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn‘ sowie die Ergebnisse einer ‚evidenz-basierten ‚Konsensuskonferenz zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa‘ publiziert. Zur Initialdiagnostik bei Verdacht auf CED wird eine Ileokoloskopie mit Stufenbiopsie empfohlen. Biopsien erscheinen sinnvoll, da sich häufig in makroskopisch unauffällig erscheinenden Darmabschnitten histologisch entzündliche Veränderungen zeigen. Aufgrund dieser Tatsache wird die Krankheitsausdehnung endoskopisch häufig unterschätzt. Dabei wird hervorgehoben, dass ein eindeutiger Zusammenhang zwischen klinischer Symptomatik und endoskopischem Befund nicht existiert. Zur Differenzierung zwischen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn wird die Dünndarmdoppelkontrastuntersuchung mit Barium empfohlen.

Bei Verdacht auf Morbus Crohn bietet sich das MR-Enteroklysma an. Insbesondere in der Diagnostik abdomineller Abszesse nimmt jedoch das CT eine wichtige Rolle ein. Darüber hinaus sollte bei jedem Patienten eine Endoskopie des oberen Gastrointestinaltraktes durchgeführt werden.

Das Amerikanische Institut für Radiologie (American College of Radiology, 2001) setzt vorzugsweise eine Dünndarmpassage mit Barium ein. Diese wird häufig mit Fluoroskopie unter Verwendung von gradueller Kompression durchgeführt, was eine höhere Genauigkeit, geringere Nebenwirkungen und bessere Akzeptanz bei den Patienten bewirkt. Das Enteroklysma ist normalerweise komplizierten Fällen vorbehalten. Bei Verdacht auf Morbus Crohn ist zusätzlich eine endoskopische Biopsie von Schleimhautanomalitäten möglich. Andere Verfahren, einschließlich Ultraschall und Computertomographie, spielen eine geringe Rolle. Ursache dafür ist, dass die Befunde bei Ultraschall stark vom Untersucher abhängen, und dass es mittels Computertomographie nicht möglich ist, die Frühstadien von Morbus Crohn festzustellen, wenn die Krankheit noch auf die Schleimhaut begrenzt ist.

Weitere Leitlinien repräsentativer Fachgesellschaften in Europa, Nord-Amerika und Australien sind unter Kapitel 6.5 aufgeführt.

3.2.5.3.4 Fallbeispiele und Zeiträume bis zur Diagnose

Wie bereits erwähnt, sind die Gastro- und Koloskopie sowie Röntgenuntersuchungen wesentliche Diagnoseverfahren sowohl bei unklaren gastrointestinalen Blutungen als auch bei CED¹⁴. Ist damit keine Diagnosestellung möglich, kommen auch Enteroskopie oder sogar eine explorative Laparotomie mit intraoperativer Enteroskopie in Betracht. Im Durchschnitt werden Patienten 10 Verfahren unterzogen ohne die Blutungsursache zu lokalisieren, bevor sie für eine Enteroskopie überwiesen werden. (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Art und Anzahl diagnostischer Tests bei 545 Patienten vor Überweisung zur Enteroskopie

Verfahren	Anzahl der Untersuchungen
Gastroskopie	1533
Koloskopie	1447
Duodenoskopie	789
Barium Untersuchung	651
Szintigraphie	535
Angiographie	242
Meckel's Scan	165
Enteroklysma	85
Cantor Sonde	24
Gesamtzahl der Untersuchungen	5471

Quelle: Berner et al. (1994)¹⁰¹³

In Folge der wiederholten Untersuchungen ohne Befund dauert es lange bis bei Erkrankungen des Dünndarms die richtige Diagnose gestellt wird. Der durchschnittliche Zeitraum bis zur Diagnose unklarer gastrointestinaler Blutungen beträgt zwischen 11 und 27 Monaten^{68,48,13,69,70}.

Bei Morbus Crohn variieren die Angaben der Zeitspanne bis zur Diagnose beträchtlich. In der Studie von Pimentel et al.⁵⁶ beträgt sie durchschnittlich 6,9 Jahre (SD±9,8). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen einen Zusammenhang zwischen dem Alter bei Beginn der Krankheit und der Dauer bis zur Diagnose. Andere Autoren geben an, dass Morbus Crohn bei 75% der Patienten innerhalb von einem Jahr diagnostiziert wird³¹. Für die Diagnose von Morbus Crohn im Dünndarm werden im Durchschnitt 36 Monate benötigt⁷⁰.

Bei Kindern war in einer Studie aus Frankreich der durchschnittliche Zeitraum bis zu Diagnosestellung von Morbus Crohn 7,1 Monate und von Colitis ulcerosa 6,7 Monate. Die Zeitspanne war von der Lokalisation der Krankheit abhängig. Die längste durchschnittliche Zeitspanne von 10,5 Monaten wurde für die Erkrankung des Dünndarms angegeben. In einer Studie aus Großbritannien und Irland, in die 739 Kinder mit CED eingeschlossen wurden, war die durchschnittliche Zeitspanne vom Beginn der Symptome bis zur Diagnosestellung 5 Monate. Bei 14% der Kinder dauerte es 1-3 Jahre, bei 7% mehr als 3 Jahre bis eine Diagnose gestellt werden konnte. Für Morbus Crohn war der Zeitraum bis zur Diagnose länger als für Colitis ulcerosa. Bei 18% der Kinder mit Morbus Crohn konnte dauerte es zu 3 Jahren bis eine Diagnose gestellt werden konnte und bei 9% wurden für die Diagnosestellung mehr als 3 Jahre benötigt⁷¹.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unklare gastrointestinale Blutungen und CED eine signifikante Beeinträchtigung der Lebensqualität darstellen. Inzidenz und Schweregrad der Dünndarmerkrankungen unterliegen starken Schwankungen, was ebenfalls auf die wesentlichen klinischen Symptome zutrifft. Mit den bisherigen Diagnoseverfahren, wie z.B. Röntgenuntersuchungen und endoskopische Verfahren, ist es oft nicht möglich, die Ursachen von Blutungen bzw. der CED festzustellen. Dies ist hauptsächlich auf die technischen Grenzen und die anatomischen

Gegebenheiten des Dünndarms zurückzuführen. Als Konsequenz kommt es zu wiederholten Untersuchungen und einer Verzögerung bei der Einleitung einer angemessenen Behandlung⁷².

3.2.6 Internationale Veröffentlichungen

Zum Thema Kapselendoskopie wurde mittlerweile eine Reihe von Übersichtsarbeiten, klinischen Studien, Fallstudien, sowie Kurzreferaten (Abstracts), die auf verschiedenen Kongressen präsentiert wurden, veröffentlicht.

3.2.6.1 Übersichtsarbeiten

Es wurden bereits mehrere Übersichtsarbeiten zu diesem Verfahren publiziert. Kapselendoskopie wird als Meilenstein in der Diagnose von Dünndarmerkrankungen betrachtet, weil der gesamte Dünndarm dargestellt werden kann^{72,73}. Auch wenn es sich um ein reines Diagnoseverfahren ohne therapeutische Einsatzmöglichkeiten handelt, gilt sie als ein höchst innovatives Verfahren, sowohl vom Standpunkt der Technologie als auch von der klinischen Praxis aus betrachtet^{74,75,76}. Im Vergleich zu bisher gebräuchlichen, klassischen Verfahren ist Kapselendoskopie relativ einfach durchzuführen und erfordert keinen stationären Aufenthalt⁷². Darüber hinaus ist keine Sedierung nötig und die Patienten werden keinen Röntgenstrahlen ausgesetzt. Im Laufe des Verfahrens empfinden die Patienten weder Beeinträchtigung noch Schmerzen und können ihren normalen Alltagsaktivitäten nachgehen⁴.

Manche Autoren bemängelten anfangs die ungenügende Lokalisierungsmöglichkeit der Kapsel im Dünndarm^{74,77}. In der Zwischenzeit hat der Hersteller ein neues Kapselendoskop entwickelt, mit dessen Hilfe sich die genaue Lage der festgestellten Läsionen besser identifizieren lässt (Pressemitteilung, Given Imaging, Mai 2002, <http://www.givenimaging.com/> -Zugriff am 16.04.2003). Zusätzlich wurde ein Indikator entwickelt, dessen Analyse-Programm auf Blut in Lumen des Dünndarms hinweist und die entsprechenden Aufnahmen farblich kennzeichnet⁷⁸.

Schließlich hat die Gruppe von Goldfarb et al.¹⁷ die potentielle wirtschaftliche Auswirkung des neuen Verfahrens untersucht. Die ökonomischen Daten aus der ersten klinischen Studie in den USA⁴⁶ zeigen, dass die Kosten der Untersuchung mittels Kapselendoskopie denen der Sondenenteroskopie entsprechen. Allerdings könnte es zu signifikanten Einsparungen von Gesamtkosten in Folge von früher gestellter Diagnose, weniger Wiederholungen von konventionellen Verfahren und geringeren Kosten für zwischenzeitliche Behandlungen kommen¹⁷.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Kapselendoskopie bei der Abklärung von Dünndarmerkrankungen nach negativer Gastroskopie und Koloskopie das Verfahren der Wahl zu sein scheint. Die durch Kapselendoskopie erhaltenen Befunde werden auf jeden Fall ein wichtiger Anhaltspunkt bei der Abklärung und Behandlung von Dünndarmerkrankungen sein.

3.2.6.2 Klinische Studien

Gastroenterologen aus den USA, Deutschland, Großbritannien, Italien, Frankreich, Spanien, Belgien, Israel, Australien, China und Singapur haben ihre Studienergebnisse veröffentlicht. Das Verfahren wurde bei Patienten mit folgenden Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes erprobt: unklare

gastrointestinale Blutungen, CED, Sarkomrezidiv, ungeklärte chronische Diarrhoe, Polyposis, Anämie, anormale Röntgenbefunde, ungeklärte Abdominalschmerzen, positiver Befund beim Test auf okkultes Blut im Stuhl, Lymphangiectasien, Verdacht auf Dünndarmtumor und Zöliakie. In den veröffentlichten Studien variiert die Diagnoserate der Kapselendoskopie für die genannten Indikationen zwischen 20%⁷⁹ und 81%⁸⁰ für den Dünndarm. Die gesamte Diagnoserate lag zwischen 42%⁸¹ und 81%⁸⁰.

Vor ihrer Aufnahme in die Studie hatten sich die Patienten zahlreichen anderen Diagnoseverfahren wie Gastroskopie, Koloskopie, Enteroskopie, intraoperative Enteroskopie, Dünndarmpassage mit Barium, Enteroklysma, Szintigraphie, Angiographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie unterzogen. Die hohe Akzeptanz der Kapselendoskopie bei den Patienten wurde durch mehrere Untersuchungen eindrücklich belegt^{46,82,79}.

Die Autoren von neun prospektiven Studien berichteten über die mangelnden Transport der Kapsel innerhalb des Verdauungstraktes^{47,83,84,79,85,86,87,88,89}. In 7 der genannten Studien wurde der Kapseltransport in Einzelfällen durch Stenosen behindert, in einem Fall kam es zur Retention der Kapsel durch einen Tumor⁸⁴. Die Entfernung der Kapsel erfolgte chirurgisch, mittels Ileoskopie, durch Enteroskopie oder mittels Ballondilatation^{47,83,84}. In der Studie von Van Gossum et al.⁷⁹ verblieb die Kapsel im Appendix eines Patienten und wurde mittels Koloskopie entfernt. Mylonaki et al. berichteten von einem Fall bei dem die Kapsel mehrere Stunden lang im Ösophagus verblieb und dann mit Hilfe eines Endoskops in den Magen geschoben wurde⁸². Bei einem Patienten aus der Studie von Mow et al.⁸⁵ wurde die Kapsel nach 2 Wochen bei einer Radiographie im Magen entdeckt und mittels eines Endoskops entfernt. Laut Barkin waren solche oder ähnliche Interventionen bei 0,75% der Patienten notwendig⁹⁰.

In mehreren Studien wurden die Kapselendoskopiefilme von 2^{46,59,90,81,82,79,91} oder 3 unabhängig untersuchenden Ärzten^{52,47} ausgewertet und interpretiert. Zwischen den Beobachtern bestand eine Übereinstimmung von 60,4%⁸¹ bis 100% (interobserver-agreement)^{46,90}. Diese Ergebnisse wurden durch mehrere Kurzreferate, bei der 'Digestive Disease Week' 2003 bestätigt (siehe Kapitel 6.8).

In vergleichenden Untersuchungen (i) Kapselendoskopie mit Enteroskopie^{46,47,81,82,92,79,91}, (ii) Dünndarmpassage mit Barium⁵², (iii) Dünndarmpassage mit Barium und Computertomographie^{59,93} sowie (iv) CT-Enteroklysma⁹⁴ zeigte die Kapselendoskopie stets eine größere oder gleiche Diagnoserate als das Vergleichsverfahren. Auch konnten mittels Kapselendoskopie Läsionen im Dünndarm von Patienten nachgewiesen werden, die durch Enteroskopie nicht entdeckt wurden^{46,81,79}.

Gemäss den Evidenzstufen und den Empfehlungsgraden des Zentrums für Evidenzbasierte Medizin in Oxford (http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp), erhielten Studien, in denen die Kapselendoskopie auf Grund eines mangelnden Goldstandards mit einem anderen Diagnoseverfahren verglichen wurde (Enteroskopie, Dünndarmpassage mit Barium oder CT-Enteroklysma), die Evidenzstufe 2b^{46,47,52,59,81,82,92,93,94,79,95,91} während Studien ohne Vergleichsverfahren die Evidenzstufe 4 erhielten^{96,83,97,98,99,59,100,101,102,103,84,85,86,87,104,89,105}. Dem

entsprechend sind die Empfehlungsgrade Grad B, bzw. C. Die Ergebnisse der veröffentlichten klinischen Studien sind in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: Publierte klinische Studien

Autor(en) (Land, Jahr)	Patienten- anzahl n	Indikationen	Diagnose/ Befunde Kapsel- endoskopie	Vergleichs- verfahren	Diagnoserate der Kapsel- endoskopie	Diagnoserate des Vergleichs- verfahrens
Adler et al. ⁹¹ (USA, 2004)	20	Unklare gastrointestinale Blutungen	Frisches Blut (n=5) Angiodysplasien (n=4) Erosionen (n=1) Ulzera (n=1) Erythema (n=3)	Enteroskopie	70%	25%
Kraus et al. ¹⁰⁴ (Deutschland, 2004)	42	Unklare gastrointestinale Blutungen	Angiodysplasien (n=16) Ulzera und Erosionen (n=10) Polyp (n=2)	-	55%	-
Magnano et al. ¹⁰⁵ (Italien, 2004)	15	Unklare gastrointestinale Blutungen	Angiodysplasien (n=2) Morbus Crohn (n=3) Polyp (n=1) Karzinom (n=1) Diffuse Entzündung (n=1)	-	53%	-
Buchman et al. ⁹⁵ (USA, 2003)	20	Unklare gastrointestinale Blutungen	Angiodysplasien (n=8) Morbus Crohn (n=2) Harmatoma (n=1) NSAID Ulzera (n=1) Polyp (n=1)	Enteroskopie	60%	15%*****
Mylonaki et al. ⁸² (Großbritannien, 2003)	50	Unklare gastrointestinale Blutungen	Angiodysplasien (n=16) Aktive Blutungen (n=8) Tumore (n=2) Aphten (n=3) Meckel Divertikel (n=2) Ulzera (n=3)	Enteroskopie		32%
Pennazio et al. ⁸⁴ (Italien, 2003)	100	Unklare gastrointestinale Blutungen	Angiodysplasien (n=21) Aphtöse Ulzerationen (n=5) Aktive Blutungen (n=5) Ulzera (n=4) Varizen (n=3) Stenosen mit Ulzera (n=3) Blutender Polyp (n=2) Tumor (n=1) Anastomosen mit Ulzera (n=1)	-	45%***	-
Saurin et al. ¹⁰⁶ (Frankreich, 2003)	58 (60)****	Unklare gastrointestinale Blutungen	Angiomata (n=30) Rote fleckige Areale (n=70) Ulzera (n=22) Erosionen (n=14) Tumore (n=2) Varizen (n=1)	Enteroskopie	67%*****	38%***

Autor(en) (Land, Jahr)	Patienten- anzahl n	Indikationen	Diagnose/ Befunde Kapsel- endoskopie	Vergleichs- verfahren	Diagnoserate der Kapsel- endoskopie	Diagnoserate des Vergleichs- verfahrens
Van Gossum et al. ⁷⁹ (Belgien, 2003)	21	Unklare gastrointestinale Blutungen	Angiodysplasien (n=2) Varizen (n=1) Angiomata (n=1)	Enteroskopie	20%	20%
Adamek et al. ⁸⁰ (Deutschland, 2002)	26	Unklare gastrointestinale Blutungen	Angiodysplasien (n=11) Entzündete Läsionen (n=6) Aktive Blutungen (n=3) Varizen (n=1) Meckel Divertikel (n=1) Tumore (n=1)	-	81%	-
Ell et al. ⁴⁷ (Deutschland, 2002)	32	Unklare gastrointestinale Blutungen	Angiodysplasien (n=17) Tumore (n=2) CED (n=2)	Enteroskopie	66%	28%
Lewis et al. ⁴⁶ (USA, 2002)	20	Unklare gastrointestinale Blutungen	Angioektasien (n=5) Frisches Blut (n=4) Ulzera im Ileum (n=1) Tumore (n=1)	Enteroskopie	55%	30%
Appleyard et al. ⁹⁶ (Großbritannien, 2001)	4	Unklare gastrointestinale Blutungen	Angiodysplasien (n=3)	-	75%	-
Farnbacher et al. ⁸⁹ (Deutschland, 2004)	40	Unklare gastrointestinale Blutungen Morbus Crohn Chronische Diarrhoe Verdacht auf Tumor	Aphten, Ulzera, Erosionen (n=15) Angiodysplasien (n=12) Aktive Blutungen (n=4) Tumor (n=4) Zöliakie (n=1) Entzündete Stenose (n=1)	-	62%	-
Ang et al. ⁸⁷ (Singapur, 2003)	16	Unklare gastrointestinale Blutungen Morbus Crohn Abdominalschmerz	Angiodysplasien (n=2) Ulzera (n=2) Angiodysplasien und Ulzera (n=1) Erosionen (n=1) Erythema (n=1)	-	50%	-
Chong et al. ¹⁰⁷ (Australien, 2003)	60	Unklare gastrointestinale Blutungen Morbus Crohn Abdominalschmerz Tumor des Kolons Peutz-Jeghers Syndrom	Angiodysplasien (n=11) Angiodysplasien und Blut (n=6) Blut (n=5) Polypen und Blut (n=2) Angioektasien und Blut (n=19) Ulzera (n=8) Camerons Erosion (n=1) Zottenatrophie (n=1) Tumor und Blut (n=1) Morbus Crohn (n=1) Geschwulst der Submucosa (n=1) Polypen (n=1)	-	66%***	-

Autor(en) (Land, Jahr)	Patienten- anzahl n	Indikationen	Diagnose/ Befunde Kapsel- endoskopie	Vergleichs- verfahren	Diagnoserate der Kapsel- endoskopie	Diagnoserate des Vergleichs- verfahrens
Hara et al. ⁹³ (USA, 2003)	52	Unklare gastrointestinale Blutungen CED Abdominalschmerz	Angioektasien (n=11) Ulzera (n=8) Geschwulste (n=3)	Dünndarmpassage mit Barium und Computer- Tomographie	55%*****	3%***** 21%*****
Hartmann et al. ⁹² Deutschland, 2003)	48	Unklare gastrointestinale Blutungen Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Zöliakie Peutz-Jeghers Syndrom Abdominalschmerz	Angiodysplasien (n=19) Meckel Divertikel (n=1) Ulzera (n=8) B-Zell-Lymphom (n=1) Ileumdivertikulose (n=1) Zottenatrophie (n=1) Aphthen (n=2) Polypen (n=2) Entzündete Läsionen (n=1)	Enteroskopie	75%*** (76%*****)	21%*****
Voderholzer et al. ⁹⁴ (Deutschland, 2003)	22	Unklare gastrointestinale Blutungen Morbus Crohn Diarrhoe Verdacht auf carcinoiden Tumor	Angiodysplasien (n=2) Lymphangiektasie (n=1) Polypen (n=1) Erosionen (n=1) Rötungen und Schwellungen der Mucosa (n=2) Aphthen (n=4) Ileitis (M. Crohn) (n=2)	CT-Enteroklysma	59%	36%
Costamagna et al. ⁵² (Italien, 2002)	20** (22)	Unklare gastrointestinale Blutungen und/oder Verdacht auf Dünndarmerkrankung	Angiodysplasien (n=8) Aktive Blutungen (n=1) Ulzera (n=3) Polypen (n=4) Erythema (entzündliche Rötungen) der Mucosa (n=1)	Dünndarmpassage mit Barium	45%	27%
Keuchel et al. ⁸³ (Deutschland, 2002)	64	Unklare gastrointestinale Blutungen und/oder Verdacht auf Dünndarmerkrankung	Angiodysplasien (n=21) Verdacht auf M. Crohn (n=5) Andere Befunde (n=23)	-	77%	-
Keuchel et al. ^{101*****} (Deutschland 2002)	124	Unklare gastrointestinale Blutungen Verdacht auf Dünndarmerkrankung	Angiodysplasien (n=35) Ulzera (n=7) Andere Befunde (n=40)		66%***	

Autor(en) (Land, Jahr)	Patienten- anzahl n	Indikationen	Diagnose/ Befunde Kapsel- endoskopie	Vergleichs- verfahren	Diagnoserate der Kapsel- endoskopie	Diagnoserate des Vergleichs- verfahrens
Scapa et al. ⁹⁷ (Israel, 2002)	35	Unklare gastrointestinale Blutungen und/oder Verdacht auf Dünndarmerkrankung	Ulzera (n=11) Erosionen (n=8) Angiodysplasien (n=5) Polypen (n=3) Blut oder Blutgerinnsel (n=3) Ödeme (n=2) Nematoden (n=1) Andere Befunde (n=16)	-	63%*	-
Voderholzer et al. ¹⁰³ (Deutschland, 2002)	89***	Unklare gastrointestinale Blutungen (n=41) Morbus Crohn (n=28) Andere Indikationen (n=20)	Angiodysplasien (n=11) Polypen (n=5) Lymphome (n=2) Erosionen (n=3) Aktive Blutungen (n=1) Andere Befunde (n=24***)	-	51***	-
Ge et al. ⁸⁶ (China, 2004)	20	Verdacht auf Morbus Crohn	Aphten (n=5) Stenosen mit Ulzera (n=3) Erosionen (n=2) Ulzera (n=2) Knoten (n=1)	-	65%	-
Mow et al. ⁸⁵ (USA, 2004)	50	CED	Ulzera (n=20)	-	40%***	-
Eliakim et al. ⁵⁹ (Israel, 2003)	20	Verdacht auf Morbus Crohn	Ulzera und Erosionen (36%) Erythema (22%) Aphten (17%) Zottenatrophie (14%) Lymphoide Hyperplasie (5.6%) Erosionen Ulzera Strikturen	Dünndarmpassage mit Barium und Computer- Tomographie	70%	35%
Fireman et al. ⁹⁸ (Israel, 2003)	17	Verdacht auf Morbus Crohn	Erosionen Ulzera Strikturen	-	71%	-
Herrerias et al. ¹⁰⁸ (Spanien, 2003)	21	Verdacht auf Morbus Crohn	Aphten (n=8) Ulzera (n=7) Fissuren (n=2)	-	43%	-
Liangpunsakul et al. ³¹ (USA, 2003)	40	Anämie Unklare Abdominalschmerzen mit oder ohne Diarrhoe	Ulzera (n=3) Andere Befunde (n=16)	-	42%***	-
Bardan et al. ¹⁰² (Israel, 2003)	20	Abdominalschmerz	Klinisch unsignifikante Befunde.	-	0%***	-

* Unsichere Befunde wurden bei der Berechnung der diagnostischen Ausbeute nicht berücksichtigt; **2 Patienten wurden nach Dünndarmpassage mit Barium von der Kapsel-Endoskopie ausgeschlossen ; *** Eigene Berechnung basierend auf Literaturdaten ; ****Bei 2 Patienten konnten die Daten der Kapselendoskopie wegen technischen Mängeln nicht ausgewertet werden; ***** Läsionen mit geringem Blutungspotential wurden nicht berücksichtigt; *****Diagnoserate bei Patienten mit schwerer gastrointestinalen Blutungen; ***** Erweiterung der Studie Keuchel et al. ⁸³, ***** Berechnung für 40 von 52 Patienten, die sowohl mit Kapselendoskopie als auch mit Dünndarmpassage mit Barium untersucht wurden; ***** Computer-Tomographie wurde in 19 von 40 Patienten durchgeführt. Diagnoserate von Kapselendoskopie im Vergleich mit CT: 63%; *****2 von 13 Patienten, 7 Patienten verweigerten die Enteroskopie.

Der Dünndarm stellt derzeit das Hauptfeld der Kapselendoskopie dar, es konnten jedoch auch außerhalb des Dünndarms, im Kolon und im Magen, Befunde erhoben werden^{82,84,79,85,104}. Die gesamte Diagnoserate erhöhte sich dadurch in diesen Studien, zum Beispiel von 68% auf 76%⁸², von 45% auf 47%⁸⁴ bzw. von 20% auf 52%⁷⁹.

Signifikante Unterschiede in der Diagnoserate in Abhängigkeit von der Manifestation der Blutungen ergaben sich in einer Studie von Pennazio et al.⁸⁴. Eine sehr hohe Diagnoserate von 92% wurde bei Patienten mit anhaltenden sichtbaren unklaren Blutungen erreicht. Bei Patienten mit okkulten Blutungen betrug sie 44% und bei Patienten mit vorhergehenden sichtbaren Blutungen lag sie bei 13%.

Bei anderen Indikationen z.B. chronischem Abdominalschmerz konnten keine signifikanten Befunde erhoben werden. Für diese Indikation werden noch weitere Studien mit größeren Patientenzahlen benötigt, um den Stellenwert der Kapselendoskopie beurteilen zu können¹⁰².

Darüber hinaus wurde die Kapselendoskopie erfolgreich bei Kindern mit Dünndarmerkrankungen eingesetzt. Erste Ergebnisse zeigen Befunde wie Ulzera, Dünndarmpolypen und arteriovenöse Fehlbildungen, die durch Gastroskopie, Koloskopie und Dünndarmpassage mit Barium nicht nachgewiesen worden waren⁹⁹.

3.2.6.3 Fallstudien

In jüngerer Zeit wurden mehrere Fallstudien zur Kapselendoskopie veröffentlicht.

Die Diagnose von Dünndarmtumoren wurde von Mascarenhas-Saraiva et al. bei 5 Patienten berichtet¹⁰⁹. Bei vier der fünf Patienten konnte mittels endoskopischen und radiologischen Verfahren keine Diagnose gestellt werden. Hahne et al. beschreibt den Nachweis von Ulzera und großen entzündlichen Bereichen im Dünndarm, die nachfolgend mittels Biopsie als Morbus Crohn identifiziert wurden¹¹⁰. Andere Autoren berichten von spezifischen Befunden durch Kapselendoskopie, wie z.B. Wassermelonen-Magen (vaskuläre Ektasien des Magenantrums)¹¹¹, hochgradiges B-Zell-Lymphom¹⁰⁰, Leiomyosarkom in Jejunum¹¹², Hämangiosarkom¹¹³, Meckel Divertikel¹¹⁴, Dünndarmtuberkulose¹¹⁵, Askariasis¹¹⁶, aortoduodenale Fissur¹¹⁷ oder multiple bläuliche polyploide Läsionen¹¹⁸. Die Überwachung von Dünndarmtransplantaten mittels Kapselendoskopie wurde von Beckurts et al. berichtet¹¹⁹. Die Retention der Kapsel durch verzögerte Entleerung des Magens¹²⁰ sowie durch einen hypertonen M.cricopharyngeus¹²¹ und die erfolgreiche Lösung des Problems bilden den Gegenstand weiterer Fallstudien. Schließlich gibt es erste Erfahrungen mit dem Einsatz der Kapsel beim pädiatrischen Patienten^{122,123}.

Weitere Ergebnisse der Kapselendoskopie wurden bei Kongressen vorgestellt und als Kurzreferate veröffentlicht (siehe Kapitel 6.8 im Anhang).

Die Ergebnisse der vorgestellten Studien zeigen, dass die Kapselendoskopie im Vergleich zu Enteroskopie und Dünndarmpassage mit Barium eine höhere oder mindestens gleiche Diagnoserate besitzt. Darüber hinaus erweist sie sich als geeignet, Läsionen des Dünndarms nachzuweisen, die außerhalb der Reichweite der Enteroskopie liegen, da sie im Gegensatz zur Enteroskopie den gesamten Dünndarm darstellen kann.

3.2.6.4 Unterstützung durch wissenschaftliche Gesellschaften

Derzeit haben drei wissenschaftliche Gesellschaften über den Stand der Wissenschaft hinsichtlich der Kapselendoskopie informiert. Die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) hat im März 2004 eine Aktualisierung ihres Positionspapiers zur Kapselendoskopie veröffentlicht¹²⁴. Im Folgenden werden die wesentlichen Punkte des Positionspapiers dargestellt.

Kapselendoskopie ist bei Patienten mit unklaren gastrointestinalen Blutungen nach negativer Ösophagoduodenogastroskopie und Kolo-Ileoskopie indiziert. In vergleichenden Studien lag die Diagnoserate der Kapselendoskopie zwischen 40% und 80% und war damit höher als die anderer Verfahren. Daten über die Auswirkung des neuen Verfahrens auf die Behandlung von Patienten wurden als Abstracts publiziert. Die Behandlung ändert sich durch positive Kapselbefunde in 20-50% der Fälle. Bei Morbus Crohn kann die Kapselendoskopie eingesetzt werden, wenn mit etablierten diagnostischen Methoden (Klinik, Labor, bildgebende Verfahren) die Diagnose nicht bewiesen oder widerlegt werden kann. Bei Patienten mit Verdacht auf Morbus Crohn wurden Diagnoseraten bis zu 70% erreicht. Bei bekanntem Morbus Crohn muss das Risiko des Steckenbleibens der Kapsel bei bekannten oder unvermuteten Stenosen abgewogen werden.

Der Einsatz der Kapsel bei Polypose-Syndromen, präoperativ und im Follow-up, wird als sinnvoll erachtet, muss aber noch in prospektiven Studien geprüft werden. In der Sprue-Diagnostik und bei Abdominalschmerzen und/oder Diarrhoe sollte der Einsatz der Kapsel derzeit ausschließlich im Rahmen von kontrollierten Studien erfolgen.

Die Kapselendoskopie ist ein Verfahren das beim Patienten keine Beeinträchtigungen verursacht. Es gilt mit hoher Wahrscheinlichkeit als sicheres Verfahren, aber die bis jetzt durchgeführten klinischen Studien machen die Beurteilung einer Komplikationsrate noch nicht abschließend möglich.

Als Kontraindikation für die Kapselendoskopie gilt eine Dünndarmstenose. Vor allem Patienten mit Morbus Crohn und Patienten mit vorausgegangenen chirurgischen Eingriffen im Bauchraum sollten vor einer Kapselendoskopie sorgfältig untersucht werden. Es ist allerdings schwierig, Stenosen nachzuweisen, und eine Methode der Wahl, um diese auszuschließen, gibt es nicht.

Zur Zeit sammeln Gastroenterologen Erfahrungen mit dem neuen Verfahren. Es gilt als allgemeines Problem, dass für Läsionen, die außerhalb der Reichweite der Standardendoskopie liegen keine Gegenkontrolle möglich ist. Darüber hinaus können uncharakteristische Befunde nicht sicher interpretiert werden. Die Autoren schlussfolgern, dass weitere vergleichende Daten und Daten aus langfristigen Nachbeobachtungen erforderlich sind, um diese Einschränkung zu beheben.

Eine Leitlinie für die Anwendung von Kapselendoskopie wurde auch von der European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) veröffentlicht¹²⁵. Kapselendoskopie ist ein neues Verfahren, das die Untersuchung des Dünndarms außerhalb der Reichweite von Gastroskopie und Koloskopie ermöglicht. Als wichtigste Indikation für den Einsatz der Kapselendoskopie wird die unklare gastrointestinale Blutung genannt. Weitere von den Fachärzten akzeptierte Indikationen sind: Morbus Crohn, Evaluation der Nebenwirkungen von nichtsteroidalen antiinflammatorischen Substanzen (NSAIDs) sowie die vererblichen Polypose Syndrome. Der Einsatz der Kapselendoskopie bei Kindern und bei Patienten mit Zöliakie könnte in Zukunft weiter an Bedeutung gewinnen.

Eine vorbereitende Darmreinigung mit Polyethylenglykol wird von Experten empfohlen, weil sie die Ergebnisse der Untersuchungen verbessert. Mit Hilfe der Lokalisationssoftware können die Dünndarmläsionen innerhalb eines Bereichs von ca. 3,77 cm lokalisiert werden. Die Bluterkennungssoftware markiert Aufnahmen, die mit Blut oder roten Bereichen im Dünndarm korrelieren und erleichtert die Identifizierung von Blutungsquellen. Das Multi-View-System erlaubt eine parallele Beurteilung von Aufnahmen in 2 Fenstern, was zu einer Verkürzung der Auswertungszeit führt.

Eine weitere Stellungnahme wurde durch die Amerikanische Gesellschaft für Gastrointestinale Endoskopie (American Society for Gastrointestinal Endoscopy = ASGE) im August 2002 veröffentlicht. Dieser Bericht enthält Informationen über die Kapselendoskopie einschließlich technischer Daten, Indikationen, Sicherheit, finanzielle Betrachtungen und Vergleiche mit klassischen Diagnoseverfahren⁸.

Die häufigste Indikation ist die Abklärung unklarer gastrointestinaler Blutungen nach negativer Gastro- und Koloskopie, sowie Enteroskopie, und Röntgenuntersuchung des Dünndarms. Weitere potentielle Indikationen sind u.a. die Überwachung von Patienten mit Polypose-Syndromen und die Abklärung von Malabsorptionssyndromen, sowie entzündlichen oder infiltrierenden Erkrankungen, die sich mit Standardverfahren nicht vollständig einordnen lassen. Unvollständige Prozeduren sind auf einen temporären Verbleib der Kapsel im Dünndarm sowie auf ein Fehlen von Übertragung, Empfang oder Auswertung des Signals zurückzuführen.

Als absolute Kontraindikation für eine Kapselendoskopie wird eine gastrointestinale Obstruktion angegeben. Relative Kontraindikationen sind bekannte Fisteln oder der Verdacht darauf. Des Weiteren gelten Herzschrittmacher, Defibrillatoren oder andere implantierte elektronische Medizingerät sowie Schwangerschaft als relative Kontraindikationen. Motilitätsstörungen, große oder zahlreiche Divertikel, Zenker Divertikel, ausgedehnte Enteritis regionalis Crohn sowie vorausgegangene chirurgische Eingriffe im Becken- oder Bauchraum werden als weitere relative Kontraindikationen aufgeführt.

Zu den klassischen Verfahren zur Untersuchung des Dünndarms gehören laut ASGE die folgenden endoskopischen Verfahren: Enteroskopie, Sondenenteroskopie, retrograde Intubation des Ileums während Koloskopie und intraoperative Enteroskopie; sowie die folgenden Röntgenverfahren: Dünndarmpassage mit Barium, Enteroklysma, CT, Angiographie und Radionuklidscintigraphie mittels Technetium markierter Erythrozyten.

3.2.7 Internationale Entwicklungstrends

International ist ein zunehmender Einsatz der Kapselendoskopie zu beobachten. Dies lässt sich anhand der weltweiten Verbreitung dieser Technologie, der Anwendungshäufigkeit sowie der Genehmigung durch die zuständigen Behörden erkennen. Mit Ende des zweiten Quartals 2003 waren weltweit mehr als 1.330 Systeme in Gebrauch, wobei 652 Systeme alleine in den USA im Einsatz waren (Pressemitteilungen 12. Februar 2003, 30. April 2003 und 30. Juli 2003¹²⁶, Zugriff am 28.10.2003). Im dritten Quartal 2003 kamen weitere 122 und im vierten Quartal weitere 185 Systeme weltweit hinzu (Pressemitteilungen 29. Oktober 2003¹²⁷ und 10. Februar 2004¹²⁸, Zugriff am

16.02.2004). Dieser Trend setzt sich im ersten Quartal 2004 fort, in dem 134 Systeme verkauft wurden (Pressemitteilung 4. Mai 2004¹²⁹, Zugriff am 06.05.2004)

Abbildung 3-6 zeigt die steigende Anzahl von Anwendungen durch einen Vergleich der im jeweils letzten Quartal der Jahre 2001 und 2002 sowie dem ersten und vierten Quartal 2003 verkauften Kapseln. Im Laufe des letzten Quartals 2001 wurden mehr als 3.600 Kapseln verkauft, davon waren ca. 2.000 Folgebestellungen. Rund 8.200 Kapseln wurden im selben Zeitraum des Jahres 2002 verkauft, wovon mehr als 5.800 Folgebestellungen waren. Dies bedeutet einen Anstieg von knapp 127% und verdeutlicht die steigende Anzahl der Anwendungen. Diese Tendenz setzt sich im vierten Quartal 2003 mit mehr als 15.700 und im ersten Quartal 2004 mit 19.000 verkauften Kapseln fort.

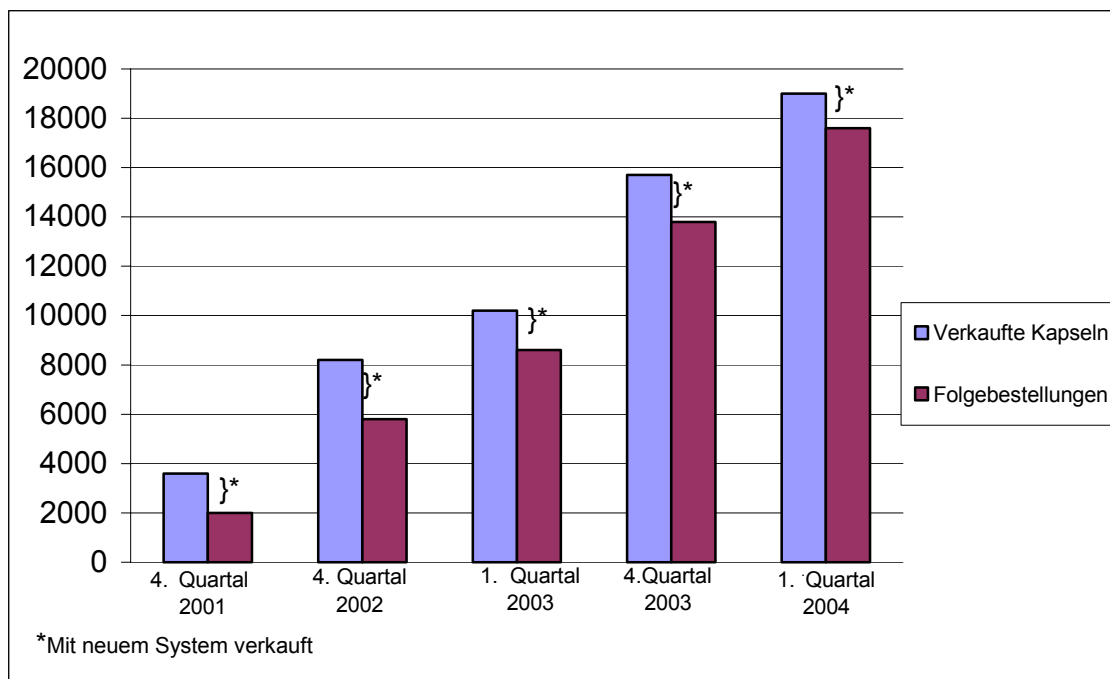


Abbildung 3-6: Zunehmende Anwendungshäufigkeit der Kapselendoskopie

Mehr als die Hälfte aller Anwendungen (65%) entfielen im Jahr 2003 auf die USA, 35% auf Europa und den Rest der Welt. Die geographische Verteilung der Anwendungen geht aus Abbildung 3-7 hervor.

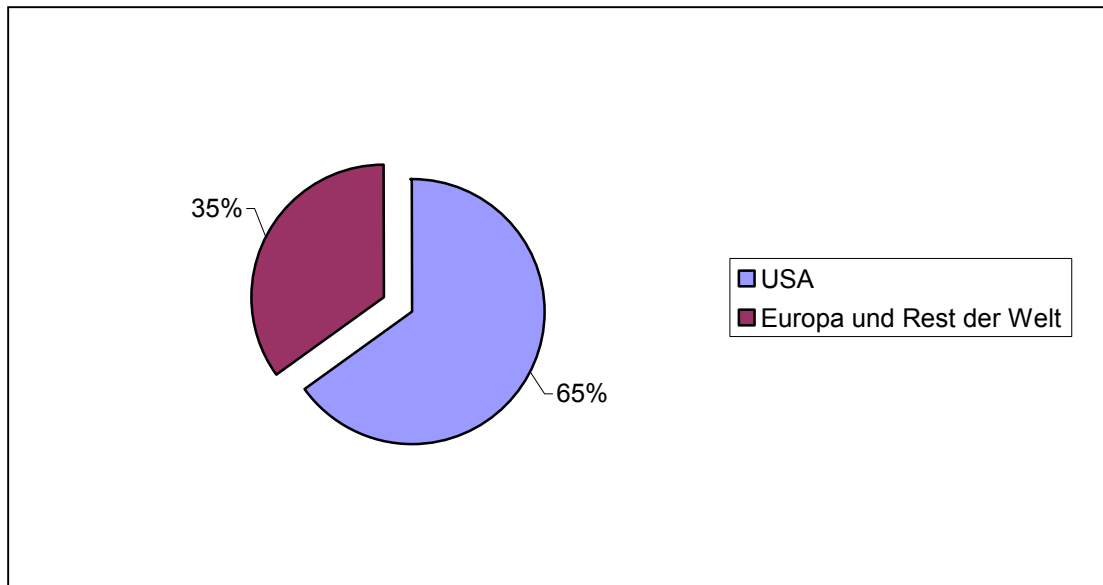


Abbildung 3-7: Geographische Verteilung der Applikationen im Jahr 2003

Derzeit ist die Kapselendoskopie weltweit in mehr als 50 Ländern eingeführt und wird dort angewendet. Insgesamt ist die klinische Erfahrung mit diesem Diagnoseverfahren positiv. Darüber hinaus ist auch die zunehmende Anzahl von Genehmigungen für die Kostenübernahme ein Zeichen für den Nutzen dieser Technik. Siehe Kapitel 3.2.3 und Tabelle 6.7 für detaillierte Angaben.

3.3 Aktuelle klinische Praxis in Deutschland

3.3.1 Einführung und Anwendung des Verfahrens in Deutschland

Die Kapselendoskopie wurde in Deutschland erstmals im Jahr 2001 eingeführt. Seither hat sie eine hohe Akzeptanz bei Ärzten und Patienten gefunden¹³⁰. Sie wird inzwischen an 183 Standorten in Deutschland eingesetzt (Stand Juli 2004). Zur Zeit sind 135 Systeme in Krankenhäusern installiert. Insgesamt wurden seit Einführung der Technologie in Deutschland ca. 8.800 Untersuchungen durchgeführt (Stand Juli 2004, Herstellerangaben).

3.3.2 Diagnoseraten

Es wurden mehrere Studien aus Deutschland über den Einsatz der Kapselendoskopie veröffentlicht. Eine Übersicht wird in Tabelle 3-7 gegeben. Die wichtigsten Erkenntnisse werden im Folgenden kurz zusammengefasst.

Die Hauptindikation für den Einsatz der Kapsel liegt in der Diagnostik der unklaren gastrointestinalen Blutung. Weitere Einsatzgebiete sind die Abklärung von CED, familiärer adenomatöser Polyposis, der Verdacht auf Dünndarmtumore, chronische Diarrhoe, Abdominalschmerz, Zöliakie und Eisenmangelanämie^{131,101,103}. Auch wurde sie bei pathologischen Röntgenbefunden¹⁰¹, nach Dünndarmtransplantation¹⁰³ und zum Ausschluss von Dünndarmparasiten¹⁰³ eingesetzt.

Die Diagnoserate der Kapselendoskopie variiert in den veröffentlichten Studien von 51%¹⁰³ bis 81%⁸⁰. In den Studien, in denen die Kapselendoskopie mit der Enteroskopie verglichen wurde, zeigte sie eine deutlich überlegene Diagnoserate bei einer im Dünndarm vermuteten Blutungsquelle - 66% gegenüber 28%⁴⁷ bzw. 76% gegenüber 21%⁹².

