

IQWiG-Berichte – Nr. 462

Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve (FFR) bei koronarer Herzkrankheit

Abschlussbericht

Auftrag: D15-02
Version: 1.0
Stand: 14.11.2016

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
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Abschnitt A8.1 dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige

- Tim Mathes, Institut für Forschung in der Operativen Medizin, Universität Witten / Herdecke, Köln
- Dawid Pieper, Institut für Forschung in der Operativen Medizin, Universität Witten / Herdecke, Köln
- Ulrich Tebbe, Institut für klinische Forschung, Klinikum Lippe, Detmold

Das IQWiG dankt den extern Beteiligten für ihre Mitarbeit am Projekt.

Mitarbeiter des IQWiG¹

- Daniela Rüttgers
- Moritz Felsch
- Stefan Sauerland
- Dorothea Sow
- Yvonne Zens

Schlagwörter: Fraktionelle Flussreserve – Myokardiale, Koronarstenose, Nutzenbewertung

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

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Kernaussage**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.

Fazit

Für die vorliegende Nutzenbewertung konnten 9 relevante RCTs identifiziert werden. 5 Studien wurden zur Beantwortung der Fragestellung 1 (FFR-Messung bei einer indizierten PCI) und 4 Studien für Fragestellung 2 (FFR-Messung bei stabiler KHK ohne PCI-Indikation) herangezogen.

Fragestellung 1

Für den kombinierten Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt ergibt sich ein Hinweis und für den Endpunkt Myokardinfarkt ein Beleg für einen Nutzen der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie im Vergleich zu einer FFR-unabhängigen Behandlungsstrategie. Für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität, kardiale Mortalität, kardialer Tod oder Myokardinfarkt, erneute koronare Revaskularisation, Angina Pectoris, Herzinsuffizienz, Gesundheitszustand und unerwünschte Wirkungen der diagnostisch-therapeutischen Strategie ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie im Vergleich zu anderen Behandlungsstrategien. Für die Endpunkte Herzrhythmusstörungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und erneute Hospitalisierung waren keine Daten verfügbar.

Fragestellung 2

Für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität, kardiale Mortalität, Tod oder Myokardinfarkt, kardialer Tod oder Myokardinfarkt, Myokardinfarkt, Angina Pectoris, und unerwünschte Wirkungen der diagnostisch-therapeutischen Strategie ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie im Vergleich zu anderen Behandlungsstrategien. Für den Endpunkt erneute koronare Revaskularisation waren die Daten nicht interpretierbar. Für die Endpunkte Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, gesundheitsbezogene Lebensqualität und erneute Hospitalisierung waren keine Daten verfügbar.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage.....	iii
Tabellenverzeichnis.....	ix
Abbildungsverzeichnis.....	xiii
Abkürzungsverzeichnis.....	xiv
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung.....	4
3 Methoden.....	5
4 Ergebnisse.....	7
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	7
4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	7
4.3 Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte.....	12
4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene.....	12
4.4.1 Bewertung des Verzerrungspotenzial der Studien (Fragestellung 1).....	12
4.4.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studien (Fragestellung 2).....	14
4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (Fragestellung 1).....	15
4.5.1 Ergebnisse zur Mortalität (Fragestellung 1).....	17
4.5.1.1 Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Fragestellung 1).....	17
4.5.1.2 Ergebnisse zur kardialen Mortalität (Fragestellung 1).....	17
4.5.1.3 Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt (Fragestellung 1).....	18
4.5.1.4 Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt kardialer Tod oder Myokardinfarkt (Fragestellung 1).....	18
4.5.2 Ergebnisse zur Mortalität bei Patienten mit Bifurkationsstenose (Fragestellung 1).....	18
4.5.3 Ergebnisse zur Morbidität (Fragestellung 1).....	19
4.5.3.1 Ergebnisse zum Myokardinfarkt (Fragestellung 1).....	19
4.5.3.2 Ergebnisse zur erneuten koronaren Revaskularisation (Fragestellung 1)...	19
4.5.3.3 Ergebnisse zur Angina Pectoris (Fragestellung 1).....	20
4.5.3.4 Ergebnisse zur Herzinsuffizienz (Fragestellung 1).....	20
4.5.3.5 Ergebnisse zum Gesundheitszustand (Fragestellung 1).....	20
4.5.4 Ergebnisse zur Morbidität bei Patienten mit Bifurkationsstenose (Fragestellung 1).....	20
4.5.5 Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der diagnostisch-therapeutischen Strategie (Fragestellung 1).....	21

4.5.6	Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der diagnostisch-therapeutischen Strategie bei Patienten mit Bifurkationsstenose (Fragestellung 1)	21
4.5.7	Ergebnisse zu anderen patientenrelevanten Endpunkten (Fragestellung 1)	21
4.5.8	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung 1)	21
4.6	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (Fragestellung 2).....	21
4.6.1	Ergebnisse zur Mortalität (Fragestellung 2)	23
4.6.1.1	Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Fragestellung 2).....	23
4.6.1.2	Ergebnisse zur kardialen Mortalität (Fragestellung 2).....	23
4.6.1.3	Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt (Fragestellung 2)	23
4.6.1.4	Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt kardialer Tod oder Myokardinfarkt (Fragestellung 2).....	23
4.6.2	Ergebnisse zur Morbidität (Fragestellung 2)	24
4.6.2.1	Ergebnisse zum Myokardinfarkt (Fragestellung 2)	24
4.6.2.2	Ergebnisse zur erneuten koronaren Revaskularisation (Fragestellung 2) ...	24
4.6.2.3	Ergebnisse zur Angina Pectoris (Fragestellung 2).....	24
4.6.2.4	Ergebnisse zur Herzinsuffizienz (Fragestellung 2).....	24
4.6.3	Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der diagnostisch-therapeutischen Strategie (Fragestellung 2)	25
4.6.4	Ergebnisse zu anderen patientenrelevanten Endpunkten (Fragestellung 2)	25
4.6.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung 2)	25
4.7	Studien unklarer Relevanz	25
4.8	Landkarte der Beleglage (Fragestellung 1).....	26
4.9	Landkarte der Beleglage (Fragestellung 2).....	29
5	Einordnung des Arbeitsergebnisses	31
6	Fazit.....	33
	Details des Berichts	34
A1	Projektverlauf	34
A1.1	Zeitlicher Verlauf des Projekts	34
A1.2	Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	34
A2	Details der Methoden.....	36
A2.1	Methodik gemäß Berichtsplan.....	36
A2.1.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung.....	36
A2.1.1.1	Population	36
A2.1.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention.....	36
A2.1.1.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	36
A2.1.1.4	Studientypen	37
A2.1.1.5	Studiendauer	37

A2.1.1.6	Publikationssprache	37
A2.1.1.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	37
A2.1.1.8	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	38
A2.1.2	Informationsbeschaffung	39
A2.1.2.1	Bibliografische Recherche	39
A2.1.2.2	Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien.....	39
A2.1.2.2.1	Systematische Übersichten.....	39
A2.1.2.2.2	Öffentlich zugängliche Studienregister	39
A2.1.2.2.3	Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden.....	39
A2.1.2.2.4	Durch den G-BA übermittelte Unterlagen	39
A2.1.2.2.5	Unterlagen von Herstellerfirmen.....	40
A2.1.2.2.6	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen.....	40
A2.1.2.2.7	Informationen aus Anhörungen.....	40
A2.1.3	Selektion relevanter Studien.....	41
A2.1.4	Informationsbewertung.....	41
A2.1.5	Informationssynthese und -analyse	42
A2.1.5.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	43
A2.1.5.2	Meta-Analysen	43
A2.1.5.3	Aussagen zur Beleglage	44
A2.1.5.4	Sensitivitätsanalysen	45
A2.1.5.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	45
A2.2	Spezifizierungen und Änderungen der Methodik.....	46
A3	Details der Ergebnisse	47
A3.1	Informationsbeschaffung.....	47
A3.1.1	Primäre Suchquellen.....	47
A3.1.1.1	Bibliografische Recherche	47
A3.1.1.2	Öffentlich zugängliche Studienregister.....	48
A3.1.1.3	Dokumente von Herstellerfirmen.....	51
A3.1.2	Weitere Suchquellen.....	51
A3.1.2.1	Systematische Übersichten	51
A3.1.2.2	Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden	52
A3.1.2.3	Durch den G-BA übermittelte Dokumente	52
A3.1.2.4	Anhörung	52
A3.1.2.5	Autorenanfragen.....	52

A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	53
A3.1.4	Studien unklarer Relevanz.....	53
A3.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1).....	54
A3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen (Fragestellung 1).....	54
A3.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Fragestellung 1).....	63
A3.3	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2).....	63
A3.3.1	Studiendesign und Studienpopulationen (Fragestellung 2).....	63
A3.3.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Fragestellung 2).....	71
A3.4	Patientenrelevante Endpunkte (Fragestellung 1).....	71
A3.4.1	Mortalität (Fragestellung 1).....	73
A3.4.2	Mortalität bei Patienten mit Bifurkationsstenose (Fragestellung 1).....	79
A3.4.3	Kardiale oder koronare Morbidität (Fragestellung 1).....	82
A3.4.4	Kardiale oder koronare Morbidität bei Patienten mit Bifurkationsstenose (Fragestellung 1).....	89
A3.4.5	Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der diagnostisch- therapeutischen Strategie (Fragestellung 1)	91
A3.4.6	Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der diagnostisch- therapeutischen Strategie bei Patienten mit Bifurkationsstenose (Fragestellung 1).....	92
A3.4.7	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung 1)	92
A3.5	Patientenrelevante Endpunkte (Fragestellung 2).....	92
A3.5.1	Mortalität (Fragestellung 2).....	93
A3.5.2	Kardiale oder koronare Morbidität (Fragestellung 2).....	99
A3.5.3	Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der diagnostisch- therapeutischen Strategie (Fragestellung 2)	102
A3.5.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung 2)	103
A4	Kommentare.....	104
A4.1	Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten	104
A4.2	Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien.....	106
A4.3	Kritische Reflexion des Vorgehens	107
A4.4	Würdigung der Stellungnahmen	108
A4.4.1	Unterteilung der Patienten in Patienten mit Indikation zur PCI und Patienten mit stabiler KHK.....	109
A4.4.2	Zuordnung der Studien FAME, Dambrink 2010 und DANAMI-3- PRIMULTI zu den Fragestellungen 1 und 2	110
A4.4.3	Anmerkungen zu Endpunkten	110

A4.4.3.1	Anmerkung zum kombinierten Endpunkt kardialer Tod oder Myokardinfarkt	110
A4.4.3.2	Berücksichtigung der initialen PCI als patientenrelevanten Endpunkt.....	111
A4.4.3.3	Berücksichtigung von Ergebnissen der FAME-II-Studie zum Endpunkt Angina Pectoris	111
A5	Literatur	113
A6	Studienlisten	124
A6.1	Liste der eingeschlossenen Studien.....	124
A6.2	Liste der gesichteten systematischen Übersichten	128
A6.3	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	129
A6.4	Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten	136
A7	Suchstrategien	137
A7.1	Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....	137
A7.2	Suche in Studienregistern.....	139
A8	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	140
A8.1	Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewer	140

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht der eingeschlossenen Studien	8
Tabelle 2: Matrix der Endpunkte	12
Tabelle 3: Überblick über die Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte für alle Auswertungszeitpunkte (Fragestellung 1).....	16
Tabelle 4: Überblick über die Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte für alle Auswertungszeitpunkte (Fragestellung 2).....	22
Tabelle 5: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (Fragestellung 1)	27
Tabelle 6: Übersicht der Effekte in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte auf Einzelstudienebene (Fragestellung 1)	28
Tabelle 7: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (Fragestellung 2)	29
Tabelle 8: Übersicht der Effekte in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte auf Einzelstudienebene (Fragestellung 2)	30
Tabelle 9: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	38
Tabelle 10: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit ..	44
Tabelle 11: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente.....	49
Tabelle 12: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz	49
Tabelle 13: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien bzw. Dokumente	51
Tabelle 14: Durch den Hersteller übermittelte Studien unklarer Relevanz	51
Tabelle 15: Übersicht zu Autorenanfragen	52
Tabelle 16: Studienpool der Nutzenbewertung.....	53
Tabelle 17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien im Strategiedesign (Fragestellung 1)	56
Tabelle 18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien im Anreicherungsdesign (Fragestellung 1)	57
Tabelle 19: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien (Fragestellung 1)	58
Tabelle 20: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien im Strategiedesign (Fragestellung 1).....	59
Tabelle 21: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien im Anreicherungsdesign (Fragestellung 1)	60
Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulationen im Strategiedesign (Fragestellung 1)	61
Tabelle 23: Charakterisierung der Studienpopulationen im Anreicherungsdesign (Fragestellung 1)	62
Tabelle 24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 1)	63

Tabelle 25: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien im Strategiedesign (Fragestellung 2)	65
Tabelle 26: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien im Anreicherungsdesign (Fragestellung 2)	66
Tabelle 27: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien (Fragestellung 2)	67
Tabelle 28: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien im Strategiedesign (Fragestellung 2).....	68
Tabelle 29: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien im Anreicherungsdesign (Fragestellung 2)	69
Tabelle 30: Charakterisierung der Studienpopulationen im Strategiedesign (Fragestellung 2)	70
Tabelle 31: Charakterisierung der Studienpopulationen im Anreicherungsdesign (Fragestellung 2)	70
Tabelle 32: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 2)	71
Tabelle 33: Übersicht zur Extraktion von patientenrelevanten Endpunkten, Datenverfügbarkeit (Fragestellung 1)	72
Tabelle 34: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität	73
Tabelle 35: Ergebnisse der Studien im Strategiedesign – Gesamtmortalität (Fragestellung 1)	73
Tabelle 36: Ergebnisse der Studien im Anreicherungsdesign – Gesamtmortalität (Fragestellung 1)	74
Tabelle 37: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: kardiale Mortalität (Fragestellung 1)	75
Tabelle 38: Ergebnisse der Studien im Strategiedesign – kardiale Mortalität (Fragestellung 1)	75
Tabelle 39: Ergebnisse der Studien im Anreicherungsdesign – kardiale Mortalität (Fragestellung 1)	76
Tabelle 40: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Tod oder Myokardinfarkt (Fragestellung 1)	76
Tabelle 41: Ergebnisse der Studien im Strategiedesign – Tod oder Myokardinfarkt (Fragestellung 1)	77
Tabelle 42: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: kardialer Tod oder Myokardinfarkt (Fragestellung 1)	78
Tabelle 43: Ergebnisse der Studien im Strategiedesign – kardialer Tod oder Myokardinfarkt (Fragestellung 1)	78
Tabelle 44: Ergebnisse der Studien im Anreicherungsdesign – kombinierter Endpunkt kardialer Tod oder Myokardinfarkt (Fragestellung 1)	79
Tabelle 45: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität bei Patienten mit Bifurkationsstenose (Fragestellung 1).....	79
Tabelle 46: Ergebnisse der Studien im Strategiedesign – Gesamtmortalität bei Patienten mit Bifurkationsstenose (Fragestellung 1)	80

Tabelle 47: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: kardiale Mortalität bei Patienten mit Bifurkationsstenose (Fragestellung 1).....	80
Tabelle 48: Ergebnisse der Studien im Strategiedesign – kardiale Mortalität bei Patienten mit Bifurkationsstenose (Fragestellung 1)	81
Tabelle 49: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Myokardinfarkt (Fragestellung 1)	82
Tabelle 50: Ergebnisse der Studien im Strategiedesign – Myokardinfarkt (Fragestellung 1)	82
Tabelle 51: Ergebnisse der Studien im Anreicherungsdesign – Myokardinfarkt (Fragestellung 1)	83
Tabelle 52: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: erneute koronare Revaskularisation (Fragestellung 1).....	84
Tabelle 53: Ergebnisse der Studien im Strategiedesign – erneute koronare Revaskularisation (Fragestellung 1).....	85
Tabelle 54: Ergebnisse der Studien im Anreicherungsdesign– erneute koronare Revaskularisation (Fragestellung 1).....	86
Tabelle 55: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Angina Pectoris (Fragestellung 1)	86
Tabelle 56: Ergebnisse der Studien im Strategiedesign – Angina Pectoris (Fragestellung 1)	87
Tabelle 57: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Herzinsuffizienz (Fragestellung 1)	87
Tabelle 58: Ergebnisse der Studien im Strategiedesign – Herzinsuffizienz (Fragestellung 1)	88
Tabelle 59: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesundheitszustand (Fragestellung 1)	88
Tabelle 60: Ergebnisse – Gesundheitszustand (Fragestellung 1).....	89
Tabelle 61: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Myokardinfarkt (Fragestellung 1)	89
Tabelle 62: Ergebnisse der Studien im Strategiedesign – Myokardinfarkt bei Patienten mit Bifurkationsstenose (Fragestellung 1).....	90
Tabelle 63: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Ereignisse (Fragestellung 1).....	91
Tabelle 64: Ergebnisse der Studien im Strategiedesign zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Fragestellung 1).....	92
Tabelle 65: Übersicht zur Extraktion von patientenrelevanten Endpunkten, Datenverfügbarkeit (Fragestellung 2)	93
Tabelle 66: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität (Fragestellung 2)	93
Tabelle 67: Ergebnisse der Studien im Strategiedesign – Gesamtmortalität (Fragestellung 2)	94

Tabelle 68: Ergebnisse der Studien im Anreicherungsdesign – Gesamtmortalität (Fragestellung 2)	94
Tabelle 69: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: kardiale Mortalität (Fragestellung 2)	95
Tabelle 70: Ergebnisse der Studien im Strategiedesign – kardiale Mortalität (Fragestellung 2)	95
Tabelle 71: Ergebnisse der Studien im Anreicherungsdesign – kardiale Mortalität (Fragestellung 2)	96
Tabelle 72: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Tod oder Myokardinfarkt (Fragestellung 2)	96
Tabelle 73: Ergebnisse der Studien im Strategiedesign – Tod oder Myokardinfarkt (Fragestellung 2)	97
Tabelle 74: Ergebnisse der Studien im Anreicherungsdesign – Tod oder Myokardinfarkt (Fragestellung 2)	97
Tabelle 75: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: kardialer Tod oder Myokardinfarkt (Fragestellung 2)	98
Tabelle 76: Ergebnisse der Studien im Strategiedesign – kardialer Tod oder Myokardinfarkt (Fragestellung 2)	98
Tabelle 77: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Myokardinfarkt (Fragestellung 2)	99
Tabelle 78: Ergebnisse der Studien im Strategiedesign – Myokardinfarkt (Fragestellung 2)	100
Tabelle 79: Ergebnisse der Studien im Anreicherungsdesign – Myokardinfarkt (Fragestellung 2)	100
Tabelle 80: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Angina Pectoris (Fragestellung 2)	101
Tabelle 81: Ergebnisse der Studien im Strategiedesign – Angina Pectoris (Fragestellung 2)	102
Tabelle 82: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Ereignisse (Fragestellung 2).....	102
Tabelle 83: Ergebnisse der Studien im Strategiedesign zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Fragestellung 2).....	103

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	48
Abbildung 2: Studiendesign DEFER-DES (Strategiedesign)	55
Abbildung 3: Studiendesign DKCRUSH VI (Strategiedesign)	55
Abbildung 4: Studiendesign FAME und FAMOUS-NSTEMI (Strategiedesign).....	55
Abbildung 5: Studiendesign DEFER (Anreicherungsdesign).....	55
Abbildung 6: Studiendesign DANAMI-3-PRIMULTI und Dambrink 2010 (Strategiedesign).....	64
Abbildung 7: Studiendesign Leesar 2003 (Strategiedesign)	64
Abbildung 8: FAME II (Anreicherungsdesign)	64
Abbildung 9: Gesamtmortalität nach 12 Monaten	74
Abbildung 10: Mortalität – kardialer Tod oder Myokardinfarkt nach 60 Monaten.....	79
Abbildung 11: Morbidität – Myokardinfarkt nach 12 Monaten	83
Abbildung 12: Morbidität – erneute koronare Revaskularisation nach 12 Monaten	85
Abbildung 13: Morbidität – erneute koronare Revaskularisation nach 60 Monaten	85
Abbildung 14: Unerwünschte Ereignisse – Blutung	103

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AKS	akutes Koronarsyndrom
ASS	Acetylsalicylsäure
BMS	Bare Metal Stent (unbeschichteter Metallstent)
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting (koronare Bypassoperation)
CCS	Canadian Cardiovascular Society (Kanadische Kardiologische Gesellschaft)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trial
DES	Drug-eluting Stent (medikamentenbeschichteter Stent)
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery (Europäische Gesellschaft für Herz- und Thoraxchirurgie)
EQ-5D VAS	European Quality of Life–5 Dimensions visual-analogue scale (visuelle Analogskala)
ESC	European Society of Cardiology (Europäische Gesellschaft für Kardiologie)
FFR	Fractional Flow Reserve (myokardiale fraktionelle Flussreserve)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
MACE	Major Adverse Cardiac Events (schwerwiegende kardiale Ereignisse)
NSTEMI	Non-ST-Elevation myocardial Infarction (Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt)
PCI	Percutaneous coronary Intervention (perkutane koronare Intervention)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SPS	stress perfusion scintigraphy (myokardiale Perfusionsszintigrafie)
STEMI	ST-elevation myocardial infarction (ST-Streckenhebungsinfarkt)
TIMI	Thrombolysis in myocardial infarction (Thrombolyse bei Myokardinfarkt)

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.

Eine Form der klinischen Manifestation der KHK ist die chronisch stabile Angina Pectoris. 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 [2,3,15,20]. 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 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten KHK-Patienten mit einer Indikation zur PCI sowie Patienten mit stabiler KHK. Die Prüfintervention bildete eine FFR-geleitete Therapieentscheidung. Als Vergleichsintervention galt eine FFR-unabhängige Entscheidungsstrategie.

Für die Untersuchung wurden 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.

Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Eine systematische Literaturrecherche nach Primärliteratur wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database.

Darüber hinaus wurden systematische Übersichten und öffentlich zugängliche Studienregister durchsucht sowie öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden, durch den G-BA übermittelte Dokumente, Dokumente von Herstellerfirmen und die aus dem Anhörungsverfahren zum vorläufigen Berichtsplan zur Verfügung gestellten Dokumente gesichtet. Zudem wurden die Autoren von Publikationen relevanter Studien zur Klärung wesentlicher Fragen angeschrieben.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Reviewern unabhängig voneinander. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen

Ergebnissicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren und keine bedeutsame Heterogenität beobachtet wurde, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst.

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.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die systematische Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken ergab 33 Publikationen zu 9 Studien, die die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss erfüllten. Die letzte Suche fand am 26.08.2016 statt.

Durch die Suche in den weiteren Suchquellen wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Es wurden 16 laufende bzw. geplante sowie 2 abgebrochene Studien identifiziert, deren Relevanz nicht abschließend geklärt werden konnte.

Insgesamt wurden somit 9 randomisierte kontrollierte Studien (45 Dokumente, davon 33 Publikationen, 7 Studienregistereinträge und 5 durch Hersteller übermittelte Dokumente) als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert.

4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Von den als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung identifizierten Studien wurden 7 in einem Strategiedesign (Dambrink 2010 [22,23], DANAMI-3-PRIMULTI [24-26], DEFER-DES [27,28], DKCRUSH VI [29,30], FAME [31-46], FAMOUS-NSTEMI [47-53], Leesar 2003 [54]) und 2 in einem Anreicherungsdesign (DEFER [55-59], FAME II [60-66]) durchgeführt (siehe A3.2.1 und A3.3.1). Im Strategiedesign wird die Therapie für den einen Studienarm auf Basis der FFR-Messung ausgewählt, während für den anderen Studienarm ein Standardvorgehen gewählt wird, bei dem keine FFR-Messung durchgeführt wird (Dambrink 2010, DANAMI-3-PRIMULTI, DEFER-DES, DKCRUSH, FAME, Leesar 2003) oder das Ergebnis der FFR-Messung nicht für die Therapieauswahl herangezogen wird (FAMOUS-NSTEMI). Im Anreicherungsdesign werden nur Patienten mit einem bestimmten Merkmal (eine Stenose mit $FFR \geq 0,75$ bei DEFER bzw. $FFR < 0,80$ bei FAME II) eingeschlossen; die Randomisierung erfolgt hierbei auf 2 Therapieverfahren.

Die Studien werden im Folgenden getrennt nach 2 Fragestellungen dargestellt. Fragestellung 1 umfasst Patienten, bei denen nach angiografischem Befund eine PCI indiziert ist. Die FFR-Messung kann hier dazu beitragen, die hämodynamische Relevanz einer Stenose zu bestätigen oder die nach konventioneller Diagnostik indizierte PCI zu vermeiden. Fragestellung 2 umfasst Patienten, bei denen eine Stenose nach konventioneller Diagnostik nicht als revaskularisationsbedürftig betrachtet wird. Die FFR-Messung kann bei diesen Patienten dazu beitragen, die bestehende Diagnose zu bestätigen oder eine nach vorherigem Befund nicht indizierte PCI herbeizuführen.

Die Ableitung der Beleglage erfolgt primär auf Basis der Studien im Strategiedesign, da diese einen Vergleich der gesamten diagnostisch-therapeutischen Strategie ermöglichen. Die

Ergebnisse der Studien im Anreicherungsdesign können die Beleglage bestätigen oder abschwächen.

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der als relevant identifizierten Studien und ihre Zuordnung zu Fragestellung 1 oder 2. Im Folgenden werden die einzelnen Studien getrennt nach Fragestellung sowie differenziert nach Studiendesign dargestellt.

Tabelle 1: Übersicht der eingeschlossenen Studien

Studie	Design, Fallzahl	Einschlusskriterium	Intervention	Kontrolle
Fragestellung 1: KHK-Patienten mit Indikation zur PCI				
DEFER	Anreicherungsdesign; n = 181	1 Stenose (> 50 %, FFR $\geq$ 0,75)	keine PCI	PCI
DEFER-DES	Strategiedesign; n = 229	stabile oder instabile Angina; $\geq$ 1 Stenose (40 % bis 70 %)	PCI jeder Stenose, sofern FFR < 0,75	PCI jeder Stenose
FAME	Strategiedesign; n = 1005	$\geq$ 2 Stenosen ($\geq$ 50 %)	PCI jeder Stenose, sofern FFR $\leq$ 0,80	PCI
FAMOUS-NSTEMI	Strategiedesign; n = 350	NSTEMI; $\geq$ 1 Stenose (> 30 %)	PCI/CABG, sofern FFR $\leq$ 0,80	PCI/CABG
Fragestellung 1: KHK-Patienten mit Bifurkationsstenose mit Indikation zur PCI				
DKCRUSH VI	Strategiedesign; n = 320	Bifurkationsstenose $\geq$ 50 %	PCI, wenn FFR < 0,80	PCI
Fragestellung 2: Patienten mit stabiler KHK				
Dambrink 2010	Strategiedesign; n = 121	Z. n. STEMI und PCI der ursächlichen Läsion; 1 weitere Stenose (> 50 %)	PCI, wenn FFR < 0,75	weitere PCI bei Ischämienachweis
DANAMI-3-PRIMULTI	Strategiedesign; n = 627	Z. n. STEMI und PCI der ursächlichen Läsion; 1 weitere Stenose (> 50 %)	PCI, wenn FFR < 0,75	PCI des Infarktgefäßes, keine weitere PCI
FAME II	Anreicherungsdesign; n = 888	$\geq$ 1 Stenose ($\geq$ 50 %, FFR $\leq$ 0,80)	PCI	keine PCI
Leesar 2003	Strategiedesign; n = 70	Medikamentös stabilisierte Angina Pectoris; intermediäre Stenose	PCI, wenn FFR < 0,80	PCI bei Ischämienachweis (szintigrafisch)
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i> CABG: koronare Bypassoperation; FFR: myokardiale fraktionelle Flussreserve; KHK: koronare Herzkrankheit; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; PCI: perkutane koronare Intervention; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; Z. n.: Zustand nach				

Fragestellung 1

Studien im Strategiedesign

In der koreanischen **DEFER-DES-Studie** wurde eine FFR-geleitete PCI mit einer Routine-PCI bei Patienten mit einer angiografisch intermediären Koronarstenose (definiert als

Stenosegrad zwischen 40 und 70 %) verglichen. In der Studie erfolgte keine eigene Fallzahlplanung, sondern es sollten in Anlehnung an die früher durchgeführte DEFER-Studie 325 Patienten rekrutiert werden. Die Patientenrekrutierung wurde vorzeitig abgebrochen. Begründet wurde dies von den Autoren mit der Sorge um das vermehrte Auftreten späterer Stentthrombosen aufgrund der verwendeten medikamentenbeschichteten Stents (DES) [27]. Entgegen der ursprünglichen Planung wurden nur 229 Patienten in die Studie eingeschlossen. Von diesen wurden 114 der FFR-geleiteten Gruppe und 115 der Routine-DES-Gruppe zugeteilt. In der FFR-Gruppe erhielten die Patienten eine PCI bei einer FFR < 0,75, in der anderen Gruppe wurde die PCI ohne weitere Diagnostik bei allen Patienten durchgeführt. Es wurden Daten zum 2- und 5-Jahres Follow-up erhoben, in der zugrunde liegenden Publikation werden jedoch überwiegend 5-Jahres-Daten berichtet. Diese liegen für 221 Patienten (96,5 %) vor.

Die **DKCRUSH-VI-Studie** wurde in 8 Studienzentren in China durchgeführt. Rekrutiert wurden Patienten mit einer koronaren Bifurkationsstenose, bei denen eine FFR-geleitete mit einer angiografiegeleiteten PCI des Seitengefäßes verglichen wurde. Die Stenose im Hauptgefäß wurde bei allen Patienten mit einem DES behandelt. In der FFR-Gruppe erfolgte eine Ballon-Dilatation des Seitengefäßes mit der Kissing-Balloon-Technik, wenn das Ergebnis der FFR-Messung weniger als 0,80 betrug. Sofern diese Dilatation nicht ausreichte, um die FFR auf einen Wert von > 0,80 zu erhöhen, wurde ein DES im Seitengefäß implantiert. Auch in der Angiografiegruppe wurde das Seitengefäß zunächst mit einem Kissing-Balloon geweitet und erst dann ein Stent gesetzt, wenn die angiografischen Kriterien zur PCI weiterhin erfüllt waren. Ergebnisse zum Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr liegen für alle Patienten vor.

Die **FAME-Studie** wurde in Studienzentren in Europa und den Vereinigten Staaten von Amerika durchgeführt. Zielsetzung war der Vergleich einer Therapieentscheidung zugunsten oder gegen eine PCI, basierend auf einer zusätzlich zur Koronarangiografie durchgeführten FFR-Messung gegenüber einer ausschließlich angiografischen Diagnosestellung. Die Studienpopulation umfasste Patienten mit einer Mehrgefäßerkrankung, bei der eine Stenosierung von mindestens 50 % in wenigstens 2 Herzkranzgefäßen vorlag. Die Koronarangiografie erfolgte bei allen Patienten vor der Gruppeneinteilung. Insgesamt wurden 1005 Patienten randomisiert, davon 509 zu einem Studienarm mit FFR-Messung sowie 496 zu einem Vergleichsarm ohne weitere Diagnostik. Im Studienarm führte der Kardiologe eine PCI bei einer FFR ≤ 0,80 durch. Im Vergleichsarm wurde ein Stent in allen Gefäßen mit angiografisch signifikanten Stenosen gesetzt. Für die FAME-Studie liegen Daten zu unterschiedlichen Auswertzeitpunkten (1, 2 und 5 Jahre) sowie Subgruppenanalysen (Alter, Geschlecht, Form der KHK) vor. Zum letzten Erhebungszeitpunkt nach 5 Jahren lagen Daten für 865 Patienten (86 %) vor.

Bei der **FAMOUS-NSTEMI-Studie** handelt es sich um eine multizentrische Studie aus dem Vereinigten Königreich zum Vergleich einer FFR- und einer angiografiegeleiteten Therapiesteuerung bei Patienten mit NSTEMI. Zusätzlich zu einem kürzlich erfolgten Infarkt sollten die Patienten medikamentös stabilisiert sein sowie mindestens ein Gefäß mit einem

angiografisch nachgewiesenen Stenosierungsgrad von $\geq 30\%$ aufweisen. Ausgehend vom Angiogramm wurde ein Behandlungsplan erstellt, der die Empfehlung für eine optimale medikamentöse Therapie, eine PCI oder eine CABG enthielt. Die Randomisierung und die weitere Behandlung erfolgten im Anschluss an die Koronarangiografie noch im Herzkatheterlabor. Von insgesamt 350 eingeschlossenen Patienten wurden 176 der FFR-geleiteten Gruppe (Revaskularisation bei $\text{FFR} \leq 0,80$) und 174 der angiografiegeleiteten Gruppe zugewiesen.

Studien im Anreicherungsdesign

Die **DEFER-Studie** wurde in 12 europäischen und 2 asiatischen Ländern durchgeführt. Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob die Therapieentscheidung für oder gegen eine Revaskularisation bei nicht signifikanten Stenosen auf Basis der FFR-Messung verbessert werden kann. Eingeschlossen wurden Patienten mit stabiler KHK und einer koronarangiografisch nachgewiesenen Stenose von mindestens 50 %, für die kein objektiver Ischämienachweis vorlag. Von 325 eingeschlossenen Patienten wurden 167 einer Gruppe mit verzögerter PCI (Defer-Gruppe) und 158 einer Gruppe mit Durchführung der PCI (Performance-Gruppe) zugeteilt. Die FFR-Messung wurde bei allen Probanden der Studie vorgenommen. Bei einem FFR-Wert $\geq 0,75$ wurde die zugeteilte Behandlungsstrategie durchgeführt, bei einem FFR-Wert $< 0,75$ wurde die Gruppenzuteilung hingegen ignoriert und eine PCI durchgeführt (Referenzgruppe). Auswertungen lagen für 92 % der Patienten (bzw. 96 % für den Endpunkt Gesamtmortalität) nach 15 Jahren vor. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Vergleich zwischen den Gruppen mit FFR-negativen Patienten (Defer- und Performance-Gruppe) dargestellt.

Fragestellung 2

Studien im Strategiedesign

In der monozentrischen niederländischen Studie von **Dambrink 2010** wurden Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung, bei denen bereits erfolgreich eine Revaskularisation des Infarktgefäßes durchgeführt worden war, eingeschlossen. In der Studie verglich man eine FFR-geleitete Revaskularisationsstrategie mit einer ausschließlich medikamentösen Behandlung der nicht am Infarkt beteiligten Läsion (Stenose $\geq 50\%$). Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2 : 1. Es wurden 80 Patienten der FFR-Gruppe und 41 Patienten der konservativen Behandlung zugeteilt. In der FFR-Gruppe wurde eine PCI bei einer $\text{FFR} < 0,75$ oder FFR-unabhängig bei Stenosen von $> 90\%$ durchgeführt. In der konservativen Gruppe erfolgte eine PCI nur beim Auftreten von Symptomen und bei dem Nachweis einer Ischämie. Die ursprüngliche Fallzahlplanung umfasste den Einschluss von 300 Probanden, jedoch wurde die Rekrutierung vorzeitig abgebrochen. Die Autoren nennen als Grund hierfür Veränderungen in der klinischen Praxis, wie den vermehrten Einsatz von medikamentenbeschichteten Stents, was zu einer inhomogenen Studienpopulation führte. Daten zum Auswertungszeitpunkt nach 3 Jahren waren für 119 Patienten (98 %) verfügbar.

Die **DANAMI-3-PRIMULTI-Studie** ist eine der 3 multizentrischen Studien des dänischen DANAMI-3-Programms. In diesem Programm wird der Einfluss klinischer Endpunkte bei STEMI-Patienten durch 1. ischämische Postkonditionierung (DANAMI-3-iPost), 2. Verzögerung der Stentimplantation (DANAMI-3-DEFER) oder 3. FFR-geleitete vollständige Revaskularisation gegenüber Revaskularisation der Infarktläsion bei STEMI-Patienten (DANAMI-3-PRIMULTI) untersucht [24]. In der für die Nutzenbewertung relevanten PRIMULTI-Studie wurden 627 Patienten rekrutiert, bei denen erfolgreich eine PCI der Infarktläsion durchgeführt werden konnte und mindestens eine weitere Läsion mit einem Stenosegrad über 50 % vorlag. Von diesen Patienten wurden 314 der FFR-Gruppe zugeteilt und 313 der Vergleichsintervention. In der FFR-Gruppe erfolgte 2 Tage später im Rahmen einer erneuten PCI eine vollständige Revaskularisation aller Stenosen mit einem FFR-Wert $\leq 0,80$ oder einem angiografisch bestimmten Stenosegrad von über 90 %. In der Vergleichsgruppe erfolgte keine weitere PCI. Die Nachbeobachtungszeit betrug 27 Monate (Median).

In der Studie von **Leesar 2003** wurde eine FFR-geleitete Behandlungsentscheidung mit einer Behandlung auf Basis der myokardialen Perfusions-Szintigrafie (SPS) verglichen. Patienten mit instabiler Angina Pectoris oder NSTEMI, die nach medikamentöser Behandlung seit mindestens 48 Stunden stabil waren und bei denen eine intermediäre Stenose im Koronarangiogramm festgestellt wurde, wurden in die Studie eingeschlossen. Jeweils 35 Patienten wurden in die FFR- oder die SPS-Gruppe randomisiert. In der FFR-Gruppe erhielten die Patienten eine PCI bei einer FFR $< 0,75$. In der SPS-Gruppe wurde die Entscheidung zur PCI anhand des Ergebnisses der Szintigrafie gefällt. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug in der FFR-Gruppe 14 Monate, in der SPS-Gruppe 12 Monate. Gründe für den Unterschied im Nachbeobachtungszeitraum werden nicht berichtet. In beiden Gruppen gab es jeweils einen Studienabbrecher.

Studien im Anreicherungsdesign

In der multizentrischen **FAME-II-Studie** mit Studienzentren in Europa und Nordamerika wurden Patienten mit stabiler KHK eingeschlossen. Studienziel war es, die Behandlungsstrategie einer FFR-geleiteten PCI sowie der besten verfügbaren medikamentösen Behandlung mit einer ausschließlich medikamentösen Behandlung bei Patienten mit Ein- oder Mehrgefäßerkrankungen zu vergleichen. Zunächst wurden bei allen Patienten die im Koronarangiogramm relevanten Stenosen identifiziert. Anschließend erfolgte eine FFR-Messung. Von 1220 Patienten hatten 332 eine FFR über 0,80 und wurden einer nicht randomisierten Registerkohorte mit medikamentöser Behandlung zugeteilt. Aus dieser Kohorte wurden 166 (50 %) der Patienten ausgewählt und nachbeobachtet. Die Patienten mit einer FFR $\leq 0,80$ wurden auf die beiden Behandlungsarme „PCI und medikamentöse Therapie“ oder „ausschließliche medikamentöse Therapie“ randomisiert. Entgegen der ursprünglichen Fallzahlplanung von 816 Patienten je Gruppe wurden 447 Patienten der PCI-Gruppe und 441 Patienten der Gruppe der medikamentösen Therapie zugewiesen. Die Patientenrekrutierung wurde vorzeitig beendet, da ein signifikanter Unterschied im Auftreten

des primären Endpunktes (kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt sowie ungeplante Hospitalisierung aufgrund einer Revaskularisation) zwischen den beiden Gruppen beobachtet wurde.

4.3 Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte

Aus 9 Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 2 zeigt die Matrix der Endpunkte. Zu den Endpunkten erneute Hospitalisierung (jeglicher Ursache) und Herzrhythmusstörungen wurden in keiner Studie verwertbare Daten berichtet.

Tabelle 2: Matrix der Endpunkte

Studie	Endpunkte											
	Gesamtmortalität / Gesamtüberleben	Kardiale oder koronare Mortalität	Tod oder Myokardinfarkt	Kardialer Tod oder Myokardinfarkt	Myokardinfarkt	Erneute koronare Revaskularisation	Angina Pectoris	Herzinsuffizienz	Gesundheitszustand	UE Blutung	UE Kontrastmittel-Nephropathie	UE Schlaganfall
Fragestellung 1: KHK-Patienten mit Indikation zur PCI												
DEFER	•	•		•	•	•						
DEFER-DES				•		•						
FAME	•	•	•	•	•	•	•		•			
FAMOUS-NSTEMI	•				•	•		•		•	•	
Fragestellung 1: KHK-Patienten mit Bifurkationsstenose mit Indikation zur PCI												
DKCRUSH VI	•	•			•	•						
Fragestellung 2: Patienten mit stabiler KHK												
Dambrink 2010	•		•		•					•		
DANAMI-3-PRIMULTI	•	•		•	•					•	•	•
FAME II	•	•	•		•							
Leesar 2003	•				•		•					
KHK: koronare Herzkrankheit; PCI: perkutane koronare Intervention; UE: unerwünschtes Ereignis												

4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

4.4.1 Bewertung des Verzerrungspotenzial der Studien (Fragestellung 1)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für DKCRUSH VI, FAME und FAME II sowie für FAMOUS-NSTEMI als niedrig eingestuft, obwohl die Studien unverblindet waren oder Angaben zur Verblindung fehlten. Eine Verzerrung durch unklare oder fehlende

Verblindung führte nicht per se zu einer Verminderung der qualitativen Ergebnissicherheit auf Studienebene, sondern wurde auf Endpunktebene bewertet.

Die Studien DEFER und DEFER-DES wurden mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet, da keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht wurden. Zudem wurde die Rekrutierung in der DEFER-DES-Studie vorzeitig abgebrochen. Die ursprünglich geplante Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren wurde auf 5 Jahre ausgedehnt, die Angaben zu den 2-Jahres-Daten fehlen jedoch. Ein selektives Berichten kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Auf Endpunktebene ergab sich für die Ergebnisse zur Gesamtmortalität aus den Studien DKCRUSH VI und FAMOUS-NSTEMI ein niedriges Verzerrungspotenzial, auch wenn die Studien keine Verblindung aufwiesen. Die Mortalitätsdaten aus FAME wurden für alle Zeiträume ebenfalls als niedrig verzerrt bewertet. Für DEFER wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene infolge des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene als hoch bewertet. Kardiale Mortalität wurde in 3 Studien (DEFER, DKCRUSH VI und FAME) als Endpunkt berichtet. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wurde für DEFER als hoch und für DKCRUSH VI und FAME als niedrig bewertet.

Der kombinierte Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt wurde in einer für die erste Fragestellung relevanten Studie berichtet. Für die FAME-Studie wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für alle Zeitpunkte als niedrig bewertet.

Der kombinierte Endpunkt kardialer Tod oder Myokardinfarkt wurde in 3 Studien (DEFER, DEFER-DES und FAME) berichtet. Die Ergebnissicherheit auf Endpunktebene für DEFER und DEFER-DES wurde aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene als mäßig bewertet. Zudem fehlen bei DEFER-DES Angaben, ob die Endpunkterheber verblindet waren. Des Weiteren wurden die einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunktes nicht separat dargestellt. Die Autoren gaben an, dass sich die Einzelereignisse zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschieden. Da in diesem Fall nicht davon auszugehen ist, dass mögliche negative Effekte einzelner Komponenten verschleiert wurden, wurden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt zwar in der Nutzenbewertung berücksichtigt, ein selektives Berichten kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Myokardinfarkt wurde als Endpunkt in allen Studien außer DEFER-DES berichtet. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist niedrig in allen Studien mit Ausnahme der DEFER-Studie. Neben dem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene fehlen bei DEFER Angaben zur Verblindung der Endpunkterheber und es ist unklar, ob die Berichterstattung ergebnisunabhängig erfolgte.

Ergebnisse zur erneuten koronaren Revaskularisation wurden in allen Studien berichtet. In keiner Studie wurden die Behandler als verblindet beschrieben. Da das Wissen um die Gruppenzugehörigkeit eines Patienten die Entscheidung zur Revaskularisation beeinflussen

kann, wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für alle Studien als hoch bewertet. Bei DEFER und FAMOUS-NSTEMI bleibt unklar, ob neben den Behandlern auch die Endpunkterheber für diesen Endpunkt unverblindet waren. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann für DEFER-DES nicht ausgeschlossen werden, da laut Publikation Daten nach 2 Jahren erhoben wurden, diese in der Publikation jedoch nur teilweise berichtet werden.

Die fehlende Verblindung von Patienten und Behandlern führt ebenfalls zu einem hohen Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Angina Pectoris und Gesundheitszustand, die in FAME berichtet werden. Zudem kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diese Endpunkte nicht ausgeschlossen werden.

Herzinsuffizienz wird als Endpunkt nur in der FAMOUS-NSTEMI-Studie erfasst. Die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt wird als hoch angesehen.

Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der diagnostisch-therapeutischen Strategie werden in FAMOUS-NSTEMI (Blutung und Kontrastmittel-Nephropathie) berichtet und hinsichtlich des Verzerrungspotenzials als niedrig bewertet.

4.4.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studien (Fragestellung 2)

Analog zu den Studien der ersten Fragestellung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für DANAMI-3-PRIMULTI und FAME II als niedrig eingestuft, obwohl die Studien unverblindet waren oder Angaben zur Verblindung fehlten.

Die Studien Dambrink 2010 und Leesar 2003 wurden mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet. Bei Dambrink 2010 war unklar, ob die Zuteilung der Patienten zur FFR- oder Kontrollgruppe verdeckt erfolgte, da die Angaben hierzu nicht ausreichend genau waren. Bei Leesar 2003 wurden keinerlei Angaben hierzu gemacht und der mittlere Nachbeobachtungszeitraum der Interventions- und der Kontrollgruppe unterschied sich (14 Monate in der FFR-Gruppe, 12 Monate in der SPS-Gruppe), ohne dass in der Publikation Gründe hierfür genannt wurden.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde für Gesamtmortalität in DANAMI-3-PRIMULTI und FAME II als niedrig bewertet, da das Potenzial für eine Verzerrung infolge fehlender Verblindung für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt wurde und keine weiteren Faktoren das Verzerrungspotenzial erhöhten. Für die übrigen beiden Studien (Dambrink 2010 und Leesar 2003) wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene infolge des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene als hoch bewertet. Kardiale Mortalität wurde in DANAMI-3-PRIMULTI und FAME II als Endpunkt berichtet und das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Der kombinierte Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt wurde in Dambrink 2010 sowie in der FAME-II-Studie berichtet. Die qualitative Ergebnissicherheit auf Endpunktebene wurde

aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials bereits auf Studienebene für Dambrink 2010 als mäßig bewertet und die qualitative Ergebnissicherheit für FAME II als hoch. Der kombinierte Endpunkt kardialer Tod oder Myokardinfarkt wurde nur in einer für die Fragestellung 2 relevanten Studie berichtet (DANAMI-3-PRIMULTI) und das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig bewertet.

Myokardinfarkt wurde als Endpunkt in allen Studien berichtet. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist niedrig in 2 Studien (DANAMI-3-PRIMULTI und FAME II) und hoch bei Dambrink 2010 und Leesar 2003. Neben dem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene fehlen in diesen Studien Angaben zur Verblindung der Endpunkterheber. Ebenso verringert die unterschiedliche Nachbeobachtungsdauer in Interventions- und Kontrollgruppe bei Leesar 2003 die Ergebnissicherheit.

Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der diagnostisch-therapeutischen Strategie werden in DANAMI-3-PRIMULTI (Blutung, Kontrastmittel-Nephropathie und Schlaganfall) berichtet und für das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Blutungen werden ebenfalls bei Dambrink 2010 erfasst. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene sowie fehlender Angaben zur Verblindung der Endpunkterheber wird das Verzerrungspotenzial hier als hoch eingeschätzt.

4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (Fragestellung 1)

Es konnten aus allen eingeschlossenen Studien Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten verwertet werden. Sofern möglich, wurden die Ergebnisse in Meta-Analysen zu den Zeitpunkten 12, 24 und / oder 60 Monate zusammengefasst. Die Ableitung der Beleglage erfolgt für beide Fragestellungen primär auf Basis der Strategiedesigns unter zusätzlicher Berücksichtigung der Ergebnisse im Anreicherungsdesign. Ein Überblick über die Ergebnisse der Fragestellung 1 für alle patientenrelevanten Endpunkte ist in Tabelle 3 dargestellt.

In der Studie DKCRUSH VI wurden Patienten mit Bifurkationsstenose eingeschlossen. Aufgrund der komplexen Stenosemorphologie einer Bifurkationsläsion und der damit einhergehenden Herausforderung bei der Durchführung einer PCI im Seitenast werden die Ergebnisse der Studie getrennt von den übrigen Studien der Fragestellung 1 dargestellt.

Tabelle 3: Überblick über die Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte für alle Auswertungszeitpunkte (Fragestellung 1)

Patientenrelevanter Endpunkt	Ergebnisse
Mortalität	
Gesamt mortalität	
12 Monate	OR: 0,83; 95 %-KI [0,31; 2,21] (Meta-Analyse von Studien hoher qualitativer Ergebnissicherheit)
24 Monate	OR: 0,66; 95 %-KI [0,32; 1,35]
60 Monate	OR: 0,86; 95 %-KI [0,56; 1,32]
Kardiale Mortalität	
12 Monate	OR: 0,68; 95 %-KI [0,26; 1,79]
24 Monate	OR: 0,73; 95 %-KI [0,30; 1,74]
60 Monate	OR: 0,72; 95 %-KI [0,40; 1,28]
Tod oder Myokardinfarkt	
12 Monate	OR: 0,63; 95 %-KI [0,41; 0,97]
24 Monate	OR: 0,62; 95 %-KI [0,41; 0,94]
60 Monate	OR: 0,83; 95 %-KI [0,60; 1,14]
Kardialer Tod oder Myokardinfarkt	
12 Monate	Es wurden keine Ergebnisse für diesen Zeitpunkt berichtet.
24 Monate	Es wurden keine Ergebnisse für diesen Zeitpunkt berichtet.
60 Monate	OR: 0,78; 95 %-KI [0,55; 1,09] (Meta-Analyse von Studien hoher und mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit)
Morbidität	
Myokardinfarkt	
12 Monate	OR: 0,65; 95 %-KI [0,43; 0,99] (Meta-Analyse von Studien hoher qualitativer Ergebnissicherheit)
24 Monate	OR: 0,59; 95 %-KI [0,37; 0,94]
60 Monate	OR: 0,79; 95 %-KI [0,52; 1,18]
Erneute koronare Revaskularisation	
12 Monate	heterogene Datenlage, keine Berechnung eines gemeinsamen Schätzers
24 Monate	OR: 0,82; 95 %-KI [0,55; 1,20]
60 Monate	OR: 0,91; 95 %-KI [0,66; 1,24] (Meta-Analyse von Studien mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit)
Angina Pectoris	
12 Monate	OR: 0,81; 95 %-KI [0,59; 1,11]
24 Monate	OR: 0,79; 95 %-KI [0,58; 1,08]
60 Monate	Es wurden keine Ergebnisse für diesen Zeitpunkt berichtet.
Herzinsuffizienz	
12 Monate	OR: 2,98; 95 %-KI [0,12; 73,73] Es wurden keine Ergebnisse zu weiteren Zeitpunkten berichtet.

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Überblick über die Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte für alle Auswertungszeitpunkte (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Patientenrelevanter Endpunkt	Ergebnisse
Erneute Hospitalisierung	Es werden keine Ergebnisse zur erneuten Hospitalisierung berichtet.
Gesundheitszustand	
12 Monate	MWD: 0,80; 95 %-KI [-1,16; 2,76] Es wurden keine Ergebnisse zu weiteren Zeitpunkten berichtet.
Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen	▪ Blutung: POR: 1,93; 95 %-KI [0,20; 18,70] ▪ Kontrastmittel-Nephropathie: POR: 1,93; 95 %-KI [0,20; 18,70]
Alle <i>kursiv</i> dargestellten Werte basieren auf eigenen Berechnungen. KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; POR: Peto Odds Ratio	

In der DKCRUSH VI-Studie zeigte sich für keinen berichteten patientenrelevanten Endpunkt (Gesamtmortalität, kardialer Tod, Myokardinfarkt) ein Nutzen oder Schaden der FFR-geleiteten im Vergleich zu einer FFR-unabhängigen Therapieentscheidung bei Patienten mit Bifurkationsstenose. Auf eine tabellarische Darstellung wird daher verzichtet.

4.5.1 Ergebnisse zur Mortalität (Fragestellung 1)

4.5.1.1 Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Fragestellung 1)

Mit Ausnahme von DEFER-DES berichten alle Studien Ergebnisse zur Mortalität. In keiner Einzelstudie wird ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen FFR- und Kontrollgruppe berichtet. Die Ergebnisse der Studien FAME und FAMOUS-NSTEMI nach 12 Monaten wurden in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Der gepoolte Effekt (OR = 0,83; 95 %-KI [0,31; 2,21]) zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Gesamtmortalität zwischen FFR- und Kontrollgruppe. Ergebnisse zu späteren Zeitpunkten liegen nur in der FAME-Studie vor. Hier zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen den betrachteten Strategien. Ergänzend zu den Ergebnissen der Studien im Strategiedesign trat auch in der DEFER-Studie kein signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität für die Gruppe mit einer FFR-geleiteten Behandlung im Vergleich zu einer Standardbehandlung auf.

Somit ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität aus den Studien im Strategiedesign kein Anhaltspunkt für einen patientenrelevanten Nutzen oder Schaden der FFR-basierten Behandlungsstrategie im Vergleich zu einer anderen diagnostisch-therapeutischen Strategie. Die Ergebnisse aus der Studie im Anreicherungsdesign entsprechen diesem Ergebnis.

4.5.1.2 Ergebnisse zur kardialen Mortalität (Fragestellung 1)

Ergebnisse zur kardialen Mortalität werden in einer Studie im Strategiedesign (FAME) berichtet. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der kardialen Mortalität zwischen der Gruppe der FFR-geleiteten und der FFR-unabhängigen Therapieentscheidung nach 12, 24

oder 60 Monaten. Auch in der DEFER-Studie zeigte sich kein Hinweis auf einen Vorteil einer FFR-geleiteten Therapieentscheidung.

Somit ergibt sich für den Endpunkt kardiale Mortalität aus den Studien im Strategiedesign kein Anhaltspunkt für einen patientenrelevanten Nutzen oder Schaden der FFR-Messung im Vergleich zu anderen Diagnosemethoden. Die Ergebnisse aus der Studie im Anreicherungsdesign entsprechen diesem Ergebnis.

4.5.1.3 Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt (Fragestellung 1)

Auf Einzelstudienenebene zeigt die FAME-Studie für eine Nachbeobachtung von 12 sowie 24 Monaten einen statistisch signifikanten Vorteil in der FFR-Gruppe gegenüber der Vergleichsgruppe (OR = 0,63; 95 %-KI [0,41; 0,97] bzw. OR = 0,62; 95 %-KI [0,41; 0,94]). Aufgrund der hohen Ergebnissicherheit der FAME-Studie ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen einer FFR-abhängigen Entscheidungsstrategie nach 1 bzw. 2 Jahren. Nach 5 Jahren zeigte sich in der FAME-Studie kein statistisch signifikanter Unterschied in den Ereignisraten der Gruppen.

Es ergibt sich somit aus den Ergebnissen der Studien im Strategiedesign für bis zu 24 Monate ein Hinweis für einen Nutzen der FFR-geleiteten Therapieentscheidung im Vergleich zu einer FFR-unabhängigen Behandlungsstrategie für den kombinierten Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt.

4.5.1.4 Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt kardialer Tod oder Myokardinfarkt (Fragestellung 1)

Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt kardialer Tod oder Myokardinfarkt liegen in 2 Studien im Strategiedesign (DEFER-DES und FAME) vor. Sowohl auf Einzelstudienenebene als auch in der metaanalytischen Zusammenfassung nach 60 Monaten zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie im Vergleich zu einer FFR-unabhängigen Behandlung. Dies entspricht den Ergebnissen der DEFER-Studie nach 60 Monaten.

Es ergibt sich aus den Studien im Strategiedesign kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie für den kombinierten Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt. Dies entspricht den Ergebnissen aus der Studie im Anreicherungsdesign.

4.5.2 Ergebnisse zur Mortalität bei Patienten mit Bifurkationsstenose (Fragestellung 1)

Sowohl für den Endpunkt Gesamtmortalität als auch für den kombinierten Endpunkt kardialer Tod oder Myokardinfarkt zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie. Weitere Ergebnisse zur Mortalität werden nicht berichtet.

4.5.3 Ergebnisse zur Morbidität (Fragestellung 1)

4.5.3.1 Ergebnisse zum Myokardinfarkt (Fragestellung 1)

Für die Meta-Analyse zum Myokardinfarkt nach 12 Monaten liegen Ergebnisse aus Studien mit hoher Ergebnissicherheit vor. Der gepoolte Effektschätzer zeigt mit OR = 0,65 (95 %-KI [0,43; 0,99]) einen statistisch signifikanten Unterschied der FFR-basierten im Vergleich zu einer FFR-unabhängigen Behandlungsstrategie. Ergebnisse zu weiteren Zeitpunkten liegen nur aus der FAME-Studie für 24 Monate sowie für 60 Monate mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit für den jeweiligen Zeitpunkt vor. Für beide Zeitpunkte zeigt sich ein Vorteil in der Ereignisrate für die FFR-abhängige Behandlungsstrategie, wobei der Effekt sich im Zeitverlauf abschwächt und nur für 24 Monate statistisch signifikant ist.

Bei der DEFER-Studie im Anreicherungsdesign zeigte sich ebenfalls ein Vorteil der FFR-geleiteten Therapie, der für die Auswertungszeitpunkte nach 60 und 180 Monaten statistisch signifikant war.

Insgesamt zeigt sich aus den Ergebnissen der Studien im Strategiedesign für bis zu 24 Monate ein Beleg für einen Nutzen einer FFR-geleiteten Entscheidungsstrategie für den Endpunkt Myokardinfarkt im Vergleich zu einer FFR-unabhängigen Therapieentscheidung.

4.5.3.2 Ergebnisse zur erneuten koronaren Revaskularisation (Fragestellung 1)

Die erneute koronare Revaskularisation kann mittels PCI oder CABG erfolgen. Sofern in Studien nicht die Gesamtzahl der Revaskularisationen, sondern komplementäre Ereignisse berichtet wurden (wie Revaskularisation des Infarktgefäßes und Revaskularisation des nicht betroffenen Gefäßes), wurden diese zusammengefasst. In allen Studien lagen Ergebnisse für diesen Endpunkt vor.

Alle Studien weisen eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt auf. Die Meta-Analyse zur Revaskularisation nach 12 Monaten umfasst die Ergebnisse der FAME- und FAMOUS-NSTEMI-Studie. Es wurde aufgrund bedeutsamer Heterogenität kein gemeinsamer Effekt berechnet ($I^2 = 58,5 \%$; $p = 0,121$). In beiden Studien zeigt sich, ebenso wie in der Auswertung der FAME-Studie nach 24 Monaten, kein statistisch signifikanter Unterschied in der Anzahl der durchgeführten erneuten koronaren Revaskularisationen zwischen beiden Behandlungsstrategien. Die metaanalytische Zusammenfassung von 2 Studien zeigt für den Auswertungszeitpunkt nach 60 Monaten ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Insgesamt zeigt sich über alle Zeitpunkte hinweg kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie für den Endpunkt erneute koronare Revaskularisation.

4.5.3.3 Ergebnisse zur Angina Pectoris (Fragestellung 1)

Ergebnisse zur Angina Pectoris werden in einer Studie mit mäßiger Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt (FAME) für 12 und 24 Monate berichtet. Das Ergebnis der Einzelstudie zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen positiven oder negativen Effekt der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie für den Endpunkt Angina Pectoris.

4.5.3.4 Ergebnisse zur Herzinsuffizienz (Fragestellung 1)

Ergebnisse zur Herzinsuffizienz werden nur in FAMOUS-NSTEMI berichtet. Für diesen Endpunkt wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der FFR- und der Angiografiegruppe beobachtet.

Es gibt für den Endpunkt Herzinsuffizienz keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie.

4.5.3.5 Ergebnisse zum Gesundheitszustand (Fragestellung 1)

Die FAME-Studie berichtet Ergebnisse der visuellen Analogskala (EQ-5D VAS) nach einem Jahr. Die Ergebnisse unterscheiden sich nicht zwischen der FFR- und der Angiografiegruppe.

Es gibt für den Endpunkt Gesundheitszustand keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie.

4.5.4 Ergebnisse zur Morbidität bei Patienten mit Bifurkationsstenose (Fragestellung 1)

In DKCRUSH VI wurden Ereignisse zu den Endpunkten Myokardinfarkt und Revaskularisation berichtet.

Im Gegensatz zu den übrigen Studien der Fragestellung 1 konnte aus den berichteten Ergebnissen nicht auf die Gesamtzahl der erneuten koronaren Revaskularisationen geschlossen werden. Es wurden lediglich die Revaskularisationen, die an der ursprünglichen Zielläsion oder dem betreffenden Gefäß durchgeführt wurden, sowie die Anzahl der durchgeführten CABG angegeben. Revaskularisationen an weiteren Gefäßen wurden nicht berichtet. Für keines dieser Ereignisse – Myokardinfarkt sowie Revaskularisation des Zielgefäßes – zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Strategien.

Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer FFR-geleiteten Behandlungsstrategie im Vergleich zu einer FFR-unabhängigen Behandlungsstrategie bei Patienten mit Bifurkationsstenose für den Endpunkt Myokardinfarkt.

4.5.5 Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der diagnostisch-therapeutischen Strategie (Fragestellung 1)

Für unerwünschte Ereignisse (Blutungen und Kontrastmittel-Nephropathie) lagen in FAMOUS-NSTEMI verwertbare Ergebnisse vor. In dieser Studie wurde sowohl in der FFR-Gruppe als auch in der Angiografiegruppe eine Messung der FFR durchgeführt, sodass Unterschiede im Auftreten von unerwünschten Ereignissen daher auf sich aus der Diagnose ergebende Änderungen in der Therapie zurückzuführen wären. Sowohl im Auftreten von Blutungen als auch von Kontrastmittel-Nephropathien bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der FFR- und der Kontrollgruppe.

Auf Basis dieser Studie ergibt sich kein Anhaltspunkt für das vermehrte Auftreten von therapievermittelten unerwünschten Wirkungen oder Komplikationen einer FFR-geleiteten im Vergleich zu einer FFR-unabhängigen Therapie.

4.5.6 Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der diagnostisch-therapeutischen Strategie bei Patienten mit Bifurkationsstenose (Fragestellung 1)

Es wurden keine Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen und Komplikationen bei Patienten mit Bifurkationsstenose berichtet.

4.5.7 Ergebnisse zu anderen patientenrelevanten Endpunkten (Fragestellung 1)

Zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten konnten in den eingeschlossenen Studien keine verwertbaren Ergebnisse identifiziert werden.

4.5.8 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung 1)

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte (siehe Tabelle 3) werden ohne Differenzierung nach Alter oder Geschlecht der Patienten berichtet. Lediglich in der FAME-Studie werden Ergebnisse getrennt für Männer und Frauen [39] sowie altersstratifiziert berichtet [40], wobei in keiner Subgruppe eine Effektmodifikation beobachtet werden konnte.

Es wurden keine weiteren Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.6 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (Fragestellung 2)

Ein Überblick über die Ergebnisse der Fragestellung 2 für alle patientenrelevanten Endpunkte ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Überblick über die Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte für alle Auswertungszeitpunkte (Fragestellung 2)

Patientenrelevanter Endpunkt	Ergebnisse
Mortalität	
Gesamt mortalität	
12-14 Monate	Es wurden in einer Studie Ergebnisse für diesen Zeitpunkt berichtet. In beiden Gruppen traten keine Ereignisse auf.
27 Monate	OR: 1,38; 95 %-KI [0,62; 3,05]
36 Monate	OR: 4,83; 95 %-KI [0,25; 91,92]
Kardiale Mortalität	
12-14 Monate	Es wurden keine Ergebnisse für diesen Zeitpunkt berichtet.
27 Monate	OR: 0,55; 95 %-KI [0,18; 1,65]
36 Monate	Es wurden keine Ergebnisse für diesen Zeitpunkt berichtet.
Tod oder Myokardinfarkt	
12-14 Monate	Es wurden keine Ergebnisse für diesen Zeitpunkt berichtet.
24 Monate	OR: 0,78; 95 %-KI [0,47; 1,30] ^a
36 Monate	OR: 21,05; 95 %-KI [1,23; 360,59]
Kardialer Tod oder Myokardinfarkt	
12-14 Monate	Es wurden keine Ergebnisse für diesen Zeitpunkt berichtet.
27 Monate	OR: 0,78; 95 %-KI [0,43; 1,44]
36 Monate	Es wurden keine Ergebnisse für diesen Zeitpunkt berichtet.
Morbidität	
Myokardinfarkt	
12-14 Monate	OR: 1,00; 95 %-KI [0,06; 16,67]
27 Monate	OR: 0,93; 95 %-KI [0,45; 1,92]
36 Monate	OR: 17,93; 95 %-KI [1,04; 308,84]
Erneute koronare Revaskularisation	Es wurden keine verwertbaren Ergebnisse zur erneuten koronaren Revaskularisation berichtet.
Angina Pectoris	
12-14 Monate	OR: 0,42; 95 %-KI [0,15; 1,13] Es wurden keine Ergebnisse zu weiteren Zeitpunkten berichtet.
Herzinsuffizienz	Es werden keine Ergebnisse zur Herzinsuffizienz berichtet.
Erneute Hospitalisierung	Es werden keine Ergebnisse zur erneuten Hospitalisierung berichtet.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Es werden keine Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichtet.
Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen	▪ Blutung: heterogene Datenlage, keine Berechnung eines gemeinsamen Schätzers ▪ Kontrastmittel-Nephropathie: OR: 0,85; 95 %-KI [0,28; 2,56] ▪ Schlaganfall: OR: 4,03; 95 %-KI [0,45; 36,22]
Alle kursiv dargestellten Werte basieren auf eigenen Berechnungen. a: Ergebnis einer Studie im Anreicherungsdesign KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio	

4.6.1 Ergebnisse zur Mortalität (Fragestellung 2)

4.6.1.1 Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Fragestellung 2)

In allen 3 Studien im Strategiedesign (Dambrink 2010, DANAMI-3-PRIMULTI und Leesar 2003) werden Ergebnisse zur Mortalität berichtet. In keiner Einzelstudie tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen FFR- und Kontrollgruppe auf. Ergänzend zu den Ergebnissen der Studien im Strategiedesign zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität für die Gruppe mit einer FFR-geleiteten PCI im Vergleich zu einer medikamentösen Behandlung in der FAME-II-Studie.

Somit ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität aus den Ergebnissen der Studien im Strategiedesign kein Anhaltspunkt für einen patientenrelevanten Nutzen oder Schaden der FFR-basierten Behandlungsstrategie im Vergleich zu einer anderen diagnostisch-therapeutischen Strategie. Dies entspricht den Ergebnissen der Studie im Anreicherungsdesign.

4.6.1.2 Ergebnisse zur kardialen Mortalität (Fragestellung 2)

Ergebnisse zur kardialen Mortalität werden in DANAMI-3-PRIMULTI mit einer hohen Ergebnissicherheit berichtet. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der kardialen Mortalität zwischen der Gruppe der FFR-geleiteten und der FFR-unabhängigen Therapieentscheidung.

Somit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen patientenrelevanten Nutzen oder Schaden der FFR-Messung im Vergleich zu anderen Diagnosemethoden für den Endpunkt kardiale Mortalität.

4.6.1.3 Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt (Fragestellung 2)

Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt werden in Dambrink 2010 mit einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit berichtet. Die Studie zeigte statistisch signifikant mehr Ereignisse in der FFR-Gruppe, wobei keine Ereignisse in der Kontrollgruppe auftraten.

In der FAME II-Studie mit einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt zeigt sich ein gegenläufiges, jedoch nicht signifikantes Ergebnis. Hier traten in der PCI-Gruppe weniger Ereignisse auf als in der MT-Gruppe. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der FFR-geleiteten Therapieentscheidung.

4.6.1.4 Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt kardialer Tod oder Myokardinfarkt (Fragestellung 2)

Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt kardialer Tod oder Myokardinfarkt liegen in einer Studie (DANAMI-3-PRIMULTI) vor. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie im Vergleich zu einer FFR-unabhängigen Behandlung

und somit für den kombinierten Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie.

4.6.2 Ergebnisse zur Morbidität (Fragestellung 2)

4.6.2.1 Ergebnisse zum Myokardinfarkt (Fragestellung 2)

Für den Endpunkt Myokardinfarkt liegen sowohl Ergebnisse aus Studien mit hoher als auch aus Studien mit mäßiger Ergebnissicherheit vor. Die Ergebnisse zu Leesar 2003 nach 12 bis 14 Monaten Nachbeobachtung zeigen mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit ebenso wie die Ergebnisse zu DANAMI-3-PRIMULTI nach 27 Monaten mit einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Häufigkeit von Myokardinfarkten zwischen den beiden diagnostisch-therapeutischen Strategien, was dem Ergebnis der FAME-II-Studie nach 24 Monaten entspricht.

In der Studie von Dambrink 2010 mit 36 Monaten Nachbeobachtung und einer mäßigen Ergebnissicherheit traten Myokardinfarkte ausschließlich in der FFR-Gruppe und statistisch signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe auf, sodass sich ein Effekt zuungunsten der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie im Vergleich zur FFR-unabhängigen Behandlungsstrategie für den Zeitpunkt nach 36 Monaten ergibt.

Aufgrund der Ergebnisse der deutlich größeren und mit einem geringeren Verzerrungspotenzial bewerteten DANAMI-3-PRIMULTI-Studie zeigt sich jedoch insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer FFR-geleiteten Entscheidungsstrategie für den Endpunkt Myokardinfarkt. Dies entspricht den Ergebnissen der Studie im Anreicherungsdesign.

4.6.2.2 Ergebnisse zur erneuten koronaren Revaskularisation (Fragestellung 2)

Die vorliegenden Daten zu erneuten koronaren Revaskularisationen sind aufgrund einer Vermengung von Intervention und Endpunkt bei den Studien der Fragestellung 2 nicht interpretierbar und werden daher nicht berücksichtigt.

4.6.2.3 Ergebnisse zur Angina Pectoris (Fragestellung 2)

Ergebnisse zur Angina Pectoris werden in einer Studie (Leesar 2003) mit mäßiger Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt berichtet. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Diagnosegruppen.

Es ergibt sich für den Endpunkt Angina Pectoris kein Anhaltspunkt für einen Effekt aufgrund der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie.

4.6.2.4 Ergebnisse zur Herzinsuffizienz (Fragestellung 2)

Zu diesem Endpunkt werden in keiner Studie Ergebnisse berichtet.

4.6.3 Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der diagnostisch-therapeutischen Strategie (Fragestellung 2)

Für das Auftreten von Blutungen lagen in den Studien Dambrink 2010 und DANAMI-3-PRIMULTI verwertbare Ergebnisse vor. Aufgrund von bedeutsamer Heterogenität ($I^2 = 56,0 \%$, $p = 0,132$) wurde kein gemeinsamer Schätzer berechnet. Die Studien zeigen gegenläufige, statistisch nicht signifikante Effekte.

Ergebnisse zu Kontrastmittel-Nephropathien und Schlaganfall als unerwünschte Komplikation der diagnostisch-therapeutischen Strategie wurden nur in DANAMI-3-PRIMULTI berichtet. Für diese Ereignisse bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der FFR- und der Kontrollgruppe.

Insgesamt ergibt sich aus den zugrunde liegenden Studien im Strategiedesign kein Anhaltspunkt für das vermehrte Auftreten von unerwünschten Wirkungen oder Komplikationen einer FFR-geleiteten im Vergleich zu einer FFR-unabhängigen Therapie.

4.6.4 Ergebnisse zu anderen patientenrelevanten Endpunkten (Fragestellung 2)

Zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten konnten in den eingeschlossenen Studien keine verwertbaren Ergebnisse identifiziert werden.

4.6.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung 2)

Es wurden keine Subgruppenanalysen berichtet.

4.7 Studien unklarer Relevanz

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern sowie durch Herstelleranfragen wurden 2 unveröffentlichte Studien, die im Jahr 2014 beziehungsweise im Jahr 2015 abgebrochen wurden, sowie 16 laufende Studien unklarer Relevanz identifiziert. Für 3 der laufenden Studien ist laut Studienregistereintrag der Studienabschluss für 2016 geplant: FORZA (NCT01824030) [67,68], iFR Swedeheart (NCT02166736) [69,70] und MR INFORM (NCT01236807) [71,72]. Bei den genannten Studien wird die FFR-geleitete Therapieentscheidung nicht mit einer Therapieentscheidung infolge des Ergebnisses einer Angiografie verglichen, sondern mit denen der optischen Kohärenztomografie [67,68], des Instant Wave-Free Ratios [69] oder der Bildgebung durch Perfusions-Magnetresonanztomografie [71,72]. In einer weiteren Studie, für die kein Studienende angegeben wird, erhält eine Patientengruppe eine FFR-Messung zur PCI-Entscheidung, während die Therapieentscheidung in der zweiten Gruppe auf den Ergebnissen des intravaskulären Ultraschalls basiert [73]. In 3 weiteren, in 2016 registrierten Studien wird der intravaskuläre Ultraschall als Vergleichsdiagnostik herangezogen: FLAVOUR [74], ChiCTR-IOR-16008165 [75] und ChiCTR-IOR-16008600 [76]. Bei den beiden letztgenannten Studien ist laut Studienregistereintrag geplant, Patienten mit Bifurkationsstenose zu rekrutieren. Im Gegensatz zu einer ausschließlich angiografischen Bestimmung des Stenosegrades werden in

diesen Studien Diagnosemethoden zur Beurteilung der hämodynamischen Relevanz der Stenose miteinander verglichen.

Soweit aus den Studienregistereinträgen ersichtlich, wird in den übrigen identifizierten Studien ACTRN1261500021549 [77], Compare Acute (NCT01399736) [78], DEFINE-FLAIR (NCT02053038) [79], FAIO (NCT02637440) [80], FAME III (NCT02100722) [81-83], FRAME STEMI [84], FULL REVASC [85], FUTURE (NCT01881555) [86] und RIPCORD II [87] eine FFR-geleitete mit einer angiografiegeleiteten Therapie verglichen. Für diese Studien sind voraussichtlich erst in den nächsten Jahren Ergebnisse zu erwarten, sodass (Zwischen-)Ergebnisse dieser Studien für den Abschlussbericht nicht berücksichtigt werden können.

Inwiefern die Studien der Fragestellung 1 oder 2 zugeordnet werden können, ist aus den zur Verfügung stehenden Daten nicht abschließend zu klären.

4.8 Landkarte der Beleglage (Fragestellung 1)

Die folgende Tabelle 5 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte. In der sich anschließenden Tabelle 6 ist eine Übersicht der Effekte in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte auf Einzelstudienebene dargestellt.

Tabelle 5: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (Fragestellung 1)

Zeitpunkt	Gesamtmortalität	Kardiale Mortalität	Tod oder Myokardinfarkt	Kardialer Tod oder Myokardinfarkt	Myokardinfarkt	Revaskularisation	Angina Pectoris	Herzinsuffizienz	Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen ^a	Gesundheitszustand
KHK-Patienten mit Indikation zur PCI										
1 Jahr	⇔	⇔	↑	-	↑↑	⇔	⇔	⇔	⇔ ^a	⇔
2 Jahre	⇔	⇔	↑	-	↑	⇔	⇔	-	-	-
5 Jahre	⇔	⇔	⇔	⇔	⇔	⇔	-	-	-	-
KHK-Patienten mit Bifurkationsstenose mit Indikation zur PCI										
1 Jahr	⇔	⇔	-	-	⇔	(-)	-	-	-	-
a: Ereignisse zu unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der zum Einsatz kommenden diagnostisch-therapeutischen Strategie, die zum initialen Eingriff berichtet werden. ↑↑: Beleg für einen (Zusatz-)Nutzen o. Beleg für einen geringeren Schaden ↑: Hinweis auf einen (Zusatz-)Nutzen o. Hinweis auf einen geringeren Schaden ⇔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis -: keine Daten berichtet (-): Daten nicht anwendbar KHK: koronare Herzkrankheit; PCI: perkutane koronare Intervention										

Tabelle 6: Übersicht der Effekte in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte auf Einzelstudienenebene (Fragestellung 1)

	Gesamtmortalität	Kardiale Mortalität	Tod oder Myokardinfarkt	Kardialer Tod oder Myokardinfarkt	Myokardinfarkt	Revaskularisation	Angina Pectoris	Herzinsuffizienz	Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen ^a	Gesundheitszustand
KHK-Patienten mit Indikation zur PCI										
Studie (Strategiedesign)										
DEFER-DES	-	-	-	↔	-	↔	-	-	-	-
FAME	↔ ^b	↔ ^b	↑ ^{c, d} ↔ ^e	↔ ^e	↔ ^c ↑ ^d ↔ ^e	↔ ^b	↔ ^{c, d}	-	-	↔ ^c
FAMOUS-NSTEMI	↔	-	-	-	↔	↔	-	↔	↔	-
Studie (Anreicherungsdesign)										
DEFER	↔ ^b	↔ ^b	-	↔ ^e	↔ ^d ↑ ^e ↑ ^f	↔ ^b	-	-	-	-
KHK-Patienten mit Bifurkationsstenose mit Indikation zur PCI										
Studie (Strategiedesign)										
DKCRUSH VI	↔	↔	-	-	↔	(-)	-	-	-	-
a: Ereignisse zu unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der zum Einsatz kommenden diagnostisch-therapeutischen Strategie, die zum initialen Eingriff berichtet werden. b: Effekt für alle Auswertungszeitpunkte c: Effekt für die Auswertung nach 1 Jahr d: Effekt für die Auswertung nach 2 Jahren e: Effekt für die Auswertung nach 5 Jahren f: Effekt für die Auswertung nach 15 Jahren ↑: statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Intervention ↔: kein statistisch signifikanter Unterschied -: keine Daten berichtet (-): Daten nicht anwendbar KHK: koronare Herzkrankheit; PCI: perkutane koronare Intervention										

4.9 Landkarte der Beleglage (Fragestellung 2)

Die folgende Tabelle 7 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte. In der sich anschließenden Tabelle 8 ist eine Übersicht der Effekte in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte auf Einzelstudienenebene dargestellt.

Tabelle 7: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (Fragestellung 2)

	Gesamtmortalität	Kardiale Mortalität	Tod oder Myokardinfarkt	Kardialer Tod oder Myokardinfarkt	Myokardinfarkt	Revaskularisation	Angina Pectoris	Herzinsuffizienz	Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen ^a
Patienten mit stabiler KHK									
Zeitpunkt									
1 Jahr	⇔	-	-	-	⇔	(-)	⇔	-	⇔ ^a
2 Jahre	⇔	⇔	⇔ ^b	⇔	⇔	(-)	-	-	-
3 Jahre	⇔	-	⋈	-	⋈	(-)	-	-	-
a: Ereignisse zu unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der zum Einsatz kommenden diagnostisch-therapeutischen Strategie, die zum initialen Eingriff berichtet werden. b: Ergebnis einer Studie im Anreicherungsdesign ⋈: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen o. Anhaltspunkt für einen (höheren) Schaden ⇔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis -: keine Daten berichtet (-): Daten nicht anwendbar KHK: koronare Herzkrankheit									

Tabelle 8: Übersicht der Effekte in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte auf Einzelstudienbene (Fragestellung 2)

	Gesamt mortalität	Kardiale Mortalität	Tod oder Myokardinfarkt	Kardialer Tod oder Myokardinfarkt	Myokardinfarkt	Revaskularisation	Angina Pectoris	Herzinsuffizienz	Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen ^a
Patienten mit stabiler KHK									
Studie (Strategiedesign)									
Dambrink 2010	↔	-	↓		↓	(-)	-	-	↔
DANAMI-3-PRIMULTI	↔	↔	-	↔	↔	(-)	-	-	↔
Leesar 2003	↔	-	-	-	↔	(-)	↗	-	-
Studie (Anreicherungsdesign)									
FAME II	↔	↔	↔	-	↔	(-)	-	-	-
a: Ereignisse zu unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der zum Einsatz kommenden diagnostisch-therapeutischen Strategie, die zum initialen Eingriff berichtet werden. ↓: statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Kontrolle ↗: numerischer auffälliger Unterschied zugunsten der Intervention ohne Angabe der Signifikanz ↔: kein statistisch signifikanter Unterschied -: keine Daten berichtet (-): Daten nicht anwendbar KHK: koronare Herzkrankheit									

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Für die Beantwortung der Berichtsfragestellung wurden alle RCTs eingeschlossen, die die in Tabelle 9 genannten Kriterien erfüllen. Für beide Fragestellungen liegen die identifizierten Studien in einem Strategie- oder einem Anreicherungsdesign vor. Im Strategiedesign wird die gesamte diagnostisch-therapeutische Kette geprüft. Demgegenüber stehen die Studien im Anreicherungsdesign, in denen Patienten mit einem definierten FFR-Wert der Stenose eingeschlossen wurden. Aufgrund dieser Anreicherung von Patienten, bei denen eine FFR-Messung zu einer Änderung der Therapieentscheidung führen könnte, wäre bei einem Nutzen der FFR-Messung von einem stärkeren Effekt gegenüber den Ergebnissen im Strategiedesign auszugehen. Daher ist die Effektgröße im Anreicherungsdesign nicht auf die Versorgungssituation übertragbar. Die Interpretation der Ergebnisse in diesem Design hängen von Voraussetzungen bezüglich der involvierten Therapien ab: Aus diesem Design lassen sich nur dann Schlüsse ziehen, wenn das Auftreten eines z. B. günstigen Effektes, der in der randomisierten Gruppe beobachtet wird, in der nicht randomisierten Gruppe ausgeschlossen werden kann. Die Ableitung der Beleglage erfolgte daher primär auf Grundlage der Studien im Strategiedesign. Die Ergebnisse der Studien im Anreicherungsdesign können die Beleglage bestätigen oder sie abschwächen, wenn sie den Ergebnissen der Studien im Strategiedesign widersprechen.

Bei den verglichenen Strategien handelt es sich bei den Studien zu Fragestellung 1 um Patienten mit Indikation zur PCI oder um Patienten, bei denen die hämodynamische Relevanz einer Stenose nach Angiografiebefund unklar ist und kein Ischämienachweis vorliegt oder dieser nicht eindeutig ist, sodass der behandelnde Kardiologe sich in den meisten Fällen leitlinienkonform für eine Intervention entscheiden würde. In diesem Fall kann eine FFR-Messung die Indikation entweder bestätigen oder zu einem Ausschluss der PCI führen. Durchschnittlich erhielten Patienten in der FFR-Gruppe somit seltener eine PCI als in der Vergleichsgruppe. Da ein Eingriff bei einer Bifurkationsstenose aufgrund der Komplexität der Läsion schwerer durchführbar ist, wurde die DKCRUSH-VI-Studie zwar der Fragestellung 1 zugeordnet, jedoch getrennt von den übrigen Studien betrachtet. In DKCRUSH VI konnte sowohl in der FFR- als auch in der Kontrollgruppe bei einem Teil der Patienten keine erfolgreiche PCI durchgeführt werden, wobei sich der Anteil der durchgeführten PCIs in den beiden Gruppen signifikant unterschied. Der Nutzen oder Schaden einer FFR-Messung bei Patienten mit einer Bifurkationsstenose kann daher aufgrund der verfügbaren Datenlage nicht abschließend bewertet werden. In Bezug auf unerwünschte Wirkungen und Komplikationen ist kritisch anzumerken, dass diese nur in einer Studie bei Patienten mit Indikation zur PCI (Fragestellung 1) berichtet wurden. In dieser Studie wurde die FFR-Messung in beiden Gruppen durchgeführt. Es kann keine Aussage über den Schaden der Diagnosemethode selbst, sondern nur über indirekte, therapievermittelte Wirkungen getroffen werden. Auch bei den Studien im Anreicherungsdesign können keine direkten Wirkungen erfasst werden, da die Randomisierung erst nach der Diagnostik erfolgt. Bei der FFR-Messung handelt es sich jedoch um eine limitierte Intervention, die im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung erfolgt, welche auch die Vergleichsgruppe erhält. Da auch in den Studien zur Fragestellung 2, die

Ereignisse hierzu berichten, kein statistisch signifikanter Unterschied in der Anzahl unerwünschter Ereignisse zwischen den Gruppen auftrat, erscheint es insgesamt unwahrscheinlich, dass die FFR selbst unerwünschte Ereignisse die über die Herzkatheter bedingten Ereignisse hinausgehen, in relevanter Zahl verursacht und ein Schaden abzuleiten wäre. Die Ergebnisse der Studien zeigen, dass eine FFR-geleitete Therapieentscheidung die Prognose von Patienten mit angiografischer Indikation zur PCI verbessern kann.

Bei Fragestellung 2 geht es um Patienten mit stabiler KHK. Die Ergebnisse der Studien im Strategiedesign zur Fragestellung 2 basieren jedoch auf RCTs an stabilisierten Patienten mit behandeltem NSTEMI oder STEMI und weisen daher möglicherweise eine andere Prognose auf als Patienten, bei denen ausschließlich eine stabile Angina Pectoris vorliegt. Die ESC/EACTS-Leitlinie verweist jedoch darauf, dass bei stabilisierten Patienten die Wahl der Revaskularisationsstrategie analog zu Patienten mit stabiler KHK erfolgen soll [15]. Auch in der FAME II-Studie wurden neben Patienten mit stabiler Angina Pectoris medikamentös stabilisierte Patienten eingeschlossen.

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Tod oder Myokardinfarkt“ zeigte sich in der Studie Dambrink 2010 ein Effekt zuungunsten der FFR-geleiteten Therapieentscheidung gegenüber einer FFR-unabhängigen Behandlungsstrategie, was vor allem auf ein erhöhtes Auftreten von Myokardinfarkten in der FFR-Gruppe zurückzuführen war. In der Studie wurde die PCI jedoch überwiegend mit BMS durchgeführt. In der DANAMI-3-PRIMULTI-Studie wurde die PCI hingegen überwiegend mit DES, und zwar nach Möglichkeit mit Everolimus-beschichteten Stents, durchgeführt. Diese weisen gegenüber BMS eine niedrigere Stentthrombose rate auf [88]. Die ESC/EACTS-Leitlinie empfiehlt den Einsatz von DES der neuesten Generation anstelle von BMS bei Patienten mit geringem Blutungsrisiko [15]. BMS werden nur bei einer Minderheit der Patienten verwendet, sofern die mehrmonatige Therapie zur dualen Thrombozytenaggregationshemmung nach DES-Implantation nicht eingehalten werden kann. Zudem konnten die Ergebnisse von Dambrink 2010 nicht durch die Ergebnisse der Studie im Anreicherungsdesign bestätigt werden, sodass hieraus kein Anhaltspunkt für einen Schaden der FFR-geleiteten Therapieentscheidung abgeleitet wurde.

Mit Ausnahme der Studie von Leesar 2003 basierte die Therapieentscheidung in der Kontrollgruppe bei allen Studien auf einem Koronarangiogramm. Bei den im Studienregister identifizierten Studien, deren Studienabschluss für 2016 geplant ist, wird die FFR-geleitete Therapie mit einer nicht invasiven Ischämiediagnostik verglichen. Die Relevanz der Studienergebnisse für diese Nutzenbewertung ist bis zum Vorliegen verfügbarer Daten unklar. Für die Studien, bei denen eine FFR-geleitete und eine angiografiegeleitete Behandlungsstrategie verglichen werden, sind erst in den nächsten Jahren Ergebnisse zu erwarten.

6 Fazit

Für die vorliegende Nutzenbewertung konnten 9 relevante RCTs identifiziert werden. 5 Studien wurden zur Beantwortung der Fragestellung 1 (FFR-Messung bei einer indizierten PCI) und 4 Studien für Fragestellung 2 (FFR-Messung bei stabiler KHK ohne PCI-Indikation) herangezogen.

Fragestellung 1

Für den kombinierten Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt ergibt sich ein Hinweis und für den Endpunkt Myokardinfarkt ein Beleg für einen Nutzen der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie im Vergleich zu einer FFR-unabhängigen Behandlungsstrategie. Für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität, kardiale Mortalität, kardialer Tod oder Myokardinfarkt, erneute koronare Revaskularisation, Angina Pectoris, Herzinsuffizienz, Gesundheitszustand und unerwünschte Wirkungen der diagnostisch-therapeutischen Strategie ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie im Vergleich zu anderen Behandlungsstrategien. Für die Endpunkte Herzrhythmusstörungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und erneute Hospitalisierung waren keine Daten verfügbar.

Fragestellung 2

Für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität, kardiale Mortalität, Tod oder Myokardinfarkt, kardialer Tod oder Myokardinfarkt, Myokardinfarkt, Angina Pectoris, und unerwünschte Wirkungen der diagnostisch-therapeutischen Strategie ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie im Vergleich zu anderen Behandlungsstrategien. Für den Endpunkt erneute koronare Revaskularisation waren die Daten nicht interpretierbar. Für die Endpunkte Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, gesundheitsbezogene Lebensqualität und erneute Hospitalisierung waren keine Daten verfügbar.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 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 vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 04.12.2015 wurde am 11.12.2015 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 15.01.2016 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 15.03.2016) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 18.08.2016, wurde am 25.08.2016 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 22.09.2016 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente werden im Kapitel „Kommentare“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

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

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

A1.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan ergaben sich im Berichtsplan lediglich redaktionelle Änderungen.

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Etwaige methodische Spezifizierung und Änderungen werden in Abschnitt A2.2 beschrieben. Darüber hinaus ergaben sich lediglich redaktionelle Änderungen.

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Etwaige methodische Spezifizierungen und Änderungen werden detailliert in Abschnitt A2.2 beschrieben.

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich darüber hinaus folgende Änderungen:

- Im Rahmen der Nachrecherche zu Studienregistereinträgen wurden weitere Studien unklarer Relevanz identifiziert und in Kapitel 4.7 und in Abschnitt A3.1.1.2 ergänzt. Der Status der bereits identifizierten Studien unklarer Relevanz wurde überprüft. Hier ergaben sich keine Änderungen gegenüber dem Vorbericht.
- Im Rahmen der bibliografischen Nachrecherche wurden 2 systematische Übersichtsarbeiten in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Der Abschnitt A4.1 („Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten“) wurde entsprechend angepasst. Zudem wurde eine weitere Publikation zur FAME-Studie (Kobayashi 2016) identifiziert. Aus der Publikation ergaben sich keine neuen für die Nutzenbewertung relevanten Daten. Somit wird die Publikation lediglich ergänzend zu den weiteren Veröffentlichungen der FAME-Studie im Abschlussbericht aufgeführt.
- Zudem wurden in Tabelle 16: Studienpool der Nutzenbewertung Publikationen aus Abschnitt A6.1 zur FAME-Studie ergänzt.

A2 Details der Methoden

A2.1 Methodik gemäß Berichtsplan

A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

A2.1.1.1 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.

A2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention besteht in einer FFR-geleiteten Therapieentscheidung. Die Vergleichsintervention ist eine FFR-unabhängige Entscheidungsstrategie.

A2.1.1.3 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.

A2.1.1.4 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 Abschnitt A2.1.1.2 genannten Interventionen und alle unter Abschnitt A2.1.1.3 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.

A2.1.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.1.1.6 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.

A2.1.1.7 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 9: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1a	Patienten mit KHK und einer Indikation zur PCI (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1)
E1b	Patienten mit stabiler KHK (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1)
E2	Prüfintervention: FFR-geleitete Therapieentscheidung (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
E3	Vergleichsintervention: FFR-unabhängige Therapieentscheidung (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.1.3 formuliert
E5	Studientyp: randomisierte kontrollierte Studien, die dazu geeignet sind, den Nutzen einer FFR-geleiteten Therapieentscheidung zu evaluieren (siehe auch Abschnitt A2.1.1.4)
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.
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [89] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [90] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; FFR: myokardiale fraktionelle Flussreserve; ICH: International Conference of Harmonization; KHK: koronare Herzkrankheit; PCI: perkutane koronare Intervention	

A2.1.1.8 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).

A2.1.2 Informationsbeschaffung

A2.1.2.1 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.

A2.1.2.2 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 A2.1.3).

A2.1.2.2.1 Systematische Übersichten

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

A2.1.2.2.2 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.

A2.1.2.2.3 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>

A2.1.2.2.4 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.

A2.1.2.2.5 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 [91].

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.

Folgende Hersteller bzw. Vertriebspartner wurden angefragt:

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

A2.1.2.2.6 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.

A2.1.2.2.7 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.

A2.1.3 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 9) 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.

A2.1.4 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.

A2.1.5 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 Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

A2.1.5.1 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 [92].

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 [93].

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.

A2.1.5.2 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 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 [94]. 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 [95].

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 [96]. 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 A2.1.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.1.5.5).

A2.1.5.3 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 10 zu entnehmen.

Tabelle 10: 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 Ergebnis- sicherheit	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.						

A2.1.5.4 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 eingestufte Effekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (Zusatz-)Nutzen attestiert wird.

A2.1.5.5 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 A2.1.5.4 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.

A2.2 Spezifizierungen und Änderungen der Methodik

Spezifizierungen der Methoden im Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

- In den Meta-Analysen flossen zur Berechnung eines gepoolten Schätzers die Ergebnisse aus den Studien im Strategiedesign ein.
- In den Anreicherungsdesigns wurde der Vergleich zwischen FFR-abhängiger und FFR-unabhängiger Therapieentscheidung auf Patienten mit einem FFR-Wert von mindestens 0,75 (DEFER) bzw. unter 0,80 (FAME II) eingeschränkt.
- Davon ausgehend, dass alle randomisierten Patienten in einer der randomisierten Gruppen aufgrund der FFR eine Änderung ihrer Therapie erhalten, sind für die Ergebnisse aus den Studien im Anreicherungsdesign stärkere Effekte zu erwarten. In der metaanalytischen Zusammenfassung wurden daher die Ergebnisse aus den Anreicherungsdesigns nicht berücksichtigt.

Änderungen der Methoden im Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Es wurden keine Änderungen vorgenommen.

Spezifizierungen der Methoden im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Es wurden keine Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden vorgenommen.

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Informationsbeschaffung

A3.1.1 Primäre Suchquellen

A3.1.1.1 Bibliografische Recherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. Die letzte Suche fand am 26.08.2016 statt.

Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.

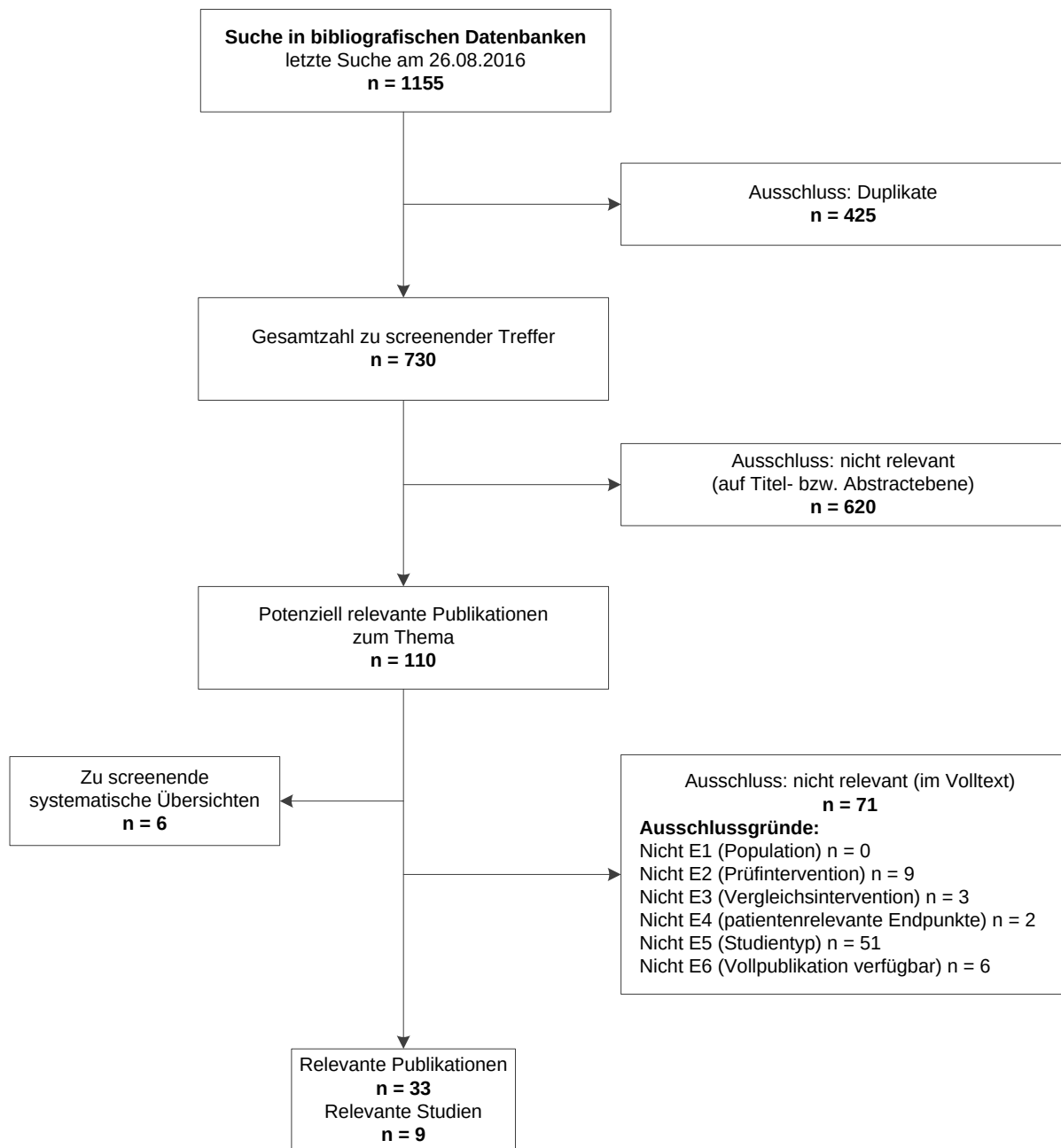


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

A3.1.1.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden folgende relevante Studien bzw. Dokumente identifiziert (Tabelle 11):

Tabelle 11: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
ISRCTN97489534; NCT01764334	FAMOUS-NSTEMI	ISRCTN Register [53]; ClinicalTrials.gov [52]	nein
ChiCTR-TRC-11001877	DKCRUSH VI	Chinese Clinical Trial Register [30]	nein
NCT00267774	FAME	ClinicalTrials.gov [45]	nein
NCT00592228	DEFER-DES	ClinicalTrials.gov [28]	nein
NCT01132495	FAME II	ClinicalTrials.gov [65]	nein
NCT01960933	DANAMI-3-PRIMULTI	ClinicalTrials.gov [26]	nein

Für die in Tabelle 12 dargestellten Studien konnte auf Basis der vorhandenen Informationen die Relevanz nicht abschließend geklärt werden.

Tabelle 12: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz^a

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Status (voraussichtliches Abschlussdatum)	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
ACTRN1261500 0321549	ACTRN12615000321549 geplante Stichprobengröße: 850	Australian New Zealand Clinical Trials Registry [77]	noch keine Patientenrekrutierung erfolgt (keine Angabe)	nein
ChiCTR-IOR-16008165	ChiCTR-IOR-16008165 geplante Stichprobengröße: 330	Chinese Clinical Trial Registry [75]	keine Angabe (geplant Dezember 2019)	nein
ChiCTR-IOR-16008600	ChiCTR-IOR-16008600 geplante Stichprobengröße: 330	Chinese Clinical Trial Registry [76]	keine Angabe (geplant Dezember 2019)	nein
NCT01175863	FAVOR geplante Stichprobengröße: 1400	ClinicalTrials.gov [97]	abgebrochen	nein
NCT01236807	MR INFORM geplante Stichprobengröße: 918	ClinicalTrials.gov [71]	rekrutierend (geplant Juni 2016)	nein
NCT01399736	Compare Acute geplante Stichprobengröße: 885	ClinicalTrials.gov [78]	laufend (geplant November 2018)	nein
NCT01824030	FORZA geplante Stichprobengröße: 400	ClinicalTrials.gov [67]	rekrutierend (geplant April 2016)	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 12: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz (Fortsetzung)

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Status (voraussichtliches Abschlussdatum)	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
NCT01881555	FUTURE geplante Stichprobengröße: 1728	ClinicalTrials.gov [86]	rekrutierend (November 2020)	nein
NCT02000661	FFR-SELECT geplante Stichprobengröße: 261	ClinicalTrials.gov [98]	abgebrochen	nein
NCT02053038	DEFINE-FLAIR geplante Stichprobengröße: 2500	ClinicalTrials.gov [79]	rekrutierend (November 2019)	nein
NCT02100722	FAME III geplante Stichprobengröße: 1500	ClinicalTrials.gov [81]	rekrutierend (geplant August 2021)	nein
NCT02166736	iFR Swedeheart geplante Stichprobengröße: 2000	ClinicalTrials.gov [69]	laufend (geplant Oktober 2016)	nein
NCT02637440	FAIO Geplante Stichprobengröße: 560	ClinicalTrials.gov [80]	noch keine Patientenrekrutierung erfolgt (geplant November 2019)	nein
NCT02673424	FLAVOUR geplante Stichprobengröße: 1300	ClinicalTrials.gov [74]	rekrutierend (geplant Januar 2022)	nein
NCT02715518	FRAME-STEMI geplante Stichprobengröße: 974	ClinicalTrials.gov [84]	noch keine Patientenrekrutierung erfolgt (geplant Dezember 2020)	nein
NCT02862119	FULL REVASC geplante Stichprobengröße: 4052	ClinicalTrials.gov [85]	rekrutierend (geplant Oktober 2028)	nein
UMIN000006506	UMIN000006506 geplante Stichprobengröße: 400	UMIN Clinical Trials Registry [73]	rekrutierend (keine Angabe)	nein
a: Eine Studie unklarer Relevanz ist eine Studie, für die keines der in Tabelle 9 genannten Kriterien für den Studieneinschluss (ggf. mit Ausnahme des Vorliegens einer Vollpublikation) verletzt ist, aber auf Basis der vorliegenden Informationen nicht alle Kriterien eindeutig erfüllt sind.				

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 26.08.2016 statt.

A3.1.1.3 Dokumente von Herstellerfirmen

Im Rahmen der ersten Stufe der Herstelleranfragen teilten die Hersteller ACIST Medical Systems, Inc. und Opsens Medical mit, keine RCTs für ihr Medizinprodukt durchzuführen oder zu planen. Das Verfahren wurde daher nicht fortgesetzt. Boston Scientific Corporation, St. Jude Medical GmbH und Volcano Corporation unterschrieben die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen und geregelten Informationsübermittlung.

Es wurden folgende relevante Studien bzw. Dokumente übermittelt (Tabelle 13):

Tabelle 13: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Hersteller	Verfügbare Dokumente
DEFER	St. Jude Medical GmbH	Studienprotokoll [59]
FAME	St. Jude Medical GmbH	Studienprotokoll [44]
FAME II	St. Jude Medical GmbH	Studienprotokoll [63], Studienbericht [64]
FAMOUS-NSTEMI	St. Jude Medical GmbH	Studienprotokoll [51]

Zu den Studien DEFER und FAME wurden vom Hersteller auch Studienberichte angefragt. Der Hersteller teilte mit, dass es sich um forschereinisierte Studien handle und ihm keine weiteren Dokumente vorlägen.

Bei den in Tabelle 14 dargestellten Studien konnte auf Basis der vorhandenen Informationen die Relevanz nicht abschließend geklärt werden.

Tabelle 14: Durch den Hersteller übermittelte Studien unklarer Relevanz^a

Studie	Hersteller	Verfügbare Dokumente
FAME III	St. Jude Medical GmbH	Studienprotokoll [83]
RIPCORDER II	Boston Scientific Corporation	Studienprotokoll [87]
a: Eine Studie unklarer Relevanz ist eine Studie, für die keines der in Tabelle 9 genannten Kriterien für den Studieneinschluss (ggf. mit Ausnahme des Vorliegens einer Vollpublikation) verletzt ist, aber auf Basis der vorliegenden Informationen nicht alle Kriterien eindeutig erfüllt sind.		

A3.1.2 Weitere Suchquellen

Über weitere Suchquellen identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Suchquellen gefunden wurden.

A3.1.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Zitate finden sich in Abschnitt A6.2.

In diesen fanden sich keine relevanten Studien bzw. Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.2.2 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

In den öffentlich zugänglichen Zulassungsdokumenten der EMA und der FDA fanden sich keine relevanten Studien bzw. Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.2.3 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Im Rahmen der Auftragsbearbeitung wurden Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche überprüft. Die im Rahmen der Volltextsichtung als nicht relevant ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.4.

Es fanden sich keine relevanten Studien bzw. Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

Bei einem weiteren Dokument handelte es sich um eine relevante systematische Übersicht, die nicht bereits im Rahmen der bibliografischen Recherche identifiziert worden war (siehe Abschnitt A3.1.2.1).

A3.1.2.4 Anhörung

Es wurden keine relevanten Studien bzw. Dokumente genannt, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.2.5 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet (Tabelle 15). Es sind keine Antworten eingegangen, deren Informationen in die Studienbewertung hätten einfließen können.

Tabelle 15: Übersicht zu Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Dambrink 2010	Nachfrage zur Verdeckung der Gruppenzuteilung	nein	entfällt
DEFER-DES	Nachfrage zur Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie zur Erzeugung der Randomisierungssequenz	nein	entfällt
Leesar 2003	Nachfrage zur Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie zur Erzeugung der Randomisierungssequenz	nein	entfällt

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 9 relevante Studien (44 Dokumente) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 16). Die entsprechenden Zitate finden sich in A6.1.

Tabelle 16: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Studienregister	Herstellerunterlagen
Fragestellung 1 (KHK-Patienten mit Indikation zur PCI)			
DEFER	[55-58]	nein	Studienprotokoll [59]
DEFER-DES	[27]	ja [28]	-
FAME	[31-43,46]	ja [45]	Studienprotokoll [44]
FAMOUS-NSTEMI	[47-50]	ja [52,53]	Studienprotokoll [51]
Fragestellung 1 (KHK-Patienten mit Bifurkationsstenose mit Indikation zur PCI)			
DKCRUSH VI	[29]	ja [30]	-
Fragestellung 2 (Patienten mit stabiler KHK)			
Dambrink 2010	[22,23]	nein	-
DANAMI-3-PRIMULTI	[24,25]	ja [26]	-
FAME II	[60-62,66]	ja [65]	Studienprotokoll [63], Studienabschlussbericht [64]
Leesar 2003	[54]	nein	-

A3.1.4 Studien unklarer Relevanz

Wie in Abschnitt A3.1.1.2 dargestellt, wurden durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern sowie durch Herstelleranfragen 2 abgebrochene Studien sowie 16 laufende bzw. geplante Studien identifiziert, deren Ergebnisse noch nicht veröffentlicht worden sind. Bei allen Studien handelt es sich laut Registereintrag um Studien in einem randomisierten kontrollierten Design.

Die italienische FORZA-Studie [67] sollte im März 2013 beginnen und 400 Patienten mit intermediärer Koronarstenose einschließen. Laut der Publikation zum Studiendesign [68], die im Rahmen der bibliografischen Recherche identifiziert wurde, wurden die Patienten auf 2 Gruppen randomisiert: Die Entscheidung zur PCI sollte entweder FFR-abhängig oder auf Grundlage der Ergebnisse der optischen Kohärenztomografie getroffen werden. Als primärer Endpunkt wurde das Auftreten von anginösen Ereignissen nach 13 Monaten definiert. Des Weiteren sollte eine Zwischenanalyse durchgeführt werden, sobald eine durchschnittliche Nachbeobachtungszeit von 13 Monaten für 150 Probanden vorlag. Geplant war der Studienabschluss laut Registereintrag für April 2016, sodass möglicherweise Ergebnisse aus der FORZA-Studie für den Abschlussbericht vorliegen.

Die MR-INFORM-Studie [71] ist eine weitere Studie, deren Abschluss im Studienregistereintrag für 2016 angegeben ist. Es sollten 918 Patienten mit stabiler Angina Pectoris rekrutiert werden, bei denen die Entscheidung zur Revaskularisation entweder aufgrund einer FFR-Messung oder anhand der Magnetresonanz-Perfusionsbildgebung erfolgen sollte. Auch für diese Studie konnte bisher nur eine Publikation zum Studiendesign identifiziert werden [72].

Die multizentrische Studie iFR Swedeheart [69,70] und die britische DEFINE-FLAIR-Studie [79] begannen gemäß Studienregistereintrag im Jahr 2014. Ziel beider Studien ist es, eine FFR-geleitete Therapie mit einer auf dem Instant Wave-free Ratio basierenden Therapie zu vergleichen. In die Studien sollten 2000 Patienten mit Indikation zur PCI eingeschlossen werden. Laut Studienregistereintrag soll die iFR-Swedeheart-Studie im Oktober 2016 beendet sein.

Für die Studien wurden keine Autorenanfragen gestellt. Ob die Ergebnisse dieser Studien geeignet sind, zur Fragestellung des Berichts beizutragen, kann erst bei Vorliegen der Daten abschließend beurteilt werden. Ob und wann Ergebnisse verfügbar sein werden, ist nicht bekannt.

A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1)

A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen (Fragestellung 1)

Für die Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung wurden insgesamt 5 RCTs identifiziert. Davon wurden 4 Studien in einem Strategiedesign und eine Studie in einem Anreicherungsdesign durchgeführt. Im Folgenden werden zunächst die entsprechenden Designs schematisch dargestellt (Abbildung 2 bis Abbildung 5) und die eingeschlossenen Studien charakterisiert (Tabelle 17 und Tabelle 18). Anschließend werden die in den Studien angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 19) sowie die Details der in den Studien durchgeführten Prüf- und Vergleichsinterventionen in Tabelle 20 und Tabelle 21 zusammengefasst. Die Charakteristika der untersuchten Studienpopulationen werden in Tabelle 22 und Tabelle 23 dargestellt.

Studiendesign

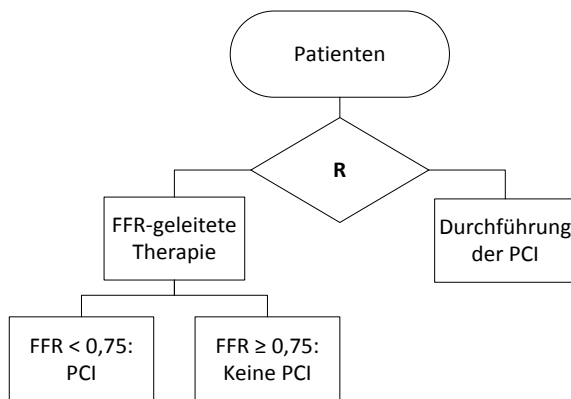


Abbildung 2: Studiendesign DEFER-DES (Strategiedesign)

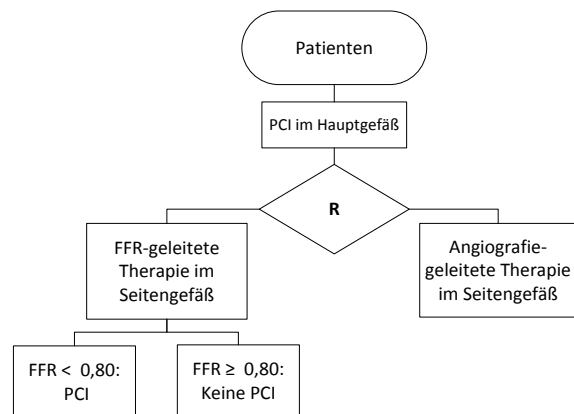


Abbildung 3: Studiendesign DKCRUSH VI (Strategiedesign)

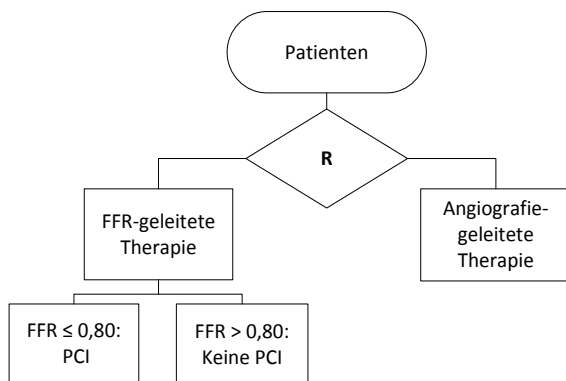


Abbildung 4: Studiendesign FAME und FAMOUS-NSTEMI (Strategiedesign)

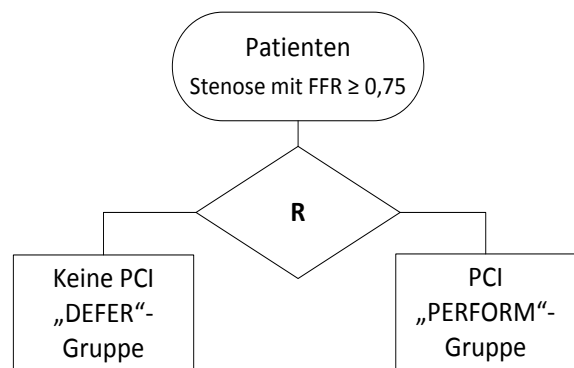


Abbildung 5: Studiendesign DEFER (Anreicherungsdesign)

Bei Studien im Strategiedesign erfolgt die Randomisierung der Patienten auf den Interventions- oder Kontrollarm vor der Entscheidung, ob der entsprechende Test (im Falle dieser Nutzenbewertung die FFR-Messung) durchgeführt wird. Die Patienten werden zufällig einer der beiden Strategien zugeteilt. In diesem Design wird die gesamte diagnostisch-therapeutische Kette beurteilt und es ist daher nicht möglich, einen Effekt ausschließlich der Diagnose oder der Behandlung zuzuordnen [99].

Tabelle 17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien im Strategiedesign
(Fragestellung 1)

Studie	Studien- design	Population	Ort der Durchführung	Auswertungs- zeitpunkt	Relevante Endpunkte ^a
KHK-Patienten mit Indikation zur PCI					
DEFER- DES	RCT	Patienten mit angiografisch intermediärer Stenose	Korea	2 und 5 Jahre	Primär: MACE (kardialer Tod, Myokardinfarkt oder Revaskularisation der Zielläsion) Sekundär: Herztod oder MI, Revaskularisation
FAME	RCT	Patienten mit Mehrgefäßer- krankung	Europa und USA	1, 2 und 5 Jahre	Primär: MACE (definiert als Gesamtmortalität, MI und erneute Revaskularisation) Sekundär: Gesamtmortalität, (kardialer) Tod oder MI, MI, Revaskularisation, erneute koronare Revaskularisation, Freiheit von Angina Pectoris nach CCS- Klassifikation, Gesundheitszustand
FAMOUS- NSTEMI	RCT	Patienten mit NSTEMI	UK	6 Monate und 1 Jahr	Primär: Anteil der Patienten, die ausschließlich medikamentöse Behandlung erhalten Sekundär: Gesamtmortalität, MI, erneute koronare Revaskularisation, Herzinsuffizienz, unerwünschte Ereignisse im Krankenhaus (Kontrastmittel-Nephropathie, Blutungen), Lebensqualität ^b
KHK-Patienten mit Bifurkationsstenose mit Indikation zur PCI					
DKCRUSH VI	RCT	Patienten mit Bifurkations- stenose	China	1 Jahr	Primär: MACE (kardialer Tod, MI oder ischämiebedingte Revaskularisation der Zielläsion) Sekundär: Gesamtmortalität, kardialer Tod, MI, Revaskularisation des Ziel- gefäßes
a: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b: Berichtet werden Ergebnisse des EQ-5D Fragebogens. Diese werden nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. CCS: Kanadische Kardiovaskuläre Gesellschaft; EQ-5D: European Quality of Life - 5 Dimensions; KHK: koronare Herzkrankheit; MACE: schwerwiegende kardiale Ereignisse; MI: Myokardinfarkt; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; PCI: perkutane koronare Intervention; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

Tabelle 18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien im Anreicherungsdesign (Fragestellung 1)

Studie	Studien- design	Population	Ort der Durchführung	Auswertungs- zeitpunkt	Relevante Endpunkte ^a
KHK-Patienten mit Indikation zur PCI					
DEFER	RCT	Patienten mit Koronarstenose ohne Ischämienachweis	Europa und Asien	2, 5 und 15 Jahre	Primär: Gesamtmortalität, MI, Revaskularisation, unerwünschte Ereignisse nach 2 Jahren Sekundär: Gesamtmortalität, kardialer Tod, kardialer Tod oder MI, MI, Revaskularisation
a: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. CCS: Kanadische Kardiovaskuläre Gesellschaft; KHK: koronare Herzkrankheit; MI: Myokardinfarkt; PCI: perkutane koronare Intervention; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

Tabelle 19: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien (Fragestellung 1)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
KHK-Patienten mit Indikation zur PCI		
DEFER	- Überweisung zur PCI für eine De-novo-Stenose (Stenosegrad > 50 %) in einer nativen Koronararterie mit einem Durchmesser von > 2,5 mm - kein Nachweis für eine reversible Ischämie nach nicht invasiven Tests in den letzten 2 Monaten	- vollständiger Verschluss des Zielgefäßes - akuter Myokardinfarkt - instabile Angina - Zielarterien mit einem Durchmesser unter 2,5 mm
DEFER-DES	- Stenose mit einem Stenosegrad in einer nativen Koronararterie von 40-70 % - kein objektiver Nachweis für eine Ischämie	- linke Hauptstammstenose - kardiogener Schock - atrioventrikulärer Block 2. Grades oder höher - chronische Lebererkrankung (Serumkreatinin > 2 mg/dl)
FAME	Mehrf Gefäßerkrankung mit einem Stenosegrad von ≥ 50 % in mindestens 2 epikardialen Hauptkoronararterien	- linke Hauptstammstenose - kardiogener Schock - vorherige CABG - STEMI vor weniger als 5 Tagen - NSTEMI mit einem Kreatinkinaselevel über 1000 U/l
FAMOUS-NSTEMI	- kürzlich erfolgter NSTEMI - mindestens ein Risikofaktor für koronare Gefäßerkrankungen (z. B. Diabetes mellitus) - mindestens eine Koronararterie mit einem Stenosegrad ≥ 30 % und normalem Blutfluss (TIMI-Flussrate III)	- vorherige CABG - Symptome einer Ischämie, die medikamentös nicht behandelbar sind - hämodynamische Instabilität - Myokardinfarkt mit anhaltender ST-Hebung
KHK-Patienten mit Bifurkationsstenose mit Indikation zur PCI		
DKCRUSH	- Patienten mit stummer Ischämie, stabiler oder instabiler Angina Pectoris - Bifurkationsläsion (Medina 1,1,1 oder 0,1,1) mit einem Stenosegrad von ≥ 50 % in Haupt- und Seitenastgefäß mit Gefäßdurchmesser $\geq 2,5$ und $\leq 4,0$ mm	- vorherige CABG - Myokardinfarkt vor weniger als einem Monat - linke ventrikuläre Ejektionsfraktion < 30 % - Schlaganfall vor weniger als 6 Monaten - Trifurkationsläsion der linken Hauptkoronararterie mit chronischem vollständigem Verschluss der rechten Koronararterie - Dysfunktion von Leber oder Nieren - verminderte Thrombozytenzahl - geplante Operation in weniger als 6 Monaten mit Unterbrechung der gerinnungshemmenden Therapie
CABG: koronare Bypassoperation; KHK: koronare Herzkrankheit; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; PCI: perkutane koronare Intervention; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; TIMI: thrombolysis in myocardial infarction; U/l: Einheit pro Liter		

Tabelle 20: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien im Strategiedesign (Fragestellung 1)

Studie	Intervention		Vergleich	
	Beschreibung	Stents pro Patient MW (SD) [Implantierte Stents n/N]	Beschreibung	Stents pro Patient MW (SD) [Implantierte Stents n/N]
KHK-Patienten mit Indikation zur PCI				
DEFER-DES	FFR-Messung über Leisten- oder Handgelenksarterie ▪ für FFR < 0,75: DES-Implantation ▪ für FFR ≥ 0,75: Aufschub der PCI	k. A. [53/114]	DES-Implantation ohne FFR-Messung	k. A. [187/115]
FAME	FFR-Messung in allen Gefäßen mit einem zuvor angiografisch bestimmten Stenosegrad ≥ 50 % ▪ für FFR ≤ 0,80: DES-Implantation ▪ für FFR > 0,80: keine Behandlung des Gefäßes	1,9 (1,3) ^a [980/509] ^a	DES-Implantation für alle Stenosen mit einem angiografisch bestimmten Stenosegrad ≥ 50 %	2,7 (1,2) ^a [1359/496] ^a
FAMOUS-NSTEMI	FFR-Messung in allen Gefäßen mit einem Stenosegrad ≥ 30 % ▪ für FFR ≤ 0,80: Revaskularisation mit PCI oder CABG ▪ für FFR > 0,80: keine Behandlung des Gefäßes	1,1 (1,1) [203/176]	FFR-Messung in allen Gefäßen mit einem Stenosegrad ≥ 30 % Entscheidung zur Revaskularisation nach Angiografieergebnis	1,4 (1,2) [245/174]
KHK-Patienten mit Bifurkationsstenose mit Indikation zur PCI				
DKCRUSH VI	DES-Implantation im Hauptgefäß; FFR-Messung im Seitengefäß ▪ Kissing-Balloon-Dilatation des Seitengefäßes bei FFR < 0,80 Wiederholung der FFR-Messung, bei FFR < 0,80: Stentimplantation sowie erneute Dilatation	Hauptgefäß: 1,56 (0,72) Seitengefäß: 0,13 (0,34) [k. A.]	DES-Implantation im Hauptgefäß; Kissing-Balloon-Dilatation des Seitengefäßes bei ▪ TIMI-Flussrate < 3 ▪ Dissektion größer als Typ A (NHLBI-Klassifikation) ▪ ostialer Stenose des Seitengefäßes mit Stenosegrad > 70 % Stentimplantation und erneute Dilatation, wenn ein Kriterium weiter besteht	Hauptgefäß: 1,56 (0,73) Seitengefäß: 0,97 (0,31) [k. A.]
a: Angaben beziehen sich auf die Anzahl medikamentenbeschichteter Stents (96,9 % der verwendeten Stents) CABG: koronare Bypassoperation; DES: medikamentenbeschichteter Stent; FFR: myokardiale fraktionelle Flussreserve; k. A.: keine Angabe; KHK: koronare Herzkrankheit; MW: Mittelwert; n: Anzahl Stents; N: Anzahl Probanden; NHLBI: National Heart, Lung, and Blood Institute; PCI: perkutane koronare Intervention; SD: Standardabweichung				

Tabelle 21: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien im Anreicherungsdesign (Fragestellung 1)

Studie	Intervention		Vergleich	
	Beschreibung	Stents pro Patient MW (SD) [Implantierte Stents n/N]	Beschreibung	Stents pro Patient MW (SD) [Implantierte Stents n/N]
KHK-Patienten mit Indikation zur PCI				
DEFER	▪ FFR $\geq 0,75$: direkte Durchführung der PCI ▪ medikamentöse Behandlung ▪ („Perform“-Gruppe)	k. A.	▪ FFR $\geq 0,75$: abwarten mit der Durchführung der PCI ▪ medikamentöse Behandlung ▪ („Defer“-Gruppe)	0 (0) [0/91]
FFR: myokardiale fraktionelle Flussreserve; k. A.: keine Angabe; KHK: koronare Herzkrankheit; MW: Mittelwert; n: Anzahl Stents; N: Anzahl Probanden; PCI: perkutane koronare Intervention; SD: Standardabweichung				

Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulationen im Strategiedesign (Fragestellung 1)

Studie	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Anteil Männer n (%)	Bluthochdruck n (%)	Hyperlipidämie n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Raucher n (%)	Studienabbrecher, n (%)
KHK-Patienten mit Indikation zur PCI								
DEFER-DES								
Intervention	114	62 (10)	83 (72,8 ^a)	73 (64)	80 (70)	30 (26)	30 (26)	2 (1,8)
Vergleich	115	63 (10)	87 (75,7 ^a)	65 (47)	78 (68)	39 (34)	38 (33)	6 (5,2)
FAME								
Intervention	509	64,6 (10,3)	384 (75,4)	312 (61,3)	366 (71,9) ^b	123 (24,3)	138 (27,1)	1 Jahr FU: 8 (1,6 ^a) 2 Jahre FU: 29 (5,7 ^a) 5 Jahre FU: 73 (14,3 ^a)
Vergleich	496	64,2 (10,2)	360 (72,6)	327 (65,9)	362 (73,0) ^b	125 (25,2)	156 (31,5)	1 Jahr FU: 11 (2,2 ^a) 2 Jahre FU: 36 (7,3 ^a) 5 Jahre FU: 67 (13,5 ^a)
FAMOUS-NSTEMI								
Intervention	176	62,3 (11,0)	133 (75,6)	78 (44,3) ^c	71 (40,3) ^b	26 (14,8)	72 (40,9)	0 (0)
Vergleich	174	61,6 (11,1)	127 (73,0)	81 (46,6)	56 (32,2) ^b	26 (14,9)	71 (40,8)	0 (0)
KHK-Patienten mit Bifurkationsstenose mit Indikation zur PCI								
DKCRUSH								
Intervention	160	65,2 (9,6)	121 (75,6)	116 (72,5)	27 (16,9)	48 (30,0)	66 (41,3)	0 (0)
Vergleich	160	65,4 (9,2)	116 (72,5)	106 (68,3)	32 (20,0)	43 (26,9)	64 (40,0)	0 (0)
a: eigene Berechnung b: Hypercholesterinämie c: behandlungsbedürftiger Bluthochdruck FU: Follow-up; KHK: koronare Herzkrankheit; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PCI: perkutane koronare Intervention; SD: Standardabweichung								

Tabelle 23: Charakterisierung der Studienpopulationen im Anreicherungsdesign (Fragestellung 1)

Studie	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Anteil Männer n (%)	Bluthochdruck n (%)	Hyperlipidämie n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Raucher n (%)	Studienabbrecher, n (%)
KHK-Patienten mit Indikation zur PCI								
DEFER								
Defer-Gruppe	91	61 (9)	k. A. (65 ^a)	k. A. (36)	k. A. (43)	k. A. (15)	k. A. (27)	2 Jahre FU: k. A. ^b 5 Jahre FU: 1 (1,1) 15 Jahre FU: 10 (11) ^c
Performance-Gruppe	90	61 (11)	k. A. (63 ^a)	k. A. (34)	k. A. (48)	k. A. (9)	k. A. (23)	2 Jahre FU: k. A. ^b 5 Jahre FU: 2 (2,2) 15 Jahre FU: 6 (6,7)
a: eigene Berechnung b: Vollständige Daten lagen für insgesamt 98 % der Probanden aus beiden Studienarmen vor. c: Angaben zur Gesamtmortalität lagen für 96 % der Probanden vor. FU: Follow-up; k. A.: keine Angabe; KHK: koronare Herzkrankheit; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PCI: perkutane koronare Intervention; SD: Standardabweichung								

A3.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Fragestellung 1)

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in der folgenden Tabelle 24 dargestellt.

Tabelle 24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 1)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
KHK-Patienten mit Indikation zur PCI							
DEFER	unklar	unklar	nein	nein	ja	ja	hoch
DEFER-DES	unklar	unklar	nein	nein	unklar	nein	hoch
FAME	ja	ja	unklar	unklar	ja	ja	niedrig
FAMOUS-NSTEMI	ja	ja	ja	unklar	ja	ja	niedrig
KHK-Patienten mit Bifurkationsstenose mit Indikation zur PCI							
DKCRUSH VI	ja	ja	unklar	unklar	ja	ja	niedrig
KHK: koronare Herzkrankheit; PCI: perkutane koronare Intervention							

A3.3 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2)

A3.3.1 Studiendesign und Studienpopulationen (Fragestellung 2)

Für die Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung wurden insgesamt 4 RCTs identifiziert. Davon wurden 3 Studien in einem Strategiedesign und eine Studie in einem Anreicherungsdesign durchgeführt. Im Folgenden werden zunächst die entsprechenden Designs schematisch dargestellt (Abbildung 6 bis Abbildung 8). Studiencharakteristika sowie die angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien einschließlich Tabellen zu Details der durchgeführten Prüf- und Vergleichsinterventionen werden in den darauf folgenden Tabellen zusammengefasst. Die Charakteristika der untersuchten Studienpopulationen werden in Tabelle 25 und Tabelle 26 dargestellt.

Studiendesign

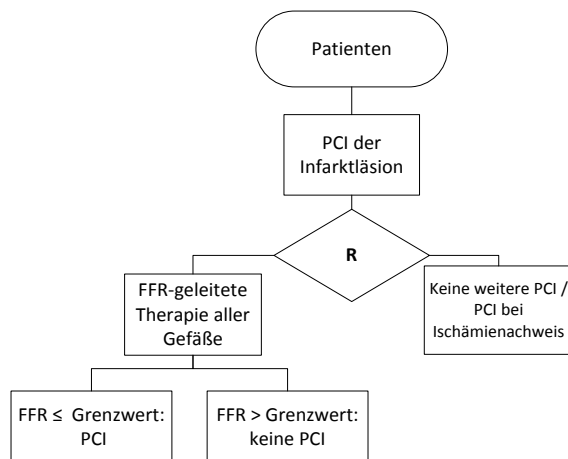


Abbildung 6: Studiendesign DANAMI-3-PRIMULTI und Dambrink 2010 (Strategiedesign)

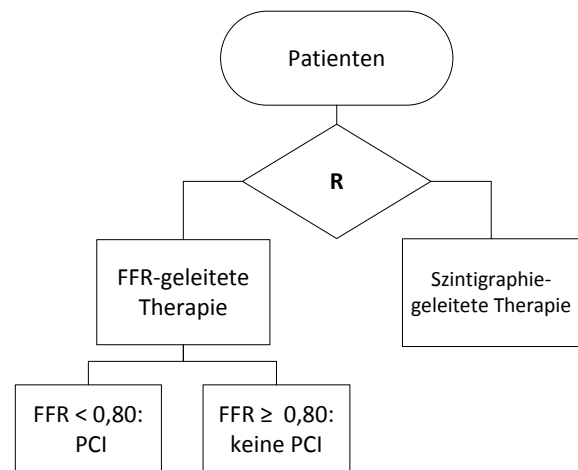


Abbildung 7: Studiendesign Leesar 2003 (Strategiedesign)

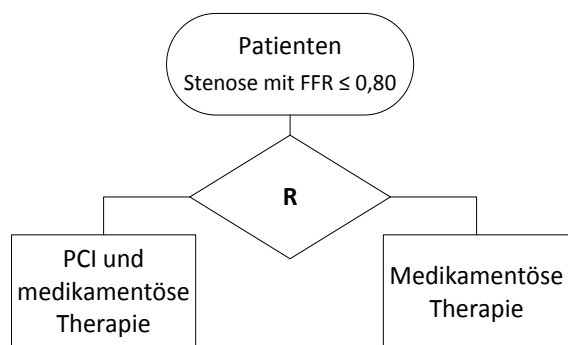


Abbildung 8: FAME II (Anreicherungsdesign)

Tabelle 25: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien im Strategiedesign (Fragestellung 2)

Studie	Studien- design	Population	Ort der Durchführung	Auswertungs- zeitpunkt	Relevante Endpunkte ^a
Patienten mit stabiler KHK					
Dambrink 2010	RCT	Patienten mit Mehrgefäß-erkrankung und STEMI, die bereits eine PCI erhalten haben	Niederlande	6 Monaten und 3 Jahre	Primär: Ejektionsfraktion Sekundär: Gesamtmortalität, Tod oder MI, MI, erneute Revaskularisation ^b , periprozedurale Komplikationen
DANAMI-3-PRIMULTI	RCT	Patienten mit Mehrgefäß-erkrankung und STEMI, die bereits eine PCI erhalten haben	Dänemark	27 Monate	Primär: kombinierter Endpunkt (Gesamtmortalität, MI oder ischämiebedingte Revaskularisation eines nicht infarkt betroffenen Gefäßes) Sekundär: Gesamtmortalität, kardialer Tod, kardialer Tod oder MI, nicht tödlicher MI, Revaskularisation ^b , unerwünschte Ereignisse
Leesar 2003	RCT	medikamentös stabilisierte Patienten mit NSTEMI oder instabiler Angina	USA	12 bzw. 14 Monate ^c	Primär: Dauer und Kosten für Hospitalisierung Sekundär: Gesamtmortalität, MI, Angina Pectoris-Klasse nach CCS-Klassifikation, Revaskularisation ^b
a: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b: Die vorliegenden Daten zu diesem Endpunkt sind nicht interpretierbar und werden in der Nutzenbewertung nicht dargestellt. c: Das Follow-up betrug durchschnittlich 12 Monate in der Vergleichs- sowie 14 Monate in der Interventionsgruppe. CCS: Kanadische Kardiovaskuläre Gesellschaft; KHK: koronare Herzkrankheit; MI: Myokardinfarkt; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; PCI: perkutane koronare Intervention; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt					

Tabelle 26: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien im Anreicherungsdesign (Fragestellung 2)

Studie	Studien- design	Population	Ort der Durchführung	Auswertungs- zeitpunkt	Relevante Endpunkte ^a
Patienten mit stabiler KHK					
FAME II	RCT	Patienten mit stabiler KHK	Europa und USA	1, 2 und 3 Jahre	Primär: kombinierter Endpunkt (Gesamtmortalität, nicht tödlicher MI oder ungeplante Hospitalisierung zur Revaskularisation) Sekundär: Gesamtmortalität, kardialer Tod, (kardialer) Tod oder MI, nicht tödlicher MI, nicht dringende Revaskularisation ^b , Angina Pectoris-Klasse nach CCS-Klassifikation
a: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b: Die vorliegenden Daten zu diesem Endpunkt sind nicht interpretierbar und werden in der Nutzenbewertung nicht dargestellt. CCS: Kanadische Kardiovaskuläre Gesellschaft; KHK: koronare Herzkrankheit; MI: Myokardinfarkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

Tabelle 27: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien (Fragestellung 2)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Patienten mit stabiler KHK		
Dambrink 2010	▪ Mehrgefäßerkrankung mit einem Stenosegrad von $\geq 50\%$ in mindestens 2 Hauptkoronararterien oder in einer Hauptarterie und einem nicht benachbarten Seitenastgefäß ▪ Angioplastie in einem STEMI-Gefäß mit anschließendem Stenosegrad $< 50\%$ und normalem Blutfluss (TIMI-Flussrate III) ▪ Abstand zwischen bestehender und behandelter Stenose von mindestens 2,5 mm	▪ linke Hauptstammstenose mit einem Stenosegrad von $\geq 50\%$ ▪ vorherige CABG ▪ akute Indikation zur Revaskularisation ▪ chronischer Verschluss einer nicht infarkt betroffenen Arterie ▪ chronisches Vorhofflimmern ▪ Restenoseläsion in einem nicht infarkt beteiligten Gefäß
DANAMI-3-PRIMULTI	▪ PCI bei kürzlich erfolgtem STEMI mit anschließendem Stenosegrad $< 30\%$ und TIMI-Flussrate II-III ▪ Stenosegrad von $> 50\%$ in einem nicht infarkt beteiligten Gefäß	▪ Bewusstlosigkeit oder kardiogener Schock ▪ Stentthrombose ▪ Indikation für CABG ▪ gesteigertes Blutungsrisiko
FAME II	▪ stabile Angina Pectoris (CCS Klasse ≤ 3) oder medikamentös stabilisierte Angina Pectoris CCS Klasse 4 oder dokumentierte Ischämie trotz fehlender oder atypischer Brustschmerzen ▪ mindestens eine native Hauptkoronararterie mit einem Stenosegrad $\geq 50\%$ und einem Gefäßdurchmesser $\geq 2,5$ mm	▪ linke Hauptstammstenose mit Indikation zur Revaskularisation ▪ Indikation zur CABG oder vorherige CABG ▪ Myokardinfarkt vor weniger als einer Woche ▪ linke ventrikuläre Ejektionsfraktion $< 30\%$ oder linksventrikuläre Hypertrophie ▪ geplante Herzklappen- oder Aortenoperation
Leesar 2003	▪ Angina-Pectoris-Anfall von über 20 Minuten oder wiederauftretende Anfälle in Ruhe ▪ intermediäre Koronarstenose ▪ medikamentöse Stabilisierung für ≥ 48 Stunden Mindestens eines der folgenden Kriterien: ▪ Neuauftreten einer ST-Segment-Senkung ▪ vorübergehende ST-Segment-Erhöhung (< 20 Minuten) ▪ Neuauftreten einer Umkehr der T-Welle im EKG ▪ erhöhte Werte für kardiale Marker ▪ früherer Myokardinfarkt einschließlich Q-Zacke im EKG ▪ Beleg für frühere koronare Herzkrankheit oder Vorgeschichte mit PCI	▪ linke Hauptstammstenose ▪ Mehrgefäßerkrankung ▪ vorherige CABG ▪ medikamentös nicht behandelbare, anhaltende Brustschmerzen ▪ vollständig verschlossene Gefäße
CABG: koronare Bypassoperation; CCS: Kanadische Kardiiovaskuläre Gesellschaft; EKG: Elektrokardiogramm; KHK: koronare Herzkrankheit; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; PCI: perkutane koronare Intervention; TIMI: Thrombolyse bei Myokardinfarkt		

Tabelle 28: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien im Strategiedesign (Fragestellung 2)

Studie	Intervention		Vergleich	
	Beschreibung	Stents pro Patient MW (SD) [Implantierte Stents n/N]	Beschreibung	Stents pro Patient MW (SD) [Implantierte Stents n/N]
Patienten mit stabiler KHK				
Dambrink 2010	Ischämie-geleitete Revaskularisation; FFR-Messung in allen Gefäßen mit angiografisch bestimmten Stenosen mit Stenosegrad $\leq 90\%$ - für FFR $< 0,75$: PCI - für FFR $\geq 0,75$: keine Behandlung des Gefäßes - für Stenosen mit Stenosegrad $> 90\%$: PCI ohne FFR-Messung	k. A.	konservativ; Entscheidung zur Revaskularisation durch den behandelnden Arzt; Ischämie-geleitete Revaskularisation beim Auftreten von Symptomen	k. A.
DANAMI-3-PRIMULTI	Auswahl der zu revaskularisierenden Gefäße mittels FFR in allen Gefäßen mit Stenosegrad $> 50\%$ und $\leq 90\%$: - für FFR $< 0,80$: PCI bevorzugt mit Everolimus-beschichteten Stents - für FFR $\geq 0,80$: keine Behandlung des Gefäßes - für Stenosen mit Stenosegrad $> 90\%$: PCI bevorzugt mit Everolimus-beschichteten Stents - CABG für nicht zur PCI geeignete Gefäße	2 (1-3) ^a [k. A.]	PCI ausschließlich des Infarktgefäßes	1 (1-1) ^a [k. A.]
Leesar 2003	FFR-Messung in einem Gefäß mit intermediärer Stenose - für FFR $< 0,75$: PCI - für FFR $\geq 0,75$: keine Behandlung des Gefäßes, Weiterführen der medikamentösen Therapie	k. A.	PCI nach positivem Ergebnis der Stress-Perfusions-Szintigrafie ansonsten Weiterführen der medikamentösen Therapie	k. A.
a: Median (Spannweite) CABG: koronare Bypassoperation; FFR: myokardiale fraktionelle Flussreserve; k. A.: keine Angabe; KHK: koronare Herzkrankheit; MW: Mittelwert; n: Anzahl Stents; N: Anzahl Probanden; PCI: perkutane koronare Intervention; SD: Standardabweichung				

Tabelle 29: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien im Anreicherungsdesign (Fragestellung 2)

Studie	Intervention		Vergleich	
	Beschreibung	Stents pro Patient MW (SD) [Implantierte Stents n/N]	Beschreibung	Stents pro Patient MW (SD) [Implantierte Stents n/N]
Patienten mit stabiler KHK				
FAME II	▪ FFR $\leq$ 0,80 bei mindestens einem Gefäß; PCI mit DES ▪ medikamentöse Behandlung	k. A.	▪ FFR $\leq$ 0,80 bei mindestens einem Gefäß; ausschließlich medikamentöse Behandlung	k. A. ^a
a: 2 Patienten wurde irrtümlicherweise ein Stent implantiert. DES: medikamentenbeschichteter Stent; FFR: myokardiale fraktionelle Flussreserve; k. A.: keine Angabe; KHK: koronare Herzkrankheit; MW: Mittelwert; n: Anzahl Stents; N: Anzahl Probanden; PCI: perkutane koronare Intervention; SD: Standardabweichung				

Tabelle 30: Charakterisierung der Studienpopulationen im Strategiedesign (Fragestellung 2)

Studie	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Anteil Männer n (%)	Bluthochdruck n (%)	Hyperlipidämie n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Raucher n (%)	Studienabbrecher, n (%)
Dambrink 2010								
Intervention	80	62 (10)	k. A. (80)	k. A. (26,3)	k. A. (15,0) ^a	k. A. (6,3)	k. A. (44,2)	2 (2,5 ^b)
Vergleich	41	61 (11)	k. A. (80,5)	k. A. (42,5)	k. A. (30,0) ^a	k. A. (5,0)	k. A. (47,5)	0 (0)
DANAMI-3-PRIMULTI								
Intervention	314	64 (37-94) ^c	251 (80)	130 (41)	k. A.	29 (9)	160 (51)	1 (0,3 ^b)
Vergleich	313	63 (34-92) ^c	255 (81)	146 (47)	k. A.	42 (13)	151 (48)	0 (0)
Leesar 2003								
Intervention	35	59 (6)	24 (68,6 ^b)	25 (71,4 ^b)	19 (54,3 ^b)	13 (37,1 ^b)	20 (57,1 ^b)	1 (2,9 ^b)
Vergleich	35	55 (4)	22 (62,9 ^b)	26 (74,3 ^b)	22 (62,9 ^b)	11 (31,4 ^b)	15 (42,9 ^a)	1 (2,9 ^b)
a: Hypercholesterinämie b: eigene Berechnung c: Median (Spannweite) k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SD: Standardabweichung								

Tabelle 31: Charakterisierung der Studienpopulationen im Anreicherungsdesign (Fragestellung 2)

Studie	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Anteil Männer n (%)	Bluthochdruck n (%)	Hyperlipidämie n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Raucher n (%)	Studienabbrecher, n (%)
FAME II								
MT	441	63,9 (9,6)	338 (76,6)	343 (77,8)	348 (78,9) ^a	117 (26,5)	90 (20,4)	2 Jahre FU: 16 (3,6 ^b)
PCI und MT	447	63,5 (9,4)	356 (79,6)	347 (77,6)	330 (73,8) ^a	123 (27,5)	89 (19,9)	2 Jahre FU: 20 (4,5 ^b)
a: Hypercholesterinämie b: eigene Berechnung FU: Follow-up; k. A.: keine Angabe; MT: medikamentöse Therapie; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PCI: perkutane koronare Intervention ; SD: Standardabweichung								

A3.3.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Fragestellung 2)

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in der folgenden Tabelle 32 dargestellt.

Tabelle 32: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 2)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Dambrink 2010	ja	unklar	unklar	unklar	ja	ja	hoch
DANAMI-3-PRIMULTI	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
FAME II	ja	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	ja	ja	niedrig
Leesar 2003	unklar	unklar	unklar	unklar	ja	nein	hoch
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.							

A3.4 Patientenrelevante Endpunkte (Fragestellung 1)

Im Folgenden werden für jeden verfügbaren patientenrelevanten Endpunkt (siehe Tabelle 33) die Bewertung des Verzerrungspotenzials und die daraus abgeleitete Ergebnissicherheit dargestellt. Zudem erfolgt eine tabellarische Darstellung der Ergebnisse und, sofern möglich, die metaanalytische Zusammenfassung dieser Ergebnisse. Die Darstellung der Ergebnisse bei Patienten mit Bifurkationsstenose erfolgt getrennt von den anderen Studien der Fragestellung 1.

Tabelle 33: Übersicht zur Extraktion von patientenrelevanten Endpunkten, Datenverfügbarkeit (Fragestellung 1)

Studie	Endpunkt	Kardiale oder koronare Morbidität								
	Gesamt mortalität	Tod oder Myokardinfarkt	Kardialer Tod oder Myokardinfarkt	Kardiale oder koronare Mortalität	Myokardinfarkt	Erneute koronare Revaskularisation	Angina Pectoris	Herzinsuffizienz	Gesundheitszustand	Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen
KHK-Patienten mit Indikation zur PCI										
DEFER ^a	●	-	●	●	●	●	-	-	-	-
DEFER-DES	(--)	-	●	-	(--)	●	-	-	-	-
FAME	●	●	●	●	● ^b	● ^b	●	-	● ^c	-
FAMOUS-NSTEMI	●	-	-	-	●	●	-	●	(-)	●
KHK-Patienten mit Bifurkationsstenose mit Indikation zur PCI										
DKCRUSH VI	●	-	-	●	●	●	-	-	-	-
a: Studie im Anreicherungsdesign b: Ergebnisse zu 12 Monaten Nachbeobachtung wurden in einer Meta-Analyse berücksichtigt c: Ergebnisse zum Gesundheitszustand werden anhand der EQ-VAS berichtet. Diese werden unter dem Endpunkt Morbidität betrachtet. -: keine Daten vorhanden; (--): keine Daten berichtet; (-): Daten nicht anwendbar; ●: Daten vorhanden und anwendbar; ●: Daten in einer Meta-Analyse berücksichtigt										

A3.4.1 Mortalität (Fragestellung 1)**Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Fragestellung 1)**

Tabelle 34: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
DEFER	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch
DEFER-DES	Endpunkt nicht berichtet					
FAME	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FAMOUS-NSTEMI	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Fragestellung 1)

Ergebnisse zur Gesamtmortalität werden in allen Studien berichtet (siehe Tabelle 35 und Tabelle 36).

Tabelle 35: Ergebnisse der Studien im Strategiedesign – Gesamtmortalität (Fragestellung 1)

Auswertungs-zeitpunkt, Studie	FFR-Messung		Vergleich		FFR-Messung vs. Vergleich	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]	p-Wert
12 Monate						
FAME	509	9 (1,8)	496	15 (3,0)	RR: 0,58 [0,26; 1,32]	0,19
FAMOUS-NSTEMI	176	5 (2,8)	174	3 (1,7)	RD: 1,1 [-2,4; 5,0]	0,54
24 Monate						
FAME	509	13 (2,6)	496	19 (3,8)	RR: 0,67 [0,33; 1,34] OR: 0,66 [0,32; 1,35] ^a	0,25 0,261 ^b
60 Monate						
FAME	509	44 (8,6)	496	49 (9,9)	RR: 0,88 [0,59; 1,29] OR: 0,86 [0,56; 1,32] ^a	0,50 0,533 ^b
a: eigene Berechnung von Effekt und 95 %-KI (asymptotisch) b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [100]) FFR: myokardiale fraktionelle Flussreserve; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko						

Abbildung 9 zeigt die Meta-Analyse der Gesamtmortalität nach 12 Monaten mit Ergebnissen zweier Studien hoher qualitativer Ergebnissicherheit. Es zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der FFR-geleiteten Therapieentscheidung in der metaanalytischen Zusammenfassung nach 12 Monaten oder auf Einzelstudienenebene nach 24 bzw. 60 Monaten. Die Ergebnisse der DEFER-Studie entsprechen den Ergebnissen der Studien im Strategiedesign. Insgesamt gibt es für den Endpunkt Gesamtmortalität keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer FFR-geleiteten Behandlungsstrategie.

FFR-geleitete Therapie vs. FFR-unabhängige Therapie
Gesamtmortalität nach 12 Monaten
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

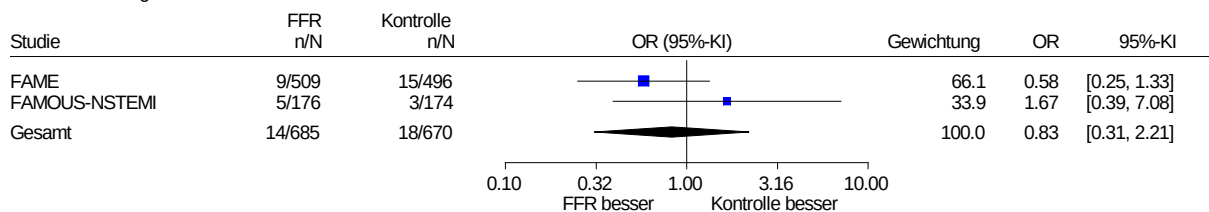


Abbildung 9: Gesamtmortalität nach 12 Monaten

Tabelle 36: Ergebnisse der Studien im Anreicherungsdesign – Gesamtmortalität (Fragestellung 1)

Auswertungs- zeitpunkt, Studie	Defer-Gruppe ^a		Perform-Gruppe ^b		Intervention vs. Vergleich	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]	p-Wert
24 Monate						
DEFER	90	4 (4,4) ^c	90	2 (2,2)	OR: 2,05 [0,37; 11,47] ^d	0,530 ^e
60 Monate						
DEFER	90	6 (6,7) ^c	88	5 (5,7)	OR: 1,19 [0,35; 4,04] ^d	0,846 ^e
180 Monate						
DEFER	91	30 (33,0) ^c	90	28 (31,1)	RR: 1,06 [0,69; 1,62] OR: 1,09 [0,58; 2,03] ^d	0,789 0,846 ^e
a: Verzögerung der perkutanen koronaren Intervention b: Durchführung der perkutanen koronaren Intervention c: eigene Berechnung d: eigene Berechnung von Effekt und 95 %-KI (asymptotisch) e: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [100]) KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko						

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur kardialen Mortalität (Fragestellung 1)

Tabelle 37: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: kardiale Mortalität (Fragestellung 1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
DEFER	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch
DEFER-DES	Endpunkt nicht berichtet					
FAME	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FAMOUS-NSTEMI	Endpunkt nicht berichtet					
ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zur kardialen Mortalität (Fragestellung 1)

Für keinen Auswertungszeitpunkt zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen Unterschied zwischen der FFR-geleiteten Therapieentscheidung und einer FFR-unabhängigen Entscheidungsstrategie (siehe Tabelle 38). Dies entspricht den Ergebnissen der DEFER-Studie. Insgesamt gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer FFR-geleiteten Behandlungsstrategie für den Endpunkt kardiale Mortalität.

Tabelle 38: Ergebnisse der Studien im Strategiedesign – kardiale Mortalität (Fragestellung 1)

Auswertungs-zeitpunkt, Studie	FFR-Messung		Vergleich		FFR-Messung vs. Vergleich	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]	p-Wert
12 Monate						
FAME	509	7 ^a (1,4)	496	10 ^a (2,0)	RD: 0,6 OR: 0,68 [0,26; 1,79] ^b	k. A. 0,531 ^c
24 Monate						
FAME	509	9 ^a (1,8)	496	12 ^a (2,4)	RD: 0,6 OR: 0,73 [0,30; 1,74] ^b	k. A. 0,533 ^c
60 Monate						
FAME	509	21 (4,1)	496	28 (5,6)	RR: 0,73 [0,42; 1,27] OR: 0,72 [0,40; 1,28] ^b	0,26 0,269 ^c
a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung von Effekt und 95 %-KI (asymptotisch) c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [100]) FFR: myokardiale fraktionelle Flussreserve; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko						

Tabelle 39: Ergebnisse der Studien im Anreicherungsdesign – kardiale Mortalität (Fragestellung 1)

Auswertungs- zeitpunkt, Studie	Defer-Gruppe ^a		Perform-Gruppe ^b		Intervention vs. Vergleich	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]	p-Wert
24 Monate						
DEFER	90	2 (2,2)	90	1 (1,1)	OR: 2,02 [0,18; 22,71] ^c	0,682 ^d
60 Monate						
DEFER	90	3 (3,3)	88	2 (2,3)	OR: 1,48 [0,24; 9,10] ^c	0,752 ^d
180 Monate						
DEFER	91	18 (19,8)	90	15 (16,7)	OR: 1,23 [0,58; 2,63] ^c	0,682 ^d
a: Verzögerung der perkutanen koronaren Intervention b: Durchführung der perkutanen koronaren Intervention c: eigene Berechnung von Effekt und 95 %-KI (asymptotisch) d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [100]) KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio						

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt (Fragestellung 1)

Tabelle 40: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Tod oder Myokardinfarkt (Fragestellung 1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
DEFER			Endpunkt nicht berichtet			
DEFER-DES			Endpunkt nicht berichtet			
FAME	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FAMOUS-NSTEMI			Endpunkt nicht berichtet			
ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt (Fragestellung 1)

In allen Studien der Fragestellung 1 wurden MACE als Endpunkt berichtet. Dieser Endpunkt wurde für die Nutzenbewertung als nicht relevant erachtet, da die klinische Bedeutung der erneuten Revaskularisation als nicht gleichwertig zu den Ereignissen Tod oder Myokardinfarkt anzusehen ist. Das Auftreten des kombinierten Ereignisses Tod oder Myokardinfarkt wird nur in der FAME-Studie berichtet (siehe Tabelle 41), wurde in dieser Studie aber nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt prädefiniert. Da es sich hierbei jedoch um zwei Komponenten des primären Studienendpunktes MACE mit vergleichbarer klinischer Schwere der beiden Komponenten handelt, erscheint die Darstellung dennoch als sinnvoll. Die FAME-Studie zeigte einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie für die Auswertungszeitpunkte 12 und 24 Monate mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit. Für den Auswertungszeitpunkt nach 60 Monate zeigt sich mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit ein statistisch nicht signifikanter Vorteil der FFR-basierten Therapie. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie für den kombinierten Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt innerhalb der ersten 24 Monate.

Tabelle 41: Ergebnisse der Studien im Strategiedesign – Tod oder Myokardinfarkt (Fragestellung 1)

Auswertungs- zeitpunkt, Studie	FFR-Messung		Vergleich		FFR-Messung vs. Vergleich	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]	p-Wert
12 Monate						
FAME	509	37 (7,3)	496	55 (11,1)	RR: 0,66 [0,44; 0,98] OR: 0,63 [0,41; 0,97] ^a	0,04 0,037 ^b
24 Monate						
FAME	509	43 (8,4)	496	64 (12,9)	RR: 0,65 [0,45; 0,94] OR: 0,62 [0,41; 0,94] ^a	0,02 0,023 ^b
60 Monate						
FAME	509	86 (17)	496	98 (20)	RR: 0,86 [0,66; 1,11] OR: 0,83 [0,60; 1,14] ^a	0,24 0,248 ^b
a: eigene Berechnung von Effekt und 95 %-KI (asymptotisch) b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [100]) FFR: myokardiale fraktionelle Flussreserve; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko						

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt kardialer Tod oder Myokardinfarkt (Fragestellung 1)

Tabelle 42: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: kardialer Tod oder Myokardinfarkt (Fragestellung 1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
DEFER	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch
DEFER-DES	hoch	ja	unklar	nein	nein	hoch
FAME	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FAMOUS-NSTEMI	Endpunkt nicht berichtet					
ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt kardialer Tod oder Myokardinfarkt

Für den kombinierten Endpunkt kardialer Tod oder Myokardinfarkt lagen Ergebnisse aus 2 Studien im Strategiedesign vor (Tabelle 43). Die Ergebnisse nach 60 Monaten Nachbeobachtung wurden metaanalytisch zusammengefasst.

Tabelle 43: Ergebnisse der Studien im Strategiedesign – kardialer Tod oder Myokardinfarkt (Fragestellung 1)

Auswertungs-zeitpunkt, Studie	FFR-Messung		Vergleich		FFR-Messung vs. Vergleich	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]	p-Wert
60 Monate						
DEFER-DES	114	4 (3,5)	115	7 (6,1)	k. A.	0,54
FAME	509	66 (13)	496	78 (16)	k. A.	0,21
FFR: myokardiale fraktionelle Flussreserve; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis						

In der Meta-Analyse des kombinierten Endpunkts kardialer Tod oder Myokardinfarkt nach 60 Monaten besitzt FAME eine hohe, DEFER-DES eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. In der Zusammenfassung der beiden Studien DEFER-DES und FAME trat keine Heterogenität auf. Der Gesamtschätzer zeigt einen statistisch nicht signifikanten Effekt zugunsten der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie (Abbildung 10). Auch in der DEFER-Studie wurde kein statistisch signifikanter Effekt berichtet. Somit ergibt sich für den kombinierten Endpunkt kardialer Tod oder Myokardinfarkt kein Anhaltspunkt für einen

Nutzen oder Schaden der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie zum Auswertungszeitpunkt nach 60 Monaten.

FFR-geleitete Therapie vs. FFR-unabhängige Therapie
kardialer Tod oder Myokardinfarkt nach 60 Monaten
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

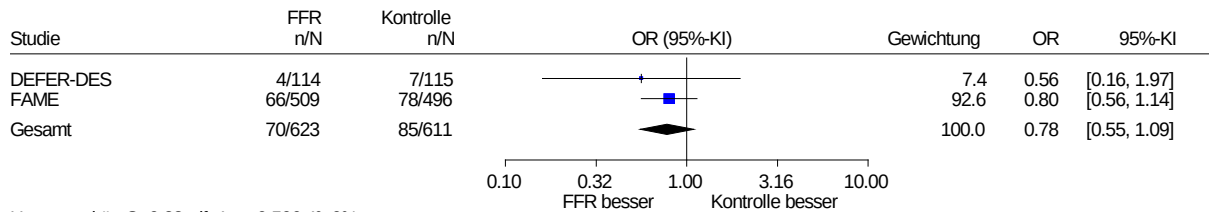


Abbildung 10: Mortalität – kardialer Tod oder Myokardinfarkt nach 60 Monaten

Tabelle 44: Ergebnisse der Studien im Anreicherungsdesign – kombinierter Endpunkt kardialer Tod oder Myokardinfarkt (Fragestellung 1)

Auswertungs- zeitpunkt, Studie,	Defer-Gruppe ^a		Perform-Gruppe ^b		Intervention vs. Vergleich	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]	p-Wert
60 Monate						
DEFER	90	3 (3,3)	88	7 (8,0)	OR: 0,40 [0,10; 1,60] ^c	0,21 0,225 ^d

a: Verzögerung der perkutanen koronaren Intervention
b: Durchführung der perkutanen koronaren Intervention
c: eigene Berechnung von Effekt und 95 %-KI (asymptotisch)
d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [100])
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio

A3.4.2 Mortalität bei Patienten mit Bifurkationsstenose (Fragestellung 1)

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Fragestellung 1)

Tabelle 45: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität bei Patienten mit Bifurkationsstenose (Fragestellung 1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
DKCRUSH VI	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zur Gesamtmortalität bei Patienten mit Bifurkationsstenose (Fragestellung 1)

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen den beiden Gruppen (siehe Tabelle 46). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie bei Patienten mit Bifurkationsstenose für den Endpunkt Gesamtmortalität.

Tabelle 46: Ergebnisse der Studien im Strategiedesign – Gesamtmortalität bei Patienten mit Bifurkationsstenose (Fragestellung 1)

Auswertungs-zeitpunkt, