

**Positronenemissionstomographie
(PET) und PET/CT zur
Erkennung von vitalem
Myokardgewebe bei Patienten
mit koronarer Herzerkrankung
und eingeschränkter regionaler
und globaler linksventrikulärer
Funktion**

Berichtsplan

Auftrag: D06-01L
Version: 1.0
Stand: 07.09.2012

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT zur Erkennung von vitalem Myokardgewebe bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter regionaler und globaler linksventrikulärer Funktion

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.12.2006

Interne Auftragsnummer:

D06-01L

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Schlagwörter: Koronararterienerkrankung, Myokardrevaskularisation, Myokard-Stunning, Positronenemissionstomographie, Computertomographie, systematische Übersicht

Keywords: Coronary Artery Disease, Myocardial Revascularization, Myocardial Stunning, Positron-Emission Tomography, Tomography, X-Ray Computed, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Hintergrund.....	1
1.1 Definition der koronaren Herzkrankheit	1
1.2 Epidemiologie und individuelle Krankheitslast der koronaren Herzkrankung.....	1
1.3 Ursache der koronaren Herzerkrankung.....	2
1.4 Klassifikation der koronaren Herzerkrankung	2
1.5 Verlauf der koronaren Herzerkrankung.....	3
1.6 Therapie der koronaren Herzkrankheit.....	4
1.7 Verfahren der Vitalitätsdiagnostik.....	5
1.8 Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zur Vitalitätsdiagnostik mittels PET	9
2 Ziele der Untersuchung	10
3 Projektbearbeitung.....	12
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	12
3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	12
4 Methoden.....	14
4.1 Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT	15
4.1.1 Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT anhand von systematischen Übersichten.....	16
4.1.2 Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT anhand von Primärstudien.....	16
4.1.2.1 Populationen	16
4.1.2.2 Prüf- und Vergleichsinterventionen.....	16
4.1.2.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	17
4.1.2.4 Studientypen	18
4.1.2.5 Studiendauer	18
4.1.2.6 Sonstige Studiencharakteristika.....	18
4.1.2.7 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien („Nutzenstudien“).....	18

4.2	Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT	19
4.2.1	Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von systematischen Übersichten	20
4.2.1.1	Populationen	20
4.2.1.2	Prüftechnologien (Indextests I), Vergleichstechnologien (Indextests II) und Referenzstandard	20
4.2.1.3	Zielgrößen	21
4.2.1.4	Den systematischen Übersichten zugrunde liegende Studientypen.....	21
4.2.1.5	Sonstige Charakteristika der systematischen Übersichten.....	22
4.2.1.6	Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien (systematische Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte).....	23
4.2.2	Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von Primärstudien („Ergänzungsrecherche“).....	23
4.2.2.1	Populationen	24
4.2.2.2	Prüftechnologien (Indextest I), Vergleichstechnologien (Indextest II) und Referenzstandard	24
4.2.2.3	Zielgrößen	24
4.2.2.4	Studientypen	24
4.2.2.5	Sonstige Studiencharakteristika.....	24
4.2.2.6	Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien („Ergänzungsrecherche“ nach Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte)	25
4.2.3	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	25
4.3	Informationsbeschaffung.....	26
4.3.1	Bibliografische Literaturrecherche	26
4.3.2	Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien und systematischen Übersichten.....	26
4.3.3	Selektion relevanter Studien und systematischer Übersichten.....	26
4.4	Informationsbewertung.....	27
4.4.1	Bewertung von Studien zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden	27
4.4.2	Bewertung von systematischen Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte	28
4.4.3	Bewertung von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte	29
4.5	Informationssynthese und -analyse	29
4.5.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	30

4.5.1.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse von (Primär-)Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens.....	31
4.5.1.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse von systematischen Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte.....	31
4.5.1.3	Gegenüberstellung der Ergebnisse von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte („Ergänzungsrecherche“).....	32
4.5.1.4	Gegenüberstellung der Ergebnisse aus systematischen Übersichten und der Ergänzungsrecherche („Robustheitsprüfung“).....	32
4.5.2	Meta-Analysen	32
4.5.3	Sensitivitätsanalyse.....	34
4.5.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	34
5	Literatur	36
	Anhang A – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte von Patientenvertretern	43

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Klassifikation der Angina pectoris (CCS).....	3
Tabelle 2: Klassifikation der Herzinsuffizienz (NYHA)	3
Tabelle 3: Klassifikation für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren	14
Tabelle 4: Evidenzklassifizierung des G-BA für Unterlagen zu diagnostischen Methoden....	15
Tabelle 5: Übersicht der Einschlusskriterien für Primärstudien zur Nutzenbewertung der PET bzw. PET/CT.....	19
Tabelle 6: Übersicht der Einschlusskriterien für systematische Übersichten zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT.....	23
Tabelle 7: Übersicht der Einschlusskriterien für die Primärliteratur zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT (Ergänzungsrecherche).....	25

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASNC	American Society of Nuclear Cardiology
CABG	Coronary artery bypass graft (Koronararterien-Bypass-Operation)
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CCT	Controlled clinical trial (kontrollierte klinische Studie)
CT	Computertomographie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
EANM	European Association of Nuclear Medicine
Echo	Echokardiographie
ECNC	European Council of Nuclear Cardiology
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESCR	European Society of Cardiac Radiology
FDG	Fluorodeoxyglukose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HFI	Health-Force-Initiative
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDDE	Low-dose dobutamine stress echocardiography (Dobutamin-Stress-Echokardiographie)
LR	Likelihood Ratio
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LV	linksventrikulär
MID	Minimal Important Difference
MRT	Magnetresonanztomographie
NVL KHK	Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Koronare Herzerkrankung
NYHA	New York Heart Association
PCI	Percutaneous coronary intervention

Abkürzung	Bedeutung
PET	Positronenemissionstomographie
PET/CT	Integration von PET und CT in einem Untersuchungsgerät
PTCA	Percutaneous transluminal coronary angioplasty (Perkutane transluminale koronare Angioplastie)
RCT	Randomized controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RNV	Radionuklidventrikulographie
SF-36	Short Form (36) Gesundheitsfragebogen
SMD	Standardized mean differences (Standardisierte Mittelwertdifferenzen)
SN	Sensitivität
SP	Spezifität
SPECT	Single-Photon Emission Computed Tomography (Einzelphotonenemissions-Computertomographie, Schnittbildverfahren der Nuklearmedizin)
VOPT	Verification of Only Positive Testers

1 Hintergrund

1.1 Definition der koronaren Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist nicht einheitlich definiert. Oft wird sie als „die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien“ angesehen [1,2]. Sie führt häufig zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im Herzmuskel. Die KHK ist mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko verbunden.

Leitsymptome sind bei Belastung auftretende Enge- oder Druckempfindungen im Brustkorb (Angina pectoris), die in fortgeschrittenem Stadium auch im Ruhezustand auftreten können. Diese Symptome können durch Schmerzen in der Brust, Luftnot, Angst, Schweißausbruch, Blutdruckabfall und gesteigerte Herzfrequenz begleitet werden. Ein Angina-pectoris-Anfall kann beispielsweise durch körperliche oder psychische Belastung ausgelöst werden und dauert in der Regel wenige Minuten. Die Symptome können durch körperliche Ruhe oder Nitroglyzeringabe verbessert werden [1].

Die chronische Minderdurchblutung des Myokards kann dessen Pumpleistung verschlechtern (kontraktile Dysfunktion) und so zu einer Herzinsuffizienz (z. B. Herzleistungsschwäche) führen (ischämische Kardiomyopathie). Für die Quantifizierung der Herzleistung wird oft die Auswurffraktion (ejection fraction, EF) verwendet. Sie errechnet sich aus dem prozentualen Anteil des ausgeworfenen Blutvolumens im Vergleich des systolischen zum diastolischen Füllungsvolumen. Der Mittelwert für die Auswurffraktion des linken Ventrikels (left ventricular ejection fraction, LVEF) liegt im Normalfall in Ruhe bei 62 %, im unteren Grenzbereich bei 50 % [3]. Eine schwerwiegende Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion wird in Studien und Leitlinien von Fachgesellschaften im Wesentlichen mit einer Auswurffraktion von unter 35 % definiert [4-8].

1.2 Epidemiologie und individuelle Krankheitslast der koronaren Herzerkrankung

Die Prävalenz der KHK ist alters- und geschlechtsspezifisch. Im Jahr 2009 lag die geschätzte Erkrankungshäufigkeit für KHK insgesamt bei 7,8 %. Männer erkrankten mit einer Häufigkeit von 9,2 %, Frauen von 6,5 %. Für Personen ab dem 65. Lebensjahr betrug der Anteil 28,2 % für Männer und 19,1 % für Frauen [9].

Die KHK ist Ursache für etwa jeden fünften Sterbefall in Deutschland. Laut Todesursachenstatistik starben im Jahr 2010 in Deutschland 7,7 % aller verstorbenen Frauen und 7,9 % aller verstorbenen Männer an einer KHK [10].

Die krankheitsspezifische Mortalität ist allerdings über die vergangenen 3 Jahrzehnte in den westlichen Industrienationen deutlich rückläufig [11,12]. Aufgrund der rückläufigen Mortalität und einer konstanten Inzidenz steigt daher die Prävalenz stetig an [13]. Die Lebensqualität der Patienten mit KHK ist in verschiedener Hinsicht eingeschränkt: einerseits durch Symptome (Angina pectoris, Symptome der Herzinsuffizienz), andererseits durch

Komorbiditäten (z. B. Diabetes mellitus), und psychische Auswirkungen (Angst, Depression). Letztere sind wiederum eigenständige Risikofaktoren für die Entwicklung einer KHK [14].

1.3 Ursache der koronaren Herzerkrankung

Die KHK ist bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten durch eine mit dem Alter und anderen exogenen und endogenen Risikofaktoren bedingte zunehmende Arterienverkalkung (Arteriosklerose) verursacht [1,2]. Die pathogenetischen Grundlagen atherosklerotischer Erkrankungen sind bis heute nur unzulänglich bekannt: Makroskopisch imponieren in betroffenen veränderten Gefäßen atherosklerotische „Plaques“. Durch komplexe pathophysiologische Prozesse der beteiligten Zellen der Gefäßwand (z. B. Endothelzellen, oder glatte Muskelzellen) und des Blutes (z. B. Thrombozyten) sowie humorale Faktoren (z. B. pro- und antiinflammatorische Faktoren, LDL-Cholesterin) resultiert letztlich über die zunehmende Plaquebildung und Gefäßwandverdickung eine fortschreitende Einengung des Gefäßlumens: die koronare (Blut-)Flussreserve, also die Fähigkeit des Myokards, die Sauerstoffversorgung dem Bedarf anzupassen, ist vermindert. Körperliche Aktivität erfordert eine erhöhte Herzarbeit und somit gesteigerte Koronarperfusion. Liegt jedoch der Bedarf höher als die maximal mögliche Koronarperfusion, entsteht eine Minderversorgung, die die Symptome der KHK herbeiführt. Chronisch minderperfundierte Herzmuskelabschnitte können regional Kontraktionsstörungen hervorrufen (hibernierendes Myokard; [15,16]).

Die atherosklerotischen Gefäßveränderungen können lokal zu einer Aktivierung der Blutgerinnung mit Thrombusbildung führen. Wird eine Koronararterie durch die Ruptur einer „instabilen Plaque“ plötzlich verschlossen, führt dies oft zu dem klinischen Bild eines akuten Myokardinfarktes. Je nach Lokalisation des Ereignisses kann dadurch auch Kammerflimmern und somit der „plötzliche Herztod“ ausgelöst werden. Alternativ können derartige Koronarthrombosen klinisch unbemerkt („stummer Herzinfarkt“) ablaufen und so zu einer chronischen Schädigung des Herzens führen. Gepaart mit dem Auftreten von chronisch minderperfundierten Herzmuskelabschnitten münden diese Ereignisse in das klinische Bild der schweren Herzleistungsschwäche (Herzinsuffizienz [17]).