Bei der Diagnose von CED zeigte die Kapselendoskopie typische Läsionen und lieferte gegenüber dem Enteroklysmas wertvolle Zusatzinformationen^{103,94}. Darüber hinaus führten die Ergebnisse der Untersuchungen mit der Kapselendoskopie in mehreren Fällen zu Änderungen im diagnostischen und therapeutischen Vorgehen^{80,104} (siehe auch Fallstudien und Kurzreferate).

Die Kapselendoskopie wurde in allen Fällen nach negativer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie bzw. Gastroskopie und Koloskopie eingesetzt. Häufig gingen der Kapselendoskopie noch weitere diagnostische Verfahren wie Computertomographie (CT), Kernspintomographie (MRT), Enteroklysmas, Angiographie, Szintigraphie, Enteroskopie oder abdomineller Ultraschall voraus.

Vor dem Einsatz der Kapselendoskopie wurden bei Patienten mit CED Stenosen des Dünndarms soweit wie möglich durch klinische Untersuchung, Enteroklysmas oder Ultraschall ausgeschlossen^{92,103}. Einige Autoren berichten von einer verzögerten Passage der Kapsel bei wenigen Patienten, z. B. bedingt durch Magenentleerungsstörungen^{101,103}. In 5 Fällen kam es, bedingt durch Stenosen, zu einer Retention der Kapseln. Bei 4 dieser Patienten wurden sie entweder endoskopisch oder bei chirurgischen Eingriffen, die unabhängig von der Retention durchgeführt wurden, entfernt^{47,101,103}. Bei einer Patientin wurde der entsprechende Dünndarmabschnitt nach 2 wöchiger Beobachtung reseziert, wobei sich 3 hochgradige postentzündliche Stenosen zeigten⁸⁹.

Tabelle 3-7: Publierte Studien aus Deutschland

Autor(en) (Zentrum, Jahr)	Patienten- anzahl n	Indikationen	Diagnose/ Befunde Kapsel- endoskopie	Vergleichs- verfahren	Diagnose- rate der Kapsel- endoskopie	Diagnose- rate des Vergleichs- verfahrens
Kraus et al. ¹⁰⁴ (Universitätsklinik Bochum, 2004)	42	Unklare gastrointestinale Blutungen	Angiodysplasien (n=16); Ulzera und Erosionen (n=10);	-	55%	-
Farnbacher et al. ⁸⁹ (Klinikum Fürth, 2004)	40	Unklare gastrointestinale Blutungen (n=26) Chronische Diarrhoe oder Verdacht auf Morbus Crohn (n=7) Verdacht auf Tumor (n=4)	Aphten, Ulzera , Erosionen (n=15) Angiodysplasien (n=1); Aktive Blutung (n=4) Tumor (n=4) Zöliakie (n=1) Postentzündliche Stenose (n=1)	-	62%	-

Autor(en) (Zentrum, Jahr)	Patienten- anzahl n	Indikationen	Diagnose/ Befunde Kapsel- endoskopie	Vergleichs- verfahren	Diagnose- rate der Kapsel- endoskopie	Diagnose- rate des Vergleichs- verfahrens
Hartmann et al. ⁹² (Klinikum Ludwigshafen, 2003)	48	Unklare gastrointestinale Blutungen (n=37) Chronisch entzündliche Darmerkrankung (n=3) Zöliakie (n=1) Peutz-Jeghers Syndrom (n=2) Chronischer Abdominal- schmerz (n=5)	Angiodysplasien (n=19) Meckel Divertikel (n=1) Ulzera (n=8) B-Zell-Lymphom (n=1) Ileum- Divertikulose (n=1) Zottenatrophie (n=1) Aphthen (n=2) Polypen (n=2) Entzündliche Läsionen (n=1)	Enteroskopie	75%* (76%**)	21%**
Voderholzer et al. ⁹⁴ (Universitätsklinikum Charité Berlin, 2003)	22	Unklare gastrointestinale Blutungen (n=8) Morbus Crohn (n=8) Diarrhoe (n=5) Verdacht auf carcinoiden Tumor (n=1)	Angiodysplasien (n=2) Lymphangiektasie (n=1) Polypen (n=1) Erosionen (n=1) Rötungen und Schwellungen der Mucosa (n=2) Aphthen (n=4) Ileitis (M. Crohn) (n=2)	CT- Enteroklysm	59%	36%
Adamek et al. ⁸⁰ (Klinikum Ludwigshafen, 2002).	26	Unklare gastrointestinale Blutungen	Angiodysplasie (n=11); Entzündliche Läsionen (n=6) ;Aktive Blutung (n=3); Jejunavarizen (n=1); Meckel Divertikel (n=1); Ileumtumor (n=1)	-	81%	-
Ell et al. ⁴⁷ (HSK-Kliniken, Wiesbaden, 2002)	32	Unklare gastrointestinale Blutungen	Angiodysplasie (n=17); Tumor (n=2)	Enteroskopie	66%	28%
Keuchel et al. ⁸³ (Allgemeines Krankenhaus Altona, Hamburg, 2002)	64	Unklare gastrointestinale Blutungen (n=47) und/ oder Verdacht auf Dün- darmerkrankung (n=14)	Angiodysplasie (n=21) Verdacht auf M. Crohn (n=5) Andere Befunde (n=23)	-	77%	-
Keuchel et al. ^{101***} (Allgemeines Krankenhaus Altona, Hamburg, 2002)	124	Unklare gastrointestinale Blutungen (n=90) Verdacht auf Dün- darmerkrankung (n=34)	Angiodysplasie (n=35) Ulzera wie bei M. Crohn (n=7) Andere Befunde (n=40)		66%*	

Autor(en) (Zentrum, Jahr)	Patienten- anzahl n	Indikationen	Diagnose/ Befunde Kapsel- endoskopie	Vergleichs- verfahren	Diagnose- rate der Kapsel- endoskopie	Diagnose- rate des Vergleichs- verfahrens
Voderholzer et al. ¹⁰³ (Universitätsklinikum Charité, Berlin 2002)	89* (100 Untersuchungen)	Unklare gastrointestinale Blutungen (n=41) Morbus Crohn (n=28) Andere Indikationen (n=20)	Angiodysplasie (n=11); Polypen im Jejunum (n=5); Lymphom (n=2) Erosion (n=3); Aktive Blutung (n=1) Andere Befunde (n=24*)		51%*	

*Eigene Berechnung basierend auf Literaturdaten, ** Diagnoserate in Patienten mit schwerer gastrointestinalen Blutungen, *** Erweiterung der Studie von Keuchel et al.⁸³, n.a. = nicht verfügbar

3.3.3 Fallstudien aus Deutschland

Hahne et al.¹³² haben die Kapselendoskopie bei einer Patientin eingesetzt, die unter chronischer Anämie litt und die mehrere positive okkulte Bluttests hatte. Vorhergehende Ösophago-Gastro-Duodenoskopie und Ileoskopie konnten die Blutungsquelle nicht nachweisen. Die Kapselendoskopie zeigte große entzündliche Regionen und ca. 30 Ulzera im Dünndarm. Der histologische Befund nach einer weiteren Ileoskopie bestätigte die Diagnose einer Enteritis regionalis Crohn. Die Patientin wurde medikamentös behandelt und von einer geplanten intraoperativen Enteroskopie wurde abgesehen.

Weiter wurde die Diagnostik eines hochmalignen B-Zell-Lymphoms von Hartmann et al.¹³³ beschrieben. Kapselendoskopie wurde bei einer Patientin mit gastrointestinalen Blutungen und Eisenmangelanämie durchgeführt. Die bidirektionale Endoskopie, Enteroskopie und Enteroklysma zeigten einen unauffälligen Befund. Die Kapselendoskopie zeigte im oberen Jejunum eine polypöse Läsion mit nachgeschalteter Stenose. Aufgrund des erhobenen Befundes wurde die Patientin einer intraoperativen Enteroskopie zugeführt. Ein zirkulär wachsender, die Serosa infiltrierender Tumor wurde histologisch als hoch malignes B-Zell-Lymphom diagnostiziert.

May et al.¹³⁴ haben bei 6 Patienten mit unklaren gastrointestinalen Blutungen und/oder Abdominalschmerz die Befunde des neuen Verfahrens der „Double-Balloon“ Enteroskopie mit denen der Kapselendoskopie verglichen. Mit beiden Verfahren konnte eine Blutungsquelle in 3 Patienten nachgewiesen werden.

Hollerbach et al.¹³⁵ berichteten von einer verzögerten Passage der Kapsel bei 2 Patienten mit gastrointestinalen Blutungen infolge funktioneller Magenentleerungsstörungen. Die Kapsel wurde endoskopisch mit Hilfe einer Polypektomie-Schlinge durch den Pylorus ins Duodenum transportiert. In beiden Patienten wurde mit Hilfe der Kapsel eine Blutungsquelle nachgewiesen. Ein Patient hatte Ulzera, die auf aktiven Morbus Crohn hinwiesen. Beim zweiten Patienten wurde eine aktiv blutende Verdickung festgestellt, die nachfolgend als metastatisches Adenokarzinom diagnostiziert wurde. Seitz et al.¹³⁶ besprachen in ihrem Bericht eine Methode für die Lokalisierung der Kapsel und die Notwendigkeit des Einsatzes von prokinetischen Arzneimitteln bei verzögerter Passage in den Dünndarm.

In einer weiteren Fallstudie fanden dieselben Autoren eine Lösung für Aufnahme-Lücken beim Einsatz der Kapsel in stark übergewichtigen Patienten. Ein zweites Sensoren-Set wurde auf dem Rücken

einer übergewichtigen Patientin angebracht und durch dieses wurde eine vollständige Aufzeichnung erhalten¹³⁷. Von einem Fall, bei dem durch Retention und falsche Lage der Kapsel ein Dünndarmtumor nicht diagnostiziert wurde, berichteten Madisch et al.¹³⁸. Der Tumor wurde während einer nachfolgenden Enteroskopie nachgewiesen.

3.3.4 Kurzreferate aus Deutschland

Weitere Ergebnisse der Kapselendoskopie aus Deutschland wurden auf wissenschaftlichen Kongressen vorgestellt und als Kurzreferate veröffentlicht.

Eine Auswahl von Kurzreferaten wird in Tabelle 3-8 aufgeführt. Neben der unklaren gastrointestinale Blutung und der chronisch entzündlichen Darmerkrankung wurde die Kapselendoskopie bei weiteren Indikationen wie z. B. bei hereditären Polyposis Syndromen und HIV assoziierten Dünndarmerkrankungen eingesetzt.

Tabelle 3-8: Auswahl von Kurzreferaten

Referenz (Kongress, Jahr)	Patienten- anzahl n	Indikationen	Diagnose/Befunde Kapselendoskopie	Vergleichsverfahren	Diagnoserate der Kapselendoskopie	Diagnoserate des Vergleichsverfahrens	Schlussfolgerungen
Barnert et al. ¹³⁹ (DDW, 2004)	41	Unklare gastrointestinale Blutungen oder Anämie	Angiome (n=10) Ulzera (n=9) Erythema (n=5) Ulzera und Angiome (n=2) Aktive Blutung (n=1)	Enteroskopie CT Enteroclysm	66%	21%* 0%	Es gab keine Unterschiede in der diagnostischen Ausbeute bei Patienten mit unklaren GI Blutungen und Patienten mit Anämie. Diagnostische Ergebnisse der Enteroskopie bei 5/24 Patienten. Radiologische Studien haben keine signifikante diagnostische Ausbeute bei unklarer GI Blutungen.
Schmidt et al. ¹⁴⁰ (DDW, 2004)	29	Unklare gastrointestinale Blutungen	Angiodysplasien (n=18) Ulzera (n=2) Hämangiom (n=1) Meckel Divertikel (n=1) Ileum Divertikulose (n=1) Polyp (n=1) Lymphom (n=1)	Intraoperative Enteroskopie	-	-	Eine Blutungsquelle wurde in 25/29 nachgewiesen.
Bolz et al. ¹⁴¹ (ICCE, 2004)	42	Unklare gastrointestinale Blutung	Angiodysplasie (n=25) Meckel Divertikel (n=1) Divertikulose (n=2) Ulzera (n=2) Diffuse Blutung (n=4) Polyp (n=1)	Intraoperative Enteroskopie	83%*	83%*	Intraoperative Enteroskopie erbrachte keine zusätzlichen Befunde In 3 Fällen wurde bei der Untersuchung mit KAE das Ausmaß der Angiodysplasien unterschätzt.
Krauss et al. ¹⁴² (ICCE, 2004)	13	Akute unklare gastrointestinale Blutung	n.a.	Szintigraphie und Angiographie	n.a.	n.a.	Mittels Kapselendoskopie wurden 36 von 41 (88%) Befunden erstellt, während mit Szintigraphie und Angiographie nur 12% der Läsionen nachgewiesen werden konnten. Sensitivität der Kapselendoskopie: 73%. Sensitivität von Szintigraphie und Angiographie: 27%.
Nachbar et al. ¹⁴³ (ICCE, 2004)	70	Unklare gastrointestinale Blutung	n.a.	-	54%	-	Einfluss der Hämoglobinwerte und Anzahl der Transfusionen auf die Diagnoserate. In Patientengruppe mit niedrigeren Hämoglobinwerten und größerer Anzahl von Bluttransfusionen war die diagnostische Ausbeute höher (66%) als in der Vergleichsgruppe (45%).

Referenz (Kongress, Jahr)	Patienten- anzahl n	Indikationen	Diagnose/Befunde Kapselendoskopie	Vergleichsverfahren	Diagnoserate der Kapselendoskopie	Diagnoserate des Vergleichsverfahrens	Schlussfolgerungen
Neu et al. ¹⁴⁴ (DDW, 2003)	52	Unklare gastrointestinale Blutung	Angiodysplasie (n=24*) CED (n=5*) Erosion (n=3*) Tumor (n=2*) Aktive Blutung (n=3*)		71*%		Zusätzliche Befunde durch Kapselendoskopie gegenüber Standardverfahren in 55% der Patienten. Kapselendoskopie war negative in 14% der Fälle, in denen Standardverfahren eine Diagnose erbrachten.
Nietsch et al. ¹⁴⁵ (DGVS, 2003)	27	Unklare gastrointestinale Blutung	n.a.	Enteroskopie	63%	37%	Reihenfolge der Untersuchung hatte keinen Einfluss auf die diagnostische Wertigkeit
Wardak et al. ¹⁴⁶ (DGVS, 2003)	54	Unklare gastrointestinale Blutung	Angiodysplasie (n=34) Entzündliche Darmerkrankung (n=5) Ulzera (n=2) Tumor (n=3) Meckel Divertikel (n=1)	Enteroskopie	83%	31%	-
Sauter et al. ¹⁴⁷ (ICCE, 2004) (2004)	20	Morbus Crohn	-	Ultraschall Kernspintomographie (MRT)	90%	Ultraschall: 70% MRT: 25%	Therapeutische Konsequenzen in 80% der Fälle
Tillack et al. ¹⁴⁸ (DDW, 2004)	10	Morbus Crohn	-	MR-Enteroklysma	-	-	Patienten, bei denen Morbus Crohn im Dünndarm mittels MR- Enteroklysma nachgewiesen wurde, wurden mit Kapselendoskopie untersucht. Kapselendoskopie konnte den Befall in 22 Darmsegmenten nachweisen, MR- Enteroklysma jedoch nur in 12 Darmsegmenten.
Voderholzer et al. ¹⁴⁹ (DDW, 2004)	33	Morbus Crohn	-	CT-Enteroklysma	-	-	Kapselendoskopie zeigt bessere Ergebnisse als CT-Enteroklysma bei der Diagnose von Entzündungen im Jejunum und im proximalen Ileum. Ihre Ergebnisse hatten therapeutisch Konsequenzen in 24% der Patienten.
Voderholzer et al. ¹⁵⁰ (DDW, 2003)	10	CED	-		-		In der Beurteilung des Heilungsprozesses nach medikamentöser Therapie zeigte sich die Kapselendoskopie dem CT- Enteroklysma und dem Ultraschall

Referenz (Kongress, Jahr)	Patienten- anzahl n	Indikationen	Diagnose/Befunde Kapselendoskopie	Vergleichsverfahren	Diagnoserate der Kapselendoskopie	Diagnoserate des Vergleichsverfahrens	Schlussfolgerungen
							überlegen.
Goelder et al. ¹⁵¹ (DDW, 2003)	14	Unklare gastrointestinale Blutung (n=8) CED (n=5) Überwachung nach Resektion von Dünndarmtumor (n=2)	Angiodysplasie (n=4) Entzündungen der Mucosa (n=4)	Kernspintomographie (MRT)	57%*	14%*	MRT erbrachte keine Befunde in Patienten mit unklarer gastrointestinaler Blutung.
Winkler et al. ¹⁵² (DGEBV, 2003)	26	Unklare gastrointestinale Blutung (n=20) Polyposis (n=2) Zöliakie (n=1) Morbus Crohn (n=1) Abdominalschmerz (n=1) Primärtumorsuche (n=1)	Angiodysplasie (n=9) Ulzera (n=7) Polypen (n=2) Verdacht auf Tumor (n=1)	-	77%	-	In 46% hatte der die Befunde der Kapselendoskopie therapeutische Konsequenzen. In 19% erfolgte eine operative Klärung der Befunde.
Farnbacher et al. ¹⁵³ (DGVS, 2003)	18	Unklare gastrointestinale Blutungen (n=12) M. Crohn (n=4) Chronische Diarrhöe (n=1) Polyposis (n=1)	Aktive Blutung (n=3) Ulzera und Erosionen (n=9) Tumor (n=2) Phlebektasie und Angiodysplasie (n=5) Polypen und Lipome (n=11)	-	83%	-	
Faiss et al. ¹⁵⁴ (DGVS, 2003)	70	Unklare gastrointestinale Blutung (n=32) Polyposis/Peutz- Jeghers Syndrom (n=11) Zöliakie/Lymphom (n=9) M. Crohn (n=8) Sonstige (n=10)	Aktive Blutung (n=7) Angiodysplasie (n=9) Lymphangiektasie (n=1) Zöliakie oder Lymphom- typische Veränderungen (n=6) Polypen (n=10) Crohn-typische Veränderungen (n=5) Kaposi-Sarkom (n=1) Submuköser Tumor (n=1) Tumore (n=16)	-	57%*	-	Therapeutische Konsequenzen in 11% der Fälle
Keuchel et al. ¹⁵⁵ (ICCE, 2004)	257	Verschiedene Indikationen		-	-	-	Diagnose von Tumoren in 16 von 257 Patienten. Häufigkeit in dieser Patientenpopulation: 6,2%. In 7 Patienten wurden gutartige, in 9 Patienten bösartige Tumore

Referenz (Kongress, Jahr)	Patienten- anzahl n	Indikationen	Diagnose/Befunde Kapselendoskopie	Vergleichsverfahren	Diagnoserate der Kapselendoskopie	Diagnoserate des Vergleichsverfahrens	Schlussfolgerungen
Caspari et al. ¹⁵⁶ (DDW, 2004)	20	Familiäre adenomatöse Polypose (n=16) Peutz-Jeghers Syndrom (n=4)		Kernspintomographie (MRT)	40%*	40%*	diagnostiziert. Enteroklysma und CT zeigten Befunde in 5 von 13 Patienten (38%). Lokalisation der Polypen war immer möglich mittel MRT, mittels Kapselendoskopie war sie schwieriger. Polypen die größer waren als 15 mm wurden mit beiden Methoden gesehen, kleine Polypen jedoch nur mittels Kapselendoskopie.
Schulmann et al. ¹⁵⁷ (DDW, 2003)	33	Hereditäre Polyposis Syndrome	Dünndarmpolypen (n=27)		81%*	n.a.	Durch Kapselendoskopie wurden zusätzlich zu den Befunden der Standardverfahren bei 2 Patienten Polypen im distalen Dünndarm aufgedeckt. Spigelman-Scores bzgl. Größe und Anzahl der Polypen, die mittels Kapselendoskopie und Enteroskopie ermittelt wurden zeigten gute Korrelation.
Oeyen et al. ¹⁵⁸ (ICCE, 2004)	12	Chronische Diarrhöe	Zöliakie (n=3) Morbus Crohn (n=2)	-	41%	-	In allen 5 Fällen kam es als Folge einer Änderung der Therapie zur Besserung der Symptome.
Stelzer et al. ¹⁵⁹ (UEGW, 2002)	17	Gesunde freiwillige Teilnehmer (n=10) HIV positive Patienten mit gastrointestinalen Symptomen (n=4) HIV positive Patienten ohne gastrointestinale Symptome (n=3)	Angiodysplasie (n=4) Pseudodivertikulum (n=1) Polypen (n=4) Lipom (n=1) Ödem der Mucosa (n=1) Kaposi Sarkom (n=2)		76%*	-	-

*Eigene Berechnung basierend auf Literaturdaten, UEGW=United European Gastroenterology Week, DDW=Digestive Disease Week, DGEbV= Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und bildgebende Verfahren, DGVS= Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, ICCE=International Conference on Capsule Endoscopy

Zur Feststellung von Gebrauchs- und Diagnoseraten der Kapselendoskopie wurde von Analytica International eine Telefonbefragung unter einigen deutschen Anwendern durchgeführt. 10 der befragten Zentren stellten Daten hinsichtlich der indikationsspezifischen Diagnoseraten zur Verfügung. Die Diagnoserate bei unklaren gastrointestinalen Blutungen variiert von 20% bis 80%, während sie bei Verdacht auf chronisch entzündliche Darmerkrankungen mit einer Spanne von 50% bis 80% angegeben wird. Einzelheiten sind Tabelle 3-9 aufgeführt.

Diese Ergebnisse weisen eine hohe Übereinstimmung mit publizierten Daten aus internationalen klinischen Studien auf, in denen die Diagnoserate bei unklaren gastrointestinalen Blutungen mit einer Spanne von 20% bis 81% beschrieben wird. Bei Verdacht auf CED liegt die Diagnoserate zwischen 43% und 71%. Einzelheiten sind in Kapitel 3.2.6.2 dargestellt.

Tabelle 3-9: Ergebnisse der telefonischen Befragung deutscher Anwender der Kapselendoskopie

Zentrum	Kosten-deckender Betrag	Anzahl der jährlichen Untersuchungen	Verteilung der Indikationen	Diagnoserate	Einfluss auf die Therapie	Diagnoseabfolge	Komplikationen
Allgemeines Krankenhaus	€ 980	120 Ziel: 120	Blutung: 84 Verdacht auf CED: 12 Malabsorption: 12 Tumor Polyposis, Zöliakie: 12	Blutung: 71% Verdacht auf CED: 50% Malabsorption: 50% Tumor Polyposis, Zöliakie: 50%	Blutung: 50% Verdacht auf CED: 50%	Blutung: Blutbild→Gastroskopie →Koloskopie→PE→Kapselendoskopie Verdacht auf CED: MR-Sellink (oder CT) →Gastroskopie →Koloskopie→US →Kapselendoskopie	5*****
Universitätsklinik	€ 1.000	100 Ziel: 100	Blutung: 60 Verdacht auf CED: 30 Tumor und Diarrhoe: 10	Blutung: 60% Verdacht auf CED: 80%	Blutung: 20% Verdacht auf CED: 20%	Blutung: Blutbild→Gastroskopie →Koloskopie→PE →Kapselendoskopie Verdacht auf CED: Gastroskopie →Koloskopie→Sellink→US →Kapselendoskopie	1*****
Kreiskrankenhaus	€ 1.070	60 Ziel: 120	Blutung: 48 Verdacht auf CED: 12	Blutung: 20%* Verdacht auf CED: 80%	Blutung: selten Verdacht auf CED: k.A.	Blutung: Blutbild→Gastroskopie** →Koloskopie**→Kapselendoskopie Verdacht auf CED: Gastroskopie →Koloskopie→Radiologie →Kapselendoskopie	1***
Universitätsklinik	€ 1.000 – € 1.200	50 Ziel: 70	Blutung: 30 Verdacht auf CED: 6 Tumore: 3 Polyposis: 3 Andere:8	Blutung: 50% Verdacht auf CED: k.A.	Blutung: 50% Verdacht auf CED: k.A.	Blutung: Gastroskopie →Koloskopie →Kapselendoskopie Verdacht auf CED: Sonographie→Kapselendoskopie	1
Kreiskrankenhaus	€ 1.000 – € 1.200	70 Ziel: 160	Blutung: 75% Verdacht auf CED: 25%	Blutung: 80% Verdacht auf CED: 80%	Blutung: k.A Verdacht auf CED: k.A	Blutung: Gastroskopie →Koloskopie →Kapselendoskopie Verdacht auf CED: Gastroskopie →Koloskopie → Kapselendoskopie	0
Kreiskrankenhaus	€ 1.000	50 Ziel: 75	Blutung: 33 Verdacht auf CED: 17	Blutung: 50% Verdacht auf CED: 70%	Blutung: 10% Verdacht auf CED: 20%	Blutung: Gastroskopie → Koloskopie→Kapselendoskopie Verdacht auf CED: Gastroskopie →Koloskopie→Radiologie (alternative MRT) →Kapselendoskopie	0

Zentrum	Kosten-deckender Betrag	Anzahl der jährlichen Untersuchungen	Verteilung der Indikationen	Diagnoserate	Einfluss auf die Therapie	Diagnoseabfolge	Komplikationen
Facharztpraxis	€ 1.300	65 Ziel: 200	Blutung: 20 Verdacht auf CED: 33 Anämie: k.A. Polyposis: k.A. Diarrhöe :k.A. Rest insgesamt: 12	Insgesamt 70%	Ca. 70% für die Gesamtheit der Indikationen	Blutung: Gastroskopie → Koloskopie →Kapselendoskopie CED: Gastroskopie → Koloskopie → Kapselendoskopie	1****
Allgemeines Krankenhaus	k.A.	15 Ziel: 20	Blutung: 13 Verdacht auf CED: 1 Tumore: 1	Blutung: 80% Verdacht auf CED: k.A.	Blutung: 15% Verdacht auf CED: k.A	Blutung: Gastroskopie → Koloskopie →Kapselendoskopie Verdacht auf CED: Gastroskopie →Koloskopie→Sellink →Kapselendoskopie	0
Universitätsklinik	€ 1.050	50 Ziel: 50	Blutung: 40 Zöliakie: 5 Verdacht auf CED, Tumore, Schmerz: 5	Blutung: 70% Verdacht auf CED: 70%	Blutung: 40% Verdacht auf CED: 40%	Blutung: Blutbild →Gastroskopie →Koloskopie→Jejunoskopie →Kapselendoskopie (ggfs vorher DDDK) Verdacht auf CED: Blutbild → Koloskopie→Gastroskopie →DDDK→Kapselendoskopie	0
Kreiskrankenhaus	€ 1.050	55 Ziel:60	Blutungen: 40 Verdacht auf CED: 15	Blutung: 70-80%% Verdacht auf CED: k.A.	Blutung: 50% Verdacht auf CED: 50%	Blutung: Gastroskopie → Koloskopie→Kapselendoskopie Verdacht auf CED: Gastroskopie →Koloskopie→ (evtl. MR-Sellink) →Kapselendoskopie	0

*unter Klinikalltag-Bedingungen, d.h. keine Studienbedingungen, die Vordiagnostik hatte u.U. nicht die gewünschte Qualität, **mindestens zwei Wiederholungen, ***Stenose natürlich ausgeschieden, ****Stenose operativ entfernt, *****bei 250 Untersuchungen, *****Schmerzen DDDK=Dünndarmdoppelkontrast, k.A.= keine Angabe

3.3.5 Geographische Verteilung der Technologie

Gegenwärtig wenden 135 Kliniken und 48 niedergelassene Ärzte diese Technologie in der Deutschland an. Eine regionale Übersicht der Zentren ist in Abbildung 3-8 dargestellt.

Insgesamt wurden in Deutschland 8.856 Kapseln bis Ende Juli 2004 verkauft (Angabe des Herstellers).

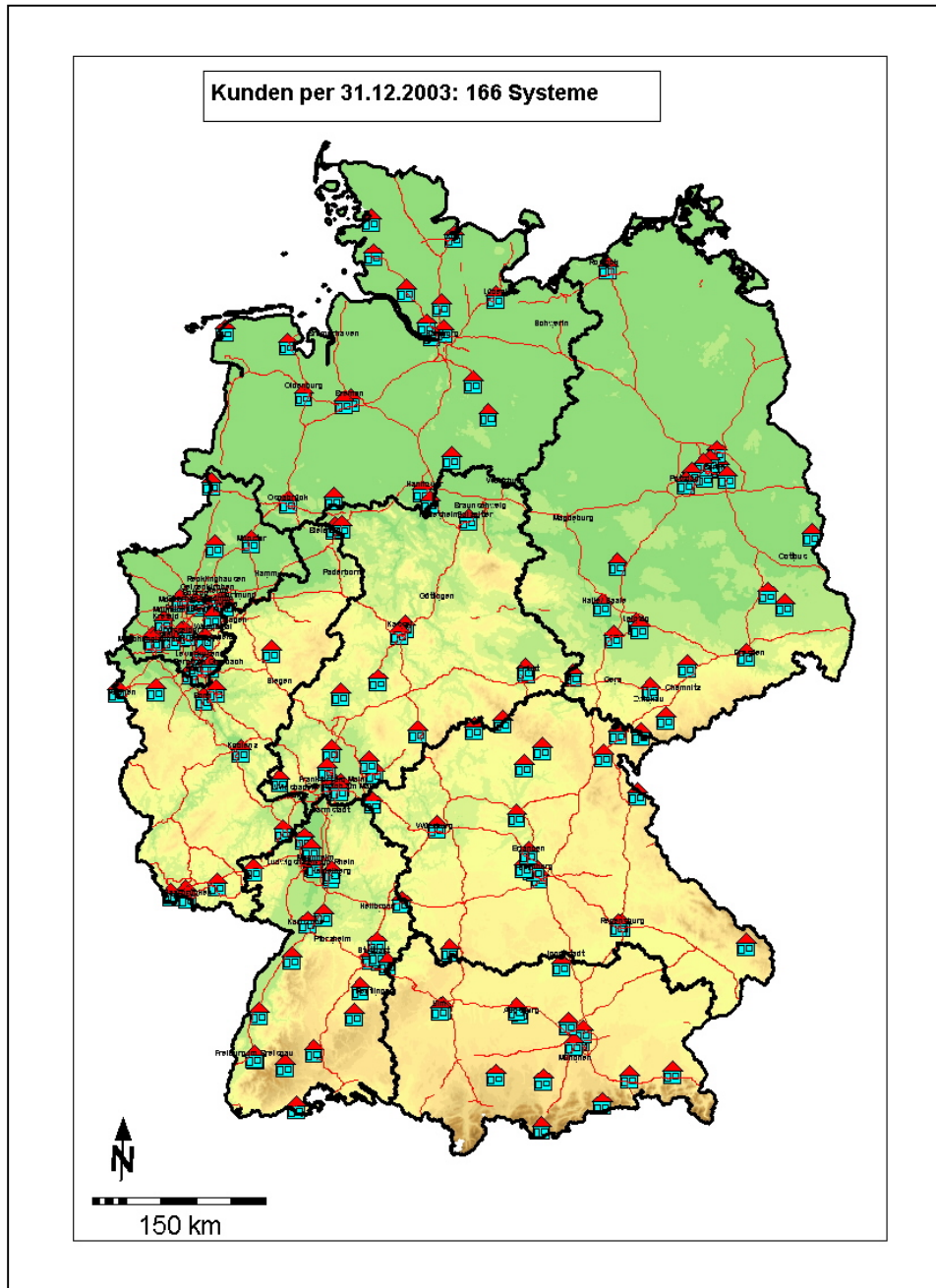


Abbildung 3-8: Geographische Verteilung der deutschen Zentren (Dezember 2003)

3.3.6 Geschätzter Gesamtbedarf

Der geschätzte Gesamtbedarf an Kapselendoskopie-Untersuchungen basiert auf den Angaben der Krankenhausstatistik des Statistischen Bundesamtes und auf veröffentlichten Inzidenzraten für Deutschland.

3.3.6.1 Unklare gastrointestinale Blutungen

Entsprechend der Krankenhausstatistik waren im Jahr 2000 49.347 stationäre Behandlungen in Deutschland auf unklare gastrointestinale Blutungen zurückzuführen.

Tabelle 3-1: Häufigkeit der stationären Diagnosestellung laut Krankenhausstatistik

Begriff	Hauptdiagnose ICD 10-Code	Anzahl der Fälle
Gastrointestinale Blutung, nicht näher bezeichnet	K92.9	49.347

Der diagnostische Code umfasst wahrscheinlich eine große Anzahl von nicht untersuchten gastrointestinalen Blutungen und von gastrointestinalen Blutungen unbekannter Genese. Wenn wir im schlimmsten Fall davon ausgehen, dass alle 49.349 Fälle von stationärer Behandlung auf gastrointestinale Blutungen unbekannter Genese zurückzuführen waren, sind jährlich etwa 600 Kapselendoskopien pro 1 Millionen Einwohner erforderlich (Einwohnerzahl in Jahr 2000 laut Statistischem Bundesamt: 82,2 Millionen). Da die Diagnosedauer der unklaren gastrointestinalen Blutungen zwischen 11 und 27 Monaten geschätzt wird (siehe auch Kapitel 3.2.5.3.4), benötigt mit hoher Wahrscheinlichkeit nur weniger als die Hälfte der stationär aufgenommenen Patienten eine Kapselendoskopie.

Es ist davon auszugehen, dass aufgrund der langen Diagnosedauer auf Grundlage der Krankenhauseinweisungen keine genaue Abschätzung des jährlichen Gesamtbedarfs möglich ist. Daher wurde als weiterer Ansatz zur Abschätzung des jährlichen Bedarfs an Kapselendoskopieuntersuchungen die Inzidenzrate von gastrointestinalen Blutungen zugrundegelegt. Da für Deutschland keine neuen Daten bekannt sind wird die Inzidenzrate, die für Großbritannien veröffentlicht wurde, für die folgende Berechnung angewendet. Laut Rockall et al.¹⁶⁰ (1995) war diese 0,1% pro Jahr. Bei einer Einwohnerzahl von 82,2 Millionen ergibt das eine Anzahl von 82.200 Fällen pro Jahr. Davon kann bei 5% (4.100 Patienten) mittels konventionellen Methoden keine Diagnose gestellt werden. Dieses entspricht etwa 50 Verfahren pro 1 Million Einwohner.

Daraus kann ein Gesamtbedarf in Deutschland von etwa 4.100 Untersuchungen pro Jahr für die Diagnose von unklaren gastrointestinalen Blutungen berechnet werden.

3.3.6.2 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Im Jahr 2000 waren laut Krankenhausstatistik des Statistischen Bundesamtes 10.823 stationäre Behandlungen in Deutschland auf Morbus Crohn und 10.234 auf Colitis ulcerosa zurückzuführen.

Tabelle 3-2: Häufigkeit der stationären Diagnosestellung laut Krankenhausstatistik

Begriff	Hauptdiagnose ICD 10-Code	Anzahl der Fälle
Morbus Crohn, nicht näher bezeichnet	K50.9	10.823
Colitis ulcerosa, nicht näher bezeichnet	K51.9	10.234

Diese Zahlen schließen wahrscheinlich eine große Anzahl von bereits diagnostizierten Fällen mit ein. Folglich wird die Inzidenzrate von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa als Grundlage für die folgenden Berechnungen verwendet.

Laut Timmer et al.³¹ lag diese in den Jahren 1991 bis 1995 für Morbus Crohn bei 5,2 Fällen auf 100.000 Einwohner.

Bei einer Bevölkerung von 82 Millionen beträgt die Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr etwa 4.200. Um den Bedarf von Kapselendoskopie-Untersuchungen abzuschätzen, wird davon ausgegangen, dass in 40%³⁸ der Fälle (etwa 1680 Fälle) nur der Dünndarm betroffen ist. Zu dieser Zahl muss die Anzahl der falsch negativen Ergebnisse des am häufigsten angewendeten Verfahrens, der Ileokoloskopie, addiert werden (ungefähr 5%). Bei diesen 210 Fällen ist eine Kapselendoskopie nötig, obwohl die Krankheit wahrscheinlich im Dickdarm lokalisiert ist. Infolgedessen wird die Anzahl der benötigten Verfahren zur Diagnose bei Verdacht auf Morbus Crohn auf etwa 1.890 (1.680+210) Kapselendoskopie-Untersuchungen in Deutschland geschätzt.

Für Colitis ulcerosa lag die Inzidenzrate in den Jahren 1991 bis 1995 bei 30 Fällen auf 100.000 Einwohner¹⁶¹. Die Kapselendoskopie wird jedoch hauptsächlich bei Patienten angewendet, bei denen eindeutige Zuordnung zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa nicht möglich ist. Man spricht dann von einer Colitis indeterminata.

Da es keine deutschen Daten für Colitis indeterminata gibt, wird die Inzidenzrate von 2¹⁶² pro 100.000 Einwohner angewendet. Daraus ergibt sich eine Anzahl von etwa 1.640 Fällen von Colitis indeterminata pro Jahr. Bei diesen Fällen ist eine Kapselendoskopie notwendig, um zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa zu unterscheiden. Die Diagnosestellung ist für die weitere Behandlung der Patienten von großer Bedeutung.

Infolgedessen kann der Gesamtbedarf in Deutschland auf etwa 3.500 Kapselendoskopieuntersuchungen pro Jahr für die Diagnose chronisch entzündlichen Darmerkrankungen geschätzt werden. Dieses ergibt eine Anzahl von etwa 42 Verfahren pro Million Einwohner.

Zusammenfassend wird der Gesamtbedarf an Kapselendoskopieuntersuchungen in Deutschland für die Indikationen unklare gastrointestinale Blutung und chronisch entzündliche Darmerkrankungen auf etwa 7.600 Verfahren geschätzt, was etwa 93 Verfahren pro 1 Million Einwohner bedeutet.

4 Ökonomische Evaluation

4.1 Gesundheitsökonomische Analyse - Einleitung

Die gesundheitsökonomische Analyse konzentriert sich auf die Diagnose unklarer gastrointestinaler Blutungen und chronisch entzündlicher Erkrankungen des Dünndarms. Zusätzlich zu der Kostenermittlung der diagnostischen Verfahren (siehe Kapitel 4.2) liefert die gesundheitsökonomische Analyse Informationen zu potentiellen Kosteneinsparungen. Diese Kosteneinsparungen durch Kapselendoskopie können im Vergleich zu anderen Technologien z.B. durch eine frühere Diagnose der Erkrankung erzielt werden. Eine frühere Diagnose hat die Vermeidung einer langen Untersuchungskette zur Folge, die nicht nur zusätzliche Kosten verursacht, sondern auch negative Auswirkungen auf die Lebensqualität des Patienten hat. Auch im Fall einer falsch positiven Diagnose, wo oftmals eine ‚unzweckmäßige‘ Therapie begonnen wird, entstehen Kosten, die durch die Diagnosesicherheit der Kapselendoskopie vermieden werden können.

4.1.1 Diagnose unklarer gastrointestinaler Blutungen - Hintergrund

In der aktuell verfügbaren Fachliteratur fehlen ausreichende Informationen zu Ressourcenverbräuchen die im Zusammenhang mit der Diagnose unklarer gastrointestinaler Blutungen entstehen. Gesichert ist, dass bis zu einer Diagnosestellung relativ viel Zeit vergeht. Schätzungen in der Fachliteratur gehen davon aus, dass die Diagnosestellung bei einem Patienten mit unklaren gastrointestinalen Blutungen durchschnittlich zwei Jahre beansprucht, wobei die Zeitspanne der Diagnosestellung zwischen 1 Monat und 8 Jahren angegeben wird¹⁴. Als eine Folge dieses langen Zeitraums bis zur Diagnosestellung müssen sich die Patienten u.U. zahlreichen diagnostischen Untersuchungen unterziehen, bevor die Blutungsursache identifiziert werden kann. Einen Beleg dafür lieferten Foutch et al. (1990), der in einer Population von 39 Patienten, die auf Grund unklarer gastrointestinaler Blutungen enteroskopisch untersucht wurden, eine Gesamtzahl von 277 durchgeführten diagnostischen Untersuchungen ermittelte¹⁶³. Dies entspricht im Durchschnitt 7,3 Untersuchungen pro Patient. Bei Abschluss der Studie war die Blutungsursache bei 49% der Patienten immer noch unklar. Die Schwierigkeiten, eine Blutungsquelle mit den bisher verfügbaren diagnostischen Verfahren zu lokalisieren, führten häufig zur Wiederholung von Untersuchungen und somit zu erhöhten Krankenkassenausgaben aufgrund unklarer gastrointestinaler Blutungen. Darüber hinaus können bei undiagnostizierten und somit unbehandelten Patienten mit unklaren gastrointestinalen Blutungen ebenfalls Bluttransfusionen und stationäre Behandlung erforderlich werden¹⁴. Eine erste wirtschaftliche Einschätzung der Kapselendoskopie bei der Diagnose von unklaren gastrointestinalen Blutungen stammt von Goldfarb et al. (2002), die auf Daten aus der ersten verfügbaren klinischen Studie zur Kapselendoskopie basiert¹⁷. Die Patienten in dieser Studie durchliefen vor dem Studieneintritt durchschnittlich etwa 10 diagnostische Verfahren, ohne dass ein Befund gestellt werden konnte, bevor sie mit Kapselendoskopie untersucht wurden. Die Diagnoserate der Kapselendoskopie in dieser Patientenpopulation war 60%. Goldfarb et al. (2002) kamen dadurch zu der Schlussfolgerung, dass eine frühzeitigere Diagnosestellung durch Einsatz der

Kapselendoskopie, eine Verringerung der Anzahl der Untersuchungen und eine mögliche Reduktion der Behandlungsdauer durch frühzeitigere Therapie bewirken kann und somit zu potentiellen Kosteneinsparungen führen würde.

Zu einer ähnlichen Einschätzung kam eine Studie von Prakash und Zuckermann (2003)¹⁶⁴, die nachweisen konnten, dass der Ressourcenverbrauch (Anzahl der Diagnoseverfahren, Anzahl der Bluttransfusionen und Dauer der Krankenhausaufenthalte) bei Patienten mit einer akuten Blutungsquelle, die im Dünndarm lokalisiert ist, signifikant höher ist als bei Patienten deren akute Blutungsquellen im oberen Gastrointestinaltrakt oder im Dickdarm lokalisiert sind. Dieser höhere Ressourcenverbrauch ist vor allem auf die zur Zeit längere Dauer bis zur Diagnose zurückzuführen. Daher schlussfolgern die Autoren, dass bei Patienten mit Verdacht auf akute gastrointestinale Blutungen, nach 3 oder mehr erfolglosen Diagnoseversuchen auf eine Dünndarmlokalisation geschlossen werden sollte. Kosteneinsparungen können bei diesen Patienten dann durch einen entschlossenen Diagnoseversuch mittels Kapselendoskopie generiert werden¹⁶⁴.

Abbildung 4-1 gibt eine Übersicht über mögliche Diagnosepfade, die von Patienten mit unklaren gastrointestinalen Blutungen durchlaufen werden können. Jeder hier aufgezeigte Schritt, der auf dem Weg zur Diagnose eingeleitet werden muss, führt zu einer erhöhten Belastung des Gesundheitssystems durch direkte Krankheitskosten.

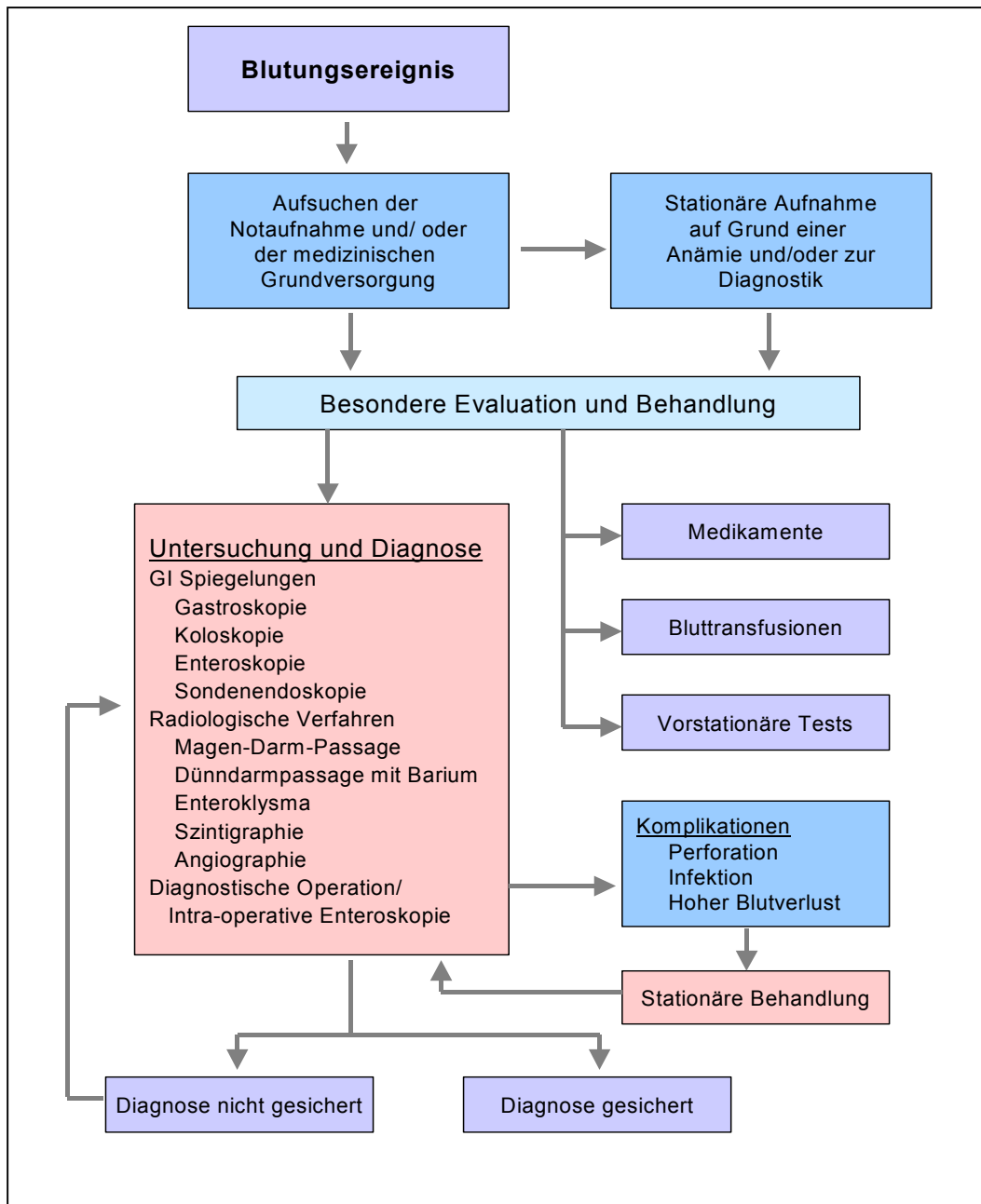


Abbildung 4-1: Mögliche Diagnosepfade für Patienten mit unklaren gastrointestinalen Blutungen

4.1.2 Diagnose entzündlicher Darmerkrankungen – Hintergrund

In der aktuell verfügbaren Fachliteratur existieren nur wenige Informationen zu Ressourcenverbräuchen, die im Zusammenhang mit der Diagnose von entzündlichen Darmerkrankungen entstehen. Eine Studie, die versuchte die Kosten der Diagnose des Morbus Crohn und der Colitis Ulcerosa zu erfassen, wurde in Frankreich durchgeführt. Rolland et al. (1999) untersuchten die direkten medizinischen Kosten ab dem Zeitpunkt der ersten Krankheitssymptome bis hin zu 6 Monate nach der Diagnosestellung. Die durchschnittlichen Diagnosekosten lagen für Morbus Crohn bei durchschnittlich € 3.524 und für Colitis Ulcerosa bei € 1.620¹⁶⁵.

Wissenschaftliche Veröffentlichungen berichten von einem Zeitraum von einigen Monaten bis hin zu einigen Jahren, der benötigt wird, um eine gesicherte Diagnose bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen stellen zu können (siehe Kapitel 3.2.5.3.4).

Obwohl auf diesen Gebieten (Diagnosekosten und Diagnosedauer) nur wenige wissenschaftliche Arbeiten zur Verfügung stehen, wird belegt, dass die Diagnose entzündlicher Darmerkrankungen kostenintensiv und zeitaufwendig ist. Vor allem bei der Diagnose von Entzündungsmerkmalen, die im Dünndarm lokalisiert sind, wurde eine längere Dauer bis zur Diagnosestellung festgestellt, was auch auf eine höhere Anzahl diagnostischer Untersuchungen schließen lässt. Der Einsatz der Kapselendoskopie könnte speziell bei diesen Patienten zu einer früheren Diagnosestellung und somit zu Einsparungen weiterer diagnostischer Untersuchungen beitragen.

4.1.3 Entscheidungsanalytisches Modell

Der folgende Modellansatz beschreibt die Ermittlung der Kosteneffektivität der Kapselendoskopie im Vergleich zur Enteroskopie und zur Dünndarmpassage mit Barium bei der Diagnose unklarer gastrointestinaler Blutungen und der Diagnose von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Das entscheidungsanalytische Modell wurde entwickelt, um Kosten und Effekte (richtig diagnostizierter Fälle) für unterschiedliche Szenarien abzuschätzen, die durch indikationsspezifische Prävalenzraten (Wahrscheinlichkeit, dass Blutungsquellen/Entzündungsherde im Dünndarm lokalisiert sind) innerhalb der untersuchten Patientengruppe definiert wurden. Mit dem Modell werden die (diagnostischen) Ergebnisse, Kosten der Diagnoseverfahren, Kosten in Folge falsch negativer Diagnosen und Kosten in Folge falsch positiver Diagnosen (Kosten für Fehldiagnosen) abgeschätzt. Im Modell wird zwischen Patienten mit richtig positiver, falsch positiver, richtig negativer und falsch negativer Diagnose unterschieden.

Die allgemeine Struktur des Modells ist in Abbildung 4-2 dargestellt. Die anfängliche Wahl, mit der sich der Entscheidungsträger (Arzt) im Hinblick auf das angemessene Diagnoseverfahren konfrontiert sieht, ist in dem Diagramm durch den Entscheidungsknoten (Viereck) dargestellt. Die aus der rechten Seite des Knotens abgeleiteten Verzweigungen entsprechen den in Betracht kommenden Diagnoseverfahren: Kapselendoskopie und den Vergleichsverfahren mit ihren jeweilig möglichen Testergebnissen.

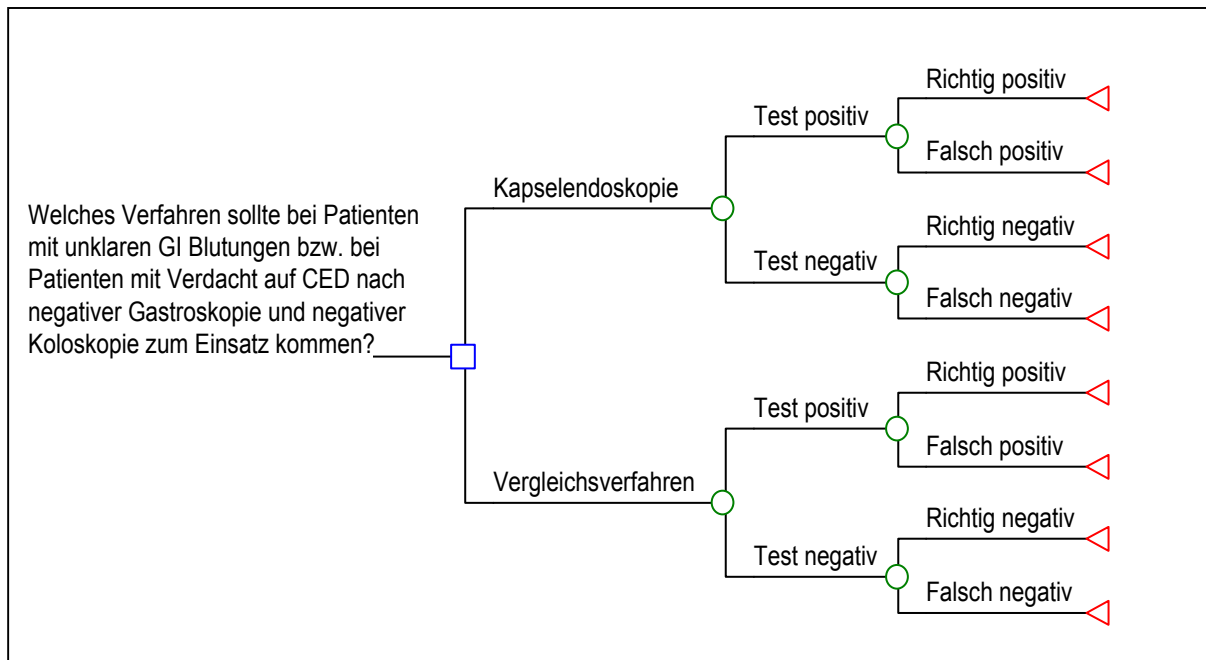


Abbildung 4-2: Modellstruktur

Für das Modell wurde das Bayes'sche Vorgehen zur Berechnung von wahrscheinlichen Ergebnissen (positive/negative prädiktive Werte) auf Grundlage von vorgegebenen Wahrscheinlichkeiten (Sensitivität, Spezifität) und der Prävalenz der Erkrankung verwendet. Um die Unsicherheit der einzelnen Variablenwerte zu berücksichtigen, wurde im Modell eine Monte-Carlo-Simulation zweiten Grades als probabilistische Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Es wurden vordefinierte Verteilungen für alle Modellvariablen verwendet, um eine Kosten- und Wirkungsspanne anstatt von Punktschätzern zu berechnen. Für jede Analyse wurde das Modell 10.000-mal durchgespielt.

Eine detaillierte Beschreibung des Modellansatzes findet sich im Anhang (siehe Kapitel 6.9.1).

In Abbildung 4-3 und in Abbildung 4-4 werden die Ergebnisse der Modellanalysen im Hinblick auf die Effektivität der Verfahren dargestellt. In diesem vereinfachten diagnostischen Pfad werden die entsprechenden Ergebnisse auf der Basis einer exemplarischen Patientenpopulation (n= 1.000) zum einen für die Kapselendoskopie als auch für die Vergleichsverfahren (Enteroskopie und Dünndarmpassage mit Barium) dargestellt. Diese Resultate reflektieren die Effektivität der Diagnoseverfahren, die auf der Grundlage einer mittleren Krankheitsprävalenz (10-90%) von unklaren gastrointestinalen Blutungen und von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen des Dünndarms berechnet wurden.

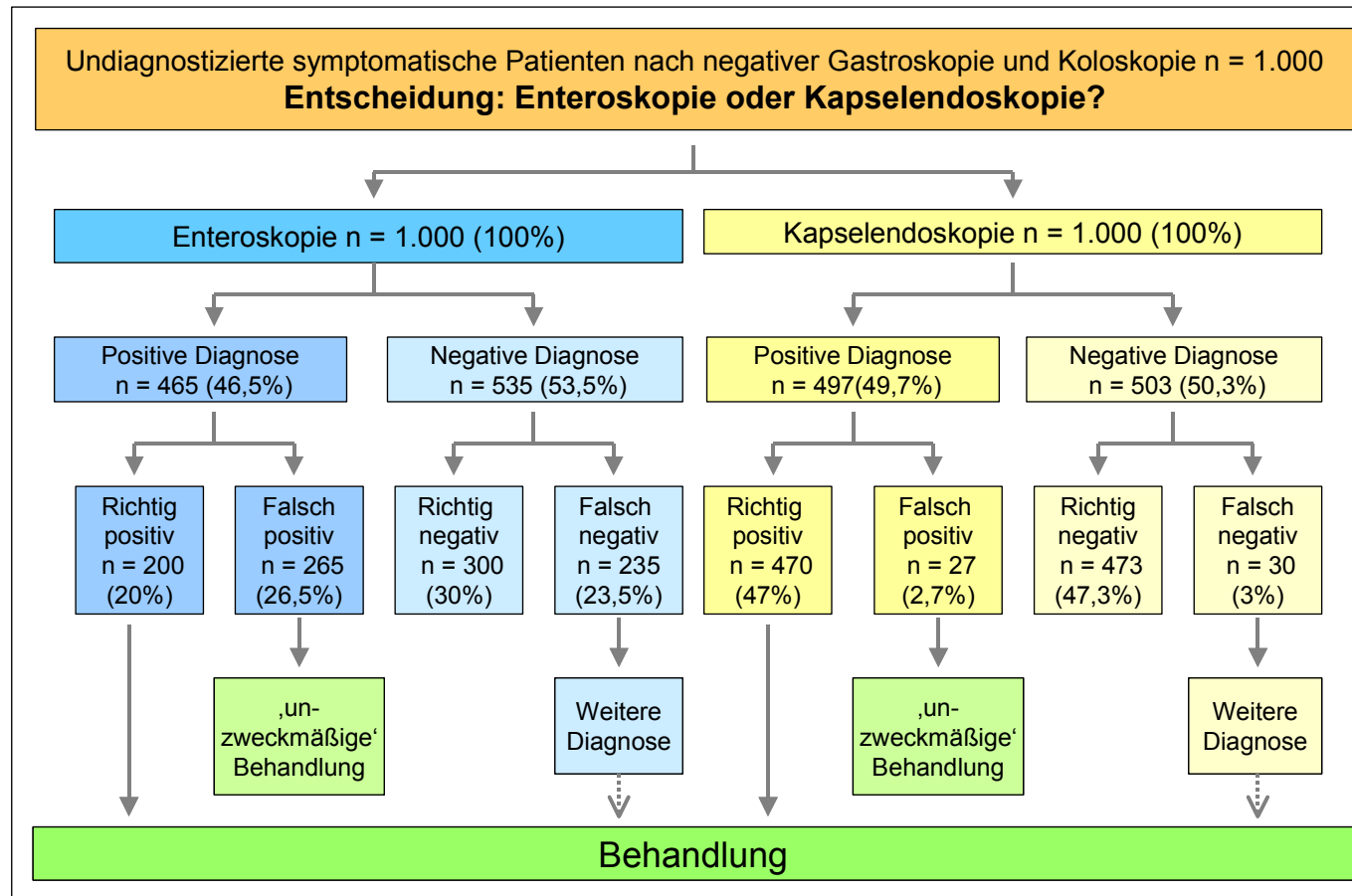


Abbildung 4-3: Diagnoserate der Enteroskopie im Vergleich zur Kapselendoskopie bei der Diagnose von unklaren gastrointestinalen Blutungen

*Bezogen auf im Dünndarm lokalisierte Entzündungen wurde eine durchschnittliche Prävalenz von 10-90% zugrundegelegt.

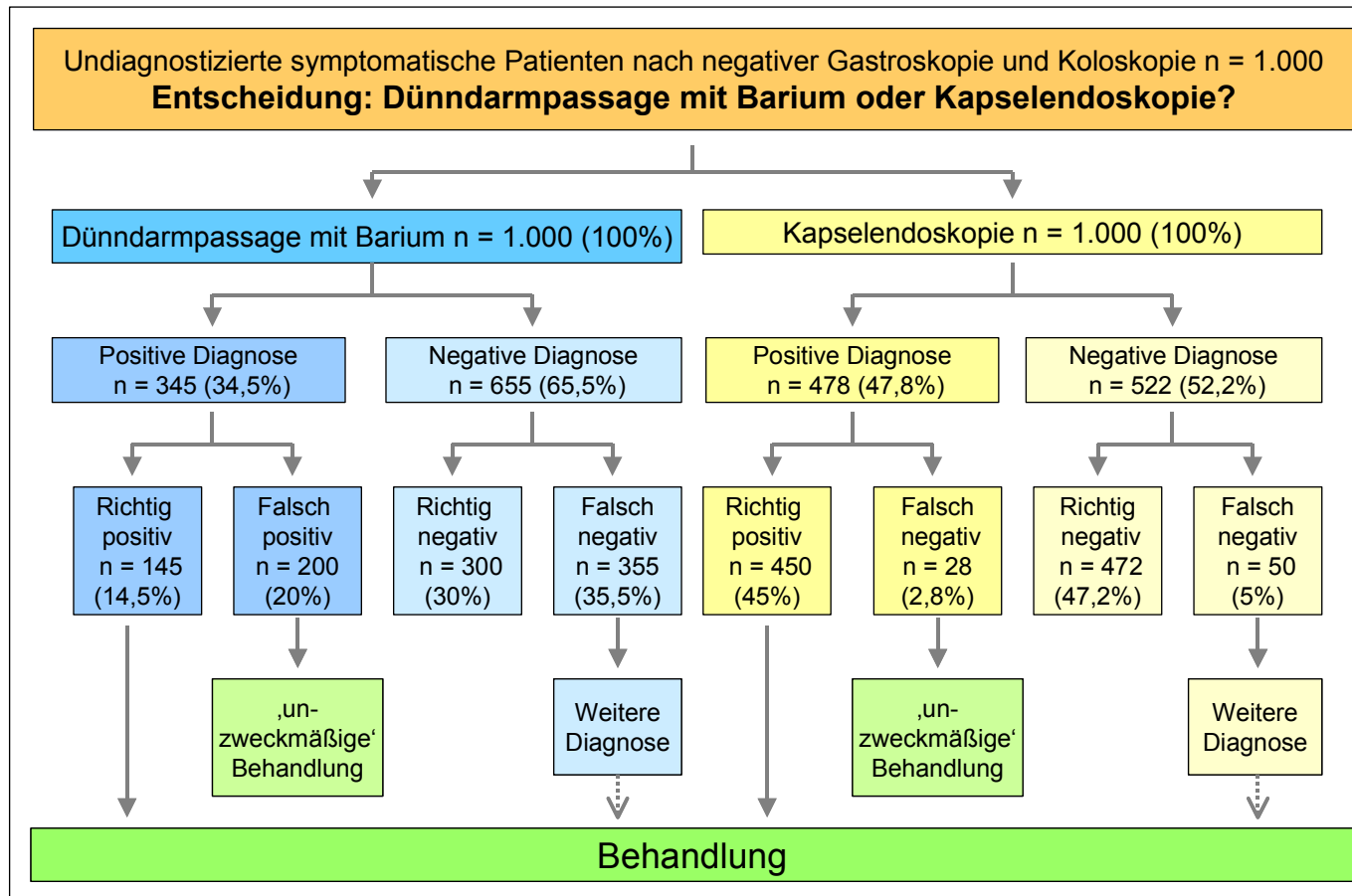


Abbildung 4-4: Diagnostische Ergebnisse der Dünndarmpassage mit Barium im Vergleich zur Kapselendoskopie bei der Diagnose von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

*Bezogen auf im Dünndarm lokalisierte Entzündungen wurde eine durchschnittliche Prävalenz von 10-90% zugrundegelegt.

4.2 Ökonomische Beurteilung

Die gesundheitsökonomische Beurteilung ist Teil der Evaluation der Kapselendoskopie und soll den deutschen Gesundheitsbehörden als Grundlage für Entscheidungen im Hinblick auf die Kostenerstattung dienen. Im Folgenden wird die Kostenermittlung für das Diagnoseverfahren Kapselendoskopie und die Vergleichsverfahren Enteroskopie und Dünndarmpassage mit Barium für die Diagnose unklarer gastrointestinaler Blutungen und chronisch entzündlicher Darmerkrankungen beschrieben. Die Position aller Verfahren im Diagnosepfad der unklaren gastrointestinalen Blutungen und der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist graphisch dargestellt. Das Vorgehen bei der Kostenermittlung wird sowohl für bestehende EBM Leistungen als auch für die Kapselendoskopie beschrieben. Ein detaillierter Überblick über die Ergebnisse der Kostenermittlung ist in Kapitel 6.10 des Anhangs zu finden.

4.2.1 Diagnostischer Pfad bei unklaren gastrointestinalen Blutungen und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Abbildung 4-5 veranschaulicht das den ökonomischen Analysen zugrundeliegende Szenario.

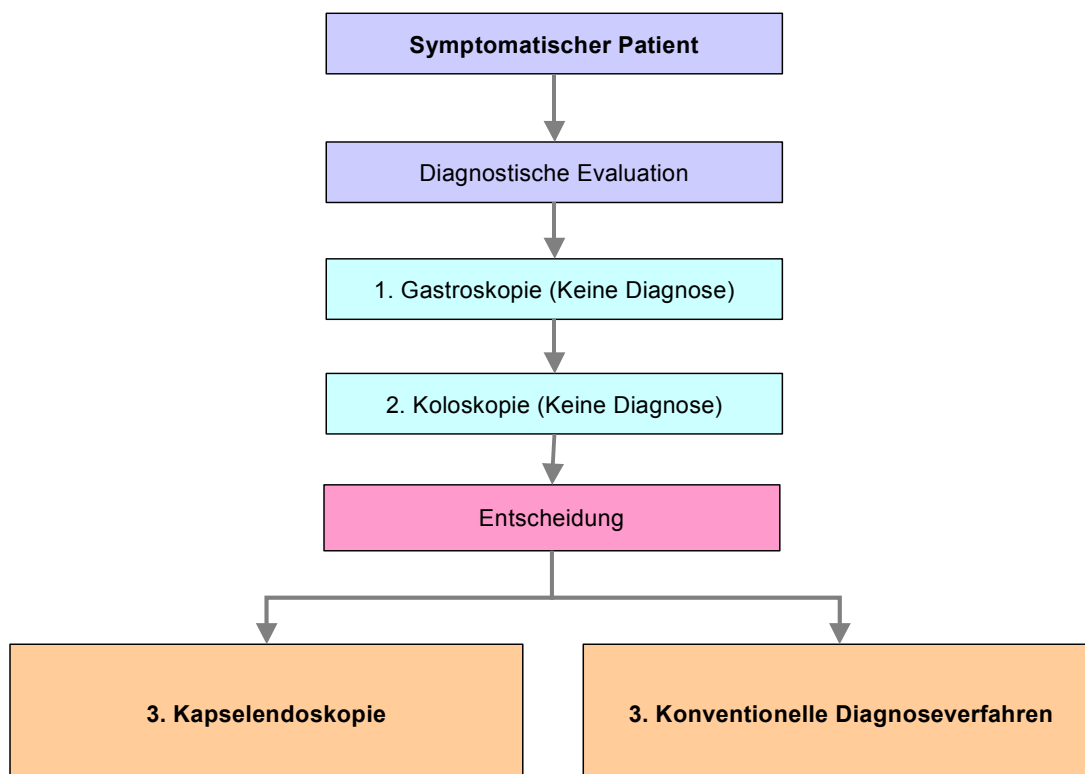


Abbildung 4-5: Diagnostischer Pfad bei unklaren gastrointestinalen Blutungen und entzündlichen Darmerkrankungen

4.2.2 Kostenermittlung

4.2.2.1 Bewertung bereits erstattungsfähiger Leistungen

Die Kostenermittlung stützt sich auf den Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM). Der durchschnittliche EBM Punktwert wurde für Gastroenterologen (3,4 – 4 Cent) und Radiologen (3 - 3,5 Cent) getrennt ermittelt (Persönliche Kommunikation mit Dr. Weichmann/ Kassenärztliche Bundesvereinigung). Um das Verhältnis von ambulanter und stationärer Durchführung verschiedener Verfahren zu berücksichtigen, wurde eine Erhebung des Bundesamtes für Umwelt- und Strahlenschutz zugrundegelegt, in der die Häufigkeit verschiedener diagnostischer Prozeduren im ambulanten und stationären Bereich erfasst wurde. Die stationären Kosten wurden auf der Basis der G-DRG Kosten (InEK Projektdaten 2003) ermittelt, wobei im Falle einer Dünndarmpassage mit Barium ein Krankenhaustag nach DRG G64Z (Kosten G64Z: Entzündliche Darmerkrankungen/ mittlere Verweildauer: 4,5 Tage) und im Falle der Enteroskopie ein Krankenhaustag nach DRG G45B (G45B: Andere Gastroskopie bei nicht schweren Krankheiten der Verdauungsorgane, ein Belegungstag) angerechnet wurde. Die stationären Kosten anderer Verfahren sowie die Kosten für Krankenhausaufenthalte auf Grund unklarer gastrointestinaler Blutungen und die Kosten der intraoperativen Enteroskopie wurden ebenso unter Zuhilfenahme der neuen G-DRG Kalkulationen bewertet.

Aus den so ermittelten ambulanten und stationären Kosten eines Verfahrens wurde auf Grund der vorliegenden Verteilung aus ambulanter und stationärer Durchführungshäufigkeit ein gewichteter Kostendurchschnitt errechnet. Die genaue Kostenzusammensetzung der Vergleichsverfahren sowie die Kosten von Verfahren, die für die Folgekostenkalkulation verwendet wurden, können in Kapitel 6.13 eingesehen werden.

4.2.2.2 Bewertung der Kapselendoskopie

Zur Ermittlung der Kosten der Kapselendoskopie wurde die für jede benötigte Einzelleistung erforderliche Zeit (in Minuten) bestimmt und dann in EBM Punkte übertragen. Zur Ermittlung eines EBM Punktwertes pro Minute wurde die EBM Leistung Nr. 741 „Gastroskopie und/oder partielle Duodenoskopie, ggf. einschl. Ösophagoskopie, Probeexzision und/oder Urease-Nachweis (einschl. Kosten)“ als Basis herangezogen. Die durchschnittliche Dauer dieser Untersuchung wurde auf 28 Minuten geschätzt, was bei 1400 EBM Punkten für die Leistung einem Wert von 50 EBM Punkten pro Minute entspricht. Bei einem mittleren EBM-Punktwert von 3,7 Cent führt diese Kalkulation zu einer Bewertung der Arztminute mit € 1,85. Dieser Minutenbetrag enthält auch die Praxisbetriebskosten, die laut

KBV	Statistik	2002
-----	-----------	------

(<http://daris.kbv.de/daris/doccontent.dll?LibraryName=EXTDARIS^DMSSLAVE&SystemType=2&LogoNid=edb2729ff84f97208631fbcba6492bc2&DocId=003743187&Page=1>) bei internistischen Ärzten 58,8% des durchschnittlichen Arzteinkommens vor Steuern betragen. Das Arzthonorar wird bei diesem Kalkulationsansatz somit mit € 0,7622 pro Minute bewertet (€ 1,85 minus 58,8%

Praxisbetriebskosten € 1,0878). Dieser Kostenwert entspricht nahezu dem kalkulatorischen Arztlohn von 0,778 Cent, der dem EBM 2000 plus zugrundegelegt werden soll (<http://www.kbv.de/presse/5301.htm>). Die Gesamtkosten der Kapselendoskopieuntersuchung setzen sich somit aus den Kosten für die Arztleistungen (€ 291,38 ; bewertet mit 50 EBM Punkten pro Minute, inklusive Praxiskosten), den Kosten für die Geräteabschreibung pro Untersuchung (€ 143,03) und den Kosten für die Endoskopiekapsel (€ 591,60) zusammen. Die genaue Kostenkalkulation, die in Kapitel 6.10 ausführlich erläutert ist, führt bei einem durchschnittlichen Wert von 3,7 Cent pro EBM Punkt zu Kosten von € 1.026,01.

Ein alternativer Ansatz für die Ermittlung der Kosten der Arztleistung wurde von einem deutschen Gastroenterologen vorgeschlagen. Dieser Ansatz geht davon aus, dass man zusätzlich zu der zuvor gewählten Berechnungsbasis (EBM Nr. 741) noch EMB Nr.767 (Zuschlag zu der Leistung nach der Nr. 764 für die Untersuchung des terminalen Ileums = 350 EBM Punkte) und Nr. 768 (Zuschlag für die Durchführung der Leistungen nach den Nrn. 740 und/oder 741 als Videoösophago- beziehungsweise -gastroskopie, einschließlich Aufzeichnung = 120 EBM Punkte) in Anrechnung bringt. Obwohl der Zuschlag nach EBM Nr. 767 nicht für die EBM Nr. 741 vorgesehen ist, beinhaltet er die Untersuchung des terminalen Ileums, die auch auf die Kapselendoskopie anzuwenden ist. Nach diesem Ansatz würde sich die Berechnungsgrundlage um 470 EBM Punkte auf 1870 EBM Punkte erhöhen, was, bei weiterhin angenommen 28 Minuten zur Leistungsdurchführung, einer Bewertung der Arzttätigkeit mit 66,79 EBM Punkten pro Minute entspräche. Die Arztminute würde somit mit € 2,47 bewertet. Demzufolge würden die Kosten der Arztleistung für die Kapselendoskopieuntersuchung € 389,03 (157,5 Minuten) entsprechen. Die Gesamtkosten der Kapselendoskopieuntersuchung würden nach diesem Ansatz € 1.123,66 betragen.

Zusätzlich zu den dargestellten Berechnungsansätzen wurde eine Anwenderbefragung durchgeführt. In einem Telefonsurvey wurden die anwendenden Ärzte gefragt, welcher Erstattungsbetrag für sie kostendeckend wäre. Der in der Befragung angegebene Wert schwankt zwischen € 980,00 und € 1.300,00 pro Kapselendoskopieuntersuchung. Aus den Angaben der Anwender ergibt sich ein Durchschnittswert von € 1.072,22 (min. € 980,00 ; median € 1.050,00; max. € 1.300,00). Die unterschiedlichen Angaben der entsprechenden Anwender können in Kapitel 6.12 eingesehen werden.

Für die Kalkulationen mit dem entscheidungsanalytischen Model wurde der zuerst genannte, nachvollziehbar kalkulierte Kostenwert in Höhe von € 1.026,01 als Basis gewählt. Um die unterschiedlichen Berechnungsansätze und somit die Unsicherheiten bezüglich der endgültigen Kostenhöhe der Kapselendoskopie in den Modellberechnungen zu berücksichtigen, wurde angenommen, dass der gewählte Kostenwert um 10% nach oben oder unten abweichen kann (Normalverteilung). Somit wurde den Modellberechnungen eine Kostenspanne der Kapselendoskopieuntersuchung von € 923,41 bis zu € 1.128,61 zugrundegelegt.

4.2.3 Ergebnisse der Modellberechnungen

Bei der Diagnose unklarer GI Blutungen wird die Kapselendoskopie mit der Enteroskopie, bei der Diagnose chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) mit der Dünndarmpassage mit Barium verglichen.

Für die Indikation CED wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt, da hier eine große Spanne für die Kosten für Fehldiagnosen (Folgekosten einer falsch positiven und einer falsch negativen Diagnose) ermittelt wurde, die einen großen Einfluss auf die Analyseergebnisse hat. Daher wurden drei Szenarien modelliert, die die Kosten für Fehldiagnosen in Form eines Minimalansatzes, eines Medianansatzes und in Form eines Maximalansatzes in die Modellierung einfließen lassen (siehe Kapitel 6.9.2.2). Der sogenannte Medianansatz, der im weiteren Kontext als Base-Case (Ausgangsfall) bezeichnet wird, wurde als realistischster Ansatz der Kostenhöhe für Fehldiagnosen bewertet. Des Weiteren wurden für die Indikation CED zusätzliche hypothetische Vergleiche der Kapselendoskopie mit anderen Diagnoseverfahren (Enteroklysma, Computer Tomographie und Magnet-Resonanz Tomographie) durchgeführt, um die klinische Praxis in Deutschland besser zu berücksichtigen, wo die Dünndarmpassage mit Barium nicht häufig angewandt wird (siehe Kapitel 4.2.3.2.2).

Die Ergebnisse basieren auf verschiedenen Modellszenarien und wurden an Hand einer hypothetischen Kohorte von 10 000 Patienten simuliert. Für jedes Szenario wurden die erwarteten relativen durchschnittlichen Kosteneffektivitätsraten angegeben. Um den Einfluss von Unsicherheiten hinsichtlich der zu erwartenden durchschnittlichen Kosten und Nutzen zu analysieren, wurde eine Monte-Carlo-Simulation zweiten Grades durchgeführt (probabilistische Sensitivitätsanalyse). Um festzustellen, ob sich die Kapselendoskopie im Hinblick auf die angenommenen Kostenspannen pro richtig diagnostiziertem Patienten als kosteneffektiv erweist, wurde ein Nettonutzenansatz verwendet. Auf der Grundlage dieser Analysen wurden Scatterplots und Isokonturen zur Darstellung der inkrementellen Kosteneffektivität angefertigt. Diese fortgeschrittenen Analysen werden hier für Prävalenzraten zwischen 10 und 90% dargestellt.

Zu Anfang werden die Ergebnisse der Analysen bei der Diagnose von unklaren GI Blutungen präsentiert, wobei hier die Enteroskopie das Vergleichsverfahren zur Kapselendoskopie darstellt (siehe Kapitel 4.2.3.1). Nachfolgend werden die Analyseergebnisse bei der Diagnose entzündlicher Darmerkrankungen präsentiert, wobei in diesem Fall die Dünndarmpassage mit Barium als Vergleichsverfahren dient.

4.2.3.1 Enteroskopie versus Kapselendoskopie bei der Diagnose unklarer gastrointestinalen Blutungen

In diesem Szenario wurde die Auswirkung von wiederholtem diagnostischem Versagen in Folge von falsch positiven und falsch negativen diagnostizierten Fällen auf die inkrementelle Kosteneffektivität der Kapselendoskopie analysiert. Tabelle 4-1 gibt einen Überblick über die Analyseergebnisse der Enteroskopie und der Kapselendoskopie sowie über die inkrementellen Analyseergebnisse in Abhängigkeit von der zugrundegelegten Prävalenz von unklaren gastrointestinalen Blutungen des Dünndarms in der Untersuchungspopulation.

Tabelle 4-1: Ergebnisse der Kosteneffektivitäts-Analyse – Enteroskopie im Vergleich zur Kapselendoskopie bei der Diagnose unklarer gastrointestinaler Blutungen

Prävalenz	Enteroskopie		Kapselendoskopie		Inkrementell		
	Kosten	Effekt	Kosten	Effekt	Kosten	Effekt	CE
10%	962,86	0,6035	1.081,85	0,9417	118,99	0,3382	351,83
30%	1.415,46	0,5730	1.125,11	0,9428	-290,35	0,3698	-785,15
50%	1.665,70	0,5424	1.148,09	0,9439	-517,61	0,4015	-1.289,19
70%	1.672,13	0,5118	1.146,67	0,9450	-525,46	0,4332	-1.212,97
90%	1.501,49	0,4813	1.127,54	0,9461	-373,95	0,4648	-804,54

Kosten: € pro Patient und Verfahren; Effekt: Wahrscheinlichkeit einer richtigen Diagnose (Richtig positiv und richtig negativ)
 CE: Kosteneffektivität (Cost-effectiveness); Durchschnittliche Inkrementelle Kosteneffektivität = € -748,00 (10-90% Prävalenz);
 Durchschnittliche Inkrementeller Effekt = 0,4015; Durchschnittliche Inkrementelle Kosten = € -317,68

Bei einer Prävalenz von 10% liegen die zu erwartenden mittleren inkrementellen Kosten der Kapselendoskopie bei € 351,83 je zusätzlich diagnostiziertem Fall gegenüber der Enteroskopie. Für alle anderen analysierten Prävalenzen (30%, 50%, 70% und 90%) ist die Kapselendoskopie das dominante Diagnoseverfahren, d.h. die Kapselendoskopie ist im Vergleich zur Enteroskopie kostengünstiger und hat eine größere Effektivität. Die mittlere inkrementelle Kosteneffektivität pro richtig diagnostiziertem Patienten liegt durchschnittlich bei € -748,00, d.h. dass bei der Anwendung der Kapselendoskopie, im Vergleich zur Enteroskopie, zur Diagnose unklarer GI Blutungen Kosteneinsparungen in Höhe von € 748,00, je zusätzlich diagnostiziertem Patienten, zu erwarten sind. Die mittleren inkrementellen Kosten liegen bei € -317,68, d.h. dass bei der Anwendung der Kapselendoskopie, im Vergleich zur Enteroskopie, Kosteneinsparungen in Höhe von € 317,68 je untersuchtem Patienten zu erwarten sind. Der mittlere inkrementelle Effekt der Kapselendoskopie liegt bei ca. 0,4, d.h. dass durch den Einsatz der Kapselendoskopie im Vergleich zur Enteroskopie in einer Population von z.B. 100 Patienten mit unklaren gastrointestinalen Blutungen bis zu 40 zusätzlich richtig diagnostizierte Fälle zu erwarten sind.

Der prävalenzabhängige Verlauf der inkrementellen Kosteneffektivität (ICE) ist in Abbildung 4-6 dargestellt.

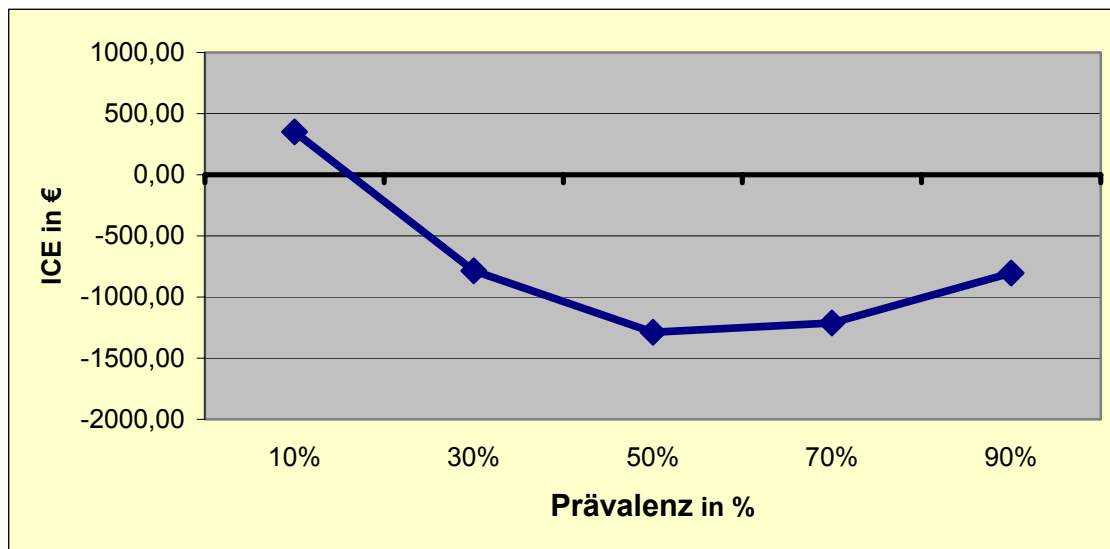


Abbildung 4-6: Inkrementelle Kosteneffektivität (ICE) der Endoskopie im Vergleich zur Kapselendoskopie bei der Diagnose unklarer GI Blutungen

Abbildung 4-7 zeigt eine graphische Darstellung der inkrementellen Kosteneffektivität der Kapselendoskopie im Vergleich zur Endoskopie. Die einzelnen Punkte des Scatterplots entsprechen den hypothetischen 10.000 Patienten, die durch die Monte Carlo Simulation berechnet wurden. Hierbei werden die Abweichungen sichtbar, die durch die Spannbreiten (Verteilungen) der Eingabeparameter entstehen. Diese Darstellungen wurden für die Prävalenzraten von 10%, 30%, 50%, 70% und 90% generiert. Abbildung 4-8 zeigt die gleichen Ergebnisse in Form einer Dichtedarstellung, den sogenannten Isokonturen. Daraus wird ersichtlich, wo die meisten der 10.000 Patienten im Koordinatensystem angesiedelt sind. Der dunkelste Punkt einer Isokontur zeigt die Stelle der größten Dichte, d.h. die meisten Ergebnisse lagen in diesem Bereich.

Die Scatterplots in Abbildung 4-7 zeigen, dass die Simulationsergebnisse bei steigender Prävalenz zunehmend im unteren rechten Quadranten liegen. Das bedeutet, dass die Kapselendoskopie effektiver und gleichzeitig kostengünstiger ist als das Vergleichsverfahren.

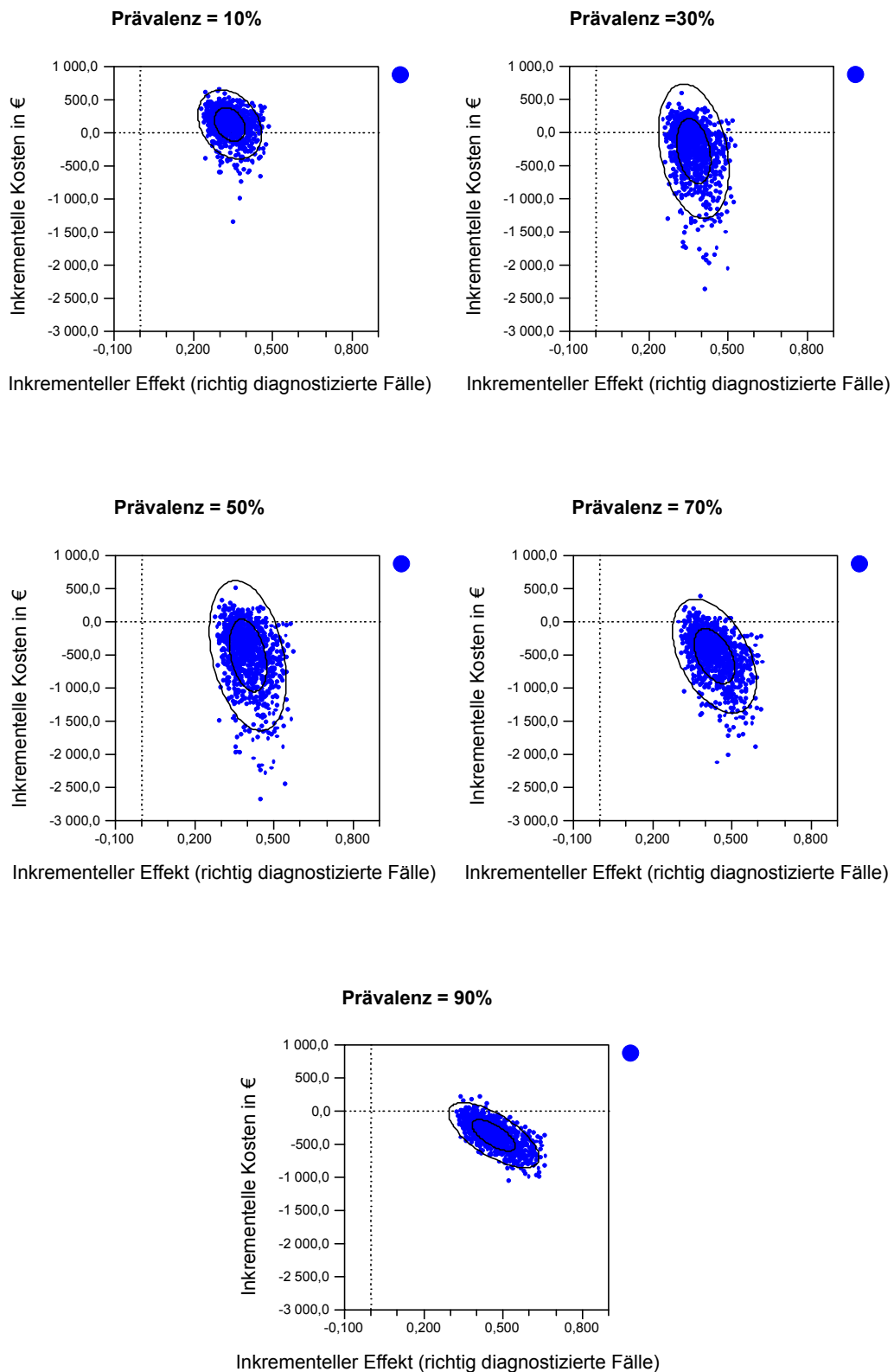


Abbildung 4-7: Inkrementelle Kosteneffektivitäts-Scatterplots: Enteroskopie im Vergleich zur Kapselendoskopie bei der Diagnose unklarer GI Blutungen

Innerer Kreis = 50% Abdeckung

Äußerer Kreis = 95% Abdeckung

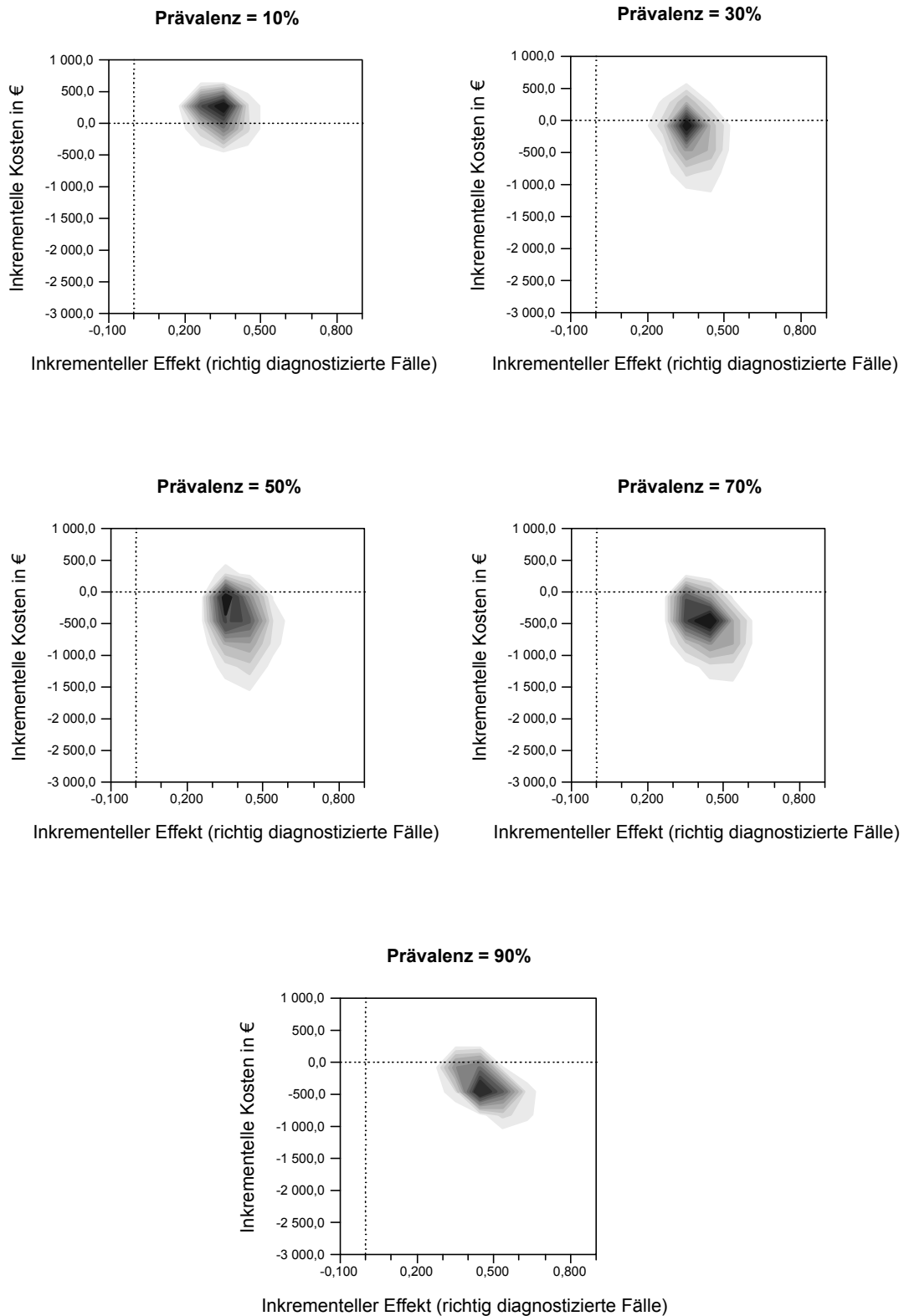


Abbildung 4-8: Inkrementelle Kosteneffektivitäts-Isokonturen: Enteroskopie im Vergleich zur Kapselendoskopie bei der Diagnose unklarer GI Blutungen

4.2.3.2 Dünndarmpassage mit Barium versus Kapselendoskopie bei der Diagnose entzündlicher Darmerkrankungen

Die Analyseergebnisse werden in diesem Kapitel in drei Szenarien präsentiert, denen jeweils ein unterschiedlicher Ansatz zur Ermittlung der Folgekosten einer falsch positiven und falsch negativen Diagnose zugrunde liegt. Beginnend mit dem Base-Case (Ausgangsfall), dem eine mittlere Folgekostenhöhe durch diagnostisches Versagen zugrunde liegt, werden auch der Worst-Case, dem eine konservative (niedrige) Schätzung der Folgekosten durch diagnostisches Versagen zugrunde liegt, und der Best-Case, dem eine optimistische (hohe) Schätzung der Folgekosten durch diagnostisches Versagen zugrunde liegt, präsentiert (siehe auch Kapitel 6.9.2.2).

Für den Base-Case, dessen Folgekostenhöhe durch diagnostisches Versagen als realistischste Abschätzung anzusehen sind, werden die Ergebnisse auch in Kosteneffektivitäts-Scatterplots und Kosteneffektivitäts-Isokonturen dargestellt, wohingegen die Präsentation des Worst-Case und des Best-Case auf die tabellarische Ergebnisdarstellung und den inkrementellen Kosteneffektivitätsgraphen beschränkt ist.

4.2.3.2.1 Base-Case Ergebnisse: Dünndarmpassage mit Barium versus Kapselendoskopie bei der Diagnose entzündlicher Darmerkrankungen

Die folgenden Analyseergebnisse berücksichtigen die Auswirkung von wiederholtem diagnostischem Versagen in Folge von falsch positiven und falsch negativen Fällen, unter Ansetzung einer mittleren Folgekostenhöhe, auf die inkrementelle Kosteneffektivität der Kapselendoskopie. Tabelle 4-2 gibt einen Überblick über die Analyseergebnisse der Dünndarmpassage mit Barium und der Kapselendoskopie sowie über die inkrementellen Analyseergebnisse in Abhängigkeit von der zugrundegelegten Prävalenz von chronisch entzündlichen Erkrankungen des Dünndarms in der Untersuchungspopulation.

Tabelle 4-2: Base-Case Ergebnisse der Kosteneffektivitätsanalyse – Dünndarmpassage mit Barium im Vergleich zur Kapselendoskopie bei der Diagnose von CED

Prävalenz	Dünndarmpassage mit Barium		Kapselendoskopie		Inkrementelle		
	Kosten	Effekt	Kosten	Effekt	Kosten	Effekte	CE
10%	1.266,24	0,5540	1.186,40	0,9323	-79,84	0,3783	-211,05
30%	1.438,57	0,5063	1.196,52	0,9310	-242,05	0,4247	-569,93
50%	1.461,05	0,4586	1.189,94	0,9298	-271,11	0,4712	-575,36
70%	1.303,03	0,4110	1.163,27	0,9285	-139,76	0,5175	-270,07
90%	1.013,98	0,3633	1.122,03	0,9272	108,05	0,5639	191,61

Kosten: € pro Patient und Verfahren; Effekt: Wahrscheinlichkeit einer richtigen Diagnose (Richtig positiv und richtig negativ); CE: Kosteneffektivität (Cost-effectiveness); Durchschnittliche Inkrementelle Kosteneffektivität = € -286,96 (10-90% Prävalenz); Durchschnittliche Inkrementeller Effekt = 0,4711; Durchschnittliche Inkrementelle Kosten = € -124,94

Bei einer Prävalenz von 90% liegen die zu erwartenden mittleren inkrementellen Kosten der Kapselendoskopie bei € 191,61 je zusätzlich diagnostiziertem Fall gegenüber der Dünndarmpassage mit Barium. Für alle anderen analysierten Prävalenzen (10%, 30%, 50% und 70%) ist die Kapselendoskopie das dominante Diagnoseverfahren, d.h. die Kapselendoskopie ist im Vergleich zur Dünndarmpassage mit Barium kostengünstiger und hat eine größere Effektivität. Die mittlere inkrementelle Kosteneffektivität pro richtig diagnostiziertem Patienten liegt durchschnittlich bei € -286,96, d.h. dass bei der Anwendung der Kapselendoskopie, im Vergleich zur Dünndarmpassage mit Barium, zur Diagnose von CED Kosteneinsparungen in Höhe von € 286,96 je zusätzlich diagnostiziertem Patienten zu erwarten sind. Die mittleren inkrementellen Kosten liegen bei € -124,49, d.h. dass bei der Anwendung der Kapselendoskopie; im Vergleich zur Dünndarmpassage; Kosteneinsparungen in Höhe von € 124,49 je untersuchtem Patienten zu erwarten sind. Der mittlere inkrementelle Effekt der Kapselendoskopie liegt bei ca. 0,47, d.h. dass durch den Einsatz der Kapselendoskopie, im Vergleich zur Dünndarmpassage mit Barium, in einer Population von z.B. 100 Patienten mit Verdacht auf CED bis zu 47 zusätzlich richtig diagnostizierte Fälle zu erwarten sind.

Der prävalenzabhängige Verlauf der inkrementellen Kosteneffektivität (ICE) ist in Abbildung 4-9 dargestellt.

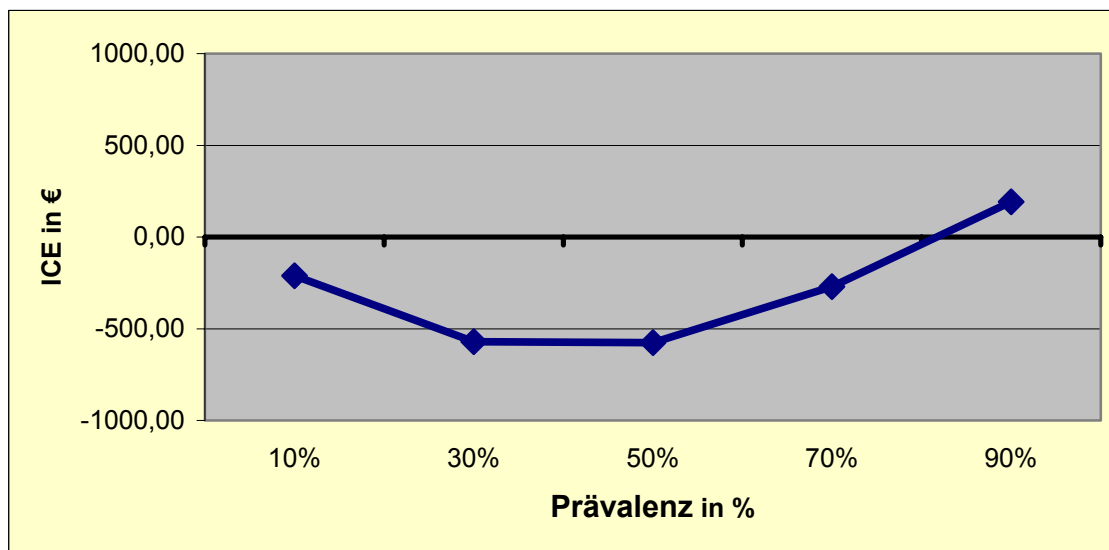


Abbildung 4-9: Inkrementelle Kosteneffektivität (ICE) der Dünndarmpassage mit Barium im Vergleich zur Kapselendoskopie bei der Diagnose von CED (Base-Case)

Abbildung 4-10 und Abbildung 4-11 zeigen eine graphische Darstellung der inkrementellen Kosteneffektivität der Kapselendoskopie im Vergleich zu Dünndarmpassage mit Barium in Form von Scatterplots und Isokonturen.

Die Scatterplots und Isokonturen zeigen, dass die Simulationsergebnisse bei fast allen Prävalenzen (Ausnahme 90%) im unteren rechten Quadranten liegen. Das bedeutet, dass die Kapselendoskopie effektiver und gleichzeitig kostengünstiger ist als das Vergleichsverfahren.

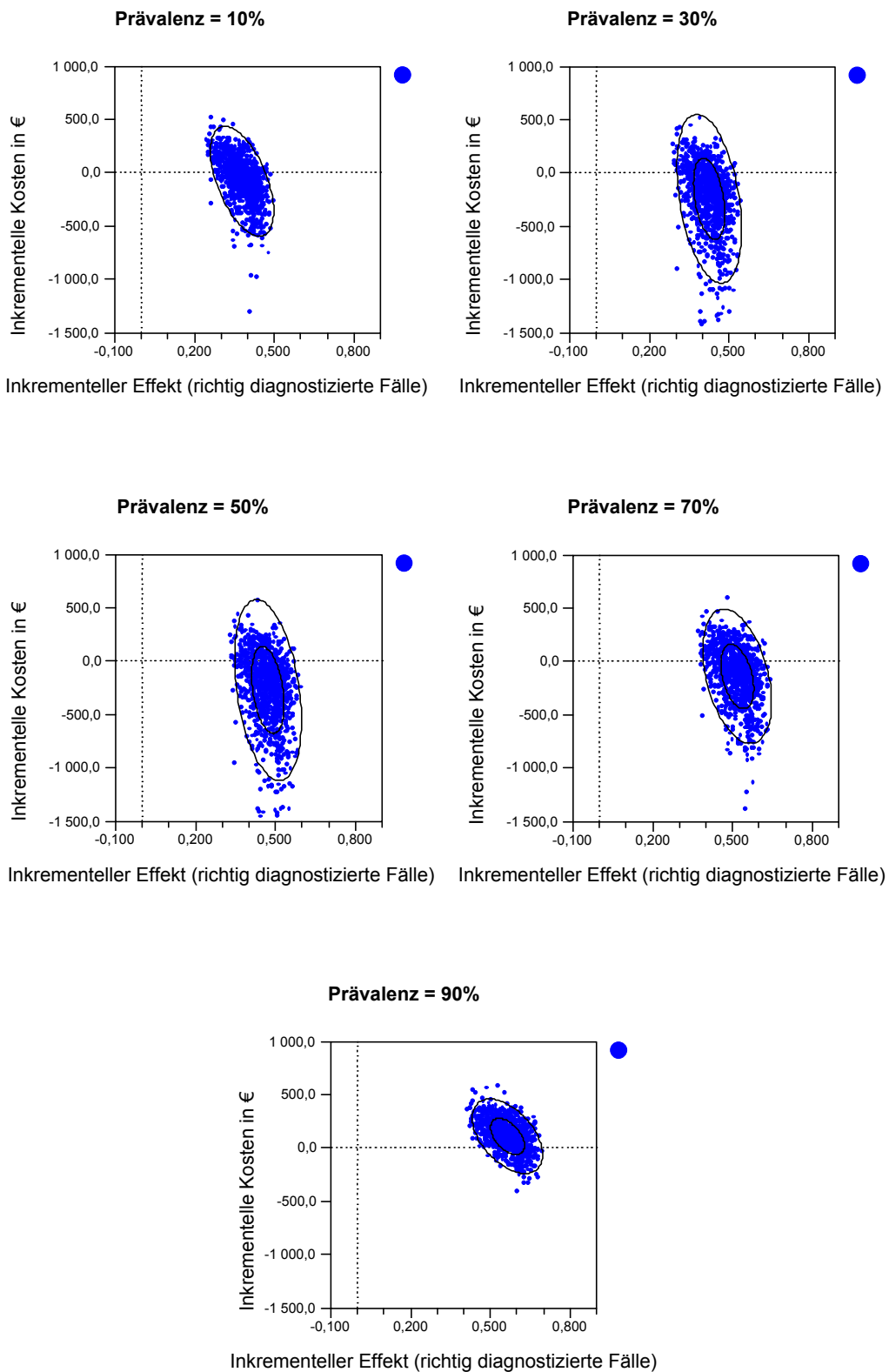


Abbildung 4-10: Inkrementelle Kosteneffektivitäts-Scatterplots: Dünndarmpassage mit Barium im Vergleich zur Kapselendoskopie bei der Diagnose CED

Innerer Kreis = 50% Abdeckung

Äußerer Kreis = 95% Abdeckung

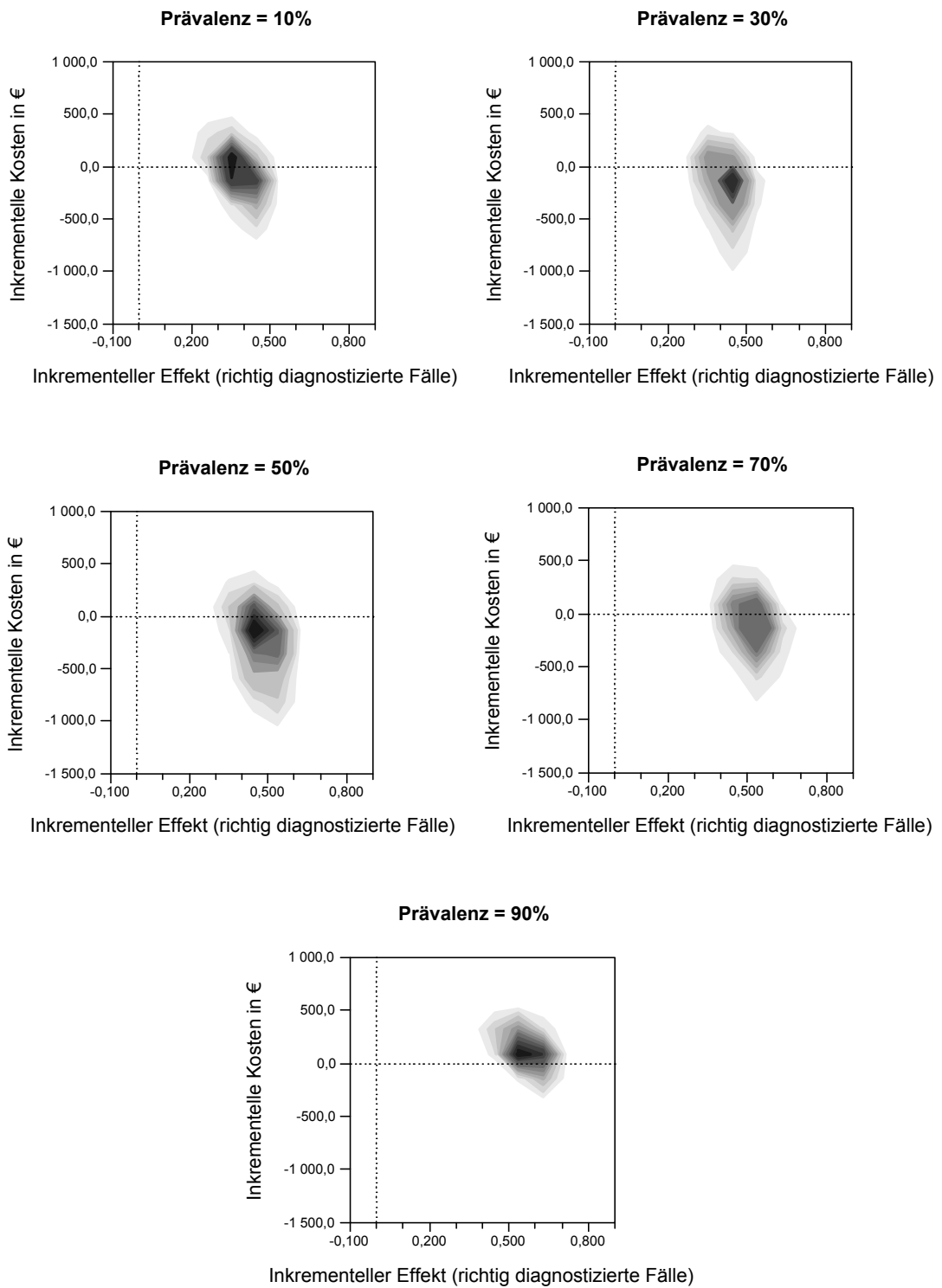


Abbildung 4-11: Inkrementelle Kosteneffektivitäts-Isokonturen: Dünndarmpassage mit Barium im Vergleich zur Kapselendoskopie bei der Diagnose CED

4.2.3.2.2 Worst-Case Ergebnisse: Dünndarmpassage mit Barium versus Kapselendoskopie bei der Diagnose entzündlicher Darmerkrankungen

Tabelle 4-5 gibt einen Überblick über die Worst-Case Analyseergebnisse der Dünndarmpassage mit Barium und der Kapselendoskopie sowie über die inkrementellen Analyseergebnisse in Abhängigkeit der zugrundegelegten Prävalenz von chronisch entzündlichen Erkrankungen des Dünndarms in der Untersuchungspopulation. Die mittleren inkrementellen Kosten pro durch die Kapselendoskopie zusätzlich richtig diagnostiziertem Patienten schwanken zwischen € 618,55 (Prävalenz = 30%) und € 989,64 (Prävalenz = 90%). Die durchschnittlichen inkrementellen Kosten pro zusätzlich richtig diagnostiziertem Patienten belaufen sich auf € 755,20 (Prävalenz 10% - 90%).

In diesem Szenario ist die Kapselendoskopie das effektivere Verfahren, das jedoch im Vergleich zur Dünndarmpassage mit Barium auch zusätzliche Kosten verursacht.

Tabelle 4-3: Worst-Case Ergebnisse der Kosteneffektivitäts-Analyse – Dünndarmpassage mit Barium im Vergleich zur Kapselendoskopie bei der Diagnose von CED

Prävalenz	Dünndarmpassage		Kapselendoskopie		Inkrementelle		
	Kosten	Effekt	Kosten	Effekt	Kosten	Effekte	CE
10%	867,80	0,5540	1.130,27	0,9223	262,47	0,3683	712,65
30%	860,30	0,5063	1.123,00	0,9310	262,70	0,4247	618,55
50%	800,03	0,4586	1.109,25	0,9298	309,22	0,4712	656,24
70%	676,20	0,4110	1.089,63	0,9285	413,43	0,5175	798,90
90%	506,22	0,3633	1.064,28	0,9272	558,06	0,5639	989,64

Kosten: € pro Patient und Verfahren; Effekt: Wahrscheinlichkeit einer richtigen Diagnose (Richtig positiv und richtig negativ); CE: Kosteneffektivität (Cost-effectiveness); Durchschnittliche Inkrementelle Kosteneffektivität = € 755,20 (10-90% Prävalenz); Durchschnittliche Inkrementeller Effekt = 0,4711; Durchschnittliche Inkrementelle Kosten = € 361,18

Der prävalenzabhängige Verlauf der inkrementellen Kosteneffektivität (ICE) ist in Abbildung 4-12 dargestellt.

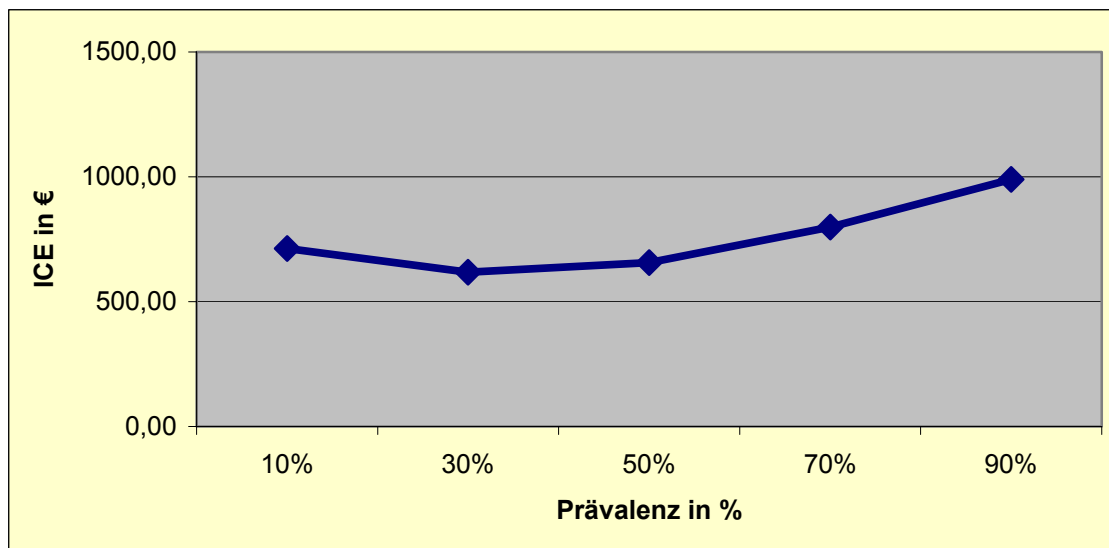


Abbildung 4-12: Inkrementelle Kosteneffektivität (ICE) der Dünndarmpassage mit Barium im Vergleich zur Kapselendoskopie bei der Diagnose von CED (Worst-Case)

4.2.3.2.3 Best-Case Ergebnisse: Dünndarmpassage mit Barium versus Kapselendoskopie bei der Diagnose entzündlicher Darmerkrankungen

Tabelle 4-4 gibt einen Überblick über die Best-Case Analyseergebnisse der Dünndarmpassage mit Barium und der Kapselendoskopie sowie über die inkrementellen Analyseergebnisse in Abhängigkeit von der zugrundegelegten Prävalenz von chronisch entzündlichen Erkrankungen des Dünndarms in der Untersuchungspopulation. Die mittleren inkrementellen Kosten pro durch die Kapselendoskopie zusätzlich richtig diagnostiziertem Patienten schwanken zwischen € –590,07 (Prävalenz = 90%) und € –1.710,53 (Prävalenz = 50%).

Die durchschnittlichen inkrementellen Kosten pro zusätzlich richtig diagnostiziertem Patienten belaufen sich auf € –1.218,15 (Prävalenz 10% - 90%).

Die mittleren inkrementellen Kosten liegen bei € –565,25, d.h. dass bei der Anwendung der Kapselendoskopie im Vergleich zur Dünndarmpassage Kosteneinsparungen in Höhe von € 565,25 je untersuchtem Patienten zu erwarten sind.

In diesem Szenario ist die Kapselendoskopie im Vergleich zur Dünndarmpassage mit Barium das effektivere und das kostengünstigere Verfahren.

Tabelle 4-4: Best-Case Ergebnisse der Kosteneffektivitäts-Analyse – Dünndarmpassage mit Barium im Vergleich zur Kapselendoskopie bei der Diagnose von CED

Prävalenz	Dünndarmpassage		Kapselendoskopie		Inkrementelle		
	Kosten	Effekt	Kosten	Effekt	Kosten	Effekte	CE
10%	1.566,12	0,5540	1.226,88	0,9323	-339,24	0,3783	-896,75
30%	1.940,18	0,5063	1.257,85	0,9310	-682,33	0,4247	-1.606,62
50%	2.067,32	0,4586	1.261,32	0,9298	-806,00	0,4712	-1.710,53
70%	1.897,61	0,4110	1.231,69	0,9285	-665,92	0,5175	-1.286,80
90%	1.510,79	0,3633	1.178,05	0,9272	-332,74	0,5639	-590,07

Kosten: € pro Patient und Verfahren; Effekt: Wahrscheinlichkeit einer richtigen Diagnose (Richtig positiv und richtig negativ); CE: Kosteneffektivität (Cost-effectiveness); Durchschnittliche Inkrementelle Kosteneffektivität = € -1.218,15 (10-90% Prävalenz); Durchschnittliche Inkrementeller Effekt = 0,4711; Durchschnittliche Inkrementelle Kosten = € -565,25

Der prävalenzabhängige Verlauf der inkrementellen Kosteneffektivität (ICE) ist in Abbildung 4-13 dargestellt.

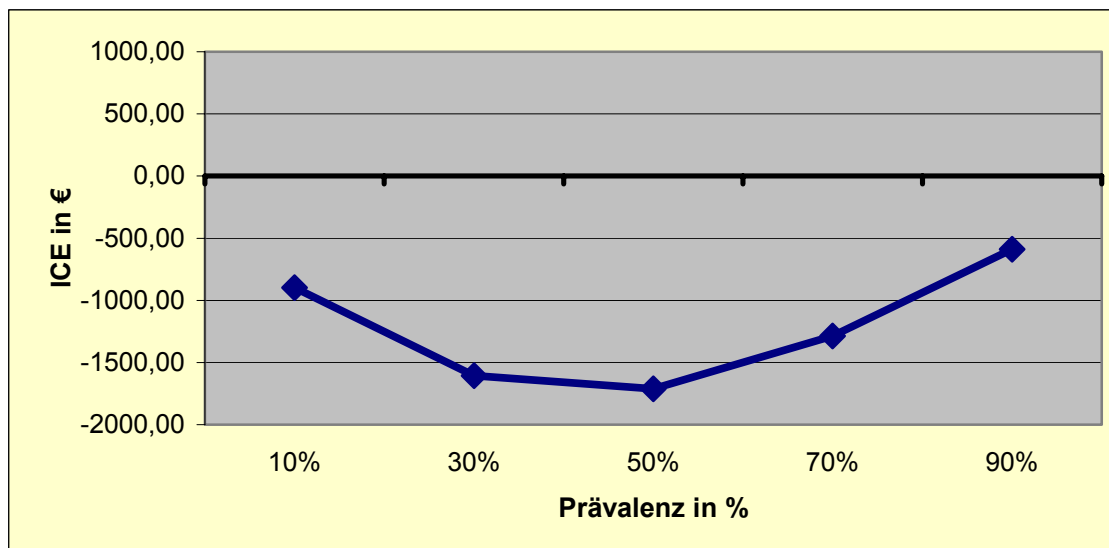


Abbildung 4-13: Inkrementelle Kosteneffektivität (ICE) der Dünndarmpassage mit Barium im Vergleich zur Kapselendoskopie bei der Diagnose von CED (Best-Case)

4.2.4 Hypothetischer Vergleich der Kapselendoskopie mit anderen Diagnoseverfahren (Enteroklysma, CT, MRT) bei der Verdachtsdiagnose chronisch entzündlicher Darmerkrankungen

4.2.4.1 Ermittlung der Effektivitäts- und Kostenwerte der zusätzlichen Vergleichsverfahren

Das in den klinischen Studien betrachtete Vergleichsverfahren, Dünndarmpassage mit Barium, findet laut Aussage Deutscher Ärzte nur wenig Anwendung in der klinischen Praxis. Gebräuchlicher zur Diagnose chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) sind die Doppelkontrastuntersuchung mit Barium (Enteroklysma), die Computertomographie (CT) und die Magnet-Resonanz Tomographie (MRT). Da für den Vergleich der Kapselendoskopie mit diesen Verfahren keine klinischen Studien vorliegen, wurde nach Publikationen gesucht, die die Dünndarmkontrastuntersuchung mit Barium mit einem der fokussierten Verfahren vergleichen. Hierbei wurde darauf geachtet, dass diese Vergleichsstudien Aussagen zur Sensitivität und Spezifität eines Verfahren machen, da diese Werte für den Kosteneffektivitätsvergleich benötigt werden.

In einer Medlinesuche (19.04.2004) wurden verschiedene Studien lokalisiert, die auf der Basis einer Verhältnistransformation des Diagnoseeffektes, eine Berechnung der benötigten Sensitivitäts- und Spezifitätswerte der anderen Vergleichsverfahren zulassen. Eine besondere Rolle spielt dabei die Enteroklysmaintersuchung, da sie das einzigste Verfahren ist, das direkt mit der Dünndarmpassage mit Barium verglichen wurde und somit den Bezug zu den kontrollierten klinischen Studien der Kapselendoskopie herstellen kann. Die Sensitivität und Spezifität der CT und der MRT Untersuchung wurden nicht direkt mit der Dünndarmpassage mit Barium, jedoch mit dem Enteroklysma verglichen, wodurch über diesen Umweg eine Adaption an die Kapselendoskopiestudien möglich wird. Ein ähnliches Adoptionsverfahren wurde in Australien angewandt, um einen Vergleich der Kapselendoskopie mit der Dünndarmpassage mit Barium bei der Diagnose unklarer gastrointestinaler Blutungen zu ermöglichen. Das in klinischen Studien mit der Kapselendoskopie verglichene Diagnoseverfahren Enteroskopie wurde von Australischen Ärzten auf Grund der seltenen Anwendung bemängelt. Daher wurde in Australien eine ähnliche Adaption durchgeführt, die von den dortigen Gesundheitskostenträgern akzeptiert wurde (<http://www.health.gov.au/msac/pdfs/msac1057.pdf>). Die detaillierte Herleitung der Effektivitäts- und Kostenwerte der Vergleichsverfahren, die in Tabelle 4-5 dargestellt sind, ist in Kapitel 6.9.4 des Anhangs beschrieben.

Tabelle 4-5: Effektivitäts- und Kostenwerte von Enteroklysma, CT und MRT

Verfahren	Sensitivität	Spezifität	Kosten in €
Enteroklysma	34% (30 – 53%)	55 - 75%	180 – 240
CT	33% (29,4 – 52%)	53,4 - 73%	331
MRT	37,9% (31,1 – 59%)	66,2 – 90,3%	560 - 770

4.2.4.2 Ergebnisse des hypothetischen Vergleichs der Kapselendoskopie mit anderen Diagnoseverfahren

Für die hypothetischen Vergleich der Kapselendoskopie mit anderen Vergleichsverfahren zur Diagnose chronisch entzündlicher Darmerkrankungen wurden ähnliche Modellanalysen durchgeführt wie für den Vergleich der Kapselendoskopie mit der Dünndarmpassage mit Barium. Bei diesen Analysen wurde auf die Darstellung der inkrementellen Kosteneffektivitäts-Scatterplots und auf die Darstellung der entsprechenden Isokonturen verzichtet.

Für diese Analysen wurden die Base-Case Kosten im Falle einer falsch positiven oder falsch negativen Diagnose angesetzt (siehe Kapitel 6.9.2.2).

Ansonsten wurde der gleiche Analyseansatz verwendet, der in Kapitel 4.2.3 für das Vergleichsverfahren Dünndarmpassage mit Barium beschrieben wurde.

4.2.4.2.1 Enteroklysma versus Kapselendoskopie bei der Diagnose chronisch entzündlicher Darmerkrankungen

Bei den folgenden Analysen, die die Ergebnisse des Kosteneffektivitätsvergleichs des Enteroklysma mit der Kapselendoskopie präsentieren, wurden die Auswirkung von wiederholtem diagnostischem Versagen in Folge von falsch positiven und falsch negativen Fällen, unter Ansetzung einer mittleren Folgekostenhöhe (Base-Case), auf die inkrementelle Kosteneffektivität der Kapselendoskopie berücksichtigt (siehe Kapitel 6.9.2.2 des Anhangs). In Tabelle 4-6 sind die Ergebnisse des Kosteneffektivitätsvergleichs für verschiedene Prävalenzen von CED in der zu diagnostizierenden Population dargestellt.

Tabelle 4-6: Ergebnisse der Kosteneffektivitäts-Analyse – Enteroklysma im Vergleich zur Kapselendoskopie bei der Diagnose von CED

Prävalenz	Enteroklysma		Kapselendoskopie		Inkrementelle		
	Kosten	Effekt	Kosten	Effekt	Kosten	Effekte	CE
10%	1.179,56	0,6040	1.186,40	0,9223	6,84	0,3183	21,49
30%	1.346,97	0,5563	1.196,52	0,9310	-150,45	0,3747	-401,52
50%	1.375,88	0,5086	1.189,94	0,9298	-185,94	0,4212	-441,45
70%	1.237,96	0,4610	1.163,27	0,9285	-74,69	0,4675	-159,76
90%	978,92	0,4133	1.122,03	0,9272	143,11	0,5139	278,48

Kosten: € pro Patient und Verfahren; Effekt: Wahrscheinlichkeit einer richtigen Diagnose (Richtig positiv und richtig negativ); CE: Kosteneffektivität (Cost-effectiveness); Durchschnittliche Inkrementelle Kosteneffektivität = € -140,55 (10-90% Prävalenz); Durchschnittliche Inkrementeller Effekt = 0,4191; Durchschnittliche Inkrementelle Kosten = € -52,53

4.2.4.2.2 Computer Tomographie (CT) versus Kapselendoskopie bei der Diagnose chronisch entzündlicher Darmerkrankungen

Bei den folgenden Analysen, die die Ergebnisse des Kosteneffektivitätsvergleichs der Computer Tomographie mit der Kapselendoskopie präsentieren, wurden die Auswirkung von wiederholtem diagnostischem Versagen in Folge von falsch positiven und falsch negativen Fällen, unter Ansetzung einer mittleren Folgekostenhöhe (Base-Case), auf die inkrementelle Kosteneffektivität der Kapselendoskopie berücksichtigt (siehe Kapitel 6.9.2.2 des Anhangs). In Tabelle 4-7 sind die Ergebnisse des Kosteneffektivitätsvergleichs für verschiedene Prävalenzen von CED in der zu diagnostizierenden Population dargestellt.

Tabelle 4-7: Ergebnisse der Kosteneffektivitäts-Analyse – Computer Tomographie (CT) im Vergleich zur Kapselendoskopie bei der Diagnose von CED

Prävalenz	CT		Kapselendoskopie		Inkrementelle		
	Kosten	Effekt	Kosten	Effekt	Kosten	Effekte	CE
10%	1.342,00	0,5864	1.186,40	0,9223	-155,60	0,3359	-463,23
30%	1.505,87	0,5407	1.196,52	0,9310	-309,35	0,3903	-792,60
50%	1.529,23	0,4951	1.189,94	0,9298	-339,29	0,4347	-780,52
70%	1.383,38	0,4494	1.163,27	0,9285	-220,11	0,4791	-459,42
90%	1.114,70	0,4037	1.122,03	0,9272	7,33	0,5235	14,00

Kosten: € pro Patient und Verfahren; Effekt: Wahrscheinlichkeit einer richtigen Diagnose (Richtig positiv und richtig negativ); CE: Kosteneffektivität (Cost-effectiveness); Durchschnittliche Inkrementelle Kosteneffektivität = € -496,35 (10-90% Prävalenz); Durchschnittliche Inkrementeller Effekt = 0,4327; Durchschnittliche Inkrementelle Kosten = € -203,40

4.2.4.2.3 Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) versus Kapselendoskopie bei der Diagnose chronisch entzündlicher Darmerkrankungen

Bei den folgenden Analysen, die die Ergebnisse des Kosteneffektivitätsvergleichs der Magnet-Resonanz Tomographie mit der Kapselendoskopie präsentieren, wurden die Auswirkung von wiederholtem diagnostischem Versagen in Folge von falsch positiven und falsch negativen Fällen, unter Ansetzung einer mittleren Folgekostenhöhe (Base-Case), auf die inkrementelle Kosteneffektivität der Kapselendoskopie berücksichtigt (siehe Kapitel 6.9.2.2). In Tabelle 4-8 sind die Ergebnisse des Kosteneffektivitätsvergleichs für verschiedene Prävalenzen von CED in der zu diagnostizierenden Population dargestellt.

Tabelle 4-8: Ergebnisse der Kosteneffektivitäts-Analyse – Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) im Vergleich zur Kapselendoskopie bei der Diagnose von CED

Prävalenz	MRT		Kapselendoskopie		Inkrementelle		
	Kosten	Effekt	Kosten	Effekt	Kosten	Effekte	CE
10%	1.350,58	0,7279	1.186,40	0,9223	-164,18	0,1944	-844,55
30%	1.558,09	0,6608	1.196,52	0,9310	-361,57	0,2702	-1.338,16
50%	1.636,42	0,5937	1.189,94	0,9298	-446,48	0,3361	-1.328,41
70%	1.555,94	0,5267	1.163,27	0,9285	-392,67	0,4018	-977,28
90%	1.362,60	0,4596	1.122,03	0,9272	-240,57	0,4676	-514,48

Kosten: € pro Patient und Verfahren; Effekt: Wahrscheinlichkeit einer richtigen Diagnose (Richtig positiv und richtig negativ); CE: Kosteneffektivität (Cost-effectiveness); Durchschnittliche Inkrementelle Kosteneffektivität = € -1.000,57 (10-90% Prävalenz); Durchschnittliche Inkrementeller Effekt = 0,3340; Durchschnittliche Inkrementelle Kosten = € -321,09

In Abbildung 4-14 werden die Ergebnisse der zuvor präsentierten Kosteneffektivitätsvergleiche anderer Vergleichsverfahren mit der Kapselendoskopie bei der Diagnose chronisch entzündlicher Darmerkrankungen graphisch dargestellt. In dieser Darstellung sind auch der Ergebnisse des Ausgangsvergleichs enthalten, wo die Dünndarmpassage mit Barium als Vergleichsverfahren diente.

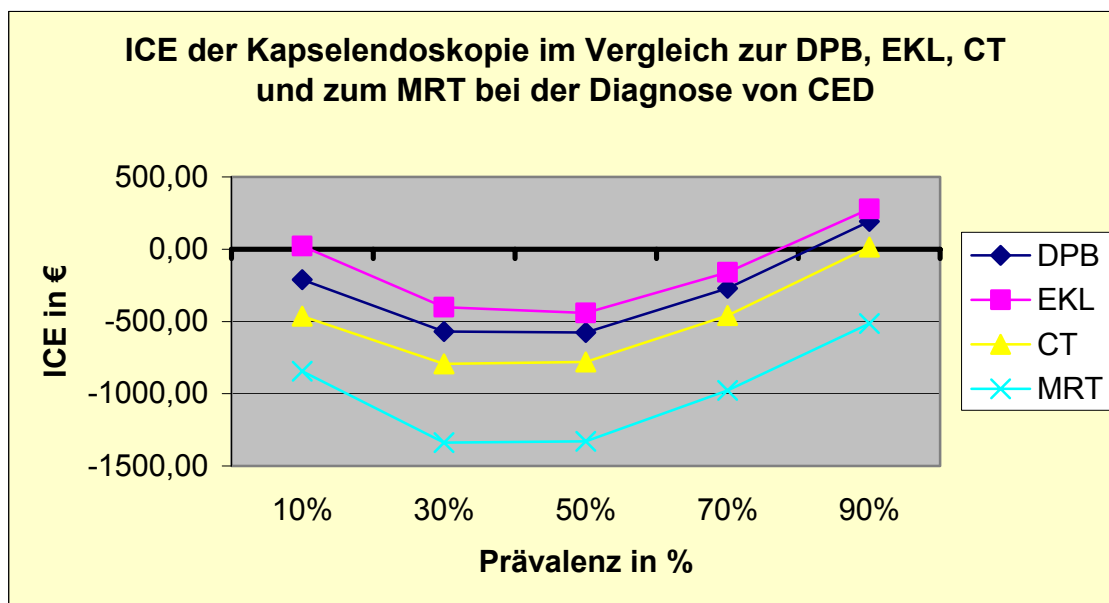


Abbildung 4-14: Inkrementelle Kosteneffektivität (ICE) herkömmlicher Diagnoseverfahren im Vergleich zur Kapselendoskopie bei der Diagnose von CED

DPB = Dünndarmpassage mit Barium; CT = Computer Tomographie; MRT = Magnet-Resonanz-Tomographie; EKL = Enteroklysma

5 Zusammenfassende Beurteilung

Die Ergebnisse des entscheidungsanalytischen Modells zeigen, dass die Kapselendoskopie im Hinblick auf die Effektivität bei beiden betrachteten Indikationen die *überlegene Strategie* darstellt.

D.h. unter Anwendung der Kapselendoskopie können im Vergleich zur Enteroskopie (gastrointestinale Blutungen) und zur Dünndarmpassage mit Barium (entzündliche Darmerkrankungen) mehr Patienten richtig diagnostiziert werden, was zum einen eine frühere Einleitung der korrekten und somit wirksamen Therapie (richtig positiv diagnostizierte Patienten) und zum anderen die Vermeidung zusätzlicher diagnostischer Verfahren (richtig negativ diagnostizierte Patienten) zur Folge hat.

Wie in Kapitel 4.2.3.2.2 zu sehen ist, wurden für die Indikation CED zusätzliche hypothetische Vergleiche der Kapselendoskopie mit anderen Diagnoseverfahren (Enteroklysma, Computer Tomographie und Magnet-Resonanz Tomographie) durchgeführt, um die klinische Praxis in Deutschland zu berücksichtigen, wo die Dünndarmpassage mit Barium nicht häufig angewandt wird. Auch hier zeigte die Kapselendoskopie eine überlegene Effektivität.

Bei der Diagnose unklarer gastrointestinaler Blutungen ist die Kapselendoskopie im Vergleich zur Enteroskopie nicht nur das effektivere Verfahren, sondern unter Berücksichtigung der Folgekosten für falsch negative und falsch positive Diagnosen auch die kostengünstigere Alternative. Dies trifft auf fast alle Prävalenzraten (Wahrscheinlichkeit, dass Blutungsquellen im Dünndarm lokalisiert sind) in der Untersuchungspopulation zu.

Die Effektivität, gemessen durch die Anzahl der richtig diagnostizierten Fälle, liefert hierbei ein wertvolles indikationsabhängiges Ergebnis, das den Vergleich zwischen den zwei betrachteten Verfahren erleichtert. Dadurch, dass die Kapselendoskopie effektiver und kostengünstiger ist, ist sie die klar überlegene und die zu bevorzugende Untersuchungstechnik.

Auch bei der Diagnose entzündlicher Darmerkrankungen ist die Kapselendoskopie die kostengünstigere Alternative. Dies trifft jedoch lediglich auf den Base-Case und den Best-Case zu, wo höhere Kosten als Folge falsch negativer und falsch positiver Diagnosen zugrundegelegt wurden als im Worst-Case, wo die Kapselendoskopie der Dünndarmpassage zwar im Hinblick auf die Effektivität überlegen ist, wo jedoch durch die Anwendung der Kapselendoskopie auch zusätzliche Kosten entstehen.

Selbst in diesem Szenario (Worst-Case) ist die Kapselendoskopie im Vergleich zur Dünndarmpassage mit Barium das kosteneffektivere Verfahren, da eine richtige Diagnose durch die Kapselendoskopie kostengünstiger ist als eine richtige Diagnose mit der Dünndarmpassage mit Barium. Dieser Zusammenhang wird in Abbildung 5-1 veranschaulicht.

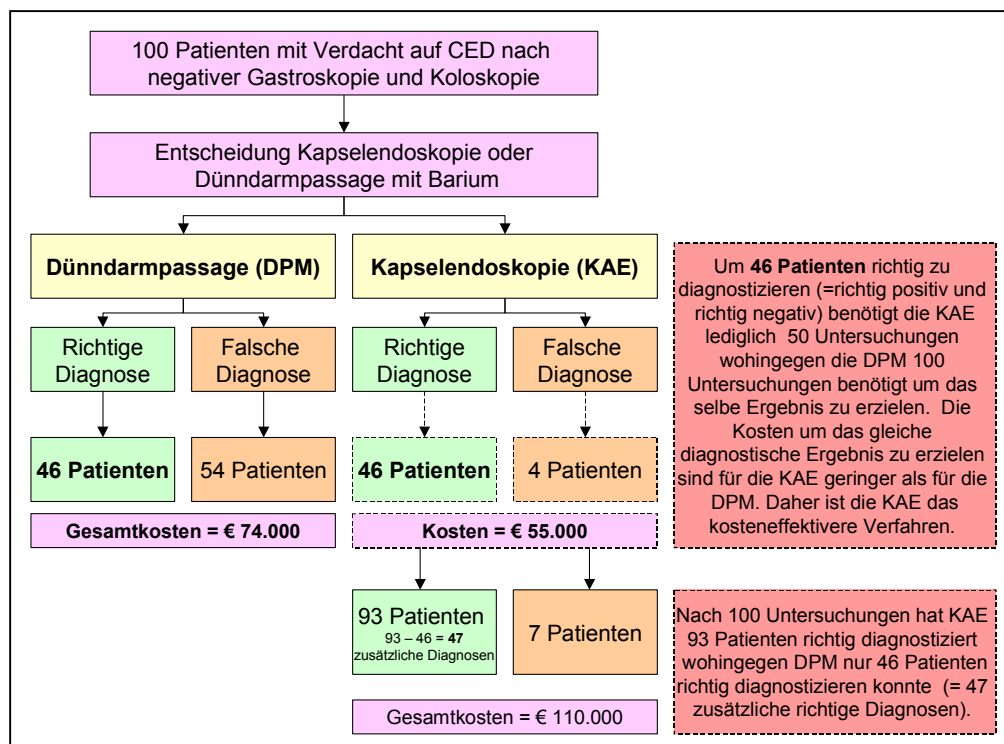


Abbildung 5-1: Darstellung des Unterschieds zwischen Kosteneffektivität und inkrementeller Kosteneffektivität am Beispiel des CED Worst-Case

Abbildung 5-1 zeigt die diagnostischen Ergebnisse und die dadurch entstehenden Kosten (auf volle € 1000 gerundet) der Dünndarmpassage mit Barium und der Kapselendoskopie anhand einer Population von 100 Patienten mit Verdacht auf CED. Die Kosten des Worst-Case Ansatzes wurden in diesem Beispiel für die Kosten durch Fehldiagnosen angesetzt. Hier zeigt sich, dass die Kapselendoskopie in anbetracht der Gesamtkosten das teurere aber auch das effektivere Diagnoseverfahren ist. D.h. es entstehen Mehrkosten von € 36.000 ($€ 110.000 - € 74.000$) um 47 zusätzliche Patienten richtig zu diagnostizieren. Die inkrementelle Kosteneffektivität liegt somit bei ca. € 766 ($€ 36.000 / 47$ zusätzlich richtige Diagnose) und drückt die Mehrkosten der Kapselendoskopie je zusätzlich richtiger Diagnose aus. Die Kosteneffektivität der Kapselendoskopie und der Dünndarmpassage mit Barium hingegen drückt aus, wie viel Kosten durch eine richtige Diagnose entstehen. In diesem Fall kostet eine richtige Diagnose durch die Dünndarmpassage mit Barium € 1.609 ($74.000 / 46$ richtige Diagnosen) und durch die Kapselendoskopie € 1.183 ($110.000 / 93$ richtige Diagnosen). Somit ist die Generierung eines erwünschten Effekts (richtige Diagnose) durch den Einsatz der Kapselendoskopie günstiger als durch die Dünndarmpassage mit Barium; d.h. die Kapselendoskopie ist das kosteneffektivere Verfahren, obwohl im Hinblick auf die Gesamtkosten zusätzliche Mittel (Geld) eingesetzt werden müssen um die zusätzlichen Effekte zu generieren.

Da die Folgekosten durch diagnostisches Versagen im Worst-Case sehr konservativ (sehr niedrig) geschätzt wurden, ist jedoch davon auszugehen, dass durch die Anwendung der Kapselendoskopie

keine zusätzlichen Kosten entstehen, sondern eher Kosten eingespart werden, wie es die Ergebnisse der Base-Case und der Best-Case Analyse zeigen.

Im Base-Case und im Best-Case Szenario ist die Kapselendoskopie im Vergleich zur Dünndarmpassage mit Barium nicht nur kosteneffektiv sondern hat auch die niedrigeren Gesamtkosten aufzuweisen, was auf ein hohes Kosteneinsparungspotential hinweist.

Im Vergleich zu anderen Diagnoseverfahren erweist sich die Kapselendoskopie ebenso als überlegene Strategie, die nicht nur effektiver sondern auch kostengünstiger ist. Auch Untersuchungen, denen bei der Diagnose chronisch entzündlicher Darmerkrankungen ein hoher Stellenwert zugesprochen wird (Enteroklysmas, CT, MRT), ist die Kapselendoskopie auf Kosten- und Effektebene überlegen.

Die Kapselendoskopie erweist sich somit bei der Diagnose unklarer gastrointestinaler Blutungen und bei der Diagnose chronisch entzündlicher Darmerkrankungen als die überlegene Strategie, durch deren Einsatz mehr Patienten richtig diagnostiziert werden könnten und gleichzeitig Kosteneinsparungen für die Gesundheitskostenträger generiert werden könnten. Diese Kosteneinsparungen sind vor allem eine Folge der überlegenen Sensitivität und Spezifität der Kapselendoskopie, was dazu führt, dass durch den Einsatz der Kapselendoskopie im Vergleich zu anderen Diagnostika falsch positive und falsch negative Diagnosen vermieden werden. Als Folge dessen werden weitere Diagnosekosten (falsch negative Diagnose) bzw. Kosten für unzweckmäßige Therapien (falsch positive Diagnose) eingespart.

6 Anhang

6.1 Glossar

Abschreibung Die Erfassung des Aufwands, der durch die Entwertung von Gegenständen, eintritt. *Abschreibungsmethoden:* Die je Zeiteinheit (Jahr) in der Buchhaltung zu verrechnenden Abschreibungsbeträge können entweder nach Maßgabe der Inanspruchnahme der Anlagen (z. B. bei Kraftfahrzeugen nach gefahrenen km) oder nach Maßgabe der Zeit bemessen werden.

Bayes Theorem Die Formel von Bayes besagt:

$$P(A_i|B) = \frac{P(B|A_i)P(A_i)}{\sum_{j=1}^n P(B|A_j)P(A_j)}$$

Cost-Utility-Analysis Kosten-Nutzen-Analyse. Die Kosten einer Maßnahme (z.B. Behandlung) wird in Relation zu dem Nutzen einer Maßnahme gesetzt. Zur besseren Vergleichbarkeit können auch die Nutzenwerte in Geldeinheiten erfasst werden.

Diagnoserate Gibt den Anteil der positiven Diagnosen in einer Patientenkohorte. Die Anzahl der Patienten mit positivem Befund wird dabei in Relation zu allen untersuchten Patienten gestellt.

Effektivität Grad der Zielerreichung: In Managementzusammenhängen wird zwischen Effizienz und Effektivität dahingehend unterschieden, dass Effektivität bedeutet, "die richtigen Dinge zu tun", während Effizienz heißt, "die Dinge richtig" zu tun.

Effizienz Verhältnis von Output zu Input, wobei bei gegebenem Input der größtmögliche Output (Maximalprinzip) oder bei gegebenem Output der geringst mögliche Input (Minimalprinzip) anzustreben ist.

Entscheidungsanalytisches Modell Beschreibungsversuch (Modellierung) von Entscheidungsprozessen mit Hilfe der Wahrscheinlichkeitsrechnung. Die Wahl zwischen Nutzen und Risiken soll dabei auf der Basis einerseits objektiv kalkulierbarer und andererseits persönlichkeitsbedingter subjektiver

Abschätzungen berechenbar werden.

Hematemesis	Erbrechen von rotem oder kaffeesatzartigem Blut (Hämatin). Blutungsquellen können im Nasen-Rachen-Raum, Ösophagus (z.B. Ösophagusvarizen), Magen (z.B. Ulzera, Erosionen, Karzinom) oder Duodenum (z.B. Ulzera, Erosionen) lokalisiert sein. Auch als Spätsymptom bei Mesenterialvenenverschluss; seltene Ursache: Hämobilie.
Hämatochezie	Stuhl mit sichtbaren oder nur mikroskopisch oder chemisch nachweisbaren (»okkultes« Blut) Blutbeimengungen; z.B. bei blutenden Geschwüren oder Krebs des Darmtraktes, Hämorrhoiden. Die Beimengung ist schwärzlich (Melaena) bei Blutung aus den oberen Darmabschnitten, rötlich (evtl. Nur als Auflagerung) bei Blutung aus unteren bis untersten Darmabschnitten
Inkrementelle Kosteneffektivität	<p>Zeigt um wie viel die Kosten oder die Effektivität steigt, wenn die marginal bessere Behandlungsoption für einen Patienten gewählt wird.</p> $ICE = \frac{(Kosten_i - Kosten_k)}{(Effekt_i - Effekt_k)}$ <p>Die inkrementelle Kosteneffektivität kann interpretiert werden als die Kosten die zur Produktion eines zusätzlichen Effektes (richtige Diagnose) durch eine neue Technik (z.B. Kapselendoskopie) verglichen mit der herkömmlichen Techniken (z.B. Dünndarmpassage mit Barium/ Enteroskopie) benötigt werden</p>
Intraluminal	Innerhalb des Lumens eines Organs
Melaena	Teerstuhl; rötlich-schwarz verfärbter und glänzender Stuhl, der durch Blutbeimengungen , z.B. aus einer Ulkusblutung, oder aus anderen, tieferen Teilen des Verdauungstrakts zustande kommt. Bevor eine M. Augenfällig wird, kann man sie meist schon vorher mit dem Haemocult-Test nachweisen. Urs.: Ulcus duodeni et ventriculi, Polypen, Tumore, Blutgerinnungsstörungen
Monte-Carlo-Simulation	schließt die Zufallsstichprobe jeder Wahrscheinlichkeitsverteilung im Modell ein und produziert hunderte oder tausende Szenarien. Die Verteilung der kalkulierten Werte für den Outcome des Modell reflektiert die Wahrscheinlichkeit der Werte, die auftreten können.

Die Monte-Carlo Simulation basiert auf dem starken Gesetz der großen Zahlen. Dies besagt, je größer die Stichprobe (das bedeutet je größer die Iteration), desto dichter ist die Verteilung (d.h. der Output) zur theoretischen Verteilung (d.h. die wahre Verteilung).

Nettonutzenansatz Projekte werden auf der Basis eines Überhanges von Effekten über die Kosten verglichen. Hierbei werden die Gesamtkosten von den Gesamteffekten abgezogen um die größte Differenz zu ermitteln.

Obskure gastrointestinale Blutung Wiederkehrende oder anhaltende Eisenmangelanämie, positiver Test auf okkultes Blut im Fäzes, oder sichtbare Blutung ohne Lokalisierung der Blutungsursache nach initialer endoskopischer Untersuchung

Okkulte gastrointestinale Blutung Anfängliches Zeichen von Eisenmangelanämie und/oder positiver Test auf okkultes Blut im Fäzes; kein sichtbares Blut im Fäzes

Sensitivität (oder Wahr-Positiv-Rate) ist der Anteil der erkrankten Patienten mit einem positiven Testergebnis

Sensitivitätsanalyse Hierbei werden verschiedene geschätzte Variablen auf ihre Robustheit untersucht. Dabei wird eine infinitesimal kleine Veränderung der Variable vorgenommen und der dann auftretende Outcome mit dem vorherigen Outcome verglichen.

Spezifität (oder Wahr-Negativ-Rate) ist der Anteil der nicht-erkrankten Patienten mit einem negativen Testergebnis

Remission Das vorübergehende Nachlassen chronischer Krankheitszeichen, jedoch ohne Erreichen der Genesung

6.2 Liste der Abkürzungen

AGA Amerikanische Gesellschaft für Gastroenterologie (American Gastroenterological Association)

ASGE Amerikanische Gesellschaft für gastrointestinale Endoskopie

	(American society for gastrointestinal endoscopy)
ASIC	Anwendungsspezifischer integrierter Schaltkreis
CE	Kosteneffektivität (cost-effectiveness)
CED	Chronisch-Entzündliche Darmerkrankung
CMOS	Komplementäre Metalloxid Silizium Halbleiter Technologie (komplementäre Metalloxid-Halbleiter (complementary metal oxide semiconductor))
CT	Computertomographie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- u. Stoffwechselerkrankungen
ES	Enteroskopie
FDA	Arzneimittelzulassungsbehörde der USA (Food and Drug Administration)
GI	gastrointestinal e)
ICE	Inkrementelle Kosteneffektivität (Incremental Cost Effectiveness)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IOE	Intraoperative Endoskopie
KAE	Kapselendoskopie
LED	Lichtemittierende Diode
MRT	Magnet-Resonanz Tomographie
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika

6.3 Literaturverzeichnis

- (1) Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature* 2000; 405(6785):417.
- (2) Meron GD. The development of the swallowable video capsule (M2A). *Gastrointest Endosc* 2000; 52(6):817-819.
- (3) Halpern M et al. Atlas of Capsule Endoscopy. 2002. Ref Type: Serial (Book, Monograph)
- (4) Yu M. M2A capsule endoscopy. A breakthrough diagnostic tool for small intestine imaging. *Gastroenterol Nurs* 2002; 25(1):24-27.
- (5) Cheifetz A. Small bowel obstruction - indication or contraindication for Capsule Endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 59[5], AB 102. 1-4-2004. Ref Type: Abstract
- (6) Perez Piqueras J. Protocol for pacemaker patient study. ICCE 2004 Abstracts-Catalogue , 169. 2004. Ref Type: Abstract
- (7) Leighton JA. safety of wireless capsule endoscopy (CE) in patients with pacemakers. ICCE 2004 Abstracts-Catalogue , 199. 2004. Ref Type: Abstract
- (8) Ginsberg GG, Barkun AN, Bosco JJ, Isenberg GA, Nguyen CC, Petersen BT et al. Wireless capsule endoscopy: August 2002. *Gastrointest Endosc* 2002; 56(5):621-624.
- (9) Cave DR. Wireless video capsule endoscopy 4296. *Clinical Perspectives in Gastroenterology* 2002; 5(4):203-207.
- (10) M2A Capsule Endoscopy Common Diseases and Current Data. *Endoscopy* 2002; Supplement, July 2002.
- (11) Oxford-Centre for Evidence Based Medicine. Levels of Evidence and Grades of Recommendation. 2003. Ref Type: Internet Communication
- (12) Lewis BS. Small intestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;67-95, vi.
- (13) Berner JS, Mauer K, Lewis BS. Push and sonde enteroscopy for the diagnosis of obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1994; 89(12):2139-2142.

- (14) Zuckerman GR, Prakash C, Askin MP, Lewis BS. AGA technical review on the evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2000; 118(1):201-221.
- (15) Lahoti S, Fukami N. The small bowel as a source of gastrointestinal blood loss. *Curr Gastroenterol Rep* 1999; 1(5):424-430.
- (16) Ress AM, Benacci JC, Sarr MG. Efficacy of intraoperative enteroscopy in diagnosis and prevention of recurrent, occult gastrointestinal bleeding. *Am J Surg* 1992; 163(1):94-98.
- (17) Goldfarb NI, Phillips A, Conn M, Lewis BS, Nash DB. Economic and Health Outcomes of Capsule Endoscopy: Opportunities for improved Management of the Diagnostic Process for Obscure Gastrointestinal Bleeding. *Disease Management* 2002; 5(3):123-135.
- (18) Schwesinger WH, Sirinek KR, Gaskill HV, III, Velez JP, Corea JJ, Strodel WE. Jejunoileal causes of overt gastrointestinal bleeding: diagnosis, management, and outcome. *Am Surg* 2001; 67(4):383-387.
- (19) Meyer CT, Troncale FJ, Galloway S, Sheahan DG. Arteriovenous malformations of the bowel: an analysis of 22 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60(1):36-48.
- (20) Wilcox RD, Shatney CH. Surgical implications of jejunal diverticula. *South Med J* 1988; 81(11):1386-1391.
- (21) Loftus EV, Jr., Schoenfeld P, Sandborn WJ. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(1):51-60.
- (22) Loffler A, Glados M. [Data on the epidemiology of Crohn disease in the city of Cologne]. *Med Klin* 1993; 88(9):516-519.
- (23) Boydstun JS, Jr., Gaffey TA, Bartholomew LG. Clinicopathologic study of nonspecific ulcers of the small intestine. *Dig Dis Sci* 1981; 26(10):911-916.
- (24) Lein BC, McCombs PR. Bleeding varices of the small bowel as a complication of pancreatitis: case report and review of the literature. *World J Surg* 1992; 16(6):1147-1149.
- (25) Cappell MS, Price JB. Characterization of the syndrome of small and large intestinal variceal bleeding. *Dig Dis Sci* 1987; 32(4):422-427.
- (26) Lehmann FS. [Pathophysiology of inflammatory bowel disease]4345. *Ther Umsch* 2003; 60(3):127-132.

- (27) Straumann A. [Inflammatory bowel disease: 3 mainly by histology detectable variant forms]. *Ther Umsch* 2003; 60(3):151-157.
- (28) Ochsenkuhn T, Sackmann M, Goke B. [Inflammatory bowel diseases (IBD) -- critical discussion of etiology, pathogenesis, diagnostics, and therapy]. *Radiologe* 2003; 43(1):1-8.
- (29) Ehlin AG, Montgomery SM, Ekblom A, Pounder RE, Wakefield AJ. Prevalence of gastrointestinal diseases in two British national birth cohorts. *Gut* 2003; 52(8):1117-1121.
- (30) Hildebrand H, Finkel Y, Grahnquist L, Lindholm J, Ekblom A, Askling J. Changing pattern of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm 1990-2001. *Gut* 2003; 52(10):1432-1434.
- (31) Timmer A, Breuer-Katschinski B, Goebell H. Time trends in the incidence and disease location of Crohn's disease 1980-1995: a prospective analysis in an urban population in Germany
4418. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5(2):79-84.
- (32) Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996; 39(5):690-697.
- (33) Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology* 1991; 100(1):143-149.
- (34) Mayberry JF, Rhodes J. Epidemiological aspects of Crohn's disease: a review of the literature. *Gut* 1984; 25(8):886-899.
- (35) Gollop JH, Phillips SF, Melton LJ, III, Zinsmeister AR. Epidemiologic aspects of Crohn's disease: a population based study in Olmsted County, Minnesota, 1943-1982. *Gut* 1988; 29(1):49-56.
- (36) Maglante DD, Chernish SM, Kelvin FM, O'Connor KW, Hage JP. Crohn disease of the small intestine: accuracy and relevance of enteroclysis. *Radiology* 1992; 184(2):541-545.
- (37) Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347(6):417-429.
- (38) Podolsky DK. Inflammatory bowel disease (1). *N Engl J Med* 1991; 325(13):928-937.
- (39) Antes G. [Barium examinations of the small intestine and the colon in inflammatory bowel disease]. *Radiologe* 2003; 43(1):9-16.
- (40) Metcalf C. Crohn's disease: an overview. *Nurs Stand* 2002; 16(31):45-52.

- (41) Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. Inflammatory Bowel Disease. In: Braunwald E et al, editor. Harrison's Principles of Internal Medicine. 2001: 1679-1692.
- (42) Perez-Cuadrado E, Macenlle R, Iglesias J, Fabra R, Lamas D. Usefulness of oral video push enteroscopy in Crohn's disease. *Endoscopy* 1997; 29(8):745-747.
- (43) Barkin JS, Chong J, Reiner DK. First-generation video enteroscope: fourth-generation push-type small bowel enteroscopy utilizing an overtube. *Gastrointest Endosc* 1994; 40(6):743-747.
- (44) Eisen GM, Dominitz JA, Faigel DO, Goldstein JL, Kalloo AN, Petersen BT et al. An annotated algorithmic approach to upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc* 2001; 53(7):853-858.
- (45) Lin S, Branch MS, Shetzline M. The importance of indication in the diagnostic value of push enteroscopy. *Endoscopy* 2003; 35(4):315-321.
- (46) Lewis BS, Swain P. Capsule endoscopy in the evaluation of patients with suspected small intestinal bleeding: Results of a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2002; 56(3):349-353.
- (47) Ell C, Remke S, May A, Helou L, Henrich R, Mayer G. The first prospective controlled trial comparing wireless capsule endoscopy with push enteroscopy in chronic gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2002; 34(9):685-689.
- (48) Lewis BS, Kornbluth A, Wayne JD. Small bowel tumours: yield of enteroscopy. *Gut* 1991; 32(7):763-765.
- (49) Zaman A, Sheppard B, Katon RM. Total peroral intraoperative enteroscopy for obscure GI bleeding using a dedicated push enteroscope: diagnostic yield and patient outcome. *Gastrointest Endosc* 1999; 50(4):506-510.
- (50) Hoffman JS, Cave DR, Birkett D. Intra-operative enteroscopy with a sonde intestinal fiberoscope. *Gastrointest Endosc* 1994; 40(2 Pt 1):229-230.
- (51) Moch A, Herlinger H, Kochman ML, Levine MS, Rubesin SE, Laufer I. Enteroclysis in the evaluation of obscure gastrointestinal bleeding. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163(6):1381-1384.
- (52) Costamagna G, Shah SK, Riccioni ME, Foschia F, Mutignani M, Perri V et al. A prospective trial comparing small bowel radiographs and video capsule endoscopy for suspected small bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 123(4):999-1005.
- (53) Van Gossum A. Obscure digestive bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15(1):155-174.

- (54) Leitman IM, Paull DE, Shires GT, III. Evaluation and management of massive lower gastrointestinal hemorrhage. *Ann Surg* 1989; 209(2):175-180.
- (55) Whitaker SC, Gregson RH. The role of angiography in the investigation of acute or chronic gastrointestinal haemorrhage. *Clin Radiol* 1993; 47(6):382-388.
- (56) Pimentel M, Chang M, Chow EJ, Tabibzadeh S, Kirit-Kiriak V, Targan SR et al. Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(12):3458-3462.
- (57) Rieber A, Wruk D, Potthast S, Nussle K, Reinshagen M, Adler G et al. Diagnostic imaging in Crohn's disease: comparison of magnetic resonance imaging and conventional imaging methods. *Int J Colorectal Dis* 2000; 15(3):176-181.
- (58) Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1990; 98(4):811-818.
- (59) Eliakim R, Fischer D, Suissa A, Yassin K, Katz D, Guttman N et al. Wireless capsule video endoscopy is a superior diagnostic tool in comparison to barium follow-through and computerized tomography in patients with suspected Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15(4):363-367.
- (60) Wiesner W, Steinbrich W. [Imaging diagnosis of inflammatory bowel disease]. *Ther Umsch* 2003; 60(3):137-144.
- (61) Woodard PK, Feldman JM, Paine SS, Baker ME. Midgut carcinoid tumors: CT findings and biochemical profiles. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19(3):400-405.
- (62) Laurent F, Raynaud M, Biset JM, Boisserie-Lacroix M, Grelet P, Drouillard J. Diagnosis and categorization of small bowel neoplasms: role of computed tomography. *Gastrointest Radiol* 1991; 16(2):115-119.
- (63) Shoenut JP, Semelka RC, Silverman R, Yaffe CS, Micflikier AB. Magnetic resonance imaging in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1993; 17(1):73-78.
- (64) Umschaden HW, Szolar D, Gasser J, Umschaden M, Haselbach H. Small-bowel disease: comparison of MR enteroclysis images with conventional enteroclysis and surgical findings. *Radiology* 2000; 215(3):717-725.
- (65) Madsen SM, Thomsen HS, Munkholm P, Davidsen B, Dorph S, Nielsen SL et al. Inflammatory bowel disease evaluated by low-field magnetic resonance imaging.

- Comparison with endoscopy, 99mTc-HMPAO leucocyte scintigraphy, conventional radiography and surgery. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37(3):307-316.
- (66) Lo SK. Capsule endoscopy in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endoscopy Clinics of North America* 2004; 14:179-193.
- (67) Amaro R, Barkin JS, Benz C, Riemann JF. Diagnostic and therapeutic options in obscure gastrointestinal blood loss [Diagnostic and therapeutic enteroscopy. Its current status]. *Curr Gastroenterol Rep* 2000; 2(5):395-398.
- (68) Landi B, Cellier C, Gaudric M, Demont H, Guimbaud R, Cuillerier E et al. Long-term outcome of patients with gastrointestinal bleeding of obscure origin explored by push enteroscopy. *Endoscopy* 2002; 34(5):355-359.
- (69) Tsiotos GG, Farnell MB, Ilstrup DM. Nonmeckelian jejunal or ileal diverticulosis: an analysis of 112 cases. *Surgery* 1994; 116(4):726-731.
- (70) Maglinte DD, Kelvin FM, O'Connor K, Lappas JC, Chernish SM. Current status of small bowel radiography. *Abdom Imaging* 1996; 21(3):247-257.
- (71) Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2003; 88(11):995-1000.
- (72) Stiefelhagen P. [Video images from the small intestine. A capsule delivers better results than current endoscopy]. *MMW Fortschr Med* 2001; 143(20):20.
- (73) Lewis BS. Enteroscopy: endangered by the capsule? *Endoscopy* 2002; 34(5):416-417.
- (74) Rossini FP, Pennazio M. Small-bowel endoscopy. *Endoscopy* 2002; 34(1):13-20.
- (75) Kovacs TO, Jensen DM. Recent advances in the endoscopic diagnosis and therapy of upper gastrointestinal, small intestinal, and colonic bleeding. *Med Clin North Am* 2002; 86(6):1319-1356.
- (76) Messmann H. Lower gastrointestinal bleeding--the role of endoscopy. *Dig Dis* 2003; 21(1):19-24.
- (77) Lee SD, Cohen RD. Endoscopy of the small bowel in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002; 12(3):485-493.
- (78) Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Gut* 2003; 52 Suppl 4:iv48-iv50.
- (79) Van Gossum A, Hittlet A, Schmit A, Francois E, Deviere J. A prospective comparative study of push and wireless-capsule enteroscopy in patients with obscure digestive bleeding. *Acta Gastroenterol Belg* 2003; 66(3):199-205.

- (80) Adamek HE, Hartmann D, Hahne M, Schilling D, Riemann JF. [Endoscopy of the small intestine without tube or enema? A video capsule makes it possible]. *MMW Fortschr Med* 2002; 144(51-52):34-35.
- (81) Liangpunsakul S, Chadalawada V, Rex DK, Maglinte D, Lappas J. Wireless capsule endoscopy detects small bowel ulcers in patients with state of the art normal enteroclysis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(6):1295-1298.
- (82) Mylonaki M, Fritscher-Ravens A, Swain P. Wireless capsule endoscopy: a comparison with push enteroscopy in patients with gastroscopy and colonoscopy negative gastrointestinal bleeding. *Gut* 2003; 52(8):1122-1126.
- (83) Keuchel M, Hagenmüller F. Endoscopie des Dünndarms mit der drathlosen Videokapsel. *Deutsche Ärzteblatt* 2002; 41:A2702–A2710.
- (84) Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, Abbiati C, Beccari G, Rossini FP et al. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: Report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology* 2004; 126(3):643-653.
- (85) Mow WS., Lo SK, Targan S, Dubinsky MC, Treyzon L, Abreu-Martin MT et al. Initial experience with wireless capsule enteroscopy in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2004; 2(1).
- (86) Ge ZZ, Hu YB, Xiao SD. Capsule endoscopy in diagnosis of small bowel Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2004; 10(9):1349-1352.
- (87) Ang TL, Fock KM, Ng TM, Teo EK, Tan YL. Clinical utility, safety and tolerability of capsule endoscopy in urban Southeast Asian population. *World J Gastroenterol* 2003; 9(10):2313-2316.
- (88) Voderholzer W, Ortner M, Beinhoelzl J, Murrer S, Schachschal G, Lochs H. Capsule Endoscopy in Clinical Practice - Experiences with 100 Examinations. *Endo heute* 2002; 15 :157-160.
- (89) Farnbacher MJ, Reisch A, Lederer R, Schneider T. [Cooperative use of video capsule endoscopy: effective and economic]. *Z Gastroenterol* 2004; 42(6):505-508.
- (90) Barkin JS. Wireless Capsule Endoscopy requiring Surgical Intervention: The World's Experience. *ACG 2002 Scientific Abstracts relating to capsule endoscopy* . 2002. Ref Type: Abstract

- (91) Adler DG, Knipschild M, Gostout C. A prospective comparison of capsule endoscopy and push enteroscopy in patients with GI bleeding of obscure origin. *Gastrointest Endosc* 2004; 59(4):492-498.
- (92) Hartmann D, Schilling D, Bolz G, Hahne M, Jakobs R, Siegel E et al. Capsule Endoscopy versus Push Enteroscopy in Patients with Occult Gastrointestinal Bleeding. *Z Gastroenterol* 2003; 41(5):377-382.
- (93) Hara AK, Leighton JA, Sharma VK, Fleischer DE. Small Bowel: Preliminary Comparison of Capsule Endoscopy with Barium Study and CT. *Radiology* 2003.
- (94) Voderholzer WA, Ortner M, Rogalla P, Beinholz J, Lochs H. Diagnostic yield of wireless capsule enteroscopy in comparison with computed tomography enteroclysis. *Endoscopy* 2003; 35(12):1009-1014.
- (95) Buchman AL, Wallin A. Videocapsule endoscopy renders obscure gastrointestinal bleeding no longer obscure. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37(4):303-306.
- (96) Appleyard M, Glukhovskiy A, Swain P. Wireless-capsule diagnostic endoscopy for recurrent small-bowel bleeding. *N Engl J Med* 2001; 344(3):232-233.
- (97) Scapa E, Jacob H, Lewkowicz S, Migdal M, Gat D, Gluckhovski A et al. Initial experience of wireless-capsule endoscopy for evaluating occult gastrointestinal bleeding and suspected small bowel pathology. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(11):2776-2779.
- (98) Fireman Z, Mahajna E, Broide E, Shapiro M, Fich L, Sternberg A et al. Diagnosing small bowel Crohn's disease with wireless capsule endoscopy. *Gut* 2003; 52(3):390-392.
- (99) Seidman EG. Wireless capsule video-endoscopy: an odyssey beyond the end of the scope. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34(4):333-334.
- (100) Hartmann D, Schilling D, Rebel M, Zender F, Hahne M, Adamek HE et al. [Diagnosis of a high-grade B-cell lymphoma of the small bowel by means of wireless capsule endoscopy]. *Z Gastroenterol* 2003; 41(2):171-174.
- (101) Keuchel M, Thaler C, Csomos G, Klick M, Hagenmüller F. Video Capsule Endoscopy for the Diagnosis of Small Bowel Disease. *Endo heute* 2002; 15:153-156.
- (102) Bardan E, Nadler M, Chowers Y, Fidler H, Bar-Meir S. Capsule endoscopy for the evaluation of patients with chronic abdominal pain. *Endoscopy* 2003; 35(8):688-689.
- (103) Voderholzer W, Ortner M, Beinholz J, Murrer S, Schachschal G, Lochs H. Capsule Endoscopy in Clinical Practice - Experiences with 100 Examinations. *Endo heute* 2002; 15:157-160.

- (104) Kraus K, Hollerbach S, Pox C, Willert J, Schulmann K, Schmiegel W. [Diagnostic utility of capsule endoscopy in occult gastrointestinal bleeding]. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129(24):1369-1374.
- (105) Magnano A, Privitera A, Calogero G, Nanfito L, Sanfilippo G, Biondi A et al. The role of capsule endoscopy in the work-up of obscure gastrointestinal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16(4):403-406.
- (106) Saurin JC, Delvaux M, Gaudin JL, Fassler I, Villarejo J, Vahedi K et al. Diagnostic value of endoscopic capsule in patients with obscure digestive bleeding: blinded comparison with video push-enteroscopy. *Endoscopy* 2003; 35(7):576-584.
- (107) Chong AK, Taylor AC, Miller AM, Desmond PV. Initial experience with capsule endoscopy at a major referral hospital. *Med J Aust* 2003; 178(11):537-540.
- (108) Herrerias JM, Caunedo A, Rodriguez-Tellez M, Pellissier JM, Herrerias Jr JM. Capsule endoscopy in patients with suspected Crohn's disease in negative endoscopy. *Endoscopy* 2003; 35(7):1-5.
- (109) Mascarenhas-Saraiva MN, Da Silva Araujo Lopes LM. Small-bowel tumors diagnosed by wireless capsule endoscopy: report of five cases. *Endoscopy* 2003; 35(10):865-868.
- (110) Hahne M, Riemann JF. [Inflammatory bowel diseases: diagnosis (including new procedures for small intestine examination)]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2002; 91(47):2023-2028.
- (111) Mascarenhas-Saraiva M, Lopes L, Mascarenhas-Saraiva A. Watermelon stomach seen by wireless-capsule endoscopy. *Endoscopy* 2003; 35(1):100.
- (112) Martinez-Ares D, Gonzalez-Conde B, Yanez J, Estevez E, Arnal F, Lorenzo MJ et al. Jejunal leiomyosarcoma, a rare cause of obscure gastrointestinal bleeding diagnosed by wireless capsule endoscopy. *Surg Endosc* 2004.
- (113) Knop FK, Hansen MB, Meisner S. Small-bowel hemangiosarcoma and capsule endoscopy. *Endoscopy* 2003; 35(7):637.
- (114) Mylonaki M, MacLean D, Fritscher-Ravens A, Swain P. Wireless capsule endoscopic detection of Meckel's diverticulum after nondiagnostic surgery. *Endoscopy* 2002; 34(12):1018-1020.
- (115) Nageshwar RD, Sriram PV, Rao GV, Bhaskar RD. Capsule endoscopy appearances of small-bowel tuberculosis. *Endoscopy* 2003; 35(1):99.
- (116) Soares J, Lopes L, Villas-Boas G, Pinho C. Ascariasis observed by wireless-capsule endoscopy. *Endoscopy* 2003; 35(2):194.

- (117) Gonzalez-Suarez B, Guarner C, Escudero JR, Viver E, Palmer J, Balanzo J. Wireless capsule video endoscopy: a new diagnostic method for aortoduodenal fissure. *Endoscopy* 2002; 34(11):938.
- (118) Scapa E, Herbert M, Fireman Z. First histologic confirmation of the diagnosis made by the new wireless-capsule endoscopy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2002; 12(5):364-366.
- (119) Beckurts KT, Stippel D, Schleimer K, Schafer H, Benz C, Dienes HP et al. First case of isolated small bowel transplantation at the university of cologne: rejection-free course under quadruple immunosuppression and endoluminal monitoring with video-capsule. *Transplant Proc* 2004; 36(2):340-342.
- (120) Hollerbach S, Kraus K, Willert J, Schulmann K, Schmiegel W. Endoscopically assisted video capsule endoscopy of the small bowel in patients with functional gastric outlet obstruction. *Endoscopy* 2003; 35(3):226-229.
- (121) Fleischer DE, Heigh RI, Nguyen CC, Leighton JA, Sharma VK, Musil D. Videocapsule impaction at the cricopharyngeus: A first report of this complication and its successful resolution. *Gastrointest Endosc* 2003; 57(3):427-428.
- (122) Stiffler HL. Capsule endoscopy: a case study of an 11-year-old girl. *Gastroenterol Nurs* 2003; 26(1):38-40.
- (123) Aabakken L, Scholz T, Ostensen AB, Emblem R, Jermstad T. Capsule endoscopy is feasible in small children. *Endoscopy* 2003; 35(9):798.
- (124) Rosch T, Eil C. [Position paper on capsule endoscopy for the diagnosis of small bowel disorders]. *Z Gastroenterol* 2004; 42(3):247-259.
- (125) Rey JF, Gay G, Kruse A, Lambert R. European society of gastrointestinal endoscopy guideline for video capsule endoscopy. *Endoscopy* 2004; 36(7):656-658.
- (126) Given Imaging. Press release July 2003. 2003. Ref Type: Internet Communication
- (127) Given Imaging. Press release October 2003. 2003. Ref Type: Internet Communication
- (128) Given Imaging. Press release February 2004. 2004. Ref Type: Internet Communication
- (129) Given Imaging. Press release May 2004. 2004. Ref Type: Internet Communication
- (130) Albert J, Breer H, Scheidt T, Basler B, Schilling D, Layer G et al. [Chronic inflammatory bowel disease: magnetic resonance imaging within the spectrum of modern diagnosis]. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127(20):1089-1095.

- (131) Schreyer AG, Golder S, Seitz J, Herfarth H. New diagnostic avenues in inflammatory bowel diseases. Capsule endoscopy, magnetic resonance imaging and virtual enteroscopy. *Dig Dis* 2003; 21(2):129-137.
- (132) Hahne M, Adamek HE, Schilling D, Riemann JF. Wireless capsule endoscopy in a patient with obscure occult bleeding. *Endoscopy* 2002; 34(7):588-590.
- (133) Hartmann D, Schilling D, Rebel M, Zender F, Hahne M, Adamek HE et al. [Diagnosis of a high-grade B-cell lymphoma of the small bowel by means of wireless capsule endoscopy]. *Z Gastroenterol* 2003; 41(2):171-174.
- (134) May A, Nachbar L, Wardak A, Yamamoto H, Ell C. Double-balloon enteroscopy: preliminary experience in patients with obscure gastrointestinal bleeding or chronic abdominal pain. *Endoscopy* 2003; 35(12):985-991.
- (135) Hollerbach S, Kraus K, Willert J, Schulmann K, Schmiegel W. Endoscopically assisted video capsule endoscopy of the small bowel in patients with functional gastric outlet obstruction. *Endoscopy* 2003; 35(3):226-229.
- (136) Seitz U, Bohnacker S, Soehendra N. A simple method to determine the location of the capsule and thus whether prokinetic drugs are needed during video capsule endoscopy. *Endoscopy* 2002; 34(12):1027.
- (137) Seitz U, Soehendra N. Solving the problem of video recording gaps in capsule endoscopy of overweight patients. *Endoscopy* 2003; 35(8):714.
- (138) Madisch A, Schimming W, Kinzel F, Schneider R, Aust D, Ockert DM et al. Locally advanced small-bowel adenocarcinoma missed primarily by capsule endoscopy but diagnosed by push enteroscopy. *Endoscopy* 2003; 35(10):861-864.
- (139) Barnert J et al. Evaluation of the diagnostic yield of capsule endoscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding (OGIB) or unexplained chronic Iron deficiency anemia (UIDA). *Gastrointestinal Endoscopy* 59[5]. 2004. Ref Type: Abstract
- (140) Schmidt H. Prospective, controlled, multi-centric trial comparing Capsule endoscopy with intraoperative enteroscopy: long term results in patients with chronic gastrointestinal bleeding. *Gastrointestinal Endoscopy* 59[5], AB 166. 1-4-2004. Ref Type: Abstract
- (141) Bolz G. Prospective controlled trial comparing wireless capsule endoscopy with intraoperative enteroscopy in patients with chronic gastrointestinal bleeding: ongoing multicenter study. *ICCE 2004 Abstracts-Catalogue* , 121. 2004. Ref Type: Abstract

- (142) Krauss N. Preliminary results of a prospective trial comparing capsule endoscopy with radionuclide dynamic scintigraphy and selective angiography in patients with acute obscure gastrointestinal bleeding. ICCE 2004 Abstracts-Catalogue , 143. 2004. Ref Type: Abstract
- (143) Nachbar I. Influence of patient's selection on the outcome of capsule endoscopy in patients with chronic gastrointestinal bleeding. ICCE 2004 Abstracts-Catalogue , 159. 2004. Ref Type: Abstract
- (144) Neu Bruno et al. GECCO - German Cooperative Capsule Outcome Study 2: capsule endoscopy compared to other diagnostic tests in suspected small bowel bleeding. Gastrointest.Endosc. 57, AB 164. 2003. Ref Type: Abstract
- (145) Nietsch H et al. Wertigkeit der Kapselendoskopie bei der Obskuren GI Blutung - Randomisierte Crossover Studie im Vergleich zur Enteroskopie . Z Gastroenterol 41, 733-880. 2003. Ref Type: Abstract
- (146) Wardak A et al. Kapselendoskopie und Push-Enteroskopie bei der chronisch gastrointestinalen Blutung. Z Gastroenterol 41, 733-880. 2003. Ref Type: Abstract
- (147) Sauter I. Prospective trial comparing Video Capsule Endoscopy (VCE) with Small Bowel Ultrasound (SBU) and Small-Bowel MR-Imaging (SBMRI) in suspected Crohn's disease. ICCE 2004 Abstracts-Catalogue , 35. 2004. Ref Type: Abstract
- (148) Tillack C et al. Capsule endoscopy in patients with Crohn's disease and small bowel involvement distal to the terminal ileum, detected by MR enteroclysis. DDW 2004 . 2004. Ref Type: Internet Communication
- (149) Voderholzer W et al. Diagnosis of small bowel Crohn's disease: a prospective comparison of wireless capsule endoscopy, radiology, and standard endoscopy. Gastrointestinal Endoscopy 59[5]. 2004. Ref Type: Abstract
- (150) Voderholzer WA. Prospective evaluation of wireless capsule endoscopy in patients with Crohn's Disease. Gut 51[Supplement III], A123. 2002. Ref Type: Abstract
- (151) Goelder Stefan K et al. Clinical value of video capsule endoscopy (VCE) and small bowel MR-Imaging (sbMRI) in suspected small bowel disease. Gastrointest.Endosc. 57, AB163. 2003. Ref Type: Abstract
- (152) Winkler J et al. Ein Jahr Kapsel-Endoskopie; Befunde und Erfahrungen der Kliniken Bruchsal, Karlsruhe und Pforzheim. Endoskopie heute . 2003. Ref Type: Abstract
- (153) Farnbacher M et al. Multizentrische Nutzung der Kapselendoskopie. Z Gastroenterol 41, 733-880. 2003. Ref Type: Abstract

- (154) Faiss S et al. Kapselendoskopie zur Dünndarmdiagnostik - Indikationen, Ergebnisse und Limitationen bei 70 Untersuchungen. *Z Gastroenterol* 41, 733-880. 2003. Ref Type: Abstract
- (155) Keuchel M. Diagnosing of small bowel tumors with video capsule endoscopy - report of 16 cases. *ICCE 2004 Abstracts-Catalogue* , 43. 2004. Ref Type: Abstract
- (156) Caspari R et al. Comparison of MRI and capsule-endoscopy for the detection of small intestinal polyposis in patients with familial adenomatous polyposis and Peutz-Jeghers-Syndrome. *DDW 2004* . 2004. Ref Type: Abstract
- (157) Schulmann Karsten et al. Value of Capsule Endoscopy for the detection of small bowel polyps in patients with hereditary polyposis syndromes (FAP; PJS, FJP). *Gastroenterology* 124, A550. 2003. Ref Type: Abstract
- (158) Oeyen M. Capsule endoscopy results in chronic diarrhea. Experience from a general hospital. *ICCE 2004 Abstracts-Catalogue* , 165. 2004. Ref Type: Abstract
- (159) Stelzer A. Wireless capsule endoscopy for the detection of small bowel diseases in HIV positiv patients. *Endoscopy* 34[Supplement II], A92. 2002. Ref Type: Abstract
- (160) Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. Steering Committee and members of the National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. *BMJ* 1995; 311(6999):222-226.
- (161) Timmer A, Goebell H. Incidence of ulcerative colitis, 1980-1995--a prospective study in an urban population in Germany. *Z Gastroenterol* 1999; 37(11):1079-1084.
- (162) Burakoff R. Indeterminate colitis: clinical spectrum of disease. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38(5 Suppl):S41-S43.
- (163) Foutch PG, Sawyer R, Sanowski RA. Push-enteroscopy for diagnosis of patients with gastrointestinal bleeding of obscure origin. *Gastrointest Endosc* 1990; 36(4):337-341.
- (164) Prakash C, Zuckerman GR. Acute small bowel bleeding: a distinct entity with significantly different economic implications compared with GI bleeding from other locations. *Gastrointest Endosc* 2003; 58(3):330-335.
- (165) Rolland N, Grandbastien B, Merle V, Gower-Rousseau C, Yzet T, Marti R et al. [Cost of early management of chronic inflammatory intestinal disease]. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23(4):483-488.

- (166) Cave David et al. Validation and initial management of video capsule endoscopy findings performed for obscure gastrointestinal bleeding. *Gastrointest.Endosc.* 57, AB165 . 2003. Ref Type: Abstract
- (167) Jones BH et al. Yield of repeat wireless capsule endoscopy (CE) in patients with obscure GI bleeding (OGIB). *Gastroenterology* 124, A224. 2003. Ref Type: Abstract
- (168) Menchén L. Small bowel neoplasms in patients with obscure gastrointestinal bleeding: diagnosis with capsule endoscopy. *Endoscopy* 35[Supplement II], A183. 2003. Ref Type: Abstract
- (169) Pigolkina et al. Wireless capsule endoscopy in obscure anaemia, does it affect clinical outcome? *Endoscopy* 35[Supplement II], A184. 2003. Ref Type: Abstract
- (170) Chutkan RK. Video Capsule Endoscopy in the evaluation of obscure gastrointestinal bleeding. *ACG 2002 Scientific Abstracts relating to capsule endoscopy* . 2002. Ref Type: Abstract
- (171) Delvaux MM et al. Comparison of Wireless Endoscopic Capsule and Push Enteroscopy in Patients with obscure occult/overt digestive Bleeding: Results of a prospective , blinded, multicenter Trial. *Gastrointest.Endosc.* 55[5], AB88. 2002. Ref Type: Abstract
- (172) Lim RM. Comparison of wireless capsule endoscopy (M2A) with push enteroscopy in the evaluation of obscure gastrointestinal bleeding. *ACG 2002 Scientific Abstracts relating to capsule endoscopy* . 2002. Ref Type: Abstract
- (173) Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, Abbiati C. Wireless Capsule Endoscopy in Patients with obscure gastrointestinal Bleeding: Results of the Italian multicentre Experience. *Gastrointest Endosc* 2002; 55(5).
- (174) Cobrin GM et al. Diagnosing small bowel tumors with capsule endoscopy. *DDW 2004* . 2004. Ref Type: Abstract
- (175) Gay G. Interest of the endoscopic video-capsule (VCE) to detect intestinal tumors. *ICCE 2004 Abstracts-Catalogue* , 135. 2004. Ref Type: Abstract
- (176) Lewis BS. Meta-analysis of capsule endoscopy versus alternative modalities in the diagnosis of small bowel pathologies. *ICCE 2004 Abstracts-Catalogue* , 23. 2004. Ref Type: Abstract
- (177) Furman MA et al. Wireless capsule endoscopy in children: a study to assess the diagnostic yield in small bowel disease in pediatric patients. *Gastrointest.Endosc.* 57, AB89. 2003. Ref Type: Abstract

- (178) Guda N et al. Does capsule endoscopy change the management of patients? *Gastrointest.Endosc.* 57, AB167. 2003. Ref Type: Abstract
- (179) Maieron A. Multicentric, retrospective evaluation of capsule endoscopy in clinical routine. *Endoscopy* 35[Supplement II], A182. 2003. Ref Type: Abstract
- (180) Sacher-Huvelin S et al. Wireless Capsule Endoscopy of the small intestine: does it really impact the management strategy? *Gastrointest.Endosc.* 57, AB167. 2003. Ref Type: Abstract
- (181) Buchman AL. Videocapsule endoscopy versus Barium contrast studies for the diagnosis of Crohn's disease involving the small intestine. *ICCE 2004 Abstracts-Catalogue* , 31. 2004. Ref Type: Abstract
- (182) Cheifetz AS. Crohn's disease (CD) and the retained capsule endoscope: is it a "therapeutic complication"? *ICCE 2004 Abstracts-Catalogue* , 71. 2004. Ref Type: Abstract
- (183) Dirks MH. Capsule endoscopy uncovers occult small bowel Crohn's disease & eosinophilic gastroenteropathy. *ICCE 2004 Abstracts-Catalogue* , 73. 2004. Ref Type: Abstract
- (184) Dubcenco E et al. Diagnosing Crohn's disease (CD) of the small bowel (SB): Should capsule endoscopy (CE) be used? CE vs. other diagnostic modalities. *Gastrointestinal Endoscopy* 59[5]. 2004. Ref Type: Abstract
- (185) Marmo et al. Wireless capsule endoscopy vs small bowel enteroclysis in the detection of ileal involvement in Crohn's disease: a prospective controlled trial. *Gastrointestinal Endoscopy* 59[5], AB 177. 1-4-2004. Ref Type: Abstract
- (186) Seidman EG et al. Capsule endoscopy identifies occult small bowel Crohn's disease . *DDW 2004* . 2004. Ref Type: Abstract
- (187) Toth E. Should capsule endoscopy be the first line imaging examination in patients with suspected small bowel crohn's disease? *ICCE 2004 Abstracts-Catalogue* , 27. 2004. Ref Type: Abstract
- (188) Bloom P et al. Wireless Capsule Endoscopy (CE) is more informative than Ileoscopy and SBFT for the evaluation of the small intestine (SI) in patients with known or suspected Crohn's Disease. *Gastroenterology* 124, A203. 2003. Ref Type: Abstract
- (189) Buchman AL et al. Videoe capsule endoscopy: a blinded comparison to Small Bowel Contrast Study in th diagnosis of Crohn's disease. *Gastroenterology* 124, A201. 2003. Ref Type: Abstract

- (190) Eliakim R. Wireless capsule video endoscopy (CE) vs barium follow through (SBFT) and computerized tomography (CT) in patients with suspected Crohn's Disease (CD) - final report. *Gut* 52[Supplement VI], A 106. 2003. Ref Type: Abstract
- (191) Heigh RI et al. 285: Diagnosing Small Bowel (SB) Crohn's Disease (CD): Video Capsule Endoscopy (VCE) and CT enterography (CTE) lead the way; small bowel follow through (SBFT) less helpful. *Gastroenterology* 124, A37. 2003. Ref Type: Abstract
- (192) Rodriguez-Tellez M. Diagnostic utility of capsule endoscopy in non-confirmed Crohn's Disease. *Endoscopy* 34[Supplement II], A70. 2002. Ref Type: Abstract
- (193) Grammatopoulos GA. Enteroclysis versus M2A capsule endoscopy in the diagnosis of patients with small bowel pathology. *Gut* 52[Supplement VI], A185. 2003. Ref Type: Abstract
- (194) Sant'anna A et al. Wireless Capsule endoscopy for obscure small bowel disorders: final results of the first pediatric trial. *Gastroenterology* 124, A17. 2003. Ref Type: Abstract
- (195) Hume G et al. Can capsule endoscopy (CE) help differentiate the aetiology of indeterminate colitis (IC)? ICCE 2004 Abstracts-Catalogue , 39. 2004. Ref Type: Abstract
- (196) Whitaker D. Can capsule endoscopy help differentiate th aetiology of indeterminate colitis? *Gastrointestinal Endoscopy* 59[5], AB 177. 1-4-2004. Ref Type: Abstract
- (197) Lewis BS. Complications and Contraindications in Capsule Endoscopy. *Gastrointest.Endosc.* 55 [5]. 2002. Ref Type: Abstract
- (198) Adler Samuel. M1873: Evaluation of the performance of the Video Capsule System for screening of the stomach. 2003. Ref Type: Generic
- (199) Sigmundsson H et al. Capsule Endoscopy (CE): Interobserver comparison of interpretation. *Gastrointest.Endosc.* 57, AB165. 2003. Ref Type: Abstract
- (200) Mergener K et al. Interobserver variability for reading Capsule Endoscopy examinations. *Gastrointest.Endosc.* 57 , AB85. 2003. Ref Type: Abstract
- (201) Rösch M, Leidl R, Tirpitz C, Reinshagen M, Adler G, König HH. [Cost measurement based on a cost diary in patients with inflammatory bowel disease]. *Z Gastroenterol* 2002; 40(4):217-228.
- (202) Ebinger M, Leidl R, Thomas S, Von Tirpitz C, Reinshagen M, Adler G et al. Cost of outpatient care in patients with inflammatory bowel disease in a German University Hospital. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19(2):192-199.

- (203) Bernstein CN, Boult IF, Greenberg HM, van der PW, Duffy G, Grahame GR. A prospective randomized comparison between small bowel enteroclysis and small bowel follow-through in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997; 113(2):390-398.
- (204) Lewis BS. How to read wireless capsule endoscopic images : tips of the trade. *Gasrointest Endoscopy Clin N Am* 2004; 14:11-19.
- (205) Maglinte DD, Hall R, Miller RE, Chernish SM, Rosenak B, Elmore M et al. Detection of surgical lesions of the small bowel by enteroclysis. *Am J Surg* 1984; 147(2):225-229.
- (206) Cave DR. Reading wireless video capsule endoscopy. *Gasrointest Endoscopy Clin N Am* 2004; 14:17-24.
- (207) Mako EK, Mester AR, Tarjan Z, Karlinger K, Toth G. Enteroclysis and spiral CT examination in diagnosis and evaluation of small bowel Crohn's disease. *Eur J Radiol* 2000; 35(3):168-175.

6.4 Literatursuche

6.4.1 Quellen für die Literatursuche

Als Hauptquelle für die Datensuche dient die Datenbank Medline. Hinzu kommen die Cochrane Library und die Fachzeitschriften des Thiemeverlages, gefolgt von einer manuellen Durchsichtung der gefundenen Literatur. Darüber hinaus wurden praktische Leitlinien für die Diagnostik bei relevanten gastrointestinalen Erkrankungen und Diagnoseverfahren durch systematische Suche bei mehreren internationalen medizinischen Gesellschaften ausfindig gemacht.

6.4.2 Suchstrategie für Medline

Die Suche umfasst Artikel über die Kapselendoskopie und alternative Diagnoseverfahren, die mit Stand vom 20. Oktober 2003 in Medline aufgeführt waren. Artikel mit dem Fokus auf Kapselendoskopie, wurden bis Juni 2004 berücksichtigt. Die Suche wurde auf die Felder Titel und Abstrakt beschränkt. Die einzelnen Begriffe sind Diagnoseverfahren wie:

1. Capsule endoscopy
2. Push enteroscopy
3. Sonde enteroscopy
4. Intraoperative enteroscopy
5. Enteroclysis, small bowel follow through
6. Angiography
7. Computed tomography

Jeder dieser Begriffe wurde mit den folgenden Begriffen kombiniert (MeSH-Term, falls möglich): diagnostic procedure (diagnosis), diagnostic imaging (diagnostic imaging), sensitivity (sensitivity and specificity), specificity (sensitivity and specificity), diagnostic certainty (diagnosis diagnostic errors), positive predictive value (predictive value of tests), diagnostic yield (diagnosis), frequency, application, safety (safety), complications, contraindications, adverse effects, mortality (mortality), efficacy, effectiveness, evaluation (evaluation studies), guidelines (guidelines, practice guidelines), clinical study (clinical trials), clinical trials (clinical trials), resource use, (health resources), costs (costs and cost analysis), economics (economics), and statistics and numerical data (statistics).

Zusätzlich zu Diagnoseverfahren wurde eine Literaturrecherche zu relevanten Indikationen, insbesondere gastrointestinale Blutung, durchgeführt um epidemiologische Schlüsseldaten sowie das derzeitige Verständnis dieser Erkrankungen zu erfahren. Diese Suche umfasst Artikel die bis zum 26. August 2003 in Medline aufgeführt sind, und konzentriert sich auf:

- Gastrointestinal bleeding, hemorrhage, arteriovenous malformations, angiodysplasia
- Inflammatory bowel disease, Crohn's disease
- Neoplasms

Jeder dieser Begriffe wurde mit den folgenden Begriffen kombiniert (MeSH-Term, falls möglich): diagnosis or differential diagnosis (diagnosis or differential diagnosis), therapy, drug therapy (therapy, drug therapy), disease management (disease management), side effects (side effects), comorbidity (comorbidity), complication (complication), symptom (symptom), quality of life (quality of life), epidemiology (epidemiology), frequency, incidence (incidence), morbidity (morbidity), prevalence (prevalence), surveillance (surveillance), sex (sex), age (age), medical economics (medical economics), costs and cost analysis (costs and cost analysis), cost of illness (cost of illness), health care costs (health care costs), practice guideline (practice guideline).

6.4.3 Auswahlkriterien

Um berücksichtigt zu werden müssen die in einem ersten Schritt gefundenen Artikel, die in Tabelle 6-1 aufgeführten Kriterien erfüllen.

Tabelle 6-1: Selektionskriterien

Selektionskriterien	Einschlusskriterien
Publikationsjahr	1990-2003 (für Artikel mit epidemiologischem Fokus keine Einschränkung), Artikel über Kapselendoskopie wurden bis einschließlich Juni 2004 berücksichtigt
Relevante Indikationen	Gastrointestinale Blutung, Morbus Crohn, Neoplasmen
Land der Publikation	Europa, Nord-Amerika
Sprache der Publikation	Englisch, Deutsch
Art der Publikation	Randomisierte, kontrollierte Studien, Übersichtsarbeiten, Fall-Studien, prospektive and retrospektive Studien
Der experimentelle Aufbau und die Patientenpopulation sollten genau angegeben sein	
Das Verfahren sollte ausreichend genau beschrieben sein	

Das allgemeine Verfahren zur Auswahl von Studien ist in Abbildung 6-1 dargestellt. Potentiell relevante Artikel wurden nach der systematischen Suche nach Suchbegriffen in Titeln und Zusammenfassungen identifiziert. In einem zweiten Schritt wurden Artikel entsprechend den Auswahlkriterien ausgeschlossen (Tabelle 6-1). Die zurückbehaltenen Artikel (Stufe II) stellen eine Datenbank dar, von denen Studien nach der Beurteilung des Volltexts ausgeschlossen wurden. Die übriggebliebenen relevanten Artikel wurden dann in die Analyse einbezogen (Stufe III).

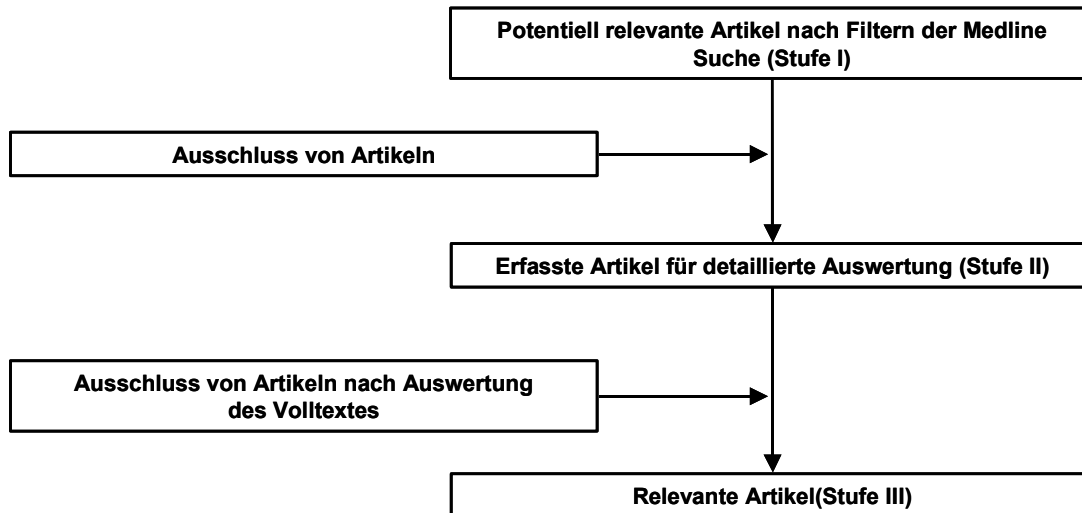


Abbildung 6-1: Flussdiagramm des allgemeinen Selektionsprozesses

6.4.4 Ausnahmen bei den Auswahlkriterien

Wenn sämtliche zurückbehaltene Artikel nicht ausreichend Informationen zu den Verfahren oder den Indikationen enthielten, wurden Ausnahmen bei den Auswahlkriterien gemacht. Zu diesen sporadischen Ereignissen zählen:

Diagnoseverfahren, deren Einführung schon auf Mitte des vergangenen Jahrhunderts zurückgeht, wurden vor 1990 evaluiert und beurteilt.

Die manuelle Suche in dem Literaturverzeichnis der Publikationen führte zu wichtigen älteren Untersuchungen.

Die wertvollste Literatur stammt aus anderen Ländern als europäischen Ländern und Nord Amerika, wie z.B. Israel, Japan, Indien, Australien, China, Singapur.

Zusammenfassungen zur Kapselendoskopie, die bei internationalen Kongressen veröffentlicht wurden.

6.4.5 Datenextraktion

Die Daten wurden schließlich auf ihre Eignung hin extrahiert, und um eine Datenbank für folgende Punkte zu erstellen:

Beurteilung der Leistung (einschließlich Sensitivität, Spezifität, positiver Prädiktionwert, negativer Prädiktionwert) und Eigenschaften der bildgebenden Diagnoseverfahren.

Informationen zu Studieneigenschaften, wie z.B. Art der Studie, Studiendauer und Studienrahmen (z.B. Population, Land) sowie Ermittlung der Ergebnisse im Hinblick auf bildgebende Diagnoseverfahren und ausgewählte gastrointestinale Indikationen.

6.4.6 Vervollständigung der Suche in Medline

Zusätzliche Artikel wurden über die manuelle Suche in den Literaturhinweisen der Originalartikel identifiziert.

Darüber hinaus wurde die Cochrane Library nach relevanten Diagnoseverfahren durchforstet – es wurden keine Dokumente zum vorliegenden Interessenbereich gefunden. Zusätzlich wurden Fachzeitschriften des Thiemeverlages durchsucht. Dabei wurden 22 deutschsprachige Publikationen gefunden. Beide Suchen beinhalten Ergebnisse bis einschließlich 8. Dezember 2003.

Nach praktischen Leitlinien und Stellungnahmen einschließlich der Diagnose von Dünndarmerkrankungen und Diagnoseverfahren (Endoskopie, Dünndarmpassage mit Barium, Enteroklysmata, Computertomographie, Angiographie, intraoperative Enteroskopie und Kapselendoskopie) wurde auf den Webseiten der medizinischen Gesellschaften gesucht. Diese Suche wurde in verschiedenen Ländern durchgeführt, wie z.B. Europa, Deutschland, Großbritannien, Frankreich, USA, Kanada, and Australien.

In die Suche wurden Leitlinien bis einschließlich Dezember 2003 aufgenommen. Insgesamt wurden 59 Leitlinien oder Positionspapiere gefunden.

6.4.7 Suchergebnisse

Das Gesamtergebnis der Suche nach Diagnoseverfahren zusammen mit den Schlüsselbegriffen ist unten stehend aufgeführt.

Tabelle 6-2: Anzahl der erfassten und berücksichtigten Artikel mit Fokus auf Diagnoseverfahren

Suchbegriffe	Erfasste Artikel	Für den Bericht berücksichtigte Artikel
Angiography, arteriography	60	3
Capsule endoscopy (inkl. Abstracts)	464	129
Computed tomography	45	4
Enteroclysis, small bowel follow through	132	4
Intraoperative enteroscopy	26	2
Push enteroscopy	67	5
Sonde enteroscopy	17	2
Gesamt	811	149

Tabelle 6-3: Anzahl der erfassten und berücksichtigten Artikel mit Fokus auf medizinische Indikationen

Suchbegriffe	Erfasste Artikel	Für den Bericht berücksichtigte Artikel
Gastrointestinal bleeding, hemorrhage, arteriovenous malformations, angiodysplasia	108	22
Crohn´s Disease	112	19
Neoplasms	54	3
Gesamt	274	44

Insgesamt wurden 1.085 Artikel gesichtet, von denen 193 ausgewertet wurden und die Grundlage des vorliegenden Überblicks bilden. Die tatsächliche Anzahl der Artikel kann etwas abweichen, da sich manche Artikel zu Diagnoseverfahren und Artikel zu medizinischen Indikationen überschneiden.

6.5 Leitlinien

Dieses Kapitel gibt eine Übersicht über Leitlinien die entweder Dünndarmerkrankungen (gastrointestinale Blutung, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Angiodysplasien, und Neoplasmen) oder Diagnoseverfahren (endoskopische und radiologische Verfahren zur Darstellung des Dünndarms) zum Inhalt haben.

Leitlinien bzw. Fachgesellschaften wurden per Internet für Europa, Deutschland, Großbritannien, Frankreich, USA, Kanada, und Australien identifiziert. Die Leitlinien sind Länderweise aufgelistet.

6.5.1 Europa

Fachgesellschaften und Quellen für Leitlinien:

[United European Gastroenterology Federation](#) (keine Leitlinien verfügbar)

[European Gastroenterology Association](#) (keine Leitlinien verfügbar)

[European Society for Primary Care Gastroenterology](#) (keine relevanten Leitlinien)

[European Association of Radiology](#) (nur Trainingsprogramme)

[European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology](#) (keine Leitlinien verfügbar)

[European Society of Gastrointestinal & Abdominal Radiography](#) (keine Leitlinien verfügbar)

[European Society of Gastrointestinal Endoscopy \(ESGE\)](#)

[European Association for Endoscopic Surgery](#) (keine Leitlinien verfügbar)

Tabelle 6-4: Europäische Leitlinien

Indikation/ Verfahren	Leitlinie	Datum	Gesellschaft	Internet Adresse
Endoskopie	Guidelines on Cleaning and Disinfection in GI Endoscopy	1999	European Society of Gastrointestinal Endoscopy	http://www.esge.com/g_clea99.html
Endoskopie	Endoscopic Ultrasonography Part I: Technique and Upper Gastrointestinal Tract	2003	European Society of Gastrointestinal Endoscopy	http://www.esge.com/guidelines/eus_1.php
Endoskopie	Gastrointestinal Endoscopy Part II: Retroperitoneum and Large Bowel Training	2003	European Society of Gastrointestinal Endoscopy	http://www.esge.com/guidelines/eus_2.php

6.5.2 Deutschland

Fachgesellschaften und Quellen für Leitlinien:

[Association of the Scientific Medical Societies in Germany](#) [Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften]

[German Society for Digestive and Metabolic Diseases \(DGVS\)](#) [Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten]

[German Society for Angiology](#) [Deutschen Gesellschaft für Angiologie] (keine relevanten Leitlinien)

[German Medical Society \(BÄK\)](#) [Bundesärztekammer]

[German Society for Pediatric Surgery \(DGfK\)](#) [Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie]

[German Radiology Association](#) [Deutsche Röntgengesellschaft] (keine relevanten Leitlinien)

[Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition \(GPGE\)](#) [Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung]

Tabelle 6-5: Deutsche Leitlinien

Indikation/ Verfahren	Leitlinie	Datum	Gesellschaft	Internet Adresse
Morbus Crohn	Therapy of Crohn's Disease [Therapie des Morbus Crohn]	2003	German Society for Digestive and Metabolic Diseases	http://www.dgvs.de/Leitlinie15.pdf
Gastrointestinale Blutung	Gastrointestinal Bleeding [Blutung des Gastrointestinaltraktes]	1999	German Society for Pediatric Surgery	http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/1/ki-ch007.htm
Zöliakie	Celiac Disease, Celiac Sprue and Gluten-sensitive Enteropathy [Zöliakie, Sprue, glutensensible Enteropathie]	2002	Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition	http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/1/index.html
Endoskopie	Endoscopy in Patients with bleeding risk [Endoskopie bei Patienten mit Blutungsrisiko]	1997	German Society for Digestive and Metabolic Diseases	http://www.dgvs.de/Leitlinie6.pdf
Computertomographie (CT)	CT Quality Assurance [Qualitätssicherung in der Computertomographie]	1992	German Medical Association	http://www.baek.de/30/Richtlinien/Leitidx/Computertompdf.pdf
Magnet Resonanz Tomographie (MRT)	Quality Assurance in MRI [Qualitätssicherung der Magnet-Resonanz-Tomographie]	1999	German Medical Association	http://www.baek.de/30/Richtlinien/Leitidx/MagnetResonanz.pdf

Indikation/ Verfahren	Leitlinie	Datum	Gesellschaft	Internet Adresse
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	Inflammatory bowel disease [Chronisch entzündliche Darmerkrankungen]	k.A.	Society of pediatric Gastroenterology and Nutrition (GPGE)	http://www.gpge.de/

6.5.3 Großbritannien

Fachgesellschaften und Quellen für Leitlinien:

[British Society of Gastroenterology \(BSG\)](#)

[The Royal College of Radiology \(RCR\)](#)

[British Nuclear Medicine Society](#) (nur für Mitglieder der Fachgesellschaft)

[British Institute of Radiology](#) (nur für Mitglieder der Fachgesellschaft)

[Special interest group of gastrointestinal and abdominal Radiology](#) (keine Leitlinien verfügbar)

Tabelle 6-6: Britische Leitlinien

Indikation/ Verfahren	Leitlinie	Datum	Gesellschaft	Internet Adresse
Chronische Diarrhöe	Gastro-Intestinal Endoscopy in General Practice	2003	British Society of Gastroenterology	http://www.bsg.org.uk/clinical_prac/guidelines/chronic_diarr.htm
Endoskopie	BSG Guidelines For Decontamination of Equipment for Gastrointestinal Endoscopy	2003	British Society of Gastroenterology	http://www.bsg.org.uk/pdf/word_docs/disinfection.doc
Endoskopie	Guidelines on Safety and Sedation for Endoscopic Procedures	2003	British Society of Gastroenterology	http://www.bsg.org.uk/clinical_prac/guidelines/sedation.htm
Vaskuläre Radiologie	Provision of Vascular Radiology Services	2003	The Royal College of Radiology	http://www.rcr.ac.uk/pubtop.asp?PublicationID=182
Gastrointestinale Blutung	Guidelines for the Management of Iron Deficiency Anaemia	2002	British Society of Gastroenterology	http://www.bsg.org.uk/pdf/word_docs/iron_def.pdf
Zöliakie	Guidelines for the Management of Patients with Coeliac Disease	2002	British Society of Gastroenterology	http://www.bsg.org.uk/clinical_prac/guidelines/coeliac.htm
Endoskopie	Provision of Endoscopy Related Services in District General Hospitals	2001	British Society of Gastroenterology	http://www.bsg.org.uk/pdf/word_docs/endo_related_services.pdf
Endoskopie	Antibiotic Prophylaxis in Gastrointestinal Endoscopy	2001	British Society of Gastroenterology	http://www.bsg.org.uk/pdf/word_docs/prophylaxis2001.pdf
Endoskopie	Guidelines for Informed Consent for Endoscopic Procedures	1999	British Society of Gastroenterology	http://www.bsg.org.uk/pdf/word_docs/consent.pdf
Vaskuläre Radiologie	Standards in Vascular Radiology	1999	The Royal College of Radiology	http://www.rcr.ac.uk/radiopubsearch.asp?PageID=238
Endoskopie	Cleaning and Disinfection of Equipment for Gastrointestinal Endoscopy	1997	British Society of Gastroenterology	http://www.bsg.org.uk/pdf/word_docs/clean_dis.pdf

6.5.4 Frankreich

Fachgesellschaften und Quellen für Leitlinien:

[French Society of Gastroenterology \(SNFGE\)](#) [Société Nationale Française de Gastroentérologie]

[French Society of Radiology](#) (Société Française de Radiologie) (keine relevanten Leitlinien)

[French Society of Digestive Endoscopy \(SFED\)](#) (Societe Francaise D'Endoscopie Digestive)

[Society for abdominal and digestive imaging](#) (Socété d'Imagerie abdominale et digestive, SIAD) (keine Leitlinien verfügbar)

Tabelle 6-7: Französische Leitlinien

Indikation/ Verfahren	Leitlinie	Datum	Gesellschaft	Internet Adresse
Endoskopie	RMO 11 (Endoscopies digestives hautes)	1998	French Society of Gastroenterology/ French Society of Digestive Endoscopy	http://www.snfge.asso.fr/lavieprofessionnelle/rmo2.asp http://www.sfed.org/pratiquepro/rmo.htm
Endoskopie	RMO 60 (Endoscopies digestives basses)	1998	French Society of Gastroenterology/ French Society of Digestive Endoscopy	http://www.snfge.asso.fr/lavieprofessionnelle/rmo2.asp http://www.sfed.org/pratiquepro/rmo.htm
Endoskopie	Antibioprophylaxie en Endoscopie digestive (1998)	1998	French Society of Digestive Endoscopy	http://www.sfed.org/pratiquepro/recommandations_sfed.htm
Endoskopie	Endoscopie digestive pédiatrique	1999	French Society of Digestive Endoscopy	http://www.sfed.org/pratiquepro/recommandations_sfed.htm
Endoskopie	Enteroscopie	1999	French Society of Digestive Endoscopy	http://www.sfed.org/pratiquepro/recommandations_sfed.htm

6.5.5 USA

Fachgesellschaften und Quellen für Leitlinien:

[National Guideline Clearinghouse](#)

[American Society for Gastrointestinal Endoscopy \(ASGE\)](#)

[American Gastroenterological Association \(AGA\)](#)

[American Society of Nuclear Medicine \(ASNM\)](#)

[American College of Radiology \(ACR\)](#)

[Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons \(SAGES\)](#)

[The American Journal of Gastroenterology \(AJG\)](#)

[Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology \(APIC\)](#)

[American Society of Interventional Radiology \(ASIR\)](#)

Tabelle 6-8: Amerikanische Leitlinien

Indikation/ Verfahren	Leitlinie	Datum	Gesellschaft	Internet Adresse
Gastrointestinale Blutung	Evaluation and Management of Occult and Obscure Gastrointestinal Bleeding	1999	American Gastroenterological Association	http://www.guideline.gov/LEWS/full_text.asp?guideline=2288
Gastrointestinale Blutung	An annotated Algorithmic Approach to Acute Lower Gastrointestinal Bleeding	2002	American Society for Gastrointestinal Endoscopy	http://www.asge.org/gui/resources/manual/els_an_annotated_algorithmic_approach_to_lower_gastrointestinal_bleeding.asp
Hematemesis	Hematemesis	2001	American College of Radiology	http://www.acr.org/cgi-bin/fr?tmpl:appcrit,pdf:0181-192_crohns_disease_ac.pdf
Zöliakie	AGA Medical Position Statement: Celiac Sprue	2001	American Gastroenterological Association	http://www2.gastrojournal.org/scripts/om.dll/serve?action=get-media&id=a0060101526&trueID=pdf_0060101526&location=jgast0112006&type=pdf&name=x.pdf
Zöliakie	AGA Technical Review on Celiac Sprue	2001	American Gastroenterological Association	http://www2.gastrojournal.org/scripts/om.dll/serve?action=get-media&id=a0060101526&trueID=pdf_0060101526&location=jgast0112006&type=pdf&name=x.pdf
Morbus Crohn	Imaging Recommendations for Patients with Crohn's Disease	2001	American College of Radiology	http://www.acr.org/cgi-bin/fr?tmpl:appcrit,pdf:0181-192_crohns_disease_ac.pdf
Morbus Crohn	Management of Crohn's Disease in Adults	1997	The American Journal of Gastroenterology	http://www.ibdforum.com/poto/acghanauer.pdf
Abdominaler Schmerz und Fieber	Imaging Evaluation of Patients with Acute Abdominal Pain and Fever	2001	American College of Radiology	http://www.acr.org/cgi-bin/fr?tmpl:appcrit,pdf:0181-192_crohns_disease_ac.pdf
Chronische Diarrhöe	AGA Medical Position Statement: Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Diarrhoea	1999	American Gastroenterological Association	http://www2.gastrojournal.org/scripts/om.dll/serve?action=get-media&id=a0069901461a&trueID=pdf_0069901461

Indikation/ Verfahren	Leitlinie	Datum	Gesellschaft	Internet Adresse
Chronische Diarrhöe	AGA Technical Review on the Evaluation and Management of Chronic Diarrhea	1999	American Gastroenterological Association	http://www2.gastrojournal.org/scripts/om.dll/serve?action=get-media&id=a1166991464&ruelD=pdf_1166991464&location=jgast9911606&type=pdf&name=x.pdf
Endoskopie	Preparation of Patients for Gastrointestinal Endoscopy	1998	American Society for Gastrointestinal Endoscopy	http://www.asge.org/gui/resources/manual/pe_prep.asp
Endoskopie	Informed Consent for Gastrointestinal Endoscopy	1986	American Society for Gastrointestinal Endoscopy	http://www.asge.org/gui/resources/manual/pe_inform.asp
Endoskopie	Sedation and Monitoring of Patients Undergoing Gastrointestinal Endoscopic Procedures	1995	American Society for Gastrointestinal Endoscopy	http://www.asge.org/gui/resources/manual/pe_sedation.asp
Endoskopie	Guidelines for the Use of Deep Sedation and Anesthesia for Gastrointestinal Endoscopy	2002	American Society for Gastrointestinal Endoscopy	http://www.asge.org/gui/resources/manual/pe_deepseparation.asp
Endoskopie	The Role of Endoscopy in The Patient with Lower Gastrointestinal Bleeding	2002	American Society for Gastrointestinal Endoscopy	http://www.asge.org/gui/resources/manual/lge_lower.asp
Endoskopie	The American Gastroenterological Association Standards for Office-Based Gastrointestinal Endoscopy Services	1998	American Gastroenterological Association	http://www2.gastrojournal.org/scripts/om.dll/serve?action=get-media&id=a0039800763&ruelD=pdf_0039800763&location=jgast9811503&type=pdf&name=x.pdf
Endoskopie	APIC Guideline for Infection Prevention and Control in flexible Endoscopy	1999	Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology	http://www.apic.org/pdf/qd_endosc.pdf
Endoskopie	Appropriate Use of Gastrointestinal Endoscopy	2000	American Society for Gastrointestinal Endoscopy	http://www.surgery.usc.edu/divisions/residency/Literature/Endoscopy/ASGE%20-%20Appropriate%20use%20of%20GI%20endoscopy-%202000.pdf
Endoskopie	Enteroscopy	2001	American Society for Gastrointestinal Endoscopy	http://www.surgery.usc.edu/divisions/residency/Literature/Endoscopy/ASGE%20-%20Enteroscopy%20-%202001.pdf
Diagnostische Laparoskopie	Guidelines for Diagnostic Laparoscopy	1998	Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons	http://www.sages.org/sq_public12.html
Abdominale Radiographie	Standard for the Performace of Abdominal Radiography	2001	American College of Radiology	http://www.acr.org/cgi-bin/fr?tmpl:standards02.pdf;pdf/abdominal_radiography.pdf
Angiographie	Standard for the Performance of Diagnostic Arteriography in Adults	1999	American College of Radiology	http://www.acr.org/cgi-bin/fr?tmpl:standards02.pdf;pdf/diagnostic_arteriography.pdf
Angiographie	Quality Improvement Guidelines for Diagnostic Arteriography	2002	Society of Interventional Radiology	http://www.sirweb.org/clinical/pdf/Quality_Improvement_Guidelines_for_Diagnostic_Arteriography.pdf
Szintigraphie	Standard for the Performance of Gastrointestinal Scintigraphy	2000	American College of Radiology	http://www.acr.org/departments/stand_accred/standards/pdf/GI_Scintigraphy.pdf
Dünndarmpassage mit Barium	Standard for the Performance of the Modified Barium Swallow	2001	American College of Radiology	http://www.acr.org/cgi-bin/fr?tmpl:standards02.pdf;pdf/modified_barium_sw

Indikation/ Verfahren	Leitlinie	Datum	Gesellschaft	Internet Adresse
Dünndarmpassage mit Barium	in Adults Standard of the Performance of a per Oral Barium Small Bowel Examination in Adults	1999	American College of Radiology	allow.pdf http://www.acr.org/cgi-bin/fr?tmpl:standards02.pdf;pdf/oral_barium_small_bowel.pdf
Enteroklysmas	Standard for the Performance of an Enteroclysis Examination in Adults	1999	American College of Radiology	http://www.acr.org/cgi-bin/fr?tmpl:standards02.pdf;pdf/adult_enteroclysis.pdf
Computertomographie (CT)	Standard for the Performance of CT of the Abdomen and CT of the Pelvis	2001	American College of Radiology	http://www.acr.org/cgi-bin/fr?tmpl:standards02.pdf;pdf/ct_abdomen-pelvis.pdf
Magnet Resonanz Tomographie (MRt)	Techniques and Indications: MRI of the Abdomen and Pelvis	N.A.	American College of Radiology	http://www.acr.org/cgi-bin/fr?tmpl:standards02.pdf;pdf/monograph_ab-pelvis.pdf

6.5.6 Kanada

Fachgesellschaften und Quellen für Leitlinien:

[Canadian Medical Association](#) (Leitlinien nur für Mitglieder)

[Canadian Association of Gastroenterology](#)

[Collège des médecins du Québec](#) (CMQ)

Tabelle 6-9: Kanadische Leitlinien

Indikation/ Verfahren	Leitlinie	Datum	Gesellschaft	Internet Adresse
Endoskopie	Antibiotic Prophylaxis for Gastrointestinal Endoscopy	1999	Canadian Association of Gastroenterology	http://www.cag-acg.org/ Fulltext not available!
Diagnostische Radiologie	Practice Guidelines in Diagnostic Radiology	1997	Collège des médecins du Québec	http://www.cmq.org/uploadedFiles/Guides%20radiologie%20diagnostique%20ANG%2099.pdf

6.5.7 Australien

Fachgesellschaften und Quellen für Leitlinien:

[Australian Medical Association](#) (keine relevanten Leitlinien verfügbar)

[Gastrointestinal Society of Australia](#) (Leitlinien nur für Mitglieder)

[The Medical Journal of Australia](#) (keine relevanten Leitlinien verfügbar)

[Australian Institute of Radiography](#) (keine relevanten Leitlinien verfügbar)

[The National Health and Medical Research Council](#) (keine relevanten Leitlinien verfügbar)

6.6 Telefonbefragung unter deutschen Anwendern der Kapselendoskopie

Mit welchem Betrag werden die Kosten für die Kapselendoskopie abgerechnet?

Gibt es eine Abrechnungsnummer oder Position, nach der Sie abrechnen, wenn ja welche?

Wie hoch müsste der Preis für eine Kapselendoskopie veranschlagt werden, um kostendeckend zu arbeiten?

Wie viele Kapselendoskopien führen Sie pro Jahr durch? Wie hoch ist Ihre jährliches Ziel?

Bei welchen Indikationen setzen Sie die Kapselendoskopie ein?

Können Sie die Erfolgsrate quantifizieren (diagnostic yield, sensitivity, specificity) ?

Wie oft war die Diagnosestellung relevant? Z.B. Änderung der Therapie?

Können Sie die Diagnoseabfolge bei (i) gastrointestinaler Blutung und (ii) vermuteter entzündlicher Darmerkrankung genauer beschreiben (z.B. Gastroskopie, Koloskopie, Kapselendoskopie,.....)?

Gibt es Komplikationen, wenn ja, welche?

Mit welchem Betrag werden die Kosten für die Push Enteroskopie abgerechnet?

Gibt es eine oder mehrere Abrechnungsnummer(n) oder Position(en), nach der Sie abrechnen? Wenn ja welche?

6.7 Übersicht über die Vergütung der Kapselendoskopie durch amerikanische Krankenversicherungsgesellschaften

Tabelle 6-10: Vergütung der Kapselendoskopie durch amerikanische Krankenversicherungsgesellschaften

Versicherungsgesellschaften	Umfang der Indikation/ Medizinische Notwendigkeit	Bedingungen	Einschränkungen der Vergütung	Referenzen
Mehr als 120 Versicherungsgesellschaften	Unklare gastrointestinale Blutungen bei denen die Blutungsquelle nicht zuvor durch Gastroskopie, Koloskopie, Enteroskopie oder radiologische Verfahren nachgewiesen wurde	Nur bei Patienten mit kontinuierlichem gastrointestinalen Blutverlust und Anämie infolge des Blutverlustes. Vergütung erfolgt nur bei zuvor negativer Gastroskopie und Koloskopie. Durchführung erfolgt durch speziell in Endoskopie qualifizierte Ärzte oder in unabhängigen Diagnose-Einrichtungen die von einem entsprechend ausgebildeten Gastroenterologen betreut werden.	Screening für Tumore des Kolons/Rektums. Bestätigung von Läsionen oder Pathologien die zuvor mittels Gastroskopie, Koloskopie oder radiologischen Verfahren ermittelt wurden, oder normalerweise innerhalb der Reichweite oberer und unterer Endoskopie liegen Patienten mit Hematemesis	http://www.givenimaging.com/NR/rdonlyres/52DD929B-12DD-4D20-A940-422F807444E9/0/Payer_Fact_Sheet.pdf Zugriff am: 07.07.2004 http://www.cms.gov/coverage/search/results.asp – Zugriff am 05.11.2003

Beispiele von Versicherungsgesellschaften, kurze Zusammenfassung der Policen:

HGSAdministrators	Gastrointestinale Blutungen Dünndarmtumore Morbus Crohn	Vergütung erfolgt nur bei zuvor negativer Gastroskopie und Koloskopie. Nur bei Patienten mit kontinuierlichem gastrointestinalen Blutverlust und Anämie infolge des Blutverlustes. Vergütung erfolgt nur, wenn die Diagnose von Dünndarmtumoren nicht im Vorfeld durch Gastroskopie, Koloskopie, Enteroskopie, Szintigraphie oder radiologische Verfahren bestätigt wurde. Der Patient muss tumor-typische Symptome aufweisen (z.B. partielle Darmobstruktion, gastrointestinale Blutungen). Vergütung erfolgt nur, wenn die Diagnose von Morbus Crohn erstmals erfolgt. Der Patient muss typische Symptome für Morbus Crohn aufweisen (z.B. Diarrhoe, gastrointestinale Blutungen, Abdominalschmerzen). Darüber hinaus müssen zuvor für den unteren Gastrointestinaltrakt geeignete Verfahren (z.B. Koloskopie, radiologische Verfahren, Stuhlproben) erfolglos geblieben sein.	Screening für Tumore des Kolons/Rektums Bestätigung von Läsionen oder Pathologien die innerhalb der Reichweite normaler, obere und untere Endoskope liegen Patienten mit Hematemesis	http://www.hgsa.com/professionals/policy-notice/g41.html – Zugriff am 04.11.2003
-------------------	---	--	--	---

Versicherungsgesellschaften	Umfang der Indikation/ Medizinische Notwendigkeit	Bedingungen	Einschränkungen der Vergütung	Referenzen
Palmetto GBA Ohio und West Virginia	Unklare gastrointestinale Blutung Verdacht auf Dünndarmtumor Regionale Enteritis	Vergütung erfolgt nach negativer Gastroskopie und Koloskopie.	Screening für kolorektale Tumore Patienten mit Hematemesis	http://www.palmettogba.com/palmetto/LMRPs_PartB_OHVV.nsf/75b1fd0ba656a13085256a7200681aab/3fe593e2e0c05c0385256e040073fce0?OpenDocument -Zugriff am: 21.01.2004
Regence	Unklare gastrointestinale Blutungen Verdacht auf M. Crohn	Vergütung erfolgt nach negativer Gastroskopie und Koloskopie. Vergütung erfolgt wenn M. Crohn nicht durch diagnostische Tests sowie Dünndarmpassagen mit Barium, Gastroskopie oder Koloskopie nachgewiesen werden kann .	Andere Indikationen die sich in der Prüfungsphase befinden	http://www.regence.com/trqmedpol/radiology/rad38.html – Zugriff am 18.12.2003
Blue Cross Blue Shield of Alabama	Unklare gastrointestinale Blutungen Verdacht auf M. Crohn	Vergütung erfolgt nach negativer Gastroskopie, EDG und Koloskopie.	Abdominalschmerz ohne Blutungen Bestätigung von Diagnosen gestellt durch andere Verfahren	http://www.bcbsal.org/providers/draft_lmrp/017.pdf Zugriff am: 21.01.2004
Blue Cross Blue Shield of North Carolina	Unklare gastrointestinale Blutungen Verdacht auf M. Crohn	Vergütung erfolgt nach negativer Gastroskopie und Koloskopie. Abdominalschmerz länger als 4 Wochen, Diarrhöe, Gewichtsverlust, negative Stuhluntersuchungen sowie negative Gastroskopie und Koloskopie.	Screening Andere Indikationen die sich in der Prüfungsphase befinden	http://www.bcbsnc.com/services/medical-policy/pdf2/capsule_endoscopy_wireless.pdf – Zugriff am 05.11.2003
Blue Cross BlueShield of Georgia	Unklare gastrointestinale Blutungen Verdacht auf M. Crohn	Vergütung erfolgt nach dem keine Blutungsquelle im oberen Gastrointestinaltrakt oder Kolon nachgewiesen werden kann. Vergütung erfolgt wenn M. Crohn nicht durch diagnostische Tests sowie Dünndarmpassagen mit Barium, Gastroskopie oder Koloskopie nachgewiesen werden kann.	Abdominalschmerz ohne gastrointestinale Blutungen	https://provider.bcbsga.com/provider/medpolicy/policies/medicine/wireless_capsule_endoscopy.html -Zugriff am 18.12.2003

Versicherungsgesellschaften	Umfang der Indikation/ Medizinische Notwendigkeit	Bedingungen	Einschränkungen der Vergütung	Referenzen
Blue Cross Blue Shield of Massachusetts	Unklare gastrointestinale Blutungen	Vergütung erfolgt nach negativer Gastroskopie und Koloskopie.	Andere Dünndarmerkrankungen ohne Blutungen, wie Zöliakie, Tumor, Reizdarm, Polypose	http://www.bcbsma.com/common/en_US/medical_policies/007.htm#scientific -Zugriff am 12.02.2004
	Verdacht auf M. Crohn	Vergütung erfolgt nach negativen konventionellen diagnostischen Tests wie Dünndarmpassage mit Barium, Gastroskopie und Koloskopie.		
Blue Cross Blue Shield of Minnesota	Unklare gastrointestinale Blutungen	Vergütung erfolgt nach dem keine Blutungsquelle durch Gastroskopie und Koloskopie nachgewiesen werden konnte.	Andere Dünndarmerkrankungen, wie Zöliakie, Tumor, Reizdarm, Polypose	http://notes.bluecrossmn.com/web/medpolman.nsf/8178b1c14b1e9b6b8525624f0062fe9f/cb15528d4acadcca86256bc200499aa6?OpenDocument - Zugriff am: 14.04.2004
	Verdacht auf M. Crohn	Für die Erstdiagnose, wenn die Erkrankung nicht durch konventionelle diagnostische Tests wie Dünndarmpassage mit Barium, Gastroskopie und Koloskopie nachgewiesen werden konnte.		
Blue Cross Blue Shield of Texas	Unklare gastrointestinale Blutungen Andere Dünndarmerkrankungen wie Dünndarmtumore	Vergütung erfolgt nach negativer Gastroskopie und Koloskopie.	Erkrankungen des Ösophagus und des Kolons Gastrointestinale Untersuchung bei asymptomatischen Patienten	http://www.bcbstx.com/provider/pdf/medicalpolicies/radiology/601-042.pdf – Zugriff am 20.10.2003
Aetna	Unklare gastrointestinale Blutungen	Vergütung erfolgt nach negativer Gastroskopie und Koloskopie.	Andere Indikationen Für die Erstdiagnose bei unklarer gastrointestinaler Blutung, für Screening, zur Bestätigung der Diagnose bekannter Erkrankungen, für das Follow-up von Patienten	http://www.aetna.com/cpb/data/PrtCPBA0588.html -Zugriff am 14.04.2004
	Verdacht auf M. Crohn	Für die Erstdiagnose, wenn die Erkrankung nicht durch konventionelle diagnostische Tests wie Dünndarmpassage mit Barium, Gastroskopie und Koloskopie nachgewiesen werden konnte.		
Arkansas Blue Cross Blue Shield	Verdacht auf M. Crohn	Vergütung für Erwachsene und Kinder ab 10 Jahre. Für die Erstdiagnose, wenn die Erkrankung nicht durch konventionelle diagnostische Tests wie Dünndarmpassage mit Barium, Gastroskopie und Koloskopie nachgewiesen werden konnte.	Andere Dünndarmerkrankungen, wie Zöliakie, Tumor, Reizdarm, Polypose	http://www.arkbluecross.com/members/ex_report.asp?ID=2002008 - Zugriff am 14.04.2004
	Unklare gastrointestinale Blutungen	Vergütung erfolgt nach negativer Gastroskopie und Koloskopie.		
CareFirst Blue Cross Blue Shield	Unklare gastrointestinale Blutungen	Vergütung erfolgt nach nicht-diagnostischen oberen und unteren gastrointestinalen Untersuchungen.	In der Prüfungsphase für andere gastrointestinale Erkrankungen, einschließlich Zöliakie, Reizdarm, Dünndarmtumore, Polyposis	http://notesnet.carefirst.com/ecommerce/medicalpolicy.nsf/vwwebtablex?searchview&query=capsule+endoscopy*&Start=1&Count=100&SearchOrder=4 Zugriff am 08.07.2004
	Verdacht auf M. Crohn	Vergütung erfolgt für die Erstdiagnose, wenn konventionelle Methoden wie Dünndarmpassage mit Barium, Gastroskopie und Koloskopie negative waren.		

Versicherungsgesellschaften	Umfang der Indikation/ Medizinische Notwendigkeit	Bedingungen	Einschränkungen der Vergütung	Referenzen
Excellus Blue Cross Blue Shield	Unklare gastrointestinale Blutungen	Vergütung erfolgt wenn Koloskopie, Gastroskopie und in speziellen Fällen Dünndarmpassage negativ waren. Bei aktiver Blutung während der Untersuchung sollten auch Angiographie, Szintigraphie und Meckel-Szintigraphie in Erwägung gezogen werden.	Für andere Indikationen	https://www.excellusbcbs.com/providers/patient_care/medical_policies/wirelessendos_0204.pdf -Zugriff am: 14.04.2004
	Verdacht auf M. Crohn	Für die Erstdiagnose, wenn die Erkrankung durch konventionelle diagnostische Tests nicht nachgewiesen werden konnte und immer noch ein starker Verdacht auf M. Crohn besteht.		
Veritus Medicare Services	Unklare gastrointestinale Blutungen	Vergütung erfolgt nach negativer Gastroskopie und Koloskopie Bei Blutverlust oder Anämie	Patienten mit Hematemesis Bei Patienten mit gastrointestinalen Obstruktionen, Fisteln, Strikturen Herzschrittmachern oder andere implantierte elektronische Hilfsmittel, Schluckbeschwerden	http://www.veritusmedicare.com/lmp/bulletins/lmp03010.shtml – Zugriff am 23.10.2003
	Verdacht auf M. Crohn	Symptome von M. Crohn oder pathologischem Befund bei radiologische Untersuchungen Negative Dünndarmpassage mit Barium, Stuhluntersuchungen und Koloskopie		
Noridian Medicare	Evaluierung von bekannten Dünndarmerkrankungen wie M. Crohn und Dünndarntumore	Bei Symptomen oder Komplikationen Beim Verdacht auf Rezidiven von Dünndarntumoren oder fortschreitendem M. Crohn		
	Dünndarmerkrankungen	Vergütung erfolgt nach negativer Gastroskopie, Koloskopie, Enteroskopie oder radiologischen Verfahren	Wird nur für Patienten mit Blutverlust oder Anämie erstattet Screening für kolonrektale Tumore Patienten mit Hematemesis	http://www.noridianmedicare.com/provider/cmd/draft/a01.164wirelesscapsuleenteroscopy.html – Zugriff am 23.10.2003

6.8 Übersicht ausgewählter Kongressbeiträge

Tabelle 6-11: Auswahl publizierter Kurzreferate

Autor(en) (Jahr)	Indikationen/ bzw. Studienziel	Patienten- zahl	Diagnoserate	Bemerkungen
Cape et al. ¹⁶⁶ (2003)	Unklare gastrointestinale Blutung	137	69%	Infolge der KAE erhielten 45% der Patienten eine spezifische Behandlung.
Jones et al. ¹⁶⁷ (2003)	Unklare gastrointestinale Blutung	229	-	Bei 10 Patienten wurde KAE wiederholt angewendet, 5 von 10 zeigten zusätzliche Befunde. Wiederholte KAE führte in 3 Fällen zu Therapieänderung.
Menchén et al. ¹⁶⁸ (2003)	Unklare gastrointestinale Blutung	92	-	In 5,43% (5 Patienten) der Fälle waren Tumore die Blutungsquelle im Dünndarm.
Pigolkina et al. ¹⁶⁹ (2003)	Unklare gastrointestinale Blutung	25	56%*	KAE-Befunde haben einen Einfluss auf die Therapiestrategien in 12 von 25 Patienten.
Chutkan et al. ¹⁷⁰ (2002)	Unklare gastrointestinale Blutung	70	58%	
Delvaux et al. ¹⁷¹ (2002)	Unklare gastrointestinale Blutung	57	75%*	Diagnoserate der ES von: 56%.
Lim et al. ¹⁷² (2002)	Unklare gastrointestinale Blutung	20	70%	Diagnoserate von PE: 45%.
Pennazio et al. ¹⁷³ (2002)	Unklare gastrointestinale Blutung	89	47%	Diagnoserate von ES: 24%*.
Cobrin et al. ¹⁷⁴ (2004)	Unklare gastrointestinale Blutung Andere Indikationen	562	47%	Bei 8,9% (50) der Patienten wurden Dünndarmtumore diagnostiziert.
Gay et al. ¹⁷⁵ (2004)	Unklare gastrointestinale Blutung Verdacht auf Dünndarmerkrankung	129	-	In 9 von 129 Patienten (7%) wurden Tumore diagnostiziert. Mittels CT wurden nur in 5 Patienten Tumore diagnostiziert.
Lewis et al. ¹⁷⁶ (2004)	Unklare gastrointestinale Blutungen Dünndarmerkrankungen ohne Blutungen	530	72%*	Meta-Analyse Neue Befunde ausschließlich mittels KAE in 50% der Patienten. Gleiche Befunde mittels KAE und Vergleichsverfahren in 22% der Fälle. Befunde ausschließlich mittels Vergleichsverfahren in 17% der Fälle. Keine Befunde in 11% der Patienten.
Furman et al. ¹⁷⁷ (2003)	Unklare gastrointestinale Blutung Verdacht auf Morbus Crohn Abdominalschmerz	13	-	KAE in pädiatrischen Patienten (9-17 Jahre). In 12 von 13 Patienten ermittelte KAE signifikante Befunde.
Guda et al. ¹⁷⁸ (2003)	Unklare gastrointestinale Blutung Abdominalschmerz Entzündliche Darmerkrankung	53	70%	KAE-Befunde haben einen Einfluss auf die Therapiestrategien. Bei 9 von 36 (25%). Therapieänderung als direkte Folge der KAE.

Autor(en) (Jahr)	Indikationen/ bzw. Studienziel	Patienten- zahl	Diagnoserate	Bemerkungen
Maieron et al. ¹⁷⁹ (2003)	Unklare gastrointestinale Blutung Verdacht auf Morbus Crohn Diarrhöe Polyposis Verdacht auf Lymphom Andere Indikationen	191	50%*	Diagnoserate bei unklarer gastrointestinaler Blutung: 56%.
Sacher-Huvelin et al. ¹⁸⁰ (2003)	Unklare gastrointestinale Blutung Neoplasmen Entzündliche Darmerkrankung	39	-	KAE Befunde in 2/3 Patienten. KAE-Befunde haben einen Einfluss auf die Therapiestrategien in etwas 1/3 Patienten.
Buchman et al. ¹⁸¹ (2004)	Morbus Crohn	30	70%*	Diagnoserate von Dünndarmpassagen mit Barium: 66%*. Übereinstimmung beider Methoden in 13 von 30 Patienten.
Cheifetz et al. ¹⁸² (2004)	Morbus Crohn	115	-	52 Patienten mit bekanntem Morbus Crohn. 63 Patienten mit Verdacht auf Morbus Crohn. Retention der Kapsel durch Stenosen in 4,3% (n=5) der Patienten.
Dirks et al. ¹⁸³ (2004)	Morbus Crohn	34	47%	26 pädiatrische Patienten, 8 Erwachsene Patienten.
Dubcenco et al. ¹⁸⁴ (2004)	Morbus Crohn	31	77%	23 Patienten mit bekanntem Morbus Crohn, 8 Patienten mit Verdacht auf Morbus Crohn. Diagnostisch Ausbeute der Ileoskopie: 45%. Diagnostische Ausbeute der TI-Histopathologie: 42%. Diagnostische Ausbeute von Bariumuntersuchungen: 16%.
Marmo et al. ¹⁸⁵ (2004)	Morbus Crohn	19	74%*	Patienten mit neu diagnostiziertem Morbus Crohn. Diagnostische Ausbeute des Enteroklysmas: 21%*.
Seidman et al. ¹⁸⁶ (2004)	Morbus Crohn	32	50	24 pädiatrische, 8 erwachsene Patienten. Befund bei 12 Kindern und 4 Erwachsenen.

Autor(en) (Jahr)	Indikationen/ bzw. Studienziel	Patienten- zahl	Diagnoserate	Bemerkungen
Toth et al. ¹⁸⁷	Morbus Crohn	47	-	Sensitivität der KAE: 88%. Sensitivität der Ileoskopie: 68%. Sensitivität der Bariumuntersuchungen: 25%. Sensitivität der Enteroskopie: 16%.
Bloom et al. ¹⁸⁸ (2003)	Morbus Crohn	16	56%	Diagnoserate der Ileoskopie: 50%. Diagnoserate der Bariumuntersuchung von: 19%. KAE führt in 44% zu Befunden proximal des terminalen Ileums, im Vergleich dazu führten Ileoskopie und Bariumuntersuchung zu keinen Befunden.
Buchman et al. ¹⁸⁹ (2003)	Morbus Crohn	30	70%*	KAE im Vergleich zur Bariumuntersuchung: Diagnoserate der Bariumuntersuchung von 70%. Übereinstimmung beider Methoden in 10 von 23 Fällen.
Eliakim et al. ¹⁹⁰ (2003)	Verdacht auf Morbus Crohn	35	77%	Diagnoserate der Bariumuntersuchung: 23%. Diagnoserate der CT: 20%. Zusätzliche Befunde der KAE in 47% der Fälle.
Heigh et al. ¹⁹¹ (2003)	Morbus Crohn	8	86%	Diagnoserate der Bariumuntersuchung: 14%. Diagnoserate der CT: 88%.
Rodriguez et al. ¹⁹² (2002)	Morbus Crohn	21	43%	-
Grammatopoulos et al. ¹⁹³ (2003)	Morbus Crohn Colitis	18	89%	Diagnoserate des Enteroklysmas: 33%.
Sant'anna et al. ¹⁹⁴ (2003)	Morbus Crohn Polyposis Unklare gastrointestinale Blutung	30	53%*	KAE in pädiatrischen Patienten: Diagnoserate der KAE bei Morbus Crohn: 50%. Diagnoserate der KAE bei Polyposis: 50%. Diagnoserate der KAE bei unklarer gastrointestinaler Blutung: 75%.
Hume et al. ¹⁹⁵ (2004)	Colitis indeterminata	10	-	KAE identifizierte Morbus Crohn im Dünndarm in 4 Patienten.
Whitaker et al. ¹⁹⁶ (2004)	Colitis indeterminata	7		KAE identifizierte Morbus Crohn in 2 Patienten. 3 Patienten hatten isolierte Erosionen und aphtöse Ulzera.

Autor(en) (Jahr)	Indikationen/ bzw. Studienziel	Patienten- zahl	Diagnoserate	Bemerkungen
Lewis BS ¹⁹⁷ (2002)	Unbedenklichkeitsstudie (Safety study)	75	-	Sicherheit der KAE: Diabetes, Schrittmacher und vorausgegangene chirurgische Eingriffe scheinen keine Kontraindikationen für KAE zu sein.
Barkin et al. ⁹⁰ (2002)	Unbedenklichkeitsstudie (Safety study)	937	-	Sicherheit der KAE: Bei 0.75% der Patienten mit im Verdauungstrakt verbliebenen Kapseln musste die Kapsel entfernt werden.
Adler et al. ¹⁹⁸ (2003)	Variation in der Interpretation der Ergebnisse	20	-	Variation in der Interpretation der Ergebnisse zwischen 2 Untersuchern: Bei 18 von 20 (90%) Patienten kamen 2 Untersucher zu identischen Befunden.
Sigmundsson et al. ¹⁹⁹ (2003)	Variation in der Interpretation der Ergebnisse	24	-	Variation in der Interpretation der Ergebnisse zwischen 2 Untersuchern. Bei 21 von 24 (92%) Patienten kamen 2 Untersucher zu identischen Befunden.
Mergener et al. ²⁰⁰ (2003)	Variation in der Interpretation der Ergebnisse	40	-	Kappa Wert für die allgemeine Übereinstimmung zwischen 2 Untersuchern: 0.787. Übereinstimmung bei aktiver Blutung: 100%.

* Eigene Berechnung basierend auf Daten aus der Literatur

6.9 Entscheidungsanalytisches Modell: Einführung und Überblick

Das Modell stützt sich in erster Linie auf die zuvor beschriebenen Daten kontrollierter klinischer Studien, die zum Vergleich der Kapselendoskopie mit der Enteroskopie (GI Blutung) und der Dünndarmpassage mit Barium (CED) durchgeführt wurden (s. Kapitel 3.2.4) und bildet die Grundlage für die wirtschaftliche Beurteilung der Kapselendoskopie in Deutschland. In den folgenden gesundheitsökonomischen Analysen wird die Kapselendoskopie mit der Enteroskopie bei der Diagnose unklarer gastrointestinaler Blutungen und mit der Dünndarmpassage mit Barium bei der Diagnose entzündlicher Darmerkrankungen verglichen. Die Position jedes dieser Verfahren im diagnostischen Pfad ist in Abbildung 6-2 graphisch dargestellt.

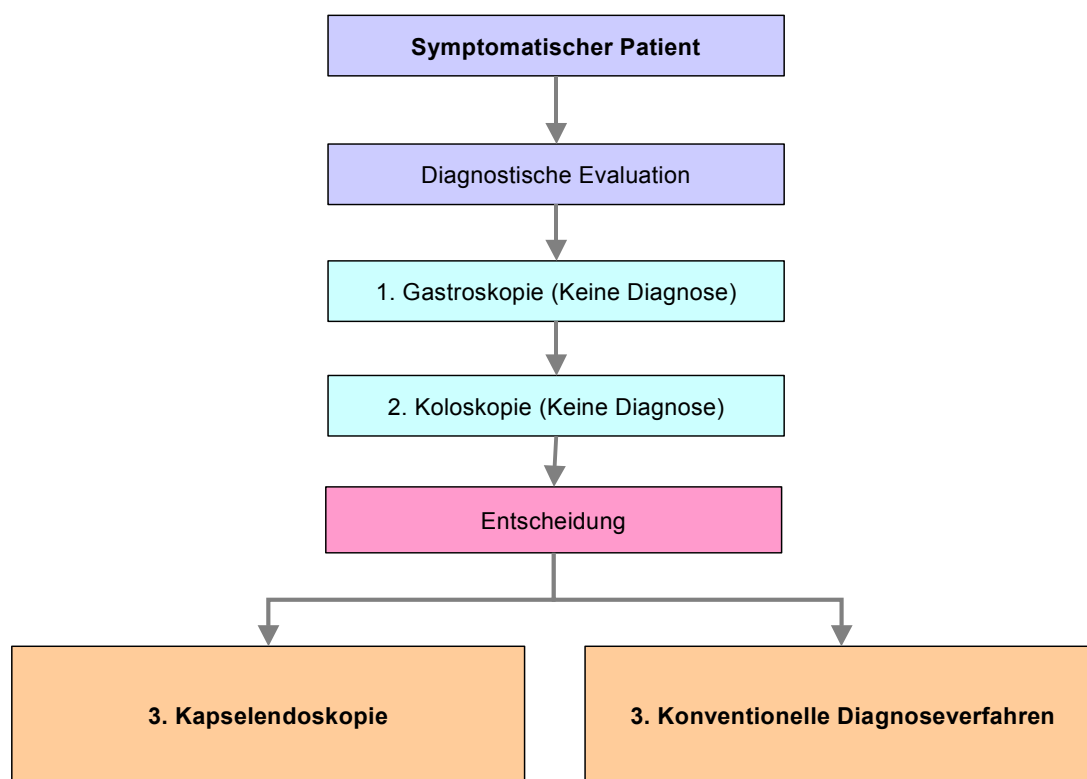


Abbildung 6-2: Positionierung der Kapselendoskopie und der Vergleichsverfahren im diagnostischen Pfad

Dieser Ansatz wurde verfolgt, um die zu erwartenden Kosten und Nutzen abzuschätzen, die sowohl mit der Kapselendoskopie als auch mit dem Vergleichsverfahren verbunden sind. Dies erfolgt in unterschiedlichen Szenarien, die durch die indikations-spezifischen Prävalenzraten innerhalb einer Population definiert sind. Das Modell liefert Schätzwerte über Diagnoseereignisse, Kosten der Verfahren, Kosten aufgrund falsch negativer, als auch falsch positiver Diagnosen. Das Modell unterscheidet dabei zwischen richtig positiver, falsch positiver, richtig negativer und falsch negativer Diagnose.

6.9.1 Methoden

6.9.1.1 Modellansatz

Als Modellansatz wurde eine Mikrosimulation gewählt. Auf diese Weise kommt man einer der Realität entsprechenden Studie am nächsten, da im Laufe der Simulation virtuelle Patienten geschaffen werden, deren klinische und kostenbezogene Daten auf der Grundlage von Spannen realistischer Werte erstellt wurden. Somit reflektieren die Ergebnisse eine Patientenkohorte, die den Diagnoseverfahren unterzogen wird, und liefern realistische Spannen für Diagnoseerfolg und Kosten die durch die beiden Verfahren zu erwarten sind.

In dem Modell werden Kosten und Ereignisse für unterschiedliche Szenarien geschätzt, die durch indikationsspezifische Prävalenzraten innerhalb der Populationsgruppe definiert wurden. Das Modell gibt Schätzungen zu Ereignissen, Kosten für Diagnoseverfahren, Kosten in Folge falsch-negativer Diagnosen und Kosten in Folge falsch-positiver Diagnosen. Ereignisse werden als die Anzahl der Patienten mit richtig positiver, falsch positiver, richtig negativer und falsch negativer Diagnose definiert.

6.9.1.2 Modellstruktur

Die allgemeine Struktur des Modells ist in Abbildung 6-3 dargestellt.

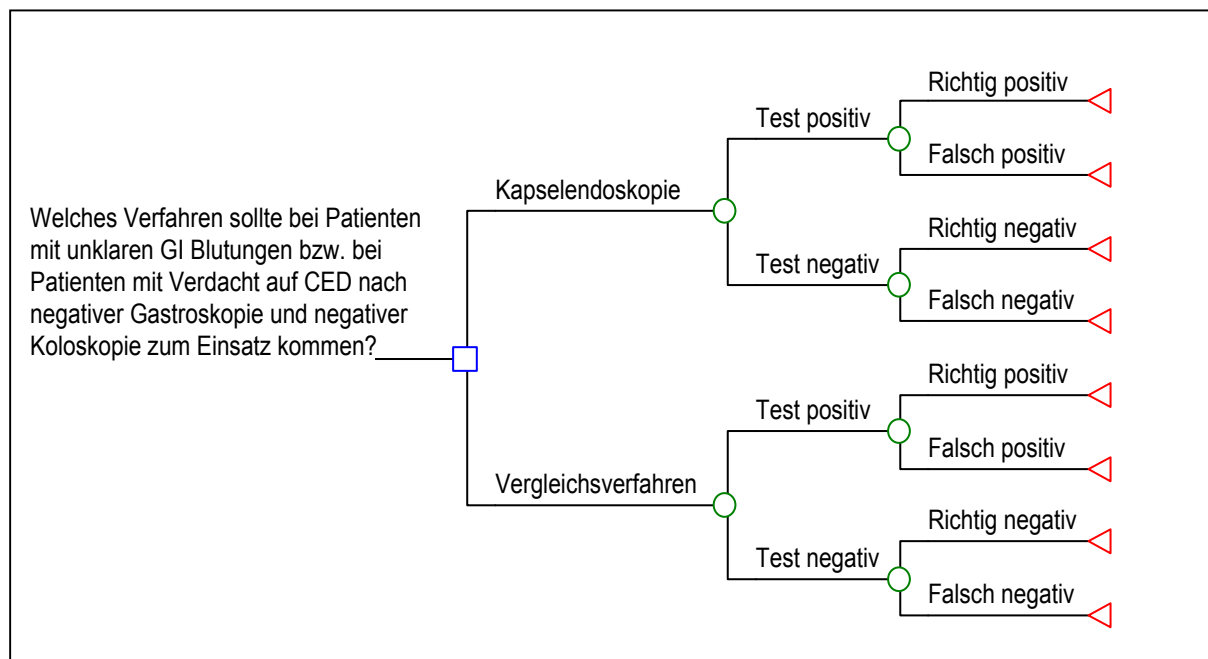


Abbildung 6-3: Modellstruktur

Die anfängliche Wahl, mit der sich der Entscheidungsträger (Arzt) im Hinblick auf das angemessene Diagnoseverfahren konfrontiert sieht, ist in dem Diagramm durch den Entscheidungsknoten (Viereck) dargestellt. Die aus der rechten Seite des Knotens abgeleiteten Verzweigungen entsprechen den in Betracht kommenden Diagnoseverfahren: Kapselendoskopie und das jeweilige Vergleichsverfahren (Enteroskopie oder Dünndarmpassage mit Barium). Die unmittelbaren Abzweigungen entsprechen

den möglichen Ergebnissen des Diagnoseverfahrens (Tests), d.h. 'positiver Test' und 'negativer Test'. Schließlich kann ein positives Testergebnis entweder richtig positiv (Patient leidet an der Krankheit, die auch diagnostiziert wurde) oder falsch positiv (Patient leidet nicht an der Krankheit, die aber diagnostiziert wurde) sein. Dementsprechend kann ein negatives Testergebnis entweder falsch-negativ (Patient leidet an der Krankheit, obwohl das Testergebnis negativ ist) oder richtig-negativ (Patient leidet nicht an der Krankheit und das Testergebnis ist ebenfalls negativ) sein.

Für das Modell wurde das Bayes'sche Vorgehen zur Berechnung von wahrscheinlichen Entscheidungen (positiv/ negativ Prädiktionswerte) von vorgegebenen Wahrscheinlichkeiten (Sensitivität, Spezifität) und der Prävalenz der Erkrankung verwendet. Auf Grund der Unsicherheit der Werte der Variablen wurde für das Modell eine Monte-Carlo-Simulation zweiten Grades als probabilistische Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Es werden vordefinierte Verteilungen für wesentliche Variablen verwendet, um eine Kostenspanne und eine Wirkungsspanne anstatt einer Einzelpunktschätzung zu berechnen. Alle Variablen mit den verwendeten Werten und Verteilungen sind im Anhang aufgeführt (siehe Tabelle 6-28). Für jede Analyse wurde das Modell 10.000-mal durchgespielt. Zum Verständnis des Modellansatzes und der entsprechenden Werte folgt eine genaue Beschreibung des Modells, der Berechnungen, der benutzten Daten und der Annahmen.

6.9.1.3 Perspektive

Die Analyse wurde aus der Perspektive des Kostenträgers im Gesundheitswesen (Gesetzliche Krankenversicherungen) durchgeführt, d.h. es werden nur Kosten in Betracht gezogen, die den deutschen Kostenträgern entstehen könnten. Aus diesem Grund wurden sämtliche klinischen und gesundheitsbezogenen Nutzen (gesicherte Diagnose) und die direkten Kosten für den Kostenträger mit einbezogen. Obwohl allgemein anerkannt ist, dass Patienten mit Dünndarmerkrankungen auf Grund wiederholter stationärer Behandlung und diagnostischer Maßnahmen häufig am Arbeitsplatz fehlen, ist das Ausmaß dieses Produktivitätsverlusts nicht bekannt. Diese indirekten Kosten sind somit nicht Bestandteil der Analyse.

6.9.1.4 Vergleichsverfahren

In der Analyse wird die Kosteneffektivität der Kapselendoskopie für die Indikation gastrointestinale Blutungen mit der Enteroskopie verglichen. Die Enteroskopie entspricht der derzeit gängigen Praxis für die Abklärung gastrointestinaler Blutung nach negativem Befund bei der Gastroskopie und negativem Befund bei der Koloskopie.

Für die Indikation CED wird die Kapselendoskopie mit der Dünndarmpassage mit Barium verglichen. Um die derzeitige klinische Praxis in Deutschland besser wiederzuspiegeln, wurden weitere hypothetische Vergleiche mit den Verfahren Enteroklysmas, CT und MRT durchgeführt.

Wie allerdings in Kapitel 3.2.5.3 schon erwähnt, gibt es weitere Möglichkeiten, wie z.B. Szintigraphie und Angiographien, zur Diagnose unklarer gastrointestinaler Blutungen, obwohl diese Verfahren in diesem Stadium der diagnostischen Abklärung keinen breiten Einsatz finden.

6.9.2 Modelldaten und Annahmen

Die in dem Modell verwendeten direkten Gesundheitskosten umfassen die Kosten für das Diagnoseverfahren sowie die Kosten in Folge falsch negativer und falsch positiver Diagnosen. Zu den Kosten für eine falsch positive Diagnose gehören die Behandlungskosten.

6.9.2.1 Unklare GI Blutungen Ressourcenverbrauch

6.9.2.1.1 Ressourcenverbrauch im Falle einer falsch positiven Diagnose

Im Falle einer positiven Diagnose gibt es zahlreiche Behandlungsmöglichkeiten, so dass davon ausgegangen wurde, dass jeder zweite Patient, bei dem eine falsch positive Diagnose gestellt wurde, entweder mittels therapeutischer Enteroskopie (in 4/9 der Fälle) (€ 481,24), therapeutischer Angiographie (in 4/9 der Fälle) (€ 529,57) oder mittels intraoperativer Enteroskopie (in 1/9 der Fälle) (€ 4.770,80) behandelt wurde, was zu Durchschnittskosten pro falsch positiv diagnostiziertem Patient von € 489,67 ($(€481,24 \cdot 4/9 + €529,57 \cdot 4/9 + €4.770,80 \cdot 1/9)/2$) führt.

6.9.2.1.2 Ressourcenverbrauch im Falle einer falsch negativen Diagnose

Zu den Kosten für eine falsch negative Diagnose gehören die Kosten für wiederholte Diagnoseverfahren, die Kosten für symptomatische Therapien in Form von Bluttransfusionen und die Kosten für stationäre Aufenthalte.

Begleitend zu den klinischen Studien der Kapselendoskopie wurden die Ressourcenverbräuche der Patienten vom Zeitpunkt des ersten Blutungsereignisses bis zum Studienbeginn erfasst. Die durchschnittliche Krankheitsdauer der Patientenpopulation lag bei zwei Jahren. Als Ressourcenverbräuche wurden Art und Anzahl bisher durchgeführter Diagnoseverfahren, die Anzahl bisher benötigter Bluttransfusionen und die Anzahl der Krankenhausaufenthalte auf Grund der unklaren gastrointestinalen Blutungen erfasst. Diese Daten wurden verwendet um die Kosten, die durch Fehldiagnosen entstehen können, abzuschätzen. In diesem Fall dienen sie zur Abschätzung der Folgekosten von falsch negativen Diagnosen. In Tabelle 6-12 sind die entsprechenden Ressourcenverbräuche, die in den klinischen Studien ermittelt wurden, dargestellt. Hier wird ein Überblick gegeben über die Art des Ressourcenverbrauchs, den durchschnittlichen Gebrauch dieser Ressource pro Patient, die Kosten pro Ressource in € und die durchschnittlichen Kosten pro Patient.

Tabelle 6-12: Ressourcen- und Kostenverbrauch auf Grund falsch negativer Diagnosen (unveröffentlichte Daten, Studien über GI Blutungen)

	AU01	AU03	FR01	GR06	US01	US07	US021	Total	Häufigkeit ¹	Stückkosten ² [€]	Durchschnittliche Kosten pro Patient [€]
Anzahl der Studienteilnehmer	20	20	60	24	20	20	20	184	1	--	1
Anzahl Transfusionseinheiten	618	170	84	460	589	111	179	2.211	12,01	410,89	4.936,46
Anzahl Krankenhausaufenthalte	195	95	21	161	56	101	29	658	3,57	2.289,26	8.182,86
Gastroskopie	88	39	97	140	83	71	39	557	3,03	239,86	726,10
Koloskopie	71	31	63	112	79	49	32	437	2,38	266,94	633,99
Dünndarmpassage mit Barium	27	20	34	25	22	24	18	170	0,92	177,67	164,15
Enteroskopie	8	6	10	12	21	27	8	92	0,50	481,24	240,62
Computer-Tomographie	2	4	23	7	5	11	6	58	0,32	331,93	104,63
Nuklearmedizin	0	9	1	11	10	8	8	47	0,26	490,96	125,41
Angiographie	2	2	1	19	3	5	0	32	0,17	529,57	92,10
Abdomenübersichtsaufnahme	0	1	1	3	21	0	0	26	0,14	98,31	13,89
Intraoperative Enteroskopie	2	0	0	0	0	0	0	2	0,01	4.770,80	51,86
Durchschnittliche Gesamtkosten											<u>15.272,08</u>

¹Durchschnitt pro Patient; berechnet auf der Basis aller Studienteilnehmer n=184

²Stückkosten wurden basierend auf EBM und G-DRG berechnet (siehe auch Kapitel 6.13)

Die Gesamtkosten in Folge von falsch negativen Diagnosen wurden auf Untersuchungszyklen umgelegt. Jeder Zyklus entspricht einem bestimmten Zeitpunkt, der durch die Anzahl der bis dahin erfolgten Diagnoseverfahren und damit durch eine dieser bestimmten Population zu Grunde liegenden Prävalenz gekennzeichnet ist. Die Prävalenzraten reichen von 10% bei Zyklus 1 bis zu 90% bei Zyklus 9, d.h. die Prävalenz steigt um 10% je Zyklus. D.h. mit steigender Anzahl herkömmlicher Diagnoseverfahren, die einen negativen Befund aufweisen, wächst die Wahrscheinlichkeit, dass die Blutungsquelle im Dünndarm lokalisiert ist. Deshalb steigt die Prävalenz (Wahrscheinlichkeit, dass die Blutungsquelle im Dünndarm lokalisiert ist) mit steigender Zahl der Untersuchungszyklen an. Daher ist Zyklus 1 der früheste und Zyklus 9 der späteste mögliche Zeitpunkt zum Einsatz der Kapselendoskopie. Bei jedem Zyklus hat der Arzt die Wahl zwischen Enteroskopie und Kapselendoskopie.

In jedem Zyklus können Patienten mit einer falsch negativen Diagnose Kosten durch wiederholte diagnostische Verfahren oder durch notwendige Bluttransfusionen und Krankenhausaufenthalte verursachen. Die Höhe der möglichen Kosten durch falsch negative Diagnose ist abhängig von dem Untersuchungszyklus. Patienten, die in Zyklus 1 falsch negativ diagnostiziert werden, können die höchsten Folgekosten verursachen, wohingegen Patienten, die in Zyklus 9 falsch negativ diagnostiziert werden, die niedrigsten Folgekosten verursachen können.

Diese Abhängigkeit der möglichen Höhe der Folgekosten vom Untersuchungszyklus basiert auf der Annahme, dass Patienten die in Zyklus 1 falsch negativ diagnostiziert werden, noch in 8 weiteren Zyklen falsch negativ diagnostiziert werden könnten und somit die maximalen Folgekosten verursachen könnten. Patienten, die z.B. in Zyklus 4 betrachtet werden und dort falsch negativ diagnostiziert werden, könnten nur noch in 5 weiteren Untersuchungszyklen falsch negativ diagnostiziert werden. Daraus folgt, dass je später der Zeitpunkt (höhere Anzahl von Zyklen), desto niedriger die höchst möglichen zukünftigen Kosten. Die Mindestkosten sind immer gleich, da davon ausgegangen wird, dass ein Patient mit falsch negativem Befund mindestens noch eine weitere Untersuchung, stationäre Behandlung oder Bluttransfusion benötigt. Abbildung 6-4 veranschaulicht diesen Zusammenhang.

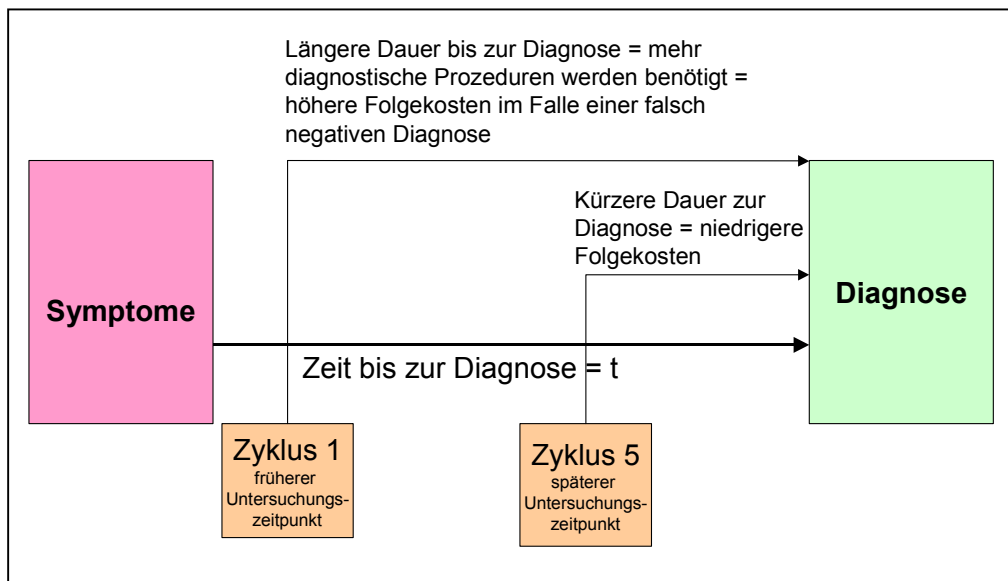


Abbildung 6-4: Einfluss des Untersuchungszeitpunkts auf die Höhe der Folgekosten durch falsch negative Diagnose – Veranschaulichung des Zyklus Ansatzes

Tabelle 6-13 gibt einen Überblick über die errechneten Mindest- und Höchstkosten pro zukünftigem Zyklus. Die geschätzten Gesamtkosten pro Patient (aus den klinischen Studien) stellen in Zyklus 1 den Höchstwert dar und wurden gleichmäßig auf die 9 Zyklen aufgeteilt, um einen Schätzwert für zusätzliche Diagnoseverfahren, einschließlich Behandlungskosten, zu erhalten. Es wird davon ausgegangen, dass zukünftige Kosten eine Lognormal-Verteilung zeigen, d.h. für die meisten Patienten werden nur einige zusätzliche Verfahren erforderlich sein, und nur bei wenigen Patienten werden wiederholt falsch negative Diagnosen bis zu der maximalen Anzahl gestellt werden.

Tabelle 6-13: Mittelwert, Minimum und Maximum zukünftiger Kosten [€] in Abhängigkeit des Zyklus einschließlich μ und σ für die Lognormal-Verteilung (unklare GI Blutungen)

Zyklus	Min	Max	μ	σ	mean= $\exp(\mu)$
1	1.696,90	15.272,08	8,535169	0,560516	5.090,69
2	1.696,90	13.575,18	8,476278	0,530469	4.799,55
3	1.696,90	11.878,28	8,409512	0,496405	4.489,57
4	1.696,90	10.181,38	8,332437	0,457081	4.156,53
5	1.696,90	8.484,48	8,241276	0,410570	3.794,38
6	1.696,90	6.787,58	8,129704	0,353646	3.393,79
7	1.696,90	5.090,68	7,985862	0,280257	2.939,11
8	1.696,90	3.393,78	7,783129	0,176822	2.399,77
9	1.696,90	2.545,32	7,639284	0,103432	2.078,26

6.9.2.2 CED Ressourcenverbrauch

Im Grunde sind die Annahmen zur Berechnung der Folgekosten einer falsch positiven und falsch negativen Diagnose bei CED gleich denen, die zuvor für die GI Blutungen vorgestellt wurden. Auf dem Gebiet der CED ist die Datenlage jedoch unsicherer, was zu größeren Kostenspannen führt, weshalb hier unterschiedliche Evaluationsansätze angewandt wurden. Diese unterschiedlichen Evaluationsansätze reflektieren einen Minimum-, Median- und Maximalansatz für die Kosten durch Fehldiagnosen und wurden als sogenannte Worst-Case, Base-Case und Best-Case Szenarien (aus Sicht der Kapselendoskopie) in das entscheidungsanalytische Modell implementiert.

6.9.2.2.1 Ressourcenverbrauch im Falle einer falsch positiven Diagnose

Die Kosten, die durch eine falsch positive Diagnose entstehen, sind Behandlungskosten. Als konservativer Ansatz wurde angenommen, dass ein Patient mit einer falsch positiven CED Diagnose über 6 Monate ambulant behandelt wird. Im Falle einer positiven CED Diagnose gibt es zahlreiche Behandlungsmöglichkeiten, weshalb nach CED Krankheitskostenstudien gesucht wurde, die mittlere ambulante Behandlungskosten für CED Patienten evaluiert haben. Es wurden zwei Deutsche CED Krankheitskostenstudien identifiziert, die die Kosten für eine 6-monatige ambulante Behandlung auf ca. € 1.600,00 bezifferten. Dieser Kostenwert beruht auf den Studien von Rösch et al. (2002)²⁰¹ und Ebinger et al. (2004)²⁰², die unabhängig voneinander die jährlichen ambulanten Behandlungskosten von Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen ermittelten (ca. € 3.200).

Dieser Ansatz wurde als konservativ erachtet, da er zum einen die Kosten für chirurgische Therapien und Krankenhausaufenthalte ausschließt und da zum anderen die Kosten neuerer Therapien wie z.B. Remicade® (Infliximab) mit ca. € 8.400 (6-Monate; Quelle: Rote Liste 2004) weitaus teurer sind. Daher wurden die Kosten in Höhe von € 1.600 für eine falsch positive Diagnose als konservativer ‚Worst-Case‘ Ansatz in die Modellierung implementiert.

Um eine realistischere Abschätzung bezüglich der Folgekosten durch eine falsch positive Diagnose zu treffen, wurden in einem zweiten Szenario (Base-Case) die Kosten für die stationäre Behandlung mit in die Folgekostenkalkulation integriert. Dieser Ansatz wird als realistischere Abschätzung für die Kosten durch falsch positive Fehldiagnosen angesehen, da auch bei den falsch positiv diagnostizierten Patienten Krankenhausaufenthalte durch verstärkte Krankheitssymptome zu erwarten sind. Die Kosten für die stationäre Behandlung wurden auf Grundlage der Studie von Rösch et al. (2002)²⁰¹ ermittelt und wurden wiederum für eine 6-Monatszeitraum berechnet. Die Kosten für eine halbjährliche CED Therapie belaufen sich nach diesem Ansatz auf € 2,252.20 und wurden als ‚Base-Case‘ Szenario in die Modellierung implementiert.

Der Betrag der Medikamentenkosten in den halbjährlichen Behandlungskosten beläuft sich auf ca. € 1261²⁰¹. Unter der Annahme, dass diese Patienten ausschließlich mit Remicade® behandelt worden wären, entspräche dies einem Anteil von ca. 15% der Patienten, die diese Therapie erhalten hätten. Obwohl Remicade® nur angewandt werden sollte, wenn die herkömmlichen medikamentösen Therapien ohne Wirkung bleiben, könnte dies gerade bei Patienten mit einer falsch positiven CED Diagnose vermehrt der Fall sein. Geht man davon aus, dass ca. 20% der Patienten mit Remicade®

behandelt werden würden, da die herkömmlichen Therapien keine Wirkung zeigen, so würden sich die Medikamentenkosten auf € 1680 erhöhen. Inklusiv der stationären Behandlungskosten würden sich die Kosten für eine 6-monatige CED Behandlung auf € 2332 erhöhen. Zusätzlich wurden in der Studie von Rösch et al. (2002) weitere direkte medizinische Behandlungskosten ermittelt, die z.B. die Kosten für medizinische Hilfsmittel enthalten, die in den vorherigen Ansätzen nicht berücksichtigt worden sind. Werden diese Kosten den 6-monatigen Therapiekosten zugeschlagen, so belaufen sich diese auf insgesamt € 2.645,22. Diese als Maximalansatz bewertete Kosten in Folge einer falsch positiven Diagnose wurden in Form des sog. ‚Best-Case‘ Szenarios in die Modellierung integriert.

6.9.2.2.2 Ressourcenverbrauch im Falle einer falsch negativen Diagnose

Als ein Ansatz zur Ermittlung der Folgekosten einer falsch negativen Diagnose bei CED wurden die in den klinischen Studien dokumentierten Ressourcenverbräuche zugrundegelegt (gleich dem Ansatz bei unklaren gastrointestinalen Blutungen). In diesen Studien wurden diagnostische Verfahren dokumentiert, die ein Patient vor der Kapselendoskopieuntersuchung erhalten hat. Alle Voruntersuchungen hatten dabei einen negativen Befund.

In Tabelle 6-14 sind die entsprechenden Ressourcenverbräuche, die in den klinischen Studien ermittelt wurden, veranschaulichend dargestellt. Hier wird ein Überblick gegeben über die Art des Ressourcenverbrauchs, den durchschnittlichen Gebrauch dieser Ressource pro Patient, die Kosten pro Ressource in € und über die durchschnittlichen Kosten pro Patient.

Tabelle 6-14: Ressourcen- und Kostenverbrauch aufgrund falsch negativer Diagnosen (unveröffentlichte Daten, Studien über CED)

Art des Ressourcenverbrauchs	Häufigkeit ¹	Stückkosten ² [€]	Durchschnittliche Kosten pro Patient [€]
Koloskopie	1,40	266,94	374,35
Gastroskopie	0,74	239,86	177,50
Dünndarmpassage mit Barium	0,61	177,67	109,19
Computer-Tomographie	0,27	331,93	88,20
Abdomenübersichtsaufnahme	0,20	98,31	20,11
Enteroskopie	0,01	481,24	6,33
Gesamtkosten			775,67

¹Durchschnitt pro Patient; berechnet auf der Basis aller Studienteilnehmer n=68; ²Stückkosten wurden basierend auf EBM und G-DRG berechnet (siehe auch Kapitel 6.13)

Für die weitere Kalkulation der falsch negativen Folgekosten auf Grundlage dieser Daten wurde angenommen, dass die Patienten in den klinischen Studien als Abbildung eines herkömmlichen CED Patienten in Deutschland angesehen werden können. Daher wurde in dieser Berechnung angenommen, dass die durchschnittlichen Gesamtkosten, die auf Basis der klinischen Studiendaten ermittelt wurden, den durchschnittlichen Erwartungswert der Lognormal Verteilung (kalkuliert über alle Zyklen) darstellen. Dieses Vorgehen ist konträr zu den Berechnungen für die unklaren

gastrointestinalen Blutungen, wo die mittleren Gesamtkosten der klinischen Studien als Maximalwert der Lognormal Verteilung in Zyklus 1 angesetzt wurden, was sich durch die hoch selektive Patientenpopulation begründete.

Tabelle 6-15 zeigt die Werte der Lognormal Verteilung, die für die Kosten einer falsch negativen Diagnose für CED Patienten in Deutschland angenommen wurde. Die Einteilung der Folgekosten in Untersuchungszyklen basiert auf den selben Annahmen, die in Kapitel 6.9.2.1.2 für die GI Blutungen näher beschrieben sind.

Tabelle 6-15: Mittelwert, Minimum und Maximum zukünftiger Kosten [€] in Abhängigkeit des Zyklus einschließlich μ und σ für die Lognormal Verteilung (CED)

Zyklus	Min	Max	μ	σ	Mittelwert= $\exp(\mu)$
1	357,44	3.216,93	6,977575	0,560514	1.072,31
2	357,44	2.859,49	6,918683	0,530467	1.010,99
3	357,44	2.502,05	6,851917	0,496403	945,69
4	357,44	2.144,61	6,774840	0,457078	875,54
5	357,44	1.787,17	6,683678	0,410567	799,25
6	357,44	1.429,73	6,572104	0,353641	714,87
7	357,44	1.072,29	6,428260	0,280251	619,10
8	357,44	714,85	6,225520	0,176813	505,49
9	357,44	536,11	6,081658	0,103414	437,75
Durchschnittlicher Erwartungswert der Lognormal Verteilung					775,67

Dieser Ansatz, der die mittleren Folgekosten einer falsch negativen Diagnose auf € 775,57 abschätzt, ist konservativ. Dies begründet sich durch die Tatsache, dass die Ressourcenverbräuche aus den klinischen Studien eine niedrige Schätzung darstellen, da sie nur retrospektiv bis zum Beginn der klinischen Studien erfasst wurden. Wahrscheinlicher ist, dass diese Patienten bei weiterhin negativem Befund (und anhaltenden Beschwerden) auch nach den klinischen Studien weiterer Diagnostik unterzogen werden. Abbildung 6-5 veranschaulicht diesen Zusammenhang.

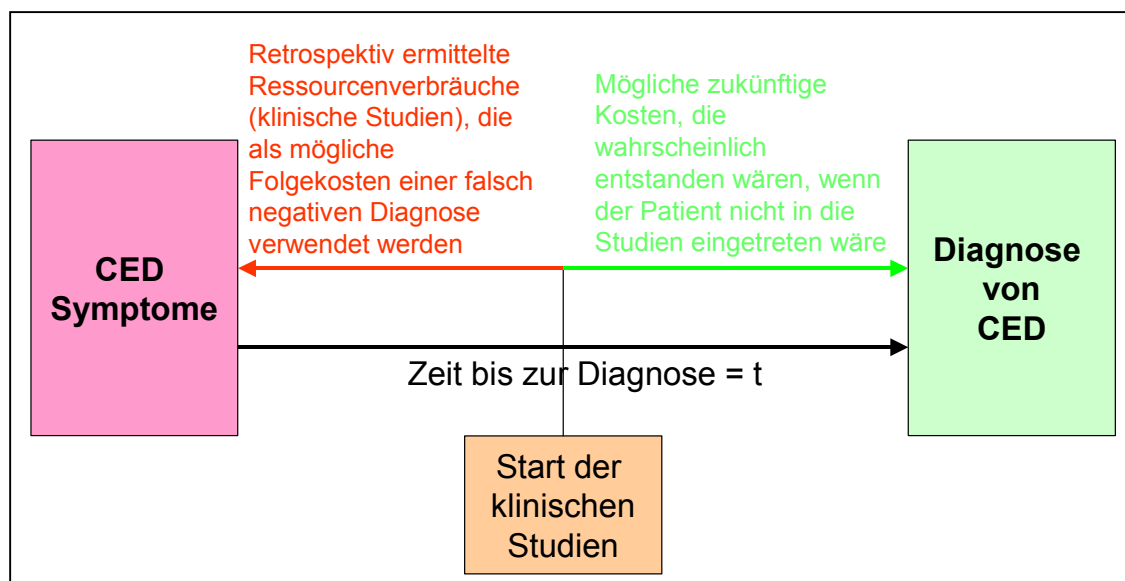


Abbildung 6-5: Darstellung der Konservativität des zur Ermittlung der falsch negativen Folgekosten verwendeten Ansatzes

Diese Darstellung wird bestärkt durch die relativ lange Zeitspanne, die derzeit für die Diagnose von CED, die im Dünndarm lokalisiert sind, benötigt wird (Siehe Kapitel 3.2.5.3.4 des klinischen Teils).

Durch diese Fakten wurde dieser Ansatz als streng konservativ bewertet und wurde als 'Worst-Case' Szenario (Minimalansatz) in das entscheidungsanalytische Modell implementiert.

Die Kosten, die durch falsch negative Fehldiagnosen entstehen, sind, wie zuvor beschrieben, in der Realität höher anzusetzen. Rolland et al.¹⁶⁵ (1999) ermittelten in ihrer Studie mittlere Diagnosekosten des Morbus Crohn in Höhe von € 3.524 pro Patient. Durch die Tatsache, dass diese Kosten einen unbekanntem Anteil von Therapiekosten enthalten (bis zu 6-Monaten) wurden diese Kosten als eine optimistische Abschätzung der Folgekosten bewertet, der als 'Best-Case' Szenario in das Modell aufgenommen wurde.

Um diese Kosten, die in Frankreich ermittelt wurden, auf ein Deutsches Gesundheitskostenniveau zu adaptieren, wurden die Pro-Kopf Gesundheitsausgaben von Frankreich und Deutschland als Transformationsbasis herangezogen. Diese Daten, die von der OECD ermittelt wurden, zeigen, dass die Pro-Kopf Gesundheitsausgaben in Deutschland 3% über Französischen liegen (OECD Daten 2002). Eine Anhebung der Kosten einer Morbus Crohn Diagnose um 3% resultiert in Kosten in Höhe von € 3.629,72. Dieser Kostenwert wurde als 'Best-Case' Szenario in das Modell implementiert. Auch für diesen Kostenwert für die falsch negativen Folgekosten wurde angenommen, dass er mit zunehmendem Untersuchungszyklus abnimmt und dass diese Kosten lognormal verteilt sind.

Es ist sehr wahrscheinlich, dass das dargestellte 'Worst-Case' und 'Best-Case' Szenario die Folgekosten durch falsch negative Fehldiagnosen unter- bzw. überschätzen. Daher wurden die Kosten für den Ausgangsfall (Base-Case) in der Mitte der beiden Kostenwerte platziert, was als

realistischste Einschätzung der Folgekostenhöhe angesehen wird. Dies begründet sich durch die Annahme, dass das Mittel zwischen wahrscheinlichstem Minimum (Worst-Case) und wahrscheinlichstem Maximum (Best-Case) die Realität, die sich mit hoher Wahrscheinlichkeit zwischen diesen Werten befindet, am besten widerspiegelt.

Die mittleren Kosten des ‚Base Case‘, die durch falsch negative Fehldiagnosen entstehen, belaufen sich daher auf € 2.202,70. Auch für diesen Kostenwert für die falsch negativen Folgekosten wurde angenommen, dass er mit zunehmendem Untersuchungszyklus abnimmt und dass diese Kosten lognormal verteilt sind.

6.9.3 Diagnostische Ergebnisse

Die diagnostischen Ergebnisse der Untersuchungsverfahren werden als richtig positive /falsch positive und richtig negative /falsch negative Fälle ermittelt, die durch die individuelle Sensitivität und Spezifität der Tests festgelegt sind (siehe Kapitel 6.9.5).

Die im Modell verwendeten Sensitivitätswerte wurden auf der Grundlage von Daten aus den kontrollierten klinischen Studien zur Kapselendoskopie und zur Enteroskopie (GI Blutungen) bzw. Dünndarmpassage mit Barium (CED) abgeschätzt. Die Sensitivität jeder klinischen Studie wurde beurteilt, indem davon ausgegangen wurde, dass entweder die Kapselendoskopie oder das Vergleichsverfahren als Goldstandard zu werten ist. Die Sensitivität wurde an Hand einer Einzelauswertung der Untersuchungsergebnisse pro Patient berechnet, wobei festgestellt wurde, ob ein positiver oder negativer Befund vorliegt, unabhängig von der Anzahl der Blutungsursachen bzw. Entzündungsherde, die gefunden wurden. Die Analyse beschränkte sich auf Erkrankungen im Dünndarm, da untere und obere Blutungsquellen/ Entzündungsherde durch vorgängig durchgeführte Gastroskopie und Koloskopie mit negativem Befund als ausgeschlossen betrachtet werden.

Als richtig positive Fälle wurden alle Patienten gewertet, die durch eine der beiden Untersuchungen positiv diagnostiziert wurden. Sämtliche Patienten, die bei keinem der Diagnoseverfahren (Kapselendoskopie oder Vergleichsverfahren) eine positive Diagnose hatten, gelten als richtig negativ. Falsch negative Diagnosen wurden bestimmt in dem die beiden Verfahren sich gegenseitig als Goldstandard prüften: Gab es bei einem Verfahren positive Diagnosen, die bei dem anderen Verfahren nicht bestätigt wurden, wurde dieser Unterschied als falsch negativ bewertet.

Zum Schluss wurden alle Werte aus sämtlichen berücksichtigten Studien je Verfahren in einer Reihenfolge angeordnet und Minimum, Medianwert und Maximum berechnet. Diese Werte definieren die Parameter für eine Dreiecksverteilung, die in diesem Modell zur Wahrscheinlichkeitsanalyse verwendet wurde. Im Hinblick auf die Spezifität mussten Minimum- und Maximumwerte angenommen werden, die als Parameter für die in dem Modell verwendete Gleichverteilung dienten. Sämtliche Werte für Sensitivität und Spezifität sind in Tabelle 6-16 wiedergegeben.

Tabelle 6-16: Sensitivitäts- und Spezifitäts-Werte des Modells

	Kapselendoskopie		Dünndarmpassage	Enteroskopie
	GI Blutung	CED	mit Barium	
Sensitivität*				
Minimum	91%	89%	25%	27%
Median	94%	90%	29%	53%
Maximum	99%	99%	48%	60%
Spezifität**				
Minimum	90%	90%	50%	50%
Maximum	99%	99%	70%	70%

* berechnet aus den Daten der klinischen Studien (siehe Kapitel 3.2.4 und Kapitel 6.9.5)

** Annahmen basierend auf Expertenmeinung und Literatur-Daten

Da die der klinischen Studienpopulation zu Grunde liegende Prävalenz (Wahrscheinlichkeit, von Blutungsquellen/ Entzündungsherden im Dünndarm) nicht bekannt ist, wurde in den Modellanalysen von einer Spanne möglicher Prävalenzen zwischen 10% und 90% ausgegangen. Die jeweilige Auswirkung dieser Prävalenzraten wurde durch einfache Sensitivitätsanalysen untersucht.

6.9.4 Ermittlung der Effektivitäts- und Kostenwerte von Enteroklysma, CT und MRT

6.9.4.1 Ermittlung der Effektivitäts- und Kostenwerte des Enteroklysmas

Bernstein et al. (1997) untersuchten in ihrer prospektiven Studie die Diagnosesicherheit der Dünndarmpassage mit Barium im Vergleich zum Enteroklysma in einer Population von 26 Patienten mit einer gesicherten Morbus Crohn Diagnose. Bei 7 Patienten konnten weder die Dünndarmpassage mit Barium noch das Enteroklysma den Morbus Crohn nachweisen. Das Enteroklysma diagnostizierte weitere drei Patienten als negativ, die von der Dünndarmpassage mit Barium als positiv diagnostiziert wurden. Bei 16 Patienten konnten sowohl die Dünndarmpassage mit Barium als auch das Enteroklysma die Morbus Crohn Diagnose bestätigen²⁰³. In dieser Studie liegt die Sensitivität der Dünndarmpassage mit Barium mit 73% über der Sensitivität von 62%, die durch das Enteroklysma erreicht wurde.

Baath et al. (1989) untersuchten die Diagnosesicherheit der Dünndarmpassage mit Barium und des Enteroklysmas in 331 Kindern, wobei 48% der Untersuchungen auf den Verdacht einer CED zurückzuführen waren. Diese retrospektive Überprüfung der Untersuchungsergebnisse ergab, im Hinblick auf Sensitivität und Spezifität, keinen signifikanten Unterschied zwischen der Dünndarmpassage mit Barium und dem Enteroklysma²⁰⁴.

Eine Studie von Maglinte et al. (1994) attestierte dem Enteroklysma eine Überlegenheit gegenüber der Dünndarmpassage mit Barium. In dieser Studie wurden 45 Patienten beschrieben, bei denen durch die Dünndarmpassage mit Barium keine Diagnose gestellt werden konnte, die jedoch innerhalb

eines 3-Monatszeitraums durch Enteroklysmata diagnostiziert werden konnten. 5 dieser 45 Patienten waren dabei der Diagnose CED zuzuordnen²⁰⁵.

Obwohl in der einzigsten gut dokumentierten Vergleichsstudie die Dünndarmpassage mit Barium der Enteroklysmatauntersuchung im Hinblick auf die Sensitivität überlegen war²⁰³, ist davon auszugehen, dass die selektivere Enteroklysmatauntersuchung eine bessere Diagnosesicherheit besitzt. Daher wird angenommen, dass die Sensitivitäts- und Spezifitätswerte des Enteroklysmata über denen der Dünndarmpassage mit Barium liegen.

Um eine konservative Annahme bezüglich der Sensitivitäts- und Spezifitätsüberlegenheit zu treffen, wurde davon ausgegangen, dass das Enteroklysmata bei der Diagnose von CED um 5% mehr Diagnosesicherheit besitzt als die Dünndarmpassage mit Barium. D.h. um die Sensitivität und die Spezifität des Enteroklysmata abzuschätzen, wurden die Werte für die Dünndarmpassage mit Barium, die in den klinischen Studien der Kapselendoskopie ermittelt wurden um jeweils 5% angehoben (Tabelle 6-17).

Tabelle 6-17: Effektivitätswerte des Enteroklysmata im Vergleich zur Dünndarmpassage mit Barium

Untersuchung	Sensitivität	Spezifität	Quelle
Dünndarmpassage mit Barium	29% (25 – 48%)	50 – 70%	Kontrollierte klinische Studien
Enteroklysmata	34% (30 – 53%)	55 – 75%	Abschätzung auf der Basis publizierter Literatur ^{203, 204, 205}

Die Kosten des Enteroklysmata wurden der Publikation von Rösch et al. (2001) entnommen, in der diese nach dem Tarif der deutschen Krankenhausgesellschaft berechnet wurden. Für die Kostenberechnung wurden zwei Ansätze gewählt, die einen minimalen und einen maximalen Kostenwert des Enteroklysmata beschreiben. Die Kosten des Enteroklysmata schwanken nach diesen Kalkulationen zwischen € 180 und € 240²⁰⁶.

6.9.4.2 Ermittlung der Effektivitäts- und Kostenwerte der Computer Tomographie

Um die Effektivität der Computer Tomographie (CT) im Vergleich zur Kapselendoskopie abzuschätzen, musste auf das Enteroklysmata als Ausgangsberechnungswert zurückgegriffen werden, da für den direkten Vergleich zwischen Dünndarmpassage mit Barium und CT keine Publikationen vorhanden sind. Als Grundlage dieser Abschätzung dient eine Studie von Mako et al. (2000), in der die Diagnosesicherheit des Enteroklysmata und der CT in 281 Patienten mit Verdacht auf Morbus Crohn untersucht wurde²⁰⁷. Dabei erwies sich das Enteroklysmata mit 96% Sensitivität und 98% Spezifität als das effektivere Verfahren. Die CT erzielte im Vergleich 94% Sensitivität und 95% Spezifität, was vor allem darauf zurückzuführen ist, dass die CT Untersuchung nicht in der Lage war krankhafte Schleimhautveränderungen im frühen Stadium zu erkennen²⁰⁷. Um diese Effektivitätswerte der CT Untersuchung an die Kapselendoskopiestudien zu adaptieren, wurden die Verhältnisse zwischen Enteroklysmata und CT auf die Diagnoseraten des Enteroklysmata in Tabelle 6-17 übertragen. In Tabelle 6-18 sind die adaptierten Diagnoseraten für das CT und das Enteroklysmata dargestellt.

Tabelle 6-18: Effektivitätswerte des Enteroklysmas im Vergleich zur CT Untersuchung

Untersuchung	Sensitivität	Spezifität	Quelle
Enteroklysmas	34% (30 – 53%)	55 - 75%	Abschätzung auf der Basis publizierter Literatur
CT	33% (29,4 – 52%)	53,4 - 73%	Kalkulation auf der Basis publizierter Literatur

Die Kosten der CT Untersuchung wurden unter Zuhilfenahme des EBM ermittelt, wobei auf Basis einer Erhebung des Bundesministeriums für Umwelt-, Natur- und Strahlenschutz angenommen wurde, dass 45% der CT Untersuchungen stationär durchgeführt wurden. Nach dieser Berechnung belaufen sich die Kosten einer CT Untersuchung auf € 331,93 (siehe auch Tabelle 6-32).

6.9.4.3 Ermittlung der Effektivitäts- und Kostenwerte der Magnet-Resonanz Tomographie

Zur Feststellung der Effektivität der Magnet-Resonanz Tomographie (MRT) bei der Diagnose von CED wurde eine Publikation von Rieber et al. (2000) zugrundegelegt. In dieser Studie wurde die Effektivität des MRT mit der Effektivität des Enteroklysmas in Patienten mit gesichertem oder vermutetem Morbus Crohn verglichen⁵⁷. Insgesamt wurden 194 Patienten in die Studie eingeschlossen, wobei sich bei 117 Patienten die Diagnose Morbus Crohn bestätigte. Das MRT erwies sich in dieser Studie als das effektivere Verfahren mit einer Sensitivität von 95,2% und einer Spezifität von 92,6%. Im Vergleich dazu erreichte das Enteroklysmas eine Sensitivität von 85,4% und eine Spezifität von 76,9%. Die Überlegenheit der MRT Untersuchung äußerte sich vor allem bei der Diagnose von Fisteln und Abszessen⁵⁷. Um diese Effektivitätswerte der MRT Untersuchung an die Kapselendoskopiestudien zu adaptieren, wurden die Verhältnisse zwischen Enteroklysmas und MRT auf die Diagnoseraten des Enteroklysmas in Tabelle 6-17 übertragen. In Tabelle 6-19 sind die adaptierten Diagnoseraten für die MRT und für das Enteroklysmas dargestellt.

Tabelle 6-19: Effektivitätswerte des Enteroklysmas im Vergleich zur MRT Untersuchung

Untersuchung	Sensitivität	Spezifität	Quelle
Enteroklysmas	34% (30 – 53%)	55 - 75%	Abschätzung auf der Basis publizierter Literatur
MRT	37,9% (31,1 – 59%)	66,2 – 90,3%	Kalkulation auf der Basis publizierter Literatur

Die Kosten der Magnet-Resonanz Tomographie wurden der Publikation von Rösch et al. (2001) entnommen, die diese nach dem Tarif der deutschen Krankenhausgesellschaft berechnet haben. Für die Kostenberechnung wählten sie zwei Ansätze, die einen minimalen und einen maximalen Kostenwert der MRT beschreiben. Die Kosten der MRT Untersuchung schwanken nach diesen Kalkulationen zwischen € 560 und € 770²⁰⁶.

6.9.5 Evaluierung der Sensitivität von Kapselendoskopie, Enteroskopie und Dünndarmpassage mit Barium

Die Evaluierung der Sensitivitätswerte sowohl für die Kapselendoskopie als auch für die Enteroskopie bzw. die Dünndarmpassage mit Barium im Rahmen gastrointestinaler Blutungen und entzündlicher Darmerkrankungen basiert auf den klinischen Studien, die im Kapitel 3.2.4 beschrieben sind. Diese Studien sind anhand der Evidenzkriterien des Zentrum für Evidenzbasierte Medizin in Oxford mit dem Empfehlungsgrad B eingestuft worden. Da die Berechnung der Sensitivität eine Extrapolation dieses Empfehlungsgrades darstellt, wurden sie letztlich in den Empfehlungsgrad C eingestuft ¹¹.

Die Systematik der Sensitivitätsberechnung ist im Kapitel 6.9.3 dargestellt und wird an dieser Stelle anhand von Beispielkalkulationen illustriert. Beginnend mit der Ermittlung der Sensitivität jeder Studie wird der Prozess zur Findung der Verteilungsparameter aufgezeigt.

6.9.5.1 Evaluierung der Sensitivitätswerte

Als Ausgangsbasis dienen die Ergebnisse der klinischen Studien mit der Anzahl der diagnostizierten Patienten (siehe Tabelle 6-21 und Tabelle 6-20).

Tabelle 6-20: Anzahl der Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen die mittels Kapselendoskopie und/oder Dünndarmpassage mit Barium diagnostiziert wurden

Studien-code	Land	Anzahl der Patienten	Anzahl diagnostiziert KAE ¹	Anzahl diagnostiziert DPB ¹	Anzahl diagnostiziert mit KAE und DPB ¹
US -02	USA	n = 14	n = 14	n = 4	n = 4
US-05	USA	n = 27	n = 18	n = 4	n = 2
IL-04	Israel	n = 27	n = 24	n = 13	n = 10

KAE = Kapselendoskopie DPB = Dünndarmpassage mit Barium ¹= Anzahl diagnostizierter Patienten

Tabelle 6-21: Anzahl der Patienten mit gastrointestinaler Blutung die mittels Kapselendoskopie und/oder Enteroskopie diagnostiziert wurden

Studien-code	Land	Anzahl der Patienten	Anzahl diagnostiziert KAE ¹	Anzahl diagnostiziert ES ¹	Anzahl diagnostiziert mit KAE und ES ¹
AU-01	Australien	n = 20	n = 15	n = 8	n = 8
AU-03	Australien	n = 20	n = 16	n = 6	n = 5
FR-01	Frankreich	n = 60	n = 44	n = 28	n = 25
GR-06	Deutschland	n = 24	n = 21	n = 12	n = 12
US-01	USA	n = 20	n = 14	n = 7	n = 7
US-07	USA	n = 20	n = 10	n = 3	n = 2
US-21	USA	n = 20	n = 15	n = 9	n = 8

KAE = Kapselendoskopie ES = Enteroskopie ¹= Anzahl diagnostizierter Patienten

Gemäss des oben beschriebenen Ansatzes wurden diese Werte für die weitere Kalkulation in der diagnostischen Vierfeldertafel verwendet. Beginnend mit der Kapselendoskopie wird dieser Prozess anhand der Studie FR-01 exemplarisch dargestellt.

Tabelle 6-22: Diagnoseergebnisse mittels Kapselendoskopie in der Studie FR-01

	Erkrankung positiv	Erkrankung negativ	
Test positiv	44	0	44
Test negativ	3	13	16
	47	13	60

Die Patienten bei denen mittels Kapselendoskopie ein Befund gestellt werden konnte (n=44) wurden als richtig positiv angenommen. Die Patienten mit einer falsch negativen Diagnose (n=3) wurden anschließend im Abgleich mit den Ergebnissen des Vergleichsverfahrens ermittelt. Dieses Verfahren diagnostizierte 3 Patienten positiv, die die Kapselendoskopie negativ diagnostizierte. Die Anzahl der richtig negativ getesteten Patienten wurde durch die Subtraktion der falsch negativ getesteten Patienten von der Gesamtzahl der negativen Diagnosen ermittelt (16-3=13). Unter der Annahme, dass die Anzahl der falsch positiv diagnostizierten Patienten gleich 0 ist, ergibt sich eine Sensitivität von 94% (44/47).

Tabelle 6-23: Diagnoseergebnisse mittels Enteroskopie in der Studie FR-01

	Erkrankung positiv	Erkrankung negativ	
Test positiv	28	0	28
Test negativ	19	13	32
	47	13	60

Patienten mit einem positiven Befund nach Enteroskopie wurden als richtig positive angenommen (n=28), während Patienten ohne Befund bei Kapselendoskopie als richtig negative Befunde angenommen wurden (n=13). Aufgrund der Tatsache, dass die Kapselendoskopie 44 richtig negative und 3 falsch negative Diagnosen stellte, wurde eine Sensitivität der Enteroskopie in Höhe von 60% (28/47) berechnet.

Dieser Ansatz wurde bei allen Studien zur Sensitivitätsermittlung angewandt.

Tabelle 6-24: Übersicht der berechneten Sensitivitätswerte bei unklaren GI Blutungen

Studiencode	Land	Anzahl der Patienten	Sensitivität KAE	Sensitivität ES
			in %	in %
AU-01	Australien	n = 20	100 %	53 %
AU-03	Australien	n = 20	94 %	35 %
FR-01	Frankreich	n = 60	94 %	60 %
GR-06	Deutschland	n = 24	100 %	57 %
US-01	USA	n = 20	100 %	50 %
US-07	USA	n = 20	91 %	27 %
US-21	USA	n = 20	94 %	56 %

KAE = Kapselendoskopie

ES = Enteroskopie

Tabelle 6-25: Übersicht der berechneten Sensitivitätswerte bei entzündlichen Darmerkrankungen

Studien- code	Land	Anzahl der Patienten	Sensitivität KAE in %	Sensitivität DPB in %
US -02	USA	n = 14	100 %	29 %
US-05	USA	n = 27	90 %	25 %
IL-04	Israel	n = 27	89%	48 %

KAE = Kapselendoskopie DPB = Dünndarmpassage mit Barium

6.9.5.2 Abschätzung der Sensitivitätsverteilung

Um die Werte für die Dreiecksverteilung zu erhalten, wurden die Ergebnisse in aufsteigender Reihenfolge geordnet.

Tabelle 6-26: Sensitivitätswerte der Kapselendoskopie und Enteroskopie bei gastrointestinalen Blutungen in aufsteigender Reihenfolge gruppiert

	Minimum			Median			Maximum	
KAE Sensitivität in %	91%	94 %	94%	94%	100%	100%	100%	100%
ES Sensitivität in %	27%	35%	50%	53%	56%	57%	60%	60%

KAE= Kapselendoskopie ES = Enteroskopie

Wie in Tabelle 6-26 gezeigt, wurde ein Minimum-, Median- und Maximumwert berechnet. Da der Maximumwert von 100% Sensitivität unrealistisch scheint, wurde eine Sensitivität von 99% zugrunde gelegt, die zu der Dreiecksverteilung in Kapitel 6.9.3 führte.

Tabelle 6-27: Sensitivitätswerte der Kapselendoskopie und Dünndarmpassage mit Barium bei entzündlichen Darmerkrankungen in aufsteigender Reihenfolge gruppiert

	Minimum	Median	Maximum
KAE Sensitivität in %	89%	90%	100%
DPB Sensitivität in %	25%	29%	48%

KAE = Kapselendoskopie DPB = Dünndarmpassage mit Barium;

6.9.6 Variablen und Verteilungen des Kosten-Effektivität Modells

Tabelle 6-28 gibt einen Überblick über im Modell verwendeten Variablen und ihre Verteilungen.

Tabelle 6-28: Variablen und Verteilungen des Kosten-Effektivitäts Modells – Base Case

Variable	Value (Wertebereich)	Verteilungen
Zyklus*	veränderlich (1 – 9)	nein
Prävalenz	veränderlich (10% - 90%)	nein
Kosten Dünndarmkontrast- Untersuchung mit Barium	€ 177,67 (+/- 10%)	Normalverteilung
Kosten Enteroskopie	€ 481,28 (+/- 10%)	Normalverteilung
Kosten Kapselendoskopie	€ 1.026,01 (+/- 10%)	Normalverteilung
GI Blutung - Kosten durch wiederholtes diagnostisches Versagen	€ 489,67 (+/- 10%)	Normalverteilung
(Falsch-positive Diagnose)		
CED - Kosten durch wiederholtes diagnostisches Versagen	€ 1.600,00 (+/- 10%)	Normalverteilung
• Worst Case	€ 2.225,20 (+/- 10%)	Normalverteilung
• Base-Case	€ 2.645,22 (+/- 10%)	Normalverteilung
• Best-Case		
(Falsch-positive Diagnose)		
Kosten durch wiederholtes diagnostisches Versagen (Falsch negative)	veränderlich durch Zyklus (siehe Tabelle 6-13 und Tabelle 6-15 und folgende Erläuterungen in Kapitel 6.9.2.2.2)	Lognormal Verteilung
Sensitivität Dünndarmkontrast- Untersuchung mit Barium	29% (25- 48%)	Dreiecksverteilung
Sensitivität Enteroskopie	53% (27 - 60%)	Dreiecksverteilung
Sensitivität Kapselendoskopie (GI Blutung)	94% (91 - 99%)	Dreiecksverteilung
Sensitivität Kapselendoskopie (CED)	90% (89 - 99%)	
Spezifität Dünndarmpassage mit Barium	veränderlich (50 – 70%)	Gleichverteilung
Spezifität Enteroskopie	veränderlich (50 – 70%)	Gleichverteilung
Spezifität Kapselendoskopie	veränderlich (90 – 95%)	Gleichverteilung

*Diese Variable findet Verwendung zur Festsetzung der Prävalenz und wird als einziger Wert manuell eingegeben. Zyklus 1 bedeutet z.B. eine Prävalenz von 10% (bezogen auf unklare gastrointestinale Blutungen oder CED) in der Untersuchungspopulation, Zyklus 3 = 30% Prävalenz usw.

6.10 Kostenermittlung der Kapselendoskopie: Detaillierte Berechnungen

Tabelle 6-29: Kosten der Kapselendoskopie (beantragt zur Kostenerstattung durch die gesetzlichen Krankenversicherungen)

Durchführungs- Ort/ -Person	Leistung	Dauer [min]			EBM Punktwert	Kosten pro Leistung [€]	Kommentar
		Min	Max	Ø			
	RAPID Workstation-Zubehör: Computer Workstation mit 17" Monitor RAPID Software Farbdrucker Weiteres Systemzubehör	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	20.868,40	Referenz: Given Imaging Deutschland 2003 Die Kostendaten enthalten die Mehrwertsteuer und wurden zur Berechnung der Abschreibungskosten zugrundegelegt (Für weitere Informationen siehe Kapitel 6.11).
	Daten Rekorder Ausstattung: Geeignete Tragetasche Daten Rekorder Bauchgürtel 2er Pack aufladbare Rekorder Batterien Batterie-Ladegerät Sensoren	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	10.265,00	
	10er Pack bildgebende Kapseln: 10 Zubehörschläge, die jeweils 10 selbstklebende Hülsen, 2 adhesive Unterlagen und 1 Sensor Vorlage enthalten Einmalrasierer	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	5.916,00	
	Test Cap™ zur Funktionsprüfung des Given® Diagnostic Systems					591,60	
	Servicevertrag für das System Startpaket (Kosten pro Jahr)					2.320,00	

Durchführungs- Ort/ -Person	Leistung	Dauer [min]			EBM Punktwert	Kosten pro Leistung [€]	Kommentar
		Min	Max	Ø			
Vorbereitungsraum/ ArzthelferIN oder Gastroenterologe	Patientenvorbereitung durch Rasur des Abdomens zur Platzierung der Sensoren	5	10	7,5	375	12,29	<p>● = Summanten; ◆ = Summe;</p> <p>Untersuchungsschritte: Goldfarb et al. (2002)¹⁷. Die Zeit pro Leistung wurde geschätzt. Jeder Untersuchungsschritt wurde durch EBM 741 bewertet. Hierbei wurde angenommen, dass die Durchführung einer Gastro/Duodenoskopie inklusive des Arztberichts ca. 28 Minuten in Anspruch nimmt. Somit wurde der EBM Punktwert pro Minute auf 50,00 EBM Punkte geschätzt. Zur Berechnung der Kosten in Euro wurde der durchschnittliche Wert von 3,7 Cent pro EBM Punkt angelegt (Gastroenterologen). Somit ergibt sich ein Wert von € 1,85 pro Arztminute (siehe auch Kapitel 4.2.2.2).</p>
	Desinfektion der Sensorenkabel und des Bauchgürtels	2	3	2,5	125	4,09	
	Anbringen der Sensoren und des Rekorder Gürtels am Patienten	5	10	7,5	375	12,29	
Arztzimmer/ Gastroenterologe	Vorstellung der Kapselschlucktechnik und allgemeine Einführung in die Kapselendoskopie	5	10	7,5	375	12,29	
Vorbereitungsraum/ ArzthelferIN oder Gastroenterologe	Empfang des Patienten zur Demontage der Komponenten und zum Erhalt des Feedbacks	5	10	7,5	375	12,29	
	Vorbereitung der Workstation und überspielen der Rekorder Daten	5	10	7,5	375	12,29	
	Austausch der Rekorder Batterien und Aufbereitung der Ausrüstung	5	10	7,5	375	12,29	
Arztzimmer/ Gastroenterologe	Auswertung des Kapselendoskopie-Videos (Ø 90 min) und Schreiben des Arztberichts (Ø 20 min)	90	130	110	5.500	180,17	
	Kosten der Arztleistung	122	203	157,5	7.875	291,38	
	Kosten pro bildgebender Endoskopiekapsel inklusive Verbrauchsmaterialien	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	591,60	
	Abschreibungskosten pro Untersuchung	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	143,03	(siehe Kapitel 6.11)
	Gesamtkosten Kapselendoskopie	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1.026,01	

● = Summanten; ◆ = Summe;

6.11 Kostenberechnungen der Kapselendoskopie

6.11.1 Ermittlung des Abschreibungszeitraums

Die Abschreibungsdauer für ein Kapselendoskopie-Geräte wurde an Hand der deutschen Abschreibungstabellen (2002) ermittelt:

Die Kapselendoskopie-Computer-Workstation und der Datenrekorder sind in der erwähnten Abschreibungstabelle noch nicht aufgeführt. Da es sich bei der Kapselendoskopie-Computer-Workstation um einen Computer handelt, wurde die Abschreibungsdauer von 4 Jahren für Personalcomputer zugrundegelegt.

6.11.2 Ermittlung der jährlichen Apparatelkosten

Unter Verwendung der im angegebenen Formel wurden die jährlichen Apparatelkosten wie folgt berechnet:

$$C_E = C_D + C_Z + C_I$$

C_E = jährliche Apparatelkosten

C_D = Abschreibungen

C_D = Anschaffungswert / Abschreibungsdauer in Jahren

C_Z = Zinsen (Kapitalkosten)

C_I = jährliche Instandhaltungskosten

$$C_I = C_D / 100 * (2 \times \text{Zinssatz in \%})$$

(Leitzinssatz der Europäischen Zentralbank)

Der langfristige Leitzinssatz der Europäischen Zentralbank liegt bei ca. 3% .

Unter Verwendung des Abschreibungszeitraums in Jahren, der Apparatelkosten und der jährlichen Instandhaltungskosten wurden die jährlichen Apparatelkosten wie folgt berechnet:

$$\text{Kapselendoskopie jährlichen Apparatelkosten} = (\text{€ } 31.725,00 / 4 \text{ Jahre}) + (\text{€ } 7.931,25 / 100 * (2 \times 3\%)) \\ + \text{€ } 2320,00 = \text{€ } 7.931,25 + \text{€ } 475,88 + \text{€ } 2320,00 = \text{€ } \underline{\underline{10.727,13}}$$

6.11.3 Ermittlung der Auslastung pro Jahr

Zur Berechnung der Auslastung pro Jahr wurde die durchschnittliche Dauer des Verfahrens ermittelt. Für die Kapselendoskopie (Verwendung von nur einem Datenrekorder pro Untersuchung) wurde auf Grund der Aufzeichnungszeit von 8 Stunden von einer Dauer von 480 Minuten ausgegangen. Diese Zeit entspricht nicht der üblichen Arbeitszeit eines Arztes für die Durchführung der Kapselendoskopie (157,5 Min.), sondern der Zeit, die der Datenrekorder für die Aufnahme der Bilder während der Untersuchung eines Patienten benötigt.

Auf der Grundlage einer möglichen Verwendung von 240 Tagen pro Jahr (Anzahl der Arbeitstage pro Jahr) minus 10% für Instandhaltung und Reparaturen, entspricht die geschätzte jährliche Auslastungszeit 216 Tagen oder 1.728 Stunden (8 Stunden pro Tag).

Auf der Grundlage der beschriebenen Annahmen im Hinblick auf die Kapazität würde die maximale Anzahl an Untersuchungen pro Jahr wie folgt aussehen:

Kapselendoskopie = 216 Untersuchungen

6.11.4 Ermittlung der jährliche Apparatelkosten pro Untersuchung ausgehend von einer maximalen Auslastung

Die jährlichen Apparatelkosten pro Untersuchung wurden wie folgt berechnet:

$$C_{EE} = C_E / N_E$$

C_{EE} = jährliche Apparatelkosten pro Untersuchung

C_E = jährliche Apparatelkosten

N_E = mögliche Anzahl an Untersuchungen (maximale Auslastung)

Kapselendoskopie: € 49,66 (€ 10.727,13/ 216 Untersuchungen)

6.11.5 Ermittlung der jährlichen Apparatelkosten pro Untersuchung ausgehend von der erwarteten Auslastung

Zum Zweck einer realistischen Beurteilung der zu erwartenden Verwendung der Kapselendoskopie in Deutschland wurden deutsche Ärzte befragt, die die Kapselendoskopie bereits anwenden (s. Tabelle 6-31). Die Ärzte wurden gefragt, wie viele Untersuchungen sie unter der Voraussetzung der vollständigen Kostenerstattung für die Kapselendoskopie ihren Erwartungen gemäss im Jahr durchführen würden. Die Schätzungen reichten von 20 (niedergelassene Gastroenterologen) bis 200 (Gastroenterologen in Krankenhäusern) Kapselendoskopien pro Jahr, abhängig von der Einrichtung und der Lage. Die Auswirkung der größeren oder geringeren Auslastung auf die jährlichen Apparatelkosten ist in Tabelle 6-30 dargestellt.

Tabelle 6-30: Einfluss der jährlichen Ausnutzung auf die Kosten pro Untersuchung

Erwartete Ausnutzung pro Jahr (Anzahl der Kapselendoskopien pro Workstation und Datenrekorder)	Apparatelkosten pro Jahr (Annahme: Abschreibung in 4 Jahren)	Apparatelkosten pro Untersuchung in €
20	10.727,13	536,36
50	10.727,13	214,54
75	10.727,13	143,03
100	10.727,13	107,27
125	10.727,13	85,82
150	10.727,13	71,51
200	10.727,13	53,64

Die Angaben der befragten 10 Ärzte schwankten zwischen 20 und 200 Untersuchungen pro Jahr. Der Median der erwarteten Ausnutzung pro Jahr liegt bei 87,5 Untersuchungen der Mittelwert bei 97,5 Untersuchungen. Auf Grund dieses Ergebnisses wurde eine durchschnittliche Auslastung von 75 Untersuchungen (ca. 35% Auslastung) pro Arbeitsplatz und Datenrekorder zu Grunde gelegt. Daher wurden Abschreibungskosten in Höhe von € **143,03** pro Untersuchung veranschlagt.

6.12 Kostenerhebung der Kapselendoskopieuntersuchung - Anwenderbefragung

In Deutschland existiert noch keine allgemeine Vorgehensweise bei der Abrechnung der Kapselendoskopie. Dies bezieht sich sowohl auf den kassenärztlichen als auch auf den privatärztlichen Sektor. Auskünfte bei der privatärztlichen Verrechnungsstelle Baden-Württemberg erbrachten zwei unterschiedliche Abrechnungsansätze und deckten sich nicht mit dem Abrechnungsvorgehen momentaner Anwender.

Deshalb wurden 10 anwendende Institutionen in Deutschland befragt, welcher Abrechnungsbetrag für die Kapselendoskopieuntersuchung für Sie kostendeckend wäre. Um die antwortenden Anwender anonym zu halten, wurde nur die Art der Einrichtung benannt. Folgende Antworten wurden dabei erhalten.

Tabelle 6-31: Kosten der Kapselendoskopie: Ergebnisse der Anwenderbefragung

Anwender	Kostendeckender Betrag
Allgemeines Krankenhaus	€ 980
Universitätsklinik	€ 1.000
Kreiskrankenhaus	€ 1.070
Universitätsklinik	€ 1.000 – € 1.200
Kreiskrankenhaus	€ 1.000 – € 1.200
Kreiskrankenhaus	€ 1.000
Facharztpraxis	€ 1.300
Allgemeine Krankenhäuser eines Stadtgebiets	k.A.
Universitätsklinik	€ 1.050
Kreiskrankenhaus	€ 1.050

Aus diesen Angaben ergibt sich ein Durchschnittswert von € 1.072,22 (min € 980,00; median € 1.050,00; max € 1.300,00).

6.13 Kostenberechnungen bereits erstattungsfähiger Leistungen

Tabelle 6-32: Kostenberechnung bereits erstattungsfähiger Leistungen

Leistung	Ambulante Kosten in €	Stationäre Kosten in €* (Tag und Code)	Anteil ambulanter Untersuchungen in %	Durchschnittlicher Kostenwert in €
Angiographie	299,70	581,75 (1 Tag G61B)	18,5%	529,57
Dünndarmpassage mit Barium	63,04	415,76 (1 Tag G64Z)	67,5%	177,67
Enteroskopie	58,83	662,27 (G45B)	30,0%*	481,24
Gastroskopie	58,83	662,27 (G45B)	70,0%*	239,86
Computer Tomographie	130,00	581,75 (1 Tag G61B)	55,3%	331,93
Intraoperative Enteroskopie	--	4.770,8 (G03C)	0%	4.770,80
Szintigraphie	91,00	581,75 (1 Tag G61B)	18,5%	490,96
Bauchaufnahme	13,00	581,75 (1 Tag G61B)	85,0%	98,31
Koloskopie	151,70	758,25 (G64C)	81,0%	266,94
Stationärer Aufenthalt (GI Blutung)	--	2.289,26 (G61A und G61B)	0%	2.289,26
Bluttransfusion	91,71	581,75 (1 Tag G61B)	35,0%*	410,24

* Verteilung ambulant stationär wurde geschätzt.

7 Kontaktadresse

Die vorliegende Evaluation wurde von Analytica International GmbH erstellt unter fachlicher Leitung von:

Dr. Elvira Müller MPH
Director Outcomes Research
German Office:
Untere Herrenstr. 25
D-79539 Lörrach
POB: 1770; D-79507 Lörrach
Tel: +49 7621 9339 1074
Fax: +49 7621 9339 2074
Voice-Mail: +49 7621 9339 3074
E-Mail: emueller@de.analyticaintl.com

Dr. Rito Bergemann
General Manager / Global Head Outcomes Research
German office:
Untere Herrenstr. 25
POB 1770
D-79539 Loerrach, Germany
Tel.:+49 7621 9339 1018
Fax: +49 7621 9339 2018
Voice-Mail.:+49 7621 9339 3018
E-Mail: rbergemann@de.analyticaintl.com