

Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve (FFR) bei koronarer Herzkrankheit

Vorläufiger Berichtsplan

Auftrag: D15-02
Version: 1.0
Stand: 04.12.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve (FFR) bei koronarer Herzkrankheit

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

28.09.2015

Interne Auftragsnummer:

D15-02

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
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

Bei dem vorliegenden Berichtsplan handelt es sich um eine vorläufige Version. Zu diesem Berichtsplan können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften Stellungnahmen abgeben, die zu einer Ergänzung und / oder Überarbeitung des Berichtsplans führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen befindet sich auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und ein Leitfaden.

Schlagwörter: Fraktionelle Flussreserve – Myokardiale, Koronarstenose, Nutzenbewertung

Keywords: Fractional Flow Reserve – Myocardial, Coronary Stenosis, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	4
3 Projektverlauf	5
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	5
4 Methoden	6
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	6
4.1.1 Population.....	6
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	6
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	6
4.1.4 Studientypen	7
4.1.5 Studiendauer	7
4.1.6 Publikationssprache	7
4.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	7
4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	8
4.2 Informationsbeschaffung	8
4.2.1 Bibliografische Recherche.....	8
4.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien.....	9
4.2.2.1 Systematische Übersichten	9
4.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister	9
4.2.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden	9
4.2.2.4 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen.....	9
4.2.2.5 Unterlagen von Herstellerfirmen	9
4.2.2.6 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen	10
4.2.2.7 Informationen aus Anhörungen	10
4.2.3 Selektion relevanter Studien.....	11
4.3 Informationsbewertung	11
4.4 Informationssynthese und -analyse	12
4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	13

4.4.2	Meta-Analysen	13
4.4.3	Aussagen zur Beleglage	14
4.4.4	Sensitivitätsanalysen	15
4.4.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	15
5	Literatur	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	8
Tabelle 2: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AKS	akutes Koronarsyndrom
ASS	Acetylsalicylsäure
CABG	coronary artery bypass grafting (koronare Bypassoperation)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
FFR	myokardiale fraktionelle Flussreserve
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
KHK	koronare Herzkrankheit
NSTEMI	Non-ST-elevation myocardial infarction (Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt)
PCI	percutaneous coronary intervention (perkutane koronare Intervention)
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
STEMI	ST-elevation myocardial infarction (ST-Streckenhebungsinfarkt)

1 Hintergrund

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist eine der häufigsten klinischen Manifestationen der Atherosklerose und Atherothrombose. Hierbei kommt es zu einer Stenosierung der Herzkranzgefäße. Diese führt im fortgeschrittenen Stadium (zum Teil in Kombination mit Spasmen und Thrombosen der Koronararterien) zu einer Minderperfusion des Myokards. Das Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf im Herzmuskel (myokardiale Ischämie) äußert sich klinisch in der Regel als Angina Pectoris. Es lassen sich chronische und akute Formen der KHK unterscheiden.

Meist tritt die KHK als chronisch stabile Angina Pectoris in Erscheinung. Ausgelöst durch körperliche Belastung oder andere Reize (z. B. Kälte, psychische Belastung) kommt es zu wiederkehrenden, gleichbleibenden Beschwerden, die jedoch von kurzer Dauer sind. Leitsymptome einer Angina Pectoris sind der Brustschmerz mit Ausstrahlung in den linken Arm, den Rücken, den Kieferwinkel oder den Oberbauch und das thorakale Engegefühl. Dabei ist die Symptomatik insbesondere bei Frauen häufig variabel [1-3]. Myokardiale Ischämien können aber auch ohne typische Angina Pectoris auftreten (stumme Ischämien); sie können auch die Ursache von ventrikulären Rhythmusstörungen bis hin zu plötzlichen Todesfällen (plötzlicher Herztod) sein.

Die akuten Formen der KHK werden unter dem Begriff des akuten Koronarsyndroms (AKS) zusammengefasst. Klinisch treten sie in Form einer instabilen Angina Pectoris, eines akuten Myokardinfarkts oder eines plötzlichen rhythmogenen Herztods in Erscheinung. Der Begriff „instabile Angina Pectoris“ umfasst verschiedene Schweregrade einer akuten KHK mit pektanginösen Beschwerden, die neu aufgetreten und stärkeren Grades sind, die länger anhaltend, stärker oder bei einer niedrigeren Schwelle als gewohnt auftreten oder die bei Ruhe in der Regel mehr als 20 Minuten dauern [4].