Die Wahrscheinlichkeit der Manifestation einer koronaren Herzerkrankung ist deutlich abhängig von Alter und Geschlecht. Wie bereits o. g. ist die Mortalität im Geschlechtervergleich ähnlich, wobei Männer früher an KHK erkranken. Neben Alter und Geschlecht zählen zu den nicht zu beeinflussenden Risikofaktoren noch erbliche Faktoren (Auftreten von KHK bei Verwandten ersten Grades im jüngeren Lebensalter). Zu den klassischen „beeinflussbaren“ Risikofaktoren zählen Nikotinabusus, Hypertonie, Adipositas, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus und Bewegungsmangel [18,19].

1.4 Klassifikation der koronaren Herzerkrankung

Angina pectoris, das primäre Symptom der koronaren Herzkrankheit, wird mittels der Kriterien der Canadian Cardiovascular Society klassifiziert (CCS) [20]. Eine deutsche Übersetzung durch die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DKG) findet sich in Tabelle 1 [2].

Tabelle 1: Klassifikation der Angina pectoris (CCS)

CCS-Grad	Definition	Beispiel
I	Keine Angina bei normaler Belastung, Angina bei sehr hoher oder andauernder Anstrengung	Angina z. B. beim Schneeräumen, beim Dauerlauf
II	Geringe Einschränkung bei normalen Tätigkeiten	Angina z. B. beim schnellen Treppensteigen, beim Bergaufgehen, bei Belastung kurz nach dem Aufwachen
III	Deutliche Einschränkung der Leistungsfähigkeit	Angina z. B. beim An- und Ausziehen, längerem langsamen Gehen, leichter Hausarbeit
IV	Angina bei jeder Belastung oder in Ruhe	Angina unterhalb der bei Grad III genannten Belastungen

CCS = Canadian Cardiovascular Society

Herzinsuffizienz wird mittels der Kriterien der New York Heart Association (NYHA) klassifiziert [21] (Tabelle 2).

Tabelle 2: Klassifikation der Herzinsuffizienz (NYHA)

NYHA-Grad	Definition
I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe und bei geringer Anstrengung. Stärkere körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris, z. B. Bergaufgehen oder Treppensteigen.
III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris, z. B. Gehen in der Ebene.
IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.

NYHA = New York Heart Association

1.5 Verlauf der koronaren Herzerkrankung

Die koronare Herzerkrankung verläuft mit zunehmendem Alter progredient. Durch eine Imbalance von lokal im Koronarsystem vorliegenden pro- und antiinflammatorischen Mechanismen kann durch das Aufreißen einer Plaque („Plaque Ruptur“) plötzlich eine lokale Thrombose einer Koronararterie mit der Folge eines akuten Myokardinfarktes entstehen. Wie viel Herzmuskelgewebe von einem Herzinfarkt betroffen ist, hängt davon ab, welcher Herzwandabschnitt durch die Thrombose von der Zufuhr arteriellen Bluts abgeschnitten wurde. Typische klinische Zeichen derartiger „akuter Koronarsyndrome“ sind starke

Schmerzen im Brustkorb, beispielsweise mit Ausstrahlung in Schulter, Rücken und linken Arm (instabile Angina pectoris). In der Folge kann es zu einem irreversiblen Gewebeuntergang kommen (transmuraler oder nicht transmuraler Myokardinfarkt), der von tödlichen Herzrhythmusstörungen (Kammerflimmern, plötzlicher Herztod) oder einem tödlichen akuten Herzversagen begleitet sein kann [15].

Die chronische KHK kann infolge der o. g. Prozesse zu Pumpleistungsschwäche des Herzens mit dem klinischen Bild der Herzinsuffizienz führen. Typische Zeichen sind verminderte körperliche Leistungsfähigkeit, Luftnot und Beinödeme [1]. Es resultiert ein Rückstau des Blutes in die Lungen (Linksherzinsuffizienz), in den restlichen Körper (Rechtsherzinsuffizienz) oder in den gesamten Körper (globale Herzinsuffizienz). Typischerweise steigt der enddiastolische Druck in den betroffenen Herzhöhlen, die Pumpleistung ist parallel dazu herabgesetzt. Der Organismus versucht bei chronischer Herzinsuffizienz beispielsweise durch Steigerung der Pulsfrequenz über Aktivierung des sympathischen vegetativen Nervensystems zu reagieren. Ist eine Kompensation nicht mehr möglich, sammelt sich Wasser im Gewebe an. Die Folgen sind Lungen- und Unterschenkelödeme [15]. Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz und KHK weisen eine erhebliche Morbidität und Mortalität auf [22,23] und sind daher auch von besonderer sozioökonomischer Bedeutung.

1.6 Therapie der koronaren Herzkrankheit

Die medikamentöse Behandlung zielt im Rahmen der symptomatischen Therapie auf eine Reduktion des Sauerstoffbedarfs zur Kompensation der Minderperfusion ab. Dies kann durch Verkleinerung des Gefäßwiderstandes beispielsweise kurzfristig durch die Verabreichung von Nitraten oder mit Betablockern zur Verringerung der Herzfrequenz („negative Chronotropie“) erreicht werden. Betablocker und Kalziumantagonisten können dieses Ziel zusätzlich durch Senkung der Kontraktionskraft des Myokards („negative Inotropie“) erreichen.

Betablockergabe und die dauerhafte Thrombozytenaggregationshemmung beeinflussen die Prognose von KHK-Patienten günstig [1].

Weiterhin wird mit medikamentösen Behandlungsmaßnahmen das kardiovaskuläre Risikoprofil beeinflusst. Insbesondere die Regulierung des Blutdrucks, des Serumcholesterins und des Blutzuckers in die von der Leitlinie vorgegebenen Zielbereiche, aber auch therapeutische Verhaltensänderungen (Rauchen, Bewegung, Ernährung) kommen als Maßnahmen in Frage.

Neben den medikamentösen Therapien besteht die Möglichkeit, die Perfusion des Myokards entweder minimalinvasiv durch Ballon-Angioplastie (percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA; percutaneous coronary intervention, PCI [24]) oder chirurgisch durch die Anlage von aorto-koronaren Bypässen (coronary artery bypass graft, CABG) zu verbessern. Bei diesen Verfahren wird jeweils von „Revaskularisation“ gesprochen [18]. Bei hochgradig eingeschränkter LV-Funktion (Auswurffraktion unter 35 %) ist die Bypassoperation eine effektive Intervention [7,25]. Hintergrund beider Revaskularisations-Verfahren ist die

Vorstellung, durch verbesserte Herzleistung die Langzeitprognose dieser Patienten zu verbessern [26].

Dysfunktionales Myokard kann nicht erfolgreich revaskularisiert werden, wenn das Gewebe narbig verändert, d. h. terminal geschädigt ist [27]. In der englischsprachigen Literatur wird hier von fehlender „viability“ gesprochen. Im deutschen Sprachraum setzte sich in diesem Zusammenhang der Begriff „Vitalität“ des dysfunktionalen Herzgewebes durch. Daher wird bei Patienten mit einer höhergradigen Herzleistungsschwäche (linksventrikulären Dysfunktion) eine Vitalitätsdiagnostik zur Differenzierung von terminal geschädigtem (Narbengewebe nach Myokardinfarkt) und dysfunktionalem, aber vitalem (sog. „hibernierendem“ = chronisch minderperfundiertem) Myokard empfohlen. Nach Wiederherstellung der Durchblutung soll es potenziell für die Herzarbeit wiedergewonnen werden [1,7]. Hibernierendes Myokard bezeichnet einen potenziell reversiblen Zustand einer Dysfunktion des Myokards, bei dem das betreffende Myokard-Segment chronisch minderperfundiert, aber nicht abgestorben ist. Der Zustand „hibernierend“ wird von einer nach einem akuten ischämischen Ereignis auftretenden, kürzer dauernden (Stunden bis wenige Tage), kontraktilen Dysfunktion unterschieden (dem sogenannten „myocardial stunnig“), die voll reversibel ist [28]. Chronisch minderperfundiertes Myokard kann nach Verbesserung der Perfusion die kontraktile Funktion ebenfalls wieder aufnehmen; darin begründet sich der Begriff „hibernierendes Myokard“ (Herzmuskelanteile „im Winterschlaf“) [27,29]. Etwa die Hälfte der Patienten mit koronarer Herzkrankheit und chronischer Dysfunktion des Herzmuskels weisen hibernierende Myokard-Segmente auf [30]. Umgekehrt gilt ein dysfunktionelles Myokard-Segment nur dann als hibernierend, wenn die Funktion nach der Revaskularisation verbessert werden kann [31].

Angesichts einer periinterventionellen bzw. perioperativen Mortalität von ca. 5 % [32] stellt sich die Frage, ob die Vitalitätsdiagnostik bei der Erfolgs- / Risikoabschätzung für die Entscheidung über Revaskularisierungsmaßnahmen eine wichtige Information darstellen kann. Neben der Indikationsstellung könnte die Vitalitätsdiagnostik das Vorgehen während des Eingriffs steuern (z. B. Anzahl und geeignete Lokalisation von Bypassen).

1.7 Verfahren der Vitalitätsdiagnostik

Zur Unterscheidung zwischen vitalem minderperfundiertem (hibernierendem) und avitalem (fibrosiertem) Myokard stehen verschiedene nicht invasive diagnostische Verfahren zur Verfügung [27,29,31,33,34].

- Dobutamin-Stress-Echokardiographie (LDDE)
- Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT)
- Magnetresonanztomographie (MRT) mit medikamentöser Belastung oder Detektion von „late enhancement“
- Kardio-Computertomographie (CT)

- Verfahren zur Darstellung der Gefäße (Lävokardiographie [auch Koronarangiographie] oder Radionuklidventrikulographie [RNV])
- PET (Positronenemissionstomographie) oder PET/CT

Dobutamin-Stress-Echokardiographie (LDDE)

Die sonographische Darstellung des Herzens (Echokardiographie, Echo) erlaubt die Beurteilung segmentaler Myokardbewegungen. Bei höhergradig eingeschränkter globaler Pumpleistung können unter adrenerger Stimulation (z. B. mit Dobutamin) Wandregionen mit eingeschränkter („hypokinetisch“) oder nicht vorhandener („akinetisch“) Kontraktilität identifiziert werden. Nur bei hibernierendem Myokard führt eine adrenerge Stimulation zur Verbesserung der systolischen Kontraktion in dysfunktionalen Segmenten. Bei der Vitalitätsdiagnostik wird überwiegend ein Protokoll mit niedriger Dobutamin-Dosis („low dose dobutamin“) empfohlen. Bei stärkerer Stimulation folgt bei hibernierendem Myokard, bedingt durch eine stress-induzierte Ischämie, auf die zu beobachtende Verbesserung eine Verschlechterung der systolischen Kontraktion („biphasisches Verhalten“) [35].

Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT)

Das Myocard-SPECT (Myokardszintigraphie) ist ein nuklearmedizinisches Verfahren zur dreidimensionalen metabolischen Bildgebung des Myokardgewebes [33]. Dabei wird ein Radionuklid (Thallium-201 oder Technetium-99m) intravenös injiziert. In der Bildgebung reflektiert die Traceraufnahme im zeitlichen Verlauf die Durchblutung der Myokardsegmente und durch die Aufnahme der Tracer in Gewebe bzw. Mitochondrien („Trapping“) der lebenden Myokardzellen deren „Vitalität“ [35]. Insbesondere letztere Information hilft bei Patienten mit höhergradig eingeschränkter Pumpleistung des Herzens im klinischen Alltag, zusammen mit Ergebnissen aus Untersuchungen zur Perfusion (oft beispielsweise mittels Koronarangiographie), Herzwandabschnitte mit hibernierendem Myokard zu identifizieren. Durch die heute übliche Synchronisierung der Aufnahmen mit den Herzzyklen (ECG-gated) wird die Detailauflösung erhöht.