Beim akuten Myokardinfarkt wird der sogenannte Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI, früher „nicht transmuraler Infarkt“ oder „Non-Q-Wave-Myokardinfarkt“) vom sogenannten ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI, früher „transmuraler Infarkt“ oder „Q-Wave-Myokardinfarkt“) unterschieden [5]. Beiden gemeinsam ist die Erhöhung spezifischer kardialer Enzyme, die bei der instabilen Angina Pectoris per definitionem fehlt. Die Abgrenzung zwischen den verschiedenen Formen der KHK ist für die therapeutischen Konsequenzen wesentlich, kann jedoch im Einzelfall schwierig sein.

Die KHK führt mit ihren beiden zentralen Erscheinungsformen (chronische ischämische Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt) die Liste der Todesursachen in Deutschland an (Daten von 2013) [6]. Unbenommen davon ist in den vergangenen Jahren ein Rückgang der Mortalitätsraten aufgrund von KHK zu verzeichnen [7]. Neben der Mortalität bedingt die KHK auch erhebliche Morbidität. Auch die Lebensqualität und die Alltagsaktivitäten von KHK-Patienten sind eingeschränkt [8-11].

Die Diagnose und Therapie der KHK sind in verschiedenen evidenzbasierten Leitlinien detailliert beschrieben [1-3,12-15]. Neben einer optimalen medikamentösen Therapie besteht ein wesentliches Therapieprinzip bei der KHK darin, verengte oder verschlossene Koronargefäße wieder zu eröffnen und / oder zu weiten. Bei der medikamentösen Therapie nimmt die antithrombotische Therapie bei der Behandlung aller Formen der KHK eine zentrale Rolle ein [16]. Hierbei kommen neben Acetylsalicylsäure (ASS) und Heparin auch Glykoprotein-IIb / IIIa-Antagonisten und Thienopyridine wie Clopidogrel zum Einsatz. Im Zusammenhang mit der Stentangioplastie ist eine duale Thrombozytenaggregationshemmung (ASS plus Thienopyridin) wichtig. Sie wird für die medikamentöse Therapie jedes akuten Koronarsyndroms und nach jeder Stentimplantation empfohlen [3,13].

Eine Revaskularisation kann entweder mittels der koronaren Bypasschirurgie (CABG) oder durch eine perkutane koronare Intervention (PCI) erfolgen. Der Begriff „PCI“ beinhaltet die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) mit und ohne Stentimplantation; jedoch hat die Implantation von koronaren Stents inzwischen die PTCA ohne Stentimplantation weitestgehend ersetzt [17,18]. Die Stentimplantation als interventionelles Verfahren konkurriert in vielen Indikationen aber weiterhin mit der koronaren Bypasschirurgie [19]. Revaskularisierende Maßnahmen können, wenn auch seltener, sowohl bei chronisch stabiler KHK als auch beim AKS indiziert sein. Wenn bei chronisch stabiler KHK die pektanginösen Beschwerden medikamentös nicht ausreichend kontrolliert werden können, kann eine Revaskularisation sinnvoll sein [1,15], nicht jedoch bei Patienten mit unkomplizierter chronisch stabiler oder asymptomatischer KHK [2,3,20]. Ferner wird bei bestimmten Patienten mit einer instabilen Angina Pectoris oder einem NSTEMI, z. B. Risikopatienten mit einer koronaren Mehrgefäßerkrankung, eine PCI empfohlen [15]. Auch die Behandlung beim STEMI besteht in der möglichst raschen Wiedereröffnung des Infarktgefäßes in der Regel mittels PCI [15,21]. Für die Auswahl der optimalen Revaskularisationsmethode (PCI oder CABG) sind in der nicht akuten Situation verschiedene Kriterien (z. B. Lokalisation, Länge und Ausmaß der Stenose, Anzahl der betroffenen Gefäße, Koronaranatomie, Art der Vorbehandlung, Alter) wesentlich, sodass hier derzeit eine individualisierte Therapiewahl empfohlen wird [1,3,15].

Den Therapieentscheidungen hinsichtlich einer Revaskularisation ist gemeinsam, dass die Ergebnisse einer diagnostischen Koronarangiografie zurate gezogen werden. Dabei ist die Behandlungsrelevanz koronarangiografisch und damit morphologisch identifizierter Stenosen häufig nicht ohne Information zur hämodynamischen / funktionellen Relevanz adäquat zu beurteilen [15]. Aufschluss hierüber können nicht invasive Funktionstests wie Stress-Echokardiografie mit körperlicher oder pharmakologischer Belastung beziehungsweise Myokardszintigrafie mit körperlicher oder pharmakologischer Belastung geben [2,15]. Allerdings sind solche Funktionstests nicht immer anwendbar oder liefern inkonklusive Ergebnisse. Beispielsweise liegt bei einem akuten Myokardinfarkt oder symptomatischer Herzinsuffizienz eine Kontraindikation für solche Untersuchungen vor [2].

Bei der Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve (im Folgenden kurz: FFR) handelt es sich um eine neuere invasive diagnostische Methode, die zu einer adäquaten Therapieentscheidung bei KHK-Patienten beitragen soll. Die FFR wird während einer Koronarangiografie (über die Arteria femoralis oder die Arteria radialis) gemessen. Hierfür wird ein Druckmessdraht (Führungsdraht mit integriertem Sensorelement) in das betreffende Koronargefäß vorgebracht. Unter standardisierter Vasodilatation (beispielsweise mittels Adenosin) wird die FFR als Quotient aus dem Druck distal und proximal einer Stenose bestimmt. Dieses Messergebnis soll eine Aussage darüber ermöglichen, ob die Gefäßstenose von funktioneller Relevanz ist, und davon ausgehend eine therapeutische Entscheidung für (niedriger FFR-Wert) oder gegen (hoher FFR-Wert) eine revaskularisierende Maßnahme des betreffenden Gefäßes erlauben. Über die hier beschriebene FFR hinaus bestehen noch weitere Methoden zur Bestimmung der Blutflussreserve. Diese sind jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung.

2 Fragestellung

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind die Nutzenbewertungen einer FFR-geleiteten Therapieentscheidung

- bei KHK-Patienten mit einer Indikation zur PCI sowie
- bei Patienten mit stabiler KHK

jeweils im Vergleich zu einer FFR-unabhängigen Entscheidungsstrategie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Projektverlauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 28.09.2015 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Methode Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve (FFR) bei koronarer Herzkrankheit (KHK) beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 28.10.2015 Betroffene zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen konsultiert.

Der vorliegende vorläufige Berichtsplan (Version 1.0) wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen. Diese sind ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem Leitfaden dargelegt. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichtsplans führen. Im Anschluss an diese Anhörung wird der dann gültige Berichtsplan publiziert.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Untersuchungsziel 1: Nutzenbewertung einer FFR-geleiteten Therapieentscheidung bei KHK-Patienten mit einer Indikation zur PCI

In die Bewertung werden Studien mit Patienten eingeschlossen, bei denen aufgrund einer KHK eine Indikation zur PCI gestellt wurde.

Untersuchungsziel 2: Nutzenbewertung einer FFR-geleiteten Therapieentscheidung bei Patienten mit stabiler KHK

In die Bewertung werden Studien mit Patienten mit stabiler KHK eingeschlossen.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention besteht in einer FFR-geleiteten Therapieentscheidung (zur Definition der Methode siehe Kapitel 1). Die Vergleichsintervention ist eine FFR-unabhängige Entscheidungsstrategie.

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Gesamtmortalität,
- kardiale oder koronare Mortalität: tödlicher Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, andere kardiale Todesfälle,
- kardiale oder koronare Morbidität: nicht tödlicher Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom, erneute koronare Revaskularisation wegen symptomatischer KHK, symptomatische myokardiale Ischämie / Angina Pectoris, therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen, Neuauftreten oder Verschlechterung einer Herzinsuffizienz sowie andere vaskuläre Ereignisse (insbesondere auch refraktäre koronare Ischämien),
- Hospitalisierungen: gesamt sowie aus kardialen Gründen,
- unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der zum Einsatz kommenden diagnostisch-therapeutischen Strategie,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens, Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen sowie Auswirkungen auf Arbeits- und Erwerbstätigkeit.

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

Eine Änderung im Patientenmanagement allein stellt keinen patientenrelevanten Endpunkt im Sinne dieses Berichts dar.

4.1.4 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 oder Zusatznutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen. Diese können beispielsweise einem Interaktionsdesign, einem Strategiedesign oder einem Anreicherungsdesign folgen (vergleiche [22] Abschnitt 3.5 Diagnostische Verfahren).

4.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

4.1.6 Publikationssprache

Publikationen in nicht europäischen Sprachen werden nur dann berücksichtigt, wenn ein englischsprachiger Titel und / oder Abstract zur Verfügung steht, aus denen die Relevanz der Studie hervorgeht und daher eine weitere Beurteilung der Studie angezeigt ist.

4.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1a	Patienten mit KHK und einer Indikation zur PCI (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E1b	Patienten mit stabiler KHK (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: FFR-geleitete Therapieentscheidung (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Vergleichsintervention: FFR-unabhängige Therapieentscheidung (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Studientyp: randomisierte kontrollierte Studien, die dazu geeignet sind, den Nutzen einer FFR-geleiteten Therapieentscheidung zu evaluieren (siehe auch Abschnitt 4.1.4)
E6	Vollpublikation verfügbar ^a
E7	Für Publikationen in nicht europäischen Sprachen gilt: Ein englischer Titel und / oder englischer Abstract dieser Publikation sind vorhanden, aus denen die Relevanz der Studie hervorgeht.
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [23] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [24] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; FFR: myokardiale fraktionelle Flussreserve; ICH: International Conference of Harmonization; KHK: koronare Herzkrankheit; PCI: perkutane koronare Intervention</p>	

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

Für das Einschlusskriterium E1a und E1b (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 E1a bzw. E1b 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 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie).

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Bibliografische Recherche

Die systematische Recherche nach relevanten Studien wird in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials,
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database.

4.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien zu ermitteln, werden weitere Quellen berücksichtigt. Die Rechercheergebnisse werden anschließend auf weitere relevante Studien und Studienunterlagen untersucht (siehe Abschnitt 4.2.3).

4.2.2.1 Systematische Übersichten

Relevante systematische Übersichten werden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen beziehungsweise Studien gesichtet.

4.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister werden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov,
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal.

4.2.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Zusätzlich wird nach öffentlich zugänglichen Dokumenten von Zulassungsbehörden gesucht.

- European Medicines Agency. Website. URL: <http://www.ema.europa.eu>
- Food and Drug Administration. Website. URL: <http://www.fda.gov>

4.2.2.4 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Die vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Referenzen werden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen beziehungsweise Studien gesichtet.

4.2.2.5 Unterlagen von Herstellerfirmen

Das Ziel der Anfrage bei den Herstellern von Medizinprodukten zur Messung der FFR ist es, einen Überblick über alle durchgeführten Studien zu bekommen und so alle relevanten Studien der Hersteller unabhängig vom Publikationsstatus zu identifizieren. Um die Übermittlung und Vertraulichkeit der dafür notwendigen Dokumente zu regeln und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten zu

gewährleisten, werden die Unternehmen um den Abschluss einer Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung gebeten [25].

Die Hersteller werden darum gebeten, die Informationen in einem zweistufigen Prozess zu übermitteln. Dieser Prozess folgt dem regelhaften Vorgehen zur Anforderung von Herstellerdaten. In der ersten Stufe stellen die Unternehmen eine vollständige Übersicht über die Studien mit dem zu bewertenden Medizinprodukt zur Verfügung. Aus diesen Übersichten identifiziert das IQWiG die für die Nutzenbewertung potenziell relevanten Studien. In einer zweiten Stufe fragt das IQWiG dem CONSORT-Statement entsprechende Detailinformationen zu den potenziell relevanten Studien an (in der Regel den vollständigen Studienbericht). Voraussetzung für die Anforderung detaillierter Studieninformationen ist außer dem Abschluss einer Vertraulichkeitsvereinbarung, dass auch die Stufe 1 dieser Vereinbarung erfüllt wird.

Mindestens folgende Hersteller bzw. Vertriebspartner werden angefragt:

- ACIST Medical Systems, Inc.,
- Boston Scientific Corporation,
- Opsens Medical,
- St. Jude Medical GmbH,
- Volcano Corporation.

Sofern im Verlauf der Projektbearbeitung weitere Medizinprodukte zur Messung der FFR gemäß der Beschreibung in Kapitel 1 identifiziert werden, werden auch ihre Hersteller angefragt.

4.2.2.6 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Es werden Anfragen an Autoren gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten lassen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen sind und keine Sponsoren, in der Regel die Hersteller eines der geprüften Medizinprodukte zur Messung der FFR, zu einer Studie identifizierbar waren.

4.2.2.7 Informationen aus Anhörungen

Im Anschluss an die Veröffentlichungen des vorläufigen Berichtsplans und des Vorberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt.

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer werden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Publikationen werden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen

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

- öffentlich zugängliche Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Unterlagen.

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

- öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden,
- Unterlagen von Herstellerfirmen,
- 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.

4.3 Informationsbewertung

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 Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft. Auf Grundlage der Ergebnissicherheit wird für jedes Ergebnis endpunktspezifisch eine zugehörige Aussagesicherheit abgeleitet.

Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

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
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Person
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Für randomisierte Studien wird anhand dieser Aspekte das Verzerrungspotenzial zusammenfassend 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 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 Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Auswertungen, in denen 20 % der Patienten nicht berücksichtigt werden, als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [26].

Ausnahmen von dieser Regel werden zum Beispiel dann gemacht, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [27].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

4.4.2 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 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 [28]. 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.

Für stetige Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [29].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Hetero-

genität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [30]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p \geq 0,2$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wird stattdessen das Prädiktionsintervall dargestellt und die Ergebnisse werden nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.5).

4.4.3 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (Zusatz-)Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (Zusatz-)Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die Aussagesicherheit richtet sich nach der Anzahl verfügbarer Studien, der qualitativen und quantitativen Sicherheit ihrer Ergebnisse sowie der Homogenität der Ergebnisse bei mehreren Studien. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie zu differenzieren. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit. Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Meta-Analyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte ^a		
				deutlich	mäßig	nein
Qualitative Ergebnissicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–

a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.

4.4.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel der Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder der Wahl des Effektmaßes. Derartige Sensitivitätsanalysen erfolgen unabhängig von gegebenenfalls weiteren Analysen, mit denen die Ergebnissicherheit eines beobachteten Effekts bewertet wird.

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

4.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.4.4 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- beziehungsweise 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,
- zugrunde liegende Form der KHK wie chronische KHK oder AKS,
- kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus oder Rauchen,
- Zugangsweg für den Herzkatheter (Arteria femoralis oder Arteria radialis),
- verwendeter Cut-off-Wert für die FFR-Messung-geleitete Therapieentscheidung.

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen 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 (Zusatz-)Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

5 Literatur

1. National Clinical Guidelines Centre. Stable angina: methods, evidence & guidance [online]. 07.2011 [Zugriff: 07.11.2013]. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13549/55657/55657.pdf>.
2. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK: Langfassung; 3. Auflage; Version 1 [online]. 12.2014 [Zugriff: 07.05.2015]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-004l_S3_KHK_2015-04.pdf.
3. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34(38): 2949-3003.
4. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr et al. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(23): e179-e347.
5. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(16): 1581-1598.
6. Statistisches Bundesamt. Die 10 häufigsten Todesursachen: Sterbefälle insgesamt nach der ICD-10 im Jahr 2013 [online]. [Zugriff: 07.05.2015]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/HaeufigsteTodesursachen.html>.
7. Gosswald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA. Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56(5-6): 650-655.
8. Hollenberg NK, Williams GH, Anderson R. Medical therapy, symptoms, and the distress the cause: relation to quality of life in patients with angina pectoris and/or hypertension. *Arch Intern Med* 2000; 160(10): 1477-1483.
9. Strauss WE, Fortin T, Hartigan P, Folland ED, Parisi AF. A comparison of quality of life scores in patients with angina pectoris after angioplasty compared with after medical therapy: outcomes of a randomized clinical trial. *Circulation* 1995; 92(7): 1710-1719.
10. Pocock SJ, Henderson RA, Clayton T, Lyman GH, Chamberlain DA. Quality of life after coronary angioplasty or continued medical treatment for angina: three-year follow-up in the RITA-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(4): 907-914.

11. Longmore RB, Spertus JA, Alexander KP, Gosch K, Reid KJ, Masoudi FA et al. Angina frequency after myocardial infarction and quality of life in older versus younger adults; the Prospective Registry Evaluating Myocardial Infarction: Event and Recovery study. *Am Heart J* 2011; 161(3): 631-638.
12. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 130(25): e344-e426.
13. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* 2011; 124(23): e574-e651.
14. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005; 26(8): 804-847.
15. Windecker S, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2014; 35(37): 2541-2619.
16. Lange RA, Hillis LD. Antiplatelet therapy for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350(3): 277-280.
17. Gunn J, Crossman D, Grech ED, Cumberland D. ABC of interventional cardiology: new developments in percutaneous coronary intervention. *BMJ* 2003; 327(7407): 150-153.
18. Grech ED. ABC of interventional cardiology; percutaneous coronary intervention; I: history and development. *BMJ* 2003; 326(7398): 1080-1082.
19. Bakhai A, Hill RA, Dunder Y, Dickson R, Walley T. Percutaneous transluminal coronary angioplasty with stents versus coronary artery bypass grafting for people with stable angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1): CD004588.
20. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, Mobius-Winkler S, Hambrecht R, Hueb W et al. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia: a collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* 2014; 174(2): 232-240.
21. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361(9351): 13-20.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.

23. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 09.03.2012]. URL:
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.
24. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [online]. 19.08.2005 [Zugriff: 18.03.2015]. URL:
<http://www.iqwig.de/download/IQWiG-VFA-Mustervertrag.pdf>.
26. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
27. 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.
28. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
29. 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.
30. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.