Magnetresonanztomographie (MRT)

Die mit dem Herzzyklus synchronisierte Magnetresonanztomographie (ECG-gated MRT) kann die kontraktile Wandbewegungen aller myokardialen Segmente mit hoher Präzision und räumlicher Auflösung darstellen. Ähnlich der Stressechokardiographie kann so die Vitalitätsdiagnostik mittels MRT durch medikamentös induzierte Steigerung der regionalen Kontraktilität hibernierendes und fibrotisches Gewebe differenzieren. Des Weiteren kann durch Detektion des „delayed enhancement“ nach gadoliniumhaltiger Kontrastmittelgabe Narbengewebe dargestellt werden [33,34,36].

Kardio-Computertomographie (CT)

Die ultraschnelle Mehrzeilen-Kardio-Computertomographie (Ultrafast-Cardio CT; multi slice computed tomography, MS-CT; ebenfalls Elektrokardiogramm [EKG] synchronisiert) stellt inzwischen die Standardtechnologie innerhalb der CT-diagnostischen Verfahren dar und

bietet im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren in der Kardiologie bei relativ niedriger Strahlenbelastung wegen ihrer hohen räumlichen und zeitlichen Auflösung gute Voraussetzungen, um mithilfe von Kontrastmittel Narbengewebe von vitalem Myokard zuverlässig zu differenzieren. In aktuell publizierten Studien wurde erstmals die „Dual-Energy Delayed Enhancement Computed Tomography“, auch genannt „high-pitch late enhancement CT“-Technik, verwendet, die unter Einsatz von jodhaltigen Kontrastmitteln mit dem MRT vergleichbare „late enhancement“-Bilder erzeugt [37,38]. Derartige Befunde müssen aber erst durch weitere Untersuchungen und die Standardisierung von Methoden verifiziert werden.

Lävokardiographie (Angiokardiographie; contrast left ventriculography)

Die Lävokardiographie stellt das älteste invasive Verfahren dar, um die LV-Funktion zu messen, und wird heutzutage nur noch selten durchgeführt. Mittels eines speziellen Herzkatheters wird iodhaltiges Kontrastmittel im linken Ventrikel freigesetzt und fluoroskopisch die Silhouette des Binnenraumes des schlagenden linken Ventrikels aufgezeichnet. Durch konsekutive Aufnahmen in verschiedenen Projektionen (monoplane Technik) oder simultan (biplane Technik) und Vergleich systolischer mit diastolischer Darstellungen können Aussagen über die globale oder regionale LV-Funktion getroffen werden [39].

Radionuklidventrikulographie (RNV)

Die RNV stellt eine ältere, nicht invasive, nuklearmedizinische Methode dar, mit der die LV-Funktion unter Einsatz von geeigneten Tracern (Tc-99m, Tc-99m pertechnetate) und einer Gamma-Kamera bestimmt werden kann. Sie basiert auf zweidimensionalen Projektionen der systolischen und diastolischen Darstellung des LV-Binnenraums. Die Synchronisation der Bildakquisition mit dem Herzzyklus (ECG-gating) erhöht die Genauigkeit der Messungen. Entweder kommen *in vitro* markierte (Tc-99m) autologe rote Blutkörperchen zum Einsatz, oder es erfolgt die direkte Injektion von Tc-99m pertechnetate zur Markierung. Die Bildakquisition erfolgt entweder in der sogenannten „Äquilibrium-“, alternativ „first pass“-Technik. Üblicherweise werden mindestens drei Projektionen des LV für die Auswertung der räumlichen Darstellung des LV aufgezeichnet [40,41].

PET und PET/CT

PET und PET/CT sind nicht invasive diagnostische Verfahren, die freigesetzte Photonen registrieren. Dazu werden radioaktive Substanzen (sogenannte Tracer) über eine Vene appliziert. Durch den Zerfall des Tracers werden Positronen freigesetzt. Diese kollidieren mit Elektronen, die im Körper vorhanden sind. Mittels ringförmig um den Patienten angeordneter Photonendetektoren werden die dabei freigesetzten Photonen erfasst. Aus der räumlichen Verteilung der registrierten Photonen wird auf die räumliche Verteilung der radioaktiven Substanz (des sogenannten Tracers) im Körperinneren geschlossen.

In der Anfangszeit der PET wurden sogenannte Nichtvollringsysteme hergestellt. Die Empfindlichkeit der später entwickelten Vollring-PET-Systeme war den ursprünglichen so stark überlegen, dass nur diese neueren Systeme eine breite Anwendung fanden. Die ersten Vollring-PET-Systeme hatten nur einen Detektorring; bei modernen Systemen werden heute mehrere Ringe nebeneinander angeordnet, wodurch die Empfindlichkeit des Gesamtsystems noch weiter gesteigert wurde.

Im Gegensatz zu den klassischen bildgebenden Verfahren, bei denen Informationen über die anatomische Struktur und damit die Lokalisation von Läsionen erhoben werden (sogenannte morphologische Bildgebung), kann die PET komplementär dazu Funktion und Metabolismus der Gewebe charakterisieren (sogenannte metabolische Bildgebung). Dadurch können biochemische und physiologische Prozesse sichtbar gemacht werden, weswegen man die PET zu den Verfahren der funktionellen Bildgebung zählt.

Als Tracer finden unterschiedliche radioaktiv markierte Substanzen Verwendung, die bei den verschiedensten Stoffwechselfvorgängen eine Rolle spielen. Je nach Fragestellung variiert die Auswahl des Tracers.

In der kardiologischen Vitalitätsdiagnostik kommen am häufigsten ¹⁸F-Fluordeoxyglukose (FDG) und ¹³N-Ammoniak zum Einsatz.

Hibernierendes Myokard zeigt sich in der PET dadurch, dass das betreffende Gewebe Merkmale eines Energiestoffwechsels zeigt, dabei aber vermindert durchblutet ist. Fibrotische Segmente zeigen im Vergleich dazu keinen herzmuskeltypischen Energiestoffwechsel und sind minderdurchblutet. Nicht geschädigtes Myokard weist eine gute Perfusion und normalen Energiestoffwechsel auf. Bei hibernierendem Myokard wird wegen der Nichtübereinstimmung der beiden Vitalitätsmerkmale (Perfusion; Metabolismus) in diesem Zusammenhang von „mismatch“ gesprochen [42,43]. Über das Vorliegen von Perfusions-Metabolismus-mismatch wird jedes einzelne von 17 Segmenten (auf Basis unterschiedlicher Analysemethoden) semiquantitativ befundet [43,44]. Ein „mismatch Score“ drückt als Prozentwert den Anteil hibernierenden Myokards am Gesamtmyokard aus. Sowohl die Festlegung, ob ein einzelnes myokardiales Segment hibernierend ist, als auch die Festlegung, ob ein Gesamtmyokard-Score eine Indikation für eine revaskularisierende Maßnahme darstellt, werden subjektiv definiert.

Im Unterschied zu früheren Untersuchungsprotokollen, bei denen für diese doppelte Information nacheinander zwei verschiedene radioaktive Tracer verwendet werden mussten, ist es heute nach den Empfehlungen der American Society of Nuclear Cardiology (ASNC) [43] mit dem Glukose analogen Tracer ¹⁸F-Fluorodesoxyglucose (FDG) möglich, sowohl Durchblutung (Perfusion) als auch Energiestoffwechsel in einem Untersuchungsablauf abzubilden [45].

1.8 Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zur Vitalitätsdiagnostik mittels PET

In der Nationalen Versorgungsleitlinie Chronische Koronare Herzerkrankung (NVL KHK) wird die PET neben der Szintigraphie, der Stress-Echokardiographie, der Stress-MRT und der kontrastmittelverstärkten MRT zur Bewertung der Vitalität bei dysfunktionalem Myokardgewebe empfohlen, wobei die letzten beiden Verfahren gegenüber den anderen Techniken hervorgehoben werden. Die Hybridbildgebung mittels PET/CT findet keine Erwähnung [46].

In der Leitlinie der European Society of Cardiology zum Thema Myokardrevaskularisation werden die verschiedenen Verfahren zur Diagnostik von hibernierendem Herzgewebe hinsichtlich der Genauigkeitskennwerte als ähnlich bewertet. Die entsprechende Evidenz bestünde vorwiegend aus Beobachtungsstudien und Meta-Analysen. Einzige Ausnahme bildeten zwei existierende RCTs, mit denen der Nutzen der Vitalitätsdiagnostik via PET untersucht wird. Eine Aussage zum Zusatznutzen der PET bzw. PET/CT im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren wird nicht gemacht [7]. In der Leitlinie derselben Gesellschaft zum Thema „Heart Failure“ werden als vitalitätsdiagnostische Verfahren LDDE, SPECT, PET und MRT angeführt. Während zwar eine allgemeine Empfehlung gegeben wird, der Frage der Vitalität des Myokards im Rahmen der Planung revaskularisierender Maßnahmen Beachtung zu schenken, gibt es auch hier keine Empfehlung zugunsten einer bestimmten diagnostischen Technologie [47].

Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) weist in ihrer S1-Leitlinie darauf hin, dass bei der Vitalitätsdiagnostik von Patienten mit schlechter LVEF (< 30% bis 40%) die FDG-PET eine höhere Genauigkeit als die Myokard-Perfusions-SPECT aufweise [48]. Als weitere Alternativen werden LDDE und MRT genannt.

Gemäß eines gemeinsamen Positionspapiers der European Association of Nuclear Medicine (EANM), der European Society of Cardiac Radiology (ESCR) und des European Council of Nuclear Cardiology (ECNC) gibt es Hinweise, dass die PET/CT bei Patienten mit intermediärem Risiko für die koronare Herzkrankheit (hybrid cardiac imaging) genauere Informationen zur Diagnose und Prognose ermöglicht [49]. Die Bestätigung einer vermuteten klinisch-praktischen Bedeutung der PET/CT bei diesen Patienten stehe jedoch noch aus und sollte in größeren Kohortenstudien untersucht werden [49].

2 Ziele der Untersuchung

Die vorliegende Untersuchung soll als Erstes prüfen, welcher patientenrelevante Nutzen oder Schaden mit der bildgebenden Diagnostik mittels PET bzw. PET/CT im Vergleich oder in Ergänzung zur konventionellen Diagnostik von vitalem (hibernierendem) versus avitalem (fibrotischem) Myokard vor Revaskularisation verbunden ist. Die Fragestellung der Erkennung von vitalem Myokardgewebe bezieht sich auf Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter regionaler oder globaler linksventrikulärer Funktion.

Falls dies aufgrund der vorliegenden Datenlage nicht möglich ist, weil keine oder zu wenige aussagekräftige Studien vorliegen, soll als Zweites untersucht werden, ob sich durch den Einsatz der PET bzw. PET/CT die prognostische bzw. diagnostische Güte der Diagnosestrategie vor Revaskularisation verbessert.

Unter konventioneller diagnostischer Strategie wird im vorliegenden Bericht die Anwendung der potenziellen Alternativen verstanden, welche die Echo, die SPECT und die MRT einschließen. Es sollen aber darüber hinaus alle weiteren in den gefundenen Studien angestellten diagnostischen Vergleiche dargestellt werden.

Alle Fragestellungen werden auch im Rahmen der deutschen Strahlenschutzgesetzgebung erörtert.

Folgende Technologievergleiche werden betrachtet:

- Diagnostische Strategie mit PET versus diagnostische Strategie ohne PET (einzelne Verfahren, ihre Kombination) oder keine weitere Diagnostik.
- Diagnostische Strategie mit PET/CT versus diagnostische Strategie ohne PET/CT (einzelne Verfahren, ihre Kombination) oder keine weitere Diagnostik.
- Diagnostische Strategie mit PET/CT versus diagnostische Strategie mit PET.

Es erfolgt keine Eingrenzung der Fragestellungen auf bestimmte Tracer.

Allgemeine Voraussetzungen für Studien zur Nutzenbewertung („Nutzenstudien“)

Unter „patientenrelevantem Nutzen und Schaden“ (im Weiteren kurz als „Nutzen und Schaden“ bezeichnet) werden Veränderungen verstanden, die für den Patienten fassbare Konsequenzen haben, wie z. B. die Auswirkung auf die Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Mit dem Begriff „Nutzen“ werden kausal begründete positive Effekte, mit dem Begriff „Schaden“ kausal begründete negative Effekte einer medizinischen Intervention auf patientenrelevante Endpunkte (siehe Abschnitt 4.1.2.3) bezeichnet. Der Begriff „Nutzenbewertung“ bezeichnet den gesamten Prozess der Evaluation medizinischer Interventionen hinsichtlich ihrer kausal begründeten positiven und negativen Effekte im Vergleich mit einer klar definierten anderen Intervention, einem Placebo oder keiner Intervention [50].

Allgemeine Voraussetzungen für Studien zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte

Falls ausreichend Evidenz zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden vorliegt, ist eine Nutzenbewertung alleine anhand der Beantwortung dieser Fragestellung möglich. In diesem Fall ist die Nutzenbewertung abgeschlossen. Falls jedoch keine ausreichende Evidenz zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens vorliegt, erfolgt eine Bewertung der diagnostischen und der prognostischen Güte der PET bzw. der PET/CT.

Unter „diagnostischer Güte“ wird eine korrekte Zuordnung der Patienten zum jeweiligen Gesundheitszustand verstanden, unter „prognostischer Güte“ eine korrekte Vorhersage der patientenrelevanten Zielgrößen.

Indikationen für den Einsatz der PET bzw. PET/CT laut Konkretisierung des G-BA

Im Folgenden wird die laut Konkretisierung des G-BA festgelegte Indikation für den Einsatz der PET und PET/CT dargestellt. Im Rahmen des vorliegenden Berichts soll sowohl der patientenrelevante Nutzen (Fragestellung 1) als auch die diagnostische und prognostische Güte (Fragestellung 2) für diese Indikation untersucht werden:

- Vitalitätsdiagnostik bei bestehender KHK und eingeschränkter regionaler oder globaler linksventrikulärer Funktion

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 21.12.2006 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zur PET und PET/CT bei 14 verschiedenen Krankheitsbildern beauftragt. Der vorliegende Berichtsplan bezieht sich auf den Teilauftrag zur Diagnostik von vitalem Myokardgewebe bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter regionaler oder globaler linksventrikulärer Funktion. Die endgültigen Konkretisierungsunterlagen wurden dem Institut mit dem Schreiben des GBA vom 19.06.2008 übersandt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 18.05.2011 Patientenvertreter der Selbsthilfe-Initiative HFI (Health Force-Initiative) zur Festlegung patientenrelevanter Zielgrößen konsultiert. Die Selbstangaben der Patientenvertreter zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang A dargestellt.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 05.12.2011 wurde am 13.12.2011 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 11.01.2012 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan wurden am 21.02.2012 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Der vorliegende Berichtsplan beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Auf Basis des Berichtsplans wird die vorläufige Bewertung vorgenommen. Diese wird in einem Vorbericht veröffentlicht, der zur Anhörung gestellt wird. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Anhörung zum Vorbericht erstellt das IQWiG einen Abschlussbericht. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An selber Stelle wird auch die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht veröffentlicht.

3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

- Der Abschnitt 1.8 zu den Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften wurde auf Basis der in der Anhörung angesprochenen Aspekte präzisiert und ergänzt.
- Die Einschlusskriterien wurden beschränkt auf Patienten mit eingeschränkter regionaler oder globaler linksventrikulärer Funktion ($EF \leq 35\%$). Diese Einschränkung gilt für beide Berichtsfragestellungen (vgl. 4.1.2.1, 4.2.1.1 und 4.2.2.1).

- Die geeigneten Verfahren für den Referenzstandard wurden auf Basis der in der Anhörung angesprochenen Aspekte angepasst (vgl. 4.2.1.2 und 4.2.2.2).
- Die Methoden zur Informationssynthese diagnostischer Studien wurden gemäß dem aktuellen Stand der Forschung zu bivariaten Meta-Analysen angepasst (4.5.2).
- Der Abschnitt 4.1.2.3 zu patientenrelevanten Endpunkten wurde bezüglich Managementänderungen spezifiziert.
- Der Abschnitt 4.2 wurde überarbeitet. Bezüglich der Recherche nach Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte wurde eine Einschränkung auf die einschlägigen Publikationssprachen Englisch, Deutsch sowie Französisch vorgenommen. Auf Grundlage zahlreicher bereits durchgeführter Nutzenbewertungen von PET und PET/CT (IQWiG-Projekte D06-01 A-K) wird hierdurch kein relevanter Informationsverlust erwartet. Des Weiteren wurde die Formulierung des Einschlusskriteriums „Zielgrößen“ für Studien zur diagnostischen Güte auf die notwendige Darstellung „geeigneter statistischer Maßzahlen“ verallgemeinert.

4 Methoden

In der Vergangenheit verband man mit dem Denken über die Bewertung von diagnostischen Tests primär die Beschreibung der technischen Merkmale des Tests und die Evaluation seiner diagnostischen Güte, d. h. seiner Fähigkeit, kranke von gesunden Personen zu unterscheiden [51]. Damit verband man die Erwartung, dass sich eine bessere diagnostische Güte automatisch in eine bessere Patientenversorgung umsetzen würde. Seitdem hat sich das Denken über den Stellenwert diagnostischer Tests im therapeutischen Management weiterentwickelt, wobei neben der verbesserten diagnostischen Güte die Konsequenzen, die aus dem diagnostischen Test für den Arzt, den Patienten und die Gesellschaft resultieren, in das Zentrum der Betrachtung rücken [52,53]. Fryback und Thornbury haben dazu in ihrer Publikation „The efficacy of diagnostic imaging“ von 1991 [52] 6 Stufen identifiziert, die von den technischen Auswirkungen („technical efficacy“) als unterste Stufe über die diagnostische Genauigkeit („diagnostic accuracy efficacy“) als 2. Stufe bis hin zu den therapeutischen Auswirkungen („therapeutic efficacy“) als 4. Stufe und den patientenrelevanten Auswirkungen („patient outcome efficacy“) als 5. Stufe reichen. Als oberste Stufe betrachten sie schließlich die gesellschaftlichen Konsequenzen („societal efficacy“) der diagnostischen Technologie (siehe auch Tabelle 3).

Tabelle 3: Klassifikation für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren

	Köbberling et al. [53]	Fryback & Thornbury [52]	Evidenzklassifizierung G-BA [54]
Patientenrelevante Zielgrößen	Phase 4: Wirksamkeit	6. Stufe: Auswirkung auf Systemebene 5. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte	Evidenzstufe I
Surrogatzielgröße (Management-änderung)		4. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf das therapeutische Denken des Behandelnden 3. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf das (differenzial)diagnostische Denken („Nachtstwahrscheinlichkeit“)	Evidenzstufe II
Sensitivität (SN), Spezifität (SP), Likelihood Ratio (LR), prädiktive Werte	Phase 3: Diagnostische Genauigkeit bei nicht bekanntem Krankheitsstatus	2. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf Diskriminationsfähigkeit	
Sensitivität (SN), Spezifität (SP), Likelihood Ratio (LR)	Phase 2: Diagnostische Genauigkeit bei bekanntem Krankheitsstatus		Evidenzstufe III
Analytische Sensitivität, Spezifität, Reproduzierbarkeit	Phase 1: Technische Voruntersuchungen	1. Stufe: Technische Auswirkungen	Evidenzstufe IV

Diese erweiterte Betrachtungsweise findet zunehmend ihren Niederschlag in der klinischen Forschung, wo vermehrt die Auswirkungen eines neuen Tests auf die Entscheidungsfindung des Arztes, auf eine verbesserte Behandlung für den Patienten und auf die Konsequenzen für die Gesellschaft empirisch untersucht werden. Die Mehrzahl der westlichen Gesundheitssysteme zieht Überlegungen zu den Konsequenzen und dem Nutzen und Schaden diagnostischer Tests für Arzt, Patient und Gesellschaft in Betracht, wenn sie über den Wert eines diagnostischen Verfahrens nachdenkt. Auch der G-BA hat sich in seiner Verfahrensordnung bei der Bewertung diagnostischer Tests (2. Kapitel, § 11 Abs. 2) dieser Sichtweise angeschlossen [54]. In Tabelle 3 sind verschiedene Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren einander gegenübergestellt. Neben der Einteilung von Fryback und Thornbury und der Evidenzklassifizierung des G-BA (Tabelle 6) wurde auch das Phasenschema nach Köbberling et al. [53] mit aufgenommen.

Tabelle 4: Evidenzklassifizierung des G-BA für Unterlagen zu diagnostischen Methoden

Evidenzklasse nach G-BA [54]	Kriterien
I a	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe I b
I b	Randomisierte kontrollierte Studien
I c	Andere Interventionsstudien
II a	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien zur diagnostischen Testgenauigkeit der Evidenzstufe II b
II b	Querschnitt- und Kohortenstudien, aus denen sich alle diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität, Wahrscheinlichkeitsverhältnisse, positiver und negativer prädiktiver Wert) berechnen lassen
III	Andere Studien, aus denen sich die diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität, Wahrscheinlichkeitsverhältnisse) berechnen lassen
IV	Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. Ä.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen

4.1 Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT

Um den patientenrelevanten Nutzen und Schaden der bildgebenden diagnostischen Technologien PET bzw. PET/CT für die Erkennung von vitalem Myokardgewebe bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter regionaler oder globaler linksventrikulärer Funktion zu bewerten, genügt es nicht festzustellen, inwieweit die PET bzw. PET/CT den gängigen Methoden hinsichtlich der Differenzierung von vitalem (hibernierendem) versus avitalem (fibrosiertem) Myokard überlegen ist. Vielmehr geht es bei einer erweiterten Bewertung darum, festzustellen, inwieweit sich eine präzisere Diagnosestellung auf die Behandlung und das weitere Management des Patienten auswirkt und

inwieweit, in letzter Konsequenz, das veränderte Management patientenrelevante Endpunkte wie z. B. Mortalität, Morbidität oder die Lebensqualität beeinflusst.

Diese Fragen lassen sich beispielsweise durch Studien untersuchen, in denen die Patienten z. B. je nach PET-Befund randomisiert entweder der bisherigen, von der PET unabhängigen Standardtherapie oder einer aufgrund des PET-Befundes adaptierten Therapie zugeteilt werden (sogenannte Studien mit Anreicherungsdesign). Aber auch andere Studiendesigns kommen infrage [55]. Wie sich die Behandlungsoptionen verändern und welche Auswirkungen die unterschiedlichen Strategien schließlich auf patientenrelevante Endpunkte haben, lässt sich am besten durch Studien mit ausreichender Nachbeobachtungszeit beantworten (siehe auch Abschnitt 4.1.2.3).

4.1.1 Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT anhand von systematischen Übersichten

Im Folgenden werden die Begriffe Sekundärliteratur, systematische Reviews oder HTA-Berichte unter dem Begriff „systematische Übersichten“ zusammengefasst.

Vorabrecherchen haben ergeben, dass zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT für die Erkennung von vitalem Myokardgewebe bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter regionaler oder globaler linksventrikulärer Funktion vermutlich keine qualitativ ausreichende systematische Übersicht vorliegt. Daher soll der patientenrelevante Nutzen in dem zu erstellenden Bericht nicht auf Basis systematischer Übersichten, sondern anhand von Primärstudien untersucht werden.

4.1.2 Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT anhand von Primärstudien

4.1.2.1 Populationen

Studien mit mindestens 10 Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter regionaler oder globaler linksventrikulärer Funktion ($EF \leq 35\%$), die prinzipiell für eine Revaskularisation infrage kommen, werden eingeschlossen.

4.1.2.2 Prüf- und Vergleichsinterventionen

Als Prüfintervention gilt eine diagnostische Strategie mit Anwendung einer Vollring-PET bzw. einer Vollring-PET/CT. Als Vergleichsintervention wird eine diagnostische Strategie ohne Anwendung der PET bzw. der PET/CT betrachtet. Ein weiterer Vergleich beinhaltet eine diagnostische Strategie mit Anwendung der Vollring-PET/CT als Prüfintervention und eine diagnostische Strategie mit Vollring-PET (ohne CT) als Vergleichsintervention. Folgende Vergleiche werden betrachtet:

- Diagnostische Strategie mit PET versus diagnostische Strategie ohne PET (einzelne Verfahren, ihre Kombination) oder keine weitere Diagnostik.

- Diagnostische Strategie mit PET/CT versus diagnostische Strategie ohne PET/CT (einzelne Verfahren, ihre Kombination) oder keine weitere Diagnostik.
- Diagnostische Strategie mit PET/CT versus diagnostische Strategie mit PET.

Verschiedene (randomisierte) Vergleiche nach vorheriger Diagnostik mit der PET bzw. PET/CT (z. B. Randomisierung der diskordanten Ergebnisse der PET und CT) sind ebenfalls möglich [55].

4.1.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevanten Endpunkte verwendet:

- Mortalität (Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität)
- Morbidität, wie z. B.
 - Überleben ohne kardiovaskuläre Ereignisse (Herztod, Myokard-Infarkt, nicht beabsichtigte Revaskularisation)
 - Unerwünschte Ereignisse
 - Symptomschwere (Belastungsluftnot [NYHA Klassifikation])
 - Hospitalisierungsrate (gesamt und kardiovaskulär bedingt)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

Eine Änderung im Patientenmanagement alleine (ohne Verknüpfung zu den oben genannten patientenrelevanten Endpunkten) stellt keine Zielgröße im Sinne dieses Berichts dar und wird daher nur ergänzend betrachtet. In Ausnahmefällen kann eine Managementänderung alleine Patientenrelevanz entfalten, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:

- Sie wirkt sich unmittelbar auf patientenrelevante Endpunkte aus. Beispiele für solche Managementänderungen können die Vermeidung von unwirksamen chirurgischen Eingriffen und die Vermeidung von unnötiger invasiver Diagnostik sein.
- Mit der Managementänderung dürfen bezüglich der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte keine inakzeptablen Verschlechterungen einhergehen.

Für den Einschluss in den Bericht wird lediglich gefordert, dass Änderungen im Management gleichzeitig mit den patientenrelevanten Endpunkten Mortalität, Morbidität und Lebensqualität erfasst werden.

Patientenberichtete Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validierten Messinstrumenten (zum Beispiel SF-36) erfasst worden sind.

4.1.2.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention. Es werden deshalb primär RCTs betrachtet.

Ist die auf randomisierten kontrollierten Studien basierende Datenlage nicht hinreichend, um den patientenrelevanten Nutzen und Schaden der PET bzw. PET/CT mit ausreichender Ergebnissicherheit schätzen zu können (z. B. kleine Fallzahl, wenige Ereignisse [geringe Präzision], hohes Verzerrungspotenzial), werden gegebenenfalls auch verfügbare eindeutig prospektive, jedoch nicht randomisierte Interventionsstudien mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen herangezogen (sogenannte Controlled Clinical Trials: CCTs), sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) der Beobachtungsgruppen adäquat in der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde. Solche Studien können zwar die Aussage von aggregierten Ergebnissen aus qualitativ belastbaren RCTs in der Regel nicht qualitativ ändern, diese aber ggf. bestärken.

Finden sich auch in der 2. Kategorie (CCTs) keine ausreichenden Daten, werden gegebenenfalls auch verfügbare eindeutig prospektive, jedoch nicht randomisierte Studien ohne Zuteilung zu den Diagnosegruppen durch die Untersuchungsleiter (Beobachtungsstudien) mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen herangezogen, sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) der Beobachtungsgruppen adäquat in der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde. Auch diese Studien können die Aussage von aggregierten Ergebnissen aus qualitativ belastbaren RCTs in der Regel nicht qualitativ ändern, diese aber ggf. bestärken.

Dieses Vorgehen scheint für die zugrunde liegende Fragestellung gerechtfertigt, da sich erst sehr langsam der Paradigmenwechsel in der Bewertung diagnostischer Verfahren hin zu vergleichenden Studien mit patientenrelevanten Endpunkten vollzieht. Zudem erlauben möglicherweise nicht randomisierte kontrollierte Interventionsstudien – wie oben skizziert – Hinweise auf die Ausgestaltung zukünftiger aussagekräftigerer Studien.

4.1.2.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

4.1.2.6 Sonstige Studiencharakteristika

Es erfolgt keine weitere Einschränkung.

4.1.2.7 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien („Nutzenstudien“)

In die Nutzenbewertung werden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien erfüllen (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Übersicht der Einschlusskriterien für Primärstudien zur Nutzenbewertung der PET bzw. PET/CT

Einschlusskriterien	
E1a	Mindestens 10 Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter regionaler oder globaler linksventrikulärer Funktion (EF \leq 35 %; siehe auch Abschnitt 4.1.2.1)
E2a	Vergleich von 2 diagnostischen Strategien wie z. B. <ul style="list-style-type: none"> ▪ PET versus Strategie ohne PET ▪ PET/CT versus Strategie ohne PET/CT ▪ PET/CT versus PET (siehe auch Abschnitt 4.1.2.2)
E3a	Patientenrelevante Endpunkte wie z. B. Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (siehe auch Abschnitt 4.1.2.3)
E4a	Randomisierte kontrollierte Studien (Bei nicht hinreichend auf randomisierten kontrollierten Studien basierender Datenlage werden ggf. prospektive nicht randomisierte kontrollierte Studien [mit und ohne experimentelle Gruppenzuteilung], wie in Abschnitt 4.1.2.4 beschrieben, eingeschlossen.)
E5a	Keine Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
E6a	Vollpublikationen verfügbar ^a
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements [56] oder des TREND-Statements [57] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

4.2 Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT

In den orientierenden Vorrecherchen fanden sich systematische Übersichten, die die diagnostische Güte der PET oder PET/CT beim Krankheitsbild der koronaren Herzerkrankung und eingeschränkter regionaler oder globaler linksventrikulärer Funktion untersuchten. Mit dem Ziel einer möglichst raschen Ergebnisergebnisgewinnung und Nutzung bereits vorliegender wissenschaftlicher Evidenz auf höchster Evidenzstufe soll die Bewertung der diagnostischen Güte der PET und PET/CT primär auf Grundlage von systematischen Übersichten erfolgen, sofern sichergestellt ist, dass sie bestimmte Mindestanforderungen erfüllen. Findet sich keine geeignete systematische Übersicht, werden die diagnostische und die prognostische Güte anhand von Primärstudien beurteilt. Sind die identifizierten systematischen Übersichten nicht mehr aktuell, wird für den Zeitraum und für Fragestellungen, die sie nicht abdecken, relevante Primärliteratur recherchiert und im Bericht berücksichtigt (Ergänzungsrecherche).

Nachfolgend werden zunächst die Kriterien für einen Einschluss von systematischen Übersichten in die geplante Bewertung aufgeführt (Abschnitt 4.2.1). Anschließend erfolgt die Darstellung für einzuschließende Primärstudien („Ergänzungsrecherche“; Abschnitt 4.2.2).

4.2.1 Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von systematischen Übersichten

4.2.1.1 Populationen

Die den systematischen Übersichten zugrunde liegenden Primärstudien müssen mindestens 10 Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter regionaler oder globaler linksventrikulärer Funktion enthalten ($EF \leq 35\%$), die prinzipiell für eine Revaskularisation infrage kommen (siehe Abschnitt 4.1.2.1).

4.2.1.2 Prüftechnologien (Indextests I), Vergleichstechnologien (Indextests II) und Referenzstandard

Die den systematischen Übersichten zugrunde liegenden Primärstudien müssen die Angaben zur diagnostischen Güte anhand folgender Vergleiche ermittelt haben:

Prüftechnologie („Indextest I“) ist die Vollring-PET bzw. PET/CT. Als Vergleichstechnologie („Indextest II“) dient jegliche diagnostische Strategie ohne PET bzw. PET/CT („konventionelle Diagnostik“). Außerdem wird der Vergleich PET vs. PET/CT zugelassen (siehe Abschnitt 4.1.2.2).

Indextest I und Indextest II müssen zu einem Referenzstandard (= der besten zur Verfügung stehenden diagnostischen Strategie) in Beziehung gebracht worden sein, der für eine adäquate Interpretation der Ergebnisse unabhängig vom Index- und Vergleichstest erhoben worden ist, da es anderenfalls zu Verzerrungen der Güte- und / oder Variabilitätsschätzer kommen kann (sogenannter Verifikationsbias oder Inkorporationsbias) [58-60].

Mangels eines etablierten Goldstandards für Vitalitätsdiagnostik wird für die Abschätzung der Genauigkeit von PET-Tests im Vergleich zu Tests, die mit anderen Indextests durchgeführt wurden, ein Referenzstandard herangezogen. Basierend auf der Annahme, dass hibernierendes Myokard durch Revaskularisation wieder zum Funktionieren gebracht wird, erfolgt die Beurteilung der diagnostischen Güte patientenbezogen anhand der segmentalen myokardialen Wandbewegung vor und nach Revaskularisation. Vitalitäts-positive Befunde werden im Referenzstandard vor dem Eingriff durch einen Zustand ohne Wandbewegung (dysfunktional) und frühestens 7 Tage nach dem Eingriff mit Wandbewegung (gut kontraktile) bestätigt. Vitalitäts-negative Befunde werden entsprechend patientenbezogen durch die auch nach dem Eingriff ausbleibende Verbesserung der segmentalen Bewegung bestätigt [16,44].

Die Beurteilung der Funktion betreffender Herzsegmente bedarf eines standardisierten räumlichen Analysealgorithmus (beispielsweise entsprechend dem 17-Segmente-Modell der American Heart Association).

Im vorliegenden Bericht werden Studien zur Beurteilung der diagnostischen Güte herangezogen, die die Messgenauigkeit der PET bzw. PET/CT (im direkten Vergleich mit einem zweiten Indextest) mit den derzeit im Sinne der oben geschilderten Gesichtspunkte besten Referenzstandards überprüfen. Als geeignete Verfahren werden die Echokardiographie (Echo), die Radionuklidventrikulographie (RNV), die Einzelphotonenemissions-Computertomographie (SPECT; ggf. als Gated-SPECT), die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Angiographie (Lävokardiographie) betrachtet [61-63].

Sofern dieselbe diagnostische Technologie zur Vitalitätsdiagnostik (Indextest) und zur Messung der Kontraktilität vor und nach Revaskularisierung (Referenzstandard) verwendet wird, wird die Studie wegen des zu erwartenden Inkorporationsbias nicht eingeschlossen. Da gemäß Auftrag ein Einsatz der PET bzw. PET/CT als Indextest Voraussetzung für den Einschluss einer Studie ist, werden alle Studien, die die PET oder PET/CT als Referenzstandard benutzen, ausgeschlossen. Dies gilt auch, wenn für Indextest und Referenzstandard unterschiedliche PET-Parameter erhoben wurden.

Als mögliche mit der Wahl des Referenzstandards verbundene Limitierungen sind Verzerrungen durch die Intervention (Behandlungsparadox), selektive Dropouts, Remodelling und erneute Gefäßverschlüsse zu berücksichtigen.

4.2.1.3 Zielgrößen

Es werden systematische Übersichten eingeschlossen, deren Ergebnisse auf Primärstudien beruhen, die relevante Angaben zu folgenden Zielgrößen enthalten:

- Beschreibung der diagnostischen Güte anhand geeigneter statistischer Maßzahlen. Dabei müssen patientenbezogene Daten zu Indextests und Referenzstandards eindeutig ableitbar sein.
- Prognostische Aussagen hinsichtlich zukünftiger klinischer Ereignisse (z. B. Herztod, Myokard-Infarkt) anhand geeigneter statistischer Maßzahlen (z. B. aus Kaplan-Meier-Schätzungen). Es sollten dazu adäquate Maßnahmen zur Berücksichtigung von Störgrößen durchgeführt worden sein.

Sollten die eingeschlossenen systematischen Übersichten auch Ergebnisse zu Managementänderungen berichten, werden diese ergänzend extrahiert und tabellarisch zusammengefasst.

4.2.1.4 Den systematischen Übersichten zugrunde liegende Studientypen

Berücksichtigt werden Ergebnisse systematischer Übersichten, die auf Daten beruhen, die anhand folgender Primärstudientypen erhoben wurden:

- Diagnostische Güte
Prospektive Kohortenstudien, durchgeführt in der Anwendungssituation (gemäß Phase 3 nach Köbberling et al. [53]).

- Prognostische Güte

Prospektive Kohortenstudien: Um die prognostische Güte der PET möglichst unverzerrt bestimmen zu können, soll eine Gruppe von Patienten, die zu einem bestimmten Zeitpunkt rekrutiert und mit der PET untersucht wurde, im zeitlichen Verlauf untersucht werden (Longitudinalstudie). Dabei sind zum einen ein konsekutiver Einschluss der Patienten und die Dokumentation aller fehlenden Werte notwendig. Zum anderen muss die betreffende untersuchte Kohorte vollständig (unabhängig vom PET-Ergebnis und der Durchführung einer Operation) nachbeobachtet werden. Historische oder indirekte Vergleiche liefern keine verlässlichen Daten. Im Idealfall soll die weitere Behandlung dieser Patienten ohne das Wissen um die Ergebnisse der PET erfolgen (Verblindung).

Für die Interpretation der Wandbewegung ist ein Follow-up von mindestens 7 Tagen erforderlich. Frühere Nachmessungen treffen die betreffenden Herzareale möglicherweise noch im Zustand des *stunning* an, einer Art reversibler Dysfunktion als Reaktion auf den chirurgischen Eingriff. Die exakte Differenzierung von hibernierenden und „stunned“ Myokardsegmenten ist nicht möglich [30,43,64,65]. Systematische Übersichten, die sowohl prospektive als auch retrospektive Studien enthalten, werden nur dann berücksichtigt, wenn eine separate Auswertung der in ihnen enthaltenen prospektiv geplanten Studien möglich ist.

Diskordanzstudien und VOPT-Design

Ist die Datenlage aus Studien, welche die diagnostischen Vorgehensweisen mit dem Referenzstandard direkt vergleichen, unzureichend, können systematische Übersichten der o. g. Studientypen herangezogen werden, die lediglich die diskordanten Befunde zwischen den alternativen diagnostischen Vorgehensweisen untersuchen. Diskordanzstudien müssen so konzipiert sein, dass alle diskordanten Befunde analog zu den Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte mit dem gleichen, validen Referenzstandard untersucht wurden (siehe Abschnitt 4.2.1.2). Eine Abwandlung der Diskordanzstudien stellt das VOPT-Design (Verification of Only Positive Testers) dar, in welchem alle Ergebnisse, die in mindestens einem der beiden Indextests positiv sind, mit dem Referenzstandard untersucht werden [66].

4.2.1.5 Sonstige Charakteristika der systematischen Übersichten

Neben diesen genannten Charakteristika müssen die systematischen Übersichten folgende Kriterien erfüllen:

- Es muss sich um Übersichten handeln, die auf systematische, reproduzierbare und transparente Weise Ergebnisse von Primärstudien zusammenfassend dargestellt und bewertet haben. Daher müssen die Übersichten auf dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt mindestens 5 von 7 möglichen Punkten erreichen [67-69].
- Die jeweilige Forschungsfrage muss im Format einer sog. PICO-Frage formuliert sein, die Population, Indextest I, ggf. Indextest II, Referenzstandard und Endpunkte explizit benennt, oder die PICO-Fragestellung lässt sich der Publikation eindeutig entnehmen.

- Ein möglicherweise in den Primärstudien zu konstatierender Verifikations- bzw. Inkorporationsbias (vgl. Abschnitt 4.2.1.2) soll adressiert sein.
- Die Ergebnisse der Qualitätsbewertung, die Kerninformationen über die Population und die Ergebnisse einer jeden Studie sollen transparent und vergleichbar abgebildet sein und die Daten sollen eindeutig mit den zugehörigen Studien verknüpft werden können.
- Des Weiteren werden zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte nur Publikationen in den folgenden Sprachen eingeschlossen: Englisch, Deutsch, Französisch.

4.2.1.6 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien (systematische Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte)

Es werden alle systematischen Übersichten einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien erfüllen (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Übersicht der Einschlusskriterien für systematische Übersichten zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT

Einschlusskriterien zur Evaluierung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von systematischen Übersichten	
E1b	Mindestens 10 Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter regionaler oder globaler linksventrikulärer Funktion (EF \leq 35 %; siehe auch Abschnitt 4.1.2.1)
E2b	Prüftechnologie (Vollring-PET bzw. PET/CT), Vergleichstechnologie und Referenzstandard, Evaluierung wie in Abschnitt 4.2.1.2 beschrieben
E3b	Geeignete statistische Maßzahlen (patientenbezogene Daten zu Indextests und Referenzstandards müssen eindeutig ableitbar sein; siehe auch Abschnitt 4.2.1.3)
E4b	Systematische Übersichten aus Querschnitt- oder prospektiven Kohortenstudien wie in den Abschnitten 4.2.1.4 und 4.2.1.5 beschrieben
E5b	Keine Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
E6b	Vollpublikationen verfügbar ^a
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des PRISMA-Statements [70] oder des MOOSE-Statements [71] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.</p> <p>PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses; MOOSE: Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology</p>	

4.2.2 Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von Primärstudien („Ergänzungsrecherche“)

Im Rahmen einer Ergänzungsrecherche wird in Ergänzung der systematischen Übersichten Primärliteratur identifiziert und anhand folgender Kriterien eingeschlossen:

4.2.2.1 Populationen

Studien zu mindestens 10 Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter regionaler oder globaler linksventrikulärer Funktion werden eingeschlossen ($EF \leq 35\%$), die prinzipiell für eine Revaskularisation infrage kommen (siehe Abschnitt 4.1.2.1).

4.2.2.2 Prüftechnologien (Indextest I), Vergleichstechnologien (Indextest II) und Referenzstandard

Prüftechnologie ist die Vollring-PET bzw. PET/CT. Vergleichstechnologie, Referenzstandard und Evaluierung entsprechen den in Abschnitt 4.2.1.2 beschriebenen.

4.2.2.3 Zielgrößen

Für die Zielgrößen der Primärstudien aus der Ergänzungsrecherche gelten dieselben Einschlusskriterien wie für die Zielgrößen der Primärstudien in den systematischen Übersichten (siehe Abschnitt 4.2.1.3).

4.2.2.4 Studientypen

Für die Primärstudien der Ergänzungsrecherche gelten dieselben Einschlusskriterien hinsichtlich der Studientypen wie für die in den systematischen Übersichten enthaltenen Primärstudien (siehe Abschnitt 4.2.1.4).

4.2.2.5 Sonstige Studiencharakteristika

Des Weiteren werden zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte nur Publikationen in den folgenden Sprachen eingeschlossen: Englisch, Deutsch, Französisch.

4.2.2.6 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien („Ergänzungsrecherche“ nach Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte)

Tabelle 7: Übersicht der Einschlusskriterien für die Primärliteratur zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT (Ergänzungsrecherche)

Einschlusskriterien für Primärstudien zur Evaluierung der diagnostischen und prognostischen Güte	
E1c	Mindestens 10 Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter regionaler oder globaler linksventrikulärer Funktion (EF \leq 35 %; siehe auch Abschnitt 4.1.2.1)
E2c	Prüftechnologie (Vollring-PET bzw. PET/CT), Vergleichstechnologie und Referenzstandards, Evaluierung wie in Abschnitt 4.2.1.2 beschrieben
E3c	Geeignete statistische Maßzahlen (patientenbezogene Daten zu Indextests und Referenzstandards müssen eindeutig ableitbar sein; siehe auch Abschnitt 4.2.1.3)
E4c	Querschnitt- oder prospektive Kohortenstudien wie in Abschnitt 4.2.1.4 beschrieben
E5c	Keine Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
E6c	Vollpublikationen verfügbar ^a
E7c	Publikationszeitraum oder Fragestellung durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichten nicht abgedeckt
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des STARD-Statements [72] oder des STROBE-Statements [73] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.</p> <p>STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</p>	

4.2.3 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 erfüllen (Prüf- und Vergleichsintervention bzw. Indextests). Beim Studieneinschluss werden unvollständige Erhebungen des Referenzstandards toleriert, wenn Patienten keine revaskularisierende Maßnahme erhalten (z. B. wegen akuter kardiovaskulärer Ereignisse) oder diese Maßnahme eine Revaskularisierung nicht erreicht (z. B. bei postinterventionellem Gefäßverschluss). Ein Ausschluss von Patienten, bei denen aufgrund der diagnostischen Befunde (z. B. unklarer PET-Befund) auf eine revaskularisierende Maßnahme verzichtet wurde, ist hierunter jedoch nicht zu verstehen.

4.3 Informationsbeschaffung

4.3.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Publikationen soll in folgenden Quellen durchgeführt werden:

- Suche nach Primärstudien in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten: Identifizierung mittels Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

Sollten relevante HTA-Berichte gefunden werden, welche die Einschlusskriterien für systematische Übersichten erfüllen, werden die jeweiligen HTA-Organisationen zu eventuellen Aktualisierungen befragt.

4.3.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien und systematischen Übersichten

Zusätzlich zur Suche in bibliografischen Datenbanken sollen folgende Quellen zur Identifizierung publizierter und nicht publizierter Studien herangezogen werden:

- systematische Übersichten
- durch den G-BA übermittelte Unterlagen
- öffentlich zugängliche Studienregister
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen

4.3.3 Selektion relevanter Studien und systematischer Übersichten

Die Selektion relevanter Primärstudien und systematischer Übersichten erfolgt durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Dazu wird das Ergebnis der Recherche in den oben genannten Quellen herangezogen.

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von 2 Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet:

- bibliografische Literaturrecherche
- öffentlich zugängliche Studienregister
- durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann auf ihre Relevanz bewertet; ein zweiter Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen

Die identifizierten relevanten systematischen Übersichten werden nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht, deren Relevanz von 2 Reviewern unabhängig voneinander geprüft wird.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

Die Fragestellung 1 wird, wie in Abschnitt 4.1 beschrieben, auf Basis der Primärliteratur bearbeitet.

Die Fragestellung 2 zur diagnostischen und prognostischen Güte wird primär auf Basis von systematischen Übersichten beantwortet. Zunächst werden daher gezielt systematische Übersichten gesucht und die gefundenen Arbeiten mit dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt bewertet (vgl. Abschnitt 4.2.1.5). Anschließend wird für den Zeitraum, der durch den Recherchezeitraum der systematischen Übersichten nicht abgedeckt wird, eine zusätzliche Recherche nach Primärliteratur durchgeführt (Ergänzungsrecherche; vgl. Abschnitt 4.2.2). Sollten nicht ausreichend belastbare Daten aus systematischen Übersichten vorliegen, wird sie ausschließlich auf Basis der Primärliteratur beantwortet.

4.4 Informationsbewertung

Die Dokumentation und Bewertung der Studiencharakteristika und -ergebnisse der relevanten Publikationen erfolgt anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen und Evidenztabelle. Ein Reviewer führt die Datenextraktion unter Verwendung des Extraktionsbogens durch. Ein zweiter Reviewer überprüft die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern, ggf. unter Hinzuziehung einer 3. Person, aufgelöst.

4.4.1 Bewertung von Studien zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten, mit validierten Messinstrumenten erhobene Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers (bei randomisierten Studien)
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

4.4.2 Bewertung von systematischen Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte

Es wird eine Übersicht der in den systematischen Übersichten jeweils eingeschlossenen Studien mit den wesentlichen Studiencharakteristika in tabellarischer Form erstellt. Die

Ergebnisse der zugrunde liegenden Primärstudien werden dabei nach den Technologien Indextest I, ggf. Indextest II und Referenzstandard und den Studientypen aufgeteilt.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials einer systematischen Übersicht erfolgt anhand der Kriterien von Oxman und Guyatt [67,68]. Diese Kriterien werden um die Angabe von Interessenkonflikten ergänzt. Die Bewertung erfolgt immer für die gesamte systematische Übersicht und ist daher für mehrere Fragestellungen bzw. Indikationen einer Übersicht immer gleich.

4.4.3 Bewertung von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte

Die Studien werden zunächst nach Indikationen, Technologievergleichen und Studientypen aufgeteilt und separat dargestellt. Die Angaben zu Studienpopulationen, verglichenen Technologien, methodischen Aspekten und Ergebnissen einzelner Studien werden tabellarisch dargestellt.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Primärstudien zur diagnostischen Güte wird mithilfe des QUADAS-2-Instruments durchgeführt [74].

Für die Bewertung des Verzerrungspotenzials von prognostischen Studien wird ein Instrument eingesetzt, das auf Grundlage der Arbeiten von Hayden et al. [75] und Altman et al. [76] entwickelt wurde [77].

Das Verzerrungspotenzial der Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

4.5 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge (Meta-Analyse, Sensitivitäts- und Subgruppenanalyse) eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall. Die Ergebnisse der systematischen Übersichten werden entsprechend den Darstellungen in den Publikationen berichtet. Auch hier erfolgt eine Darstellung der Ergebnisse jeder darin enthaltenen Primärstudie. Zusammenfassende Ergebnisse der systematischen Übersichten werden ebenfalls berichtet.

Bei der Betrachtung patientenrelevanter Endpunkte, die mithilfe von (komplexen) Skalen operationalisiert werden, ist es in besonderer Weise notwendig, neben der statistischen Signifikanz der Effekte die Relevanz der beobachteten Wirkungen der untersuchten

Interventionen zu bewerten, da die Komplexität der Skalen häufig eine sinnvolle Interpretation geringfügiger Unterschiede erschwert. Die Relevanzbewertung kann auf Basis von Mittelwertdifferenzen und Responderanalysen vorgenommen werden. Welches dieser Verfahren gewählt werden kann, hängt insbesondere von der Verfügbarkeit der Daten aus den Primärstudien ab.

Um skalen- und indikationsspezifischen Besonderheiten gerecht zu werden, soll die Relevanzbewertung primär auf Basis validierter (bzw. etablierter) Relevanzkriterien für die jeweilige Skala durchgeführt werden. Für die Betrachtung von Mittelwertdifferenzen ist dies z. B. eine validierte bzw. etablierte Irrelevanzschwelle für den Gruppenunterschied: Liegt das zum beobachteten Effekt korrespondierende Konfidenzintervall vollständig oberhalb dieser Irrelevanzschwelle, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Bei der Betrachtung von Responderanalysen ist es erforderlich, dass bei diesen Analysen ein validiertes bzw. etabliertes Responsekriterium angewendet wurde (im Sinne einer individuellen Minimal Important Difference [MID]). Liegt bei einer solchen Auswertung ein statistisch signifikanter Unterschied der Anteile an Respondern zwischen den Gruppen vor, wird dies als relevanter Effekt angesehen, da die Responserdefinition bereits eine Schwelle der Irrelevanz (nämlich die MID) beinhaltet.

Falls skalenspezifisch validierte bzw. etablierte Relevanzkriterien nicht vorliegen, muss auf ein allgemeines statistisches Maß zur Relevanzbewertung zurückgegriffen werden. In diesem Fall werden standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMD in Form von Hedges' g) betrachtet. Als Irrelevanzschwelle wird dann 0,2 verwendet: Liegt das zum beobachteten Effekt korrespondierende Konfidenzintervall vollständig oberhalb dieser Irrelevanzschwelle, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der beobachtete Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein“ angesehen werden kann [78,79].

4.5.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben. Weiterhin erfolgt eine Abschätzung der Heterogenität der Ergebnisse innerhalb der jeweiligen Fragestellung.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die Nutzenbewertung oder Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Bewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 Prozentpunkte als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [80].

Ausnahmen von dieser Regel können zum Beispiel dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [81].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung oder Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte einbezogen, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

4.5.1.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse von (Primär-)Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens

Im Bericht werden die Studien anhand des Designs (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten / zugeteilten Patienten, Zuteilungsmechanismus, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, relevante Zielkriterien) beschrieben. Darüber hinaus werden die in der jeweiligen Studie verglichenen diagnostischen Strategien (z. B. eingesetzte Technologien, eventuelle Effekte der Vorselektion der Patienten etc.) dargestellt. Die Studienpopulationen werden weiterhin durch demografische Daten (Alter, Geschlecht), durch Charakteristika der betrachteten Krankheitsentität und durch prognostische Angaben beschrieben. Zusätzlich wird die Zahl der Studienabbrecher dargestellt.

Die Ergebnisse der jeweiligen Behandlungsgruppen zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben. Dazu werden zunächst die in den Studien berichteten jeweiligen Endpunkte den im Berichtsplan definierten patientenrelevanten Endpunkten (siehe Abschnitt 4.1.2.3) zugeordnet. Endpunkte aus Studien, die keiner vordefinierten Zielgröße gemäß Abschnitt 4.1.2.3 zugeordnet werden können, sind als nicht patientenrelevant anzusehen und werden daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

4.5.1.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse von systematischen Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte

Bei der Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte werden zunächst die zu der Fragestellung vorhandenen Ergebnisse der systematischen Übersichten abgebildet. Die Ergebnisse aus den zugrunde liegenden Primärstudien werden dabei – soweit notwendig und möglich – zunächst nach den Fragestellungen und Ordnungskriterien „Indextest I“ (z. B. PET), „Indextest II“ (z. B. PET/CT) und „Referenzstandard“ klassifiziert und qualitativ zusammengefasst. Zudem erfolgt eine Abschätzung der Heterogenität der Ergebnisse innerhalb dieser Klassen. Bei Vorliegen inkonsistenter Ergebnisse zu einer Fragestellung werden mögliche Erklärungen für die beobachtete Heterogenität (z. B. Unterschiede bei der Berücksichtigung eines möglichen Verifikations- oder Inkorporationsbias) beschrieben [82]. Sollten die eingeschlossenen systematischen Übersichten Ergebnisse zu Managementänderungen berichten, werden diese ebenfalls extrahiert und tabellarisch zusammengefasst.

Sollten durch eine Ergänzungsrecherche für den Zeitraum nach Abschluss des Recherchezeitraums der eingeschlossenen systematischen Übersichten noch weitere relevante Primärstudien identifiziert werden, so werden diese separat und analog zu den (Primär-)Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens präsentiert (siehe Abschnitt 4.5.1.3).

4.5.1.3 Gegenüberstellung der Ergebnisse von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte („Ergänzungsrecherche“)

Im Bericht werden die Studien anhand der zugrunde liegenden Methodik (Studiendesign, Studiendauer, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, relevante Endpunkte) beschrieben. Die Studienpopulationen werden weiterhin durch demografische Daten (Alter, Geschlecht), durch Charakteristika der betrachteten Krankheitsentität und durch prognostische Angaben beschrieben. Zusätzlich sollte die Zahl der Studienabbrecher dargestellt werden.

Bei der Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte werden die zu der Fragestellung vorhandenen Ergebnisse der Primärstudien abgebildet. Die Ergebnisse werden dabei – soweit notwendig und möglich – zunächst nach den Fragestellungen und Ordnungskriterien „Indextest I“, „Indextest II“ und „Referenzstandard“ klassifiziert und qualitativ zusammengefasst. Bei prognostischen Primärstudien werden – soweit untersucht – multifaktorielle Analysen und der Einfluss von möglichen Confoundern auf die prognostische Güte präsentiert. Sollten die eingeschlossenen Primärstudien Ergebnisse zu Managementänderungen berichten, werden diese ebenfalls extrahiert und tabellarisch zusammengefasst.

4.5.1.4 Gegenüberstellung der Ergebnisse aus systematischen Übersichten und der Ergänzungsrecherche („Robustheitsprüfung“)

Finden sich sowohl relevante systematische Übersichten als auch relevante Primärstudien in der Ergänzungsrecherche, wird geprüft, ob die (quantitativ zusammengefassten) Ergebnisse der aktuelleren Primärstudien die Ergebnisse der systematischen Übersichten infrage stellen könnten („Robustheitsprüfung“). Nur wenn dies zu erwarten ist, werden zusammenfassende Analysen über alle Studien – sowohl jene, die in den systematischen Übersichten vorhanden waren, als auch jene aus der Ergänzungsrecherche – in Erwägung gezogen.

4.5.2 Meta-Analysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung vergleichender Studien werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [65]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Studien zum patientenrelevanten Nutzen

Für kontinuierliche Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio und beim Vergleich von Überlebenszeiten anhand des Hazard Ratio durchgeführt. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet [83].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [84]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p > 0,2$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität werden die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.5.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.5.4).

Prognosestudien

Die Meta-Analyse prognostischer Studien entspricht dem Vorgehen bei der Bewertung des patientenrelevanten Nutzens.

Diagnosestudien

Die Schätzer der diagnostischen Güte und der zugehörigen Konfidenzintervalle aus den Studien werden ebenfalls mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Außerdem wird, sofern die dafür nötigen Anforderungen als erfüllt gelten können, für die Testgütekriterien eine Meta-Analyse anhand der Sensitivität und Spezifität in einer bivariaten Analyse durchgeführt [85]. Die Schätzung der Modellparameter erfolgt über ein generalisiertes lineares gemischtes Modell [86,87]. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz.

Zusätzlich werden bei diagnostischen Studien die beobachteten Paare aus Sensitivität und Spezifität zweidimensional grafisch dargestellt. Studien, in denen Technologien wie PET und SPECT direkt verglichen wurden, werden gekennzeichnet. Des Weiteren werden die aus der bivariaten Meta-Analyse gewonnenen Schätzer für die Erwartungswerte als gepoolte Paare der Sensitivität und der Spezifität mit den dazugehörigen 95 %-Konfidenzregionen grafisch dargestellt. Diese Darstellungen können Tendenzen zu einer höheren Testgüte in den vorliegenden Studien aufzeigen. Auf einen Unterschied in der diagnostischen Güte zwischen 2 Technologien wird mit einem Likelihood-Ratio- (LR-) Test getestet. Die Richtung des Unterschieds wird ggf. grafisch bestimmt.

Das Vorliegen von Heterogenität wird untersucht anhand von Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen.

4.5.3 Sensitivitätsanalyse

Zur Einschätzung der Robustheit der gepoolten Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ wird für Sensitivitätsanalysen verwendet. Dies betrifft sowohl Primärstudien zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden als auch jene zur diagnostischen und prognostischen Güte. Bei Einschluss von mehreren systematischen Übersichten kann eine Sensitivitätsanalyse anhand der Beurteilung mit dem Index von Oxman und Guyatt [67,68] durchgeführt werden (Stufe 5 versus 6 versus 7; alle < 5 werden ausgeschlossen).

Der Algorithmus zum Schätzen der Parameter im bivariaten Modell zur diagnostischen Güte kann ggf. keinen Schätzer liefern oder zu unrealistischen Schätzern führen, d. h. zu Schätzern mit zu großen Standardfehlern und entsprechenden Konfidenzregionen. Die Gründe hierfür können beispielsweise darin bestehen, dass zu wenige Studien vorliegen, als dass die Parameter geschätzt werden könnten. Aber auch einzelne Studien mit extremen Werten können die Ursache sein. Um diese Studien zu identifizieren, werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann z. B. dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wird.

4.5.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.5.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter

- Ausmaß der linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF)

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

5 Literatur

1. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie: chronische KHK; Langfassung; Version 1.13 [online]. 07.2012 [Zugriff: 01.08.2012]. URL: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/khk/pdf/nvl-khk-lang-1.13.pdf>.
2. Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK). Z Kardiol 2003; 92(6): 501-521.
3. Pfisterer ME, Battler A, Zaret BL. Range of normal values for left and right ventricular ejection fraction at rest and during exercise assessed by radionuclide angiocardigraphy. Eur Heart J 1985; 6(8): 647-655.
4. Beanlands RS, Ruddy TD, DeKemp RA, Iwanochko RM, Coates G, Freeman M et al. Positron emission tomography and recovery following revascularization (PARR-1): the importance of scar and the development of a prediction rule for the degree of recovery of left ventricular function. J Am Coll Cardiol 2002; 40(10): 1735-1743.
5. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. Eur Heart J 2008; 29(19): 2388-2442.
6. Dussault FP, Nguyen VH, Rachet F. Positron emission tomography in Quebec. Montreal: Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Sante; 2001. URL: <http://www.aetmis.gouv.qc.ca/site/download.php?f=65e3c486983f01767e90e114f7ff1e23>.
7. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T et al. Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2010; 31(20): 2501-2555.
8. Velazquez EJ, Lee KL, O'Connor CM, Oh JK, Bonow RO, Pohost GM et al. The rationale and design of the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) trial. J Thorac Cardiovasc Surg 2007; 134(6): 1540-1547.
9. Robert Koch-Institut. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2009«. Berlin: RKI; 2011. URL: http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=&p_aid=&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=13126.
10. Statistisches Bundesamt. Gesundheit: Todesursachen in Deutschland 2010 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 23.11.2011]. URL: <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Publikationen/Fachveroeffentlichungen/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400107004.property=file.pdf>.
11. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. N Engl J Med 2007; 356(23): 2388-2398.

12. Löwel L, Meisinger C, Heier M, Hörmann A, Von Scheidt W. Herzinfarkt und koronare Sterblichkeit in Süddeutschland: Ergebnisse des bevölkerungsbasierten MONICA/KORA-Herzinfarktregisters 1991 bis 1993 und 2001 bis 2003. *Dtsch Arztebl* 2006; 103(10): A616-A622.
13. Abouezzeddine OF, Redfield MM. Who has advanced heart failure? Definition and epidemiology. *Congest Heart Fail* 2011; 17(4): 160-168.
14. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (7): CD001800.
15. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005; 111(25): 3481-3488.
16. Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989; 117(1): 211-221.
17. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000; 83(5): 596-602.
18. Meyer J, Breithardt G, Erbel R, Erdmann E, Gohlke H, Hanrath P et al. Leitlinie: Koronare Herzkrankheit / Angina pectoris [online]. [Zugriff: 23.11.2011]. URL: http://www.medizin.uni-essen.de/cardio/leitlinien/leitlinie_khk.pdf.
19. Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet* 2011; 378(9799): 1297-1305.
20. Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; 54(3): 522-523.
21. Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A et al. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz [online]. 2004 [Zugriff: 23.11.2011]. URL: http://leitlinien.dgk.org/images/pdf/leitlinien_volltext/2001-04_herzinsuffizienz.pdf.
22. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure; the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2004; 25(18): 1614-1619.
23. Kannel WB. Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail Rev* 2000; 5(2): 167-173.
24. Bonzel T, Erbel R, Hamm CW, Levenson B, Neumann FJ, Rupprecht HJ et al. Perkutane Koronarinterventionen (PCI). *Clin Res Cardiol* 2008; 97(8): 513-547.
25. Muhlbaier LH, Pryor DB, Rankin JS, Smith LR, Mark DB, Jones RH et al. Observational comparison of event-free survival with medical and surgical therapy in patients with coronary artery disease: 20 years of follow-up. *Circulation* 1992; 86(5 Suppl): II198-II204.
26. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(7): 1151-1158.

27. Camici PG, Prasad SK, Rimoldi OE. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability. *Circulation* 2008; 117(1): 103-114.
28. Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, Maroko PR, Vatner SF. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest* 1975; 56(4): 978-985.
29. Ammirati E, Rimoldi OE, Camici PG. Is there evidence supporting coronary revascularization in patients with left ventricular systolic dysfunction? *Circ J* 2010; 75(1): 3-10.
30. Schinkel AF, Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Ferrari R, Rahimtoola SH. Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes. *Curr Probl Cardiol* 2007; 32(7): 375-410.
31. Beller GA. Noninvasive assessment of myocardial viability. *N Engl J Med* 2000; 343(20): 1488-1490.
32. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 2004; 110(14): e340-e437.
33. Bax JJ, Van Eck-Smit BL, Van der Wall EE. Assessment of tissue viability: clinical demand and problems. *Eur Heart J* 1998; 19(6): 847-858.
34. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000; 343(20): 1445-1453.
35. Medical Advisory Secretariat. Magnetic resonance imaging (MRI) for the assessment of myocardial viability: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2010; 10(15): 1-45.
36. Glaveckaite S, Valeviciene N, Laucevicius A, Celutkiene J, Rudys A, Tamosiunas A. Cardiovascular magnetic resonance imaging for detection of myocardial viability in chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Medicina (Mex)* 2009; 45(8): 585-599.
37. Williams MC, Reid JH, McKillop G, Weir NW, Van Beek EJ, Uren NG et al. Cardiac and coronary CT comprehensive imaging approach in the assessment of coronary heart disease. *Heart* 2011; 97(15): 1198-1205.
38. Goetti R, Feuchtner G, Stolzmann P, Donati OF, Wieser M, Plass A et al. Delayed enhancement imaging of myocardial viability: low-dose high-pitch CT versus MRI. *Eur Radiol* 2011; 21(10): 2091-2099.
39. Chaitman BR, DeMots H, Bristow JD, Rösch J, Rahimtoola SH. Objective and subjective analysis of left ventricular angiograms. *Circulation* 1975; 52(3): 420-425.

40. Hains AD, Al-Khawaja I, Hinge DA, Lahiri A, Raftery EB. Radionuclide left ventricular ejection fraction: a comparison of three methods. *Br Heart J* 1987; 57(3): 242-246.
41. Wackers FJ, Berger HJ, Johnstone DE, Goldman L, Reduto LA, Langou RA et al. Multiple gated cardiac blood pool imaging for left ventricular ejection fraction: validation of the technique and assessment of variability. *Am J Cardiol* 1979; 43(6): 1159-1166.
42. Beanlands R, Thorn S, DaSilva J, Ruddy T, Maddahi J. Myocardial viability. In: Wahl R (Ed). *Principles and practices of positron emission tomography*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008. S. 334-350.
43. Dilsizian V, Bacharach SL, Beanlands RS, Bergmann SR, Delbeke D, Gropler RJ et al. ASNC imaging guidelines for nuclear cardiology procedures: PET myocardial perfusion and metabolism clinical imaging [online]. 2009 [Zugriff: 23.11.2011]. URL: <http://www.asnc.org/imageuploads/ImagingGuidelinesPETJuly2009.pdf>.
44. Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Boersma E, Rahimtoola SH. Sensitivity, specificity and predictive accuracies of various noninvasive techniques for detecting hibernating myocardium. *Curr Probl Cardiol* 2001; 26(2): 147-181.
45. Ghosh N, Rimoldi OE, Beanlands RS, Camici PG. Assessment of myocardial ischaemia and viability: role of positron emission tomography. *Eur Heart J* 2010; 31(24): 2984-2995.
46. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie: chronische Herzinsuffizienz; Langfassung; Version 1.5 [online]. 03.2012 [Zugriff: 31.07.2012]. URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/pdf/nvl_hi_lang.pdf.
47. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012; 33(14): 1787-1847.
48. Bengel F, Burchert W, Hacker M, Lindner O, Schäfer W, Schäfer M. DGN Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie): Myokard-Perfusions-Szintigraphie [online]. 04.2012 [Zugriff: 31.07.2012]. URL: http://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/docs/031-006_myo_perf_szin.pdf.
49. Flotats A, Knuuti J, Gutberlet M, Marcassa C, Bengel FM, Kaufmann PA et al. Hybrid cardiac imaging: SPECT/CT and PET/CT; a joint position statement by the European Association of Nuclear Medicine (EANM), the European Society of Cardiac Radiology (ESCR) and the European Council of Nuclear Cardiology (ECNC). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(1): 201-212.
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 23.11.2011]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.

51. How to read clinical journals: II: to learn about a diagnostic test. *Can Med Assoc J* 1981; 124(6): 703-710.
52. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991; 11(2): 88-94.
53. Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J. Memorandum for the evaluation of diagnostic measures. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28(12): 873-879.
54. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 19.01.2012 [Zugriff: 23.04.2012]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-598/VerfO_2012-01-19.pdf.
55. Lijmer JG, Bossuyt PMM. Various randomized designs can be used to evaluate medical tests. *J Clin Epidemiol* 2009; 62(4): 364-373.
56. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
57. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366.
58. Whiting P, Rutjes AW, Dinnes J, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. Development and validation of methods for assessing the quality of diagnostic accuracy studies. *Health Technol Assess* 2004; 8(25): 1-234.
59. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003; 3: 25.
60. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Glas AS, Bossuyt PM, Kleijnen J. Sources of variation and bias in studies of diagnostic accuracy: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140(3): 189-202.
61. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging: executive summary; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *Circulation* 2003; 108(11): 1404-1418.
62. Hesse B, Lindhardt TB, Acampa W, Anagnostopoulos C, Ballinger J, Bax JJ et al. EANM/ESC guidelines for radionuclide imaging of cardiac function. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(4): 851-885.

63. Wu E, Judd RM, Vargas JD, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ. Visualisation of presence, location, and transmural extent of healed Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction. *Lancet* 2001; 357(9249): 21-28.
64. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66(6): 1146-1149.
65. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
66. Pepe MS, Alonzo TA. Comparing disease screening tests when true disease status is ascertained only for screen positives. *Biostatistics* 2001; 2(3): 249-260.
67. Oxman AD, Guyatt GH, Singer J, Goldsmith CH, Hutchison BG, Milner RA et al. Agreement among reviewers of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(1): 91-98.
68. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(11): 1271-1278.
69. Jadad AR, Murray WE. *Randomized controlled trials: questions, answers and musings*. Malden: Blackwell; 2007.
70. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009; 151(4): 264-269, W64.
71. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. *JAMA* 2000; 283(15): 2008-2012.
72. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD Initiative. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): 40-44.
73. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.
74. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155(8): 529-536.
75. Hayden JA, Cote P, Bombardier C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Ann Intern Med* 2006; 144(6): 427-437.
76. Altman DG. Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. *BMJ* 2001; 323(7306): 224-228.
77. Wolff R, Westwood M, Scheibler F, Schröer-Günther M, Janßen I, Kleijnen J. Assessment of risk of bias in prognostic studies. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (Suppl): 23.

78. Cohen J (Ed). Statistical power analysis for the behavioral sciences. New York: Academic Press; 1977.
79. Fayers PM, Hays R (Ed). Assessing quality of life in clinical trials: methods and practice. Oxford: Oxford University Press; 2005.
80. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
81. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
82. Jadad AR, Cook DJ, Browman GP. A guide to interpreting discordant systematic reviews. *CMAJ* 1997; 156(10): 1411-1416.
83. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
84. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
85. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(10): 982-990.
86. Chu H, Cole SR. Bivariate meta-analysis of sensitivity and specificity with sparse data: a generalized linear mixed model approach. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(12): 1331-1332.
87. Menke J. Bivariate random-effects meta-analysis of sensitivity and specificity with SAS PROC GLIMMIX. *Methods Inf Med* 2010; 49(1): 54-64.

Anhang A – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte von Patientenvertretern

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Patientenvertreter zusammenfassend dargestellt, die an der Konsultation zur Festlegung patientenrelevanter Zielgrößen teilgenommen haben. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“.

Potenzielle Interessenkonflikte des konsultierten Patientenvertreters

Organisation / Institution / Firma / privat	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Selbsthilfe-Initiative HFI e. V.	Werner, Karl- Gustav	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 12/2011):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung¹, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung¹, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

¹ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.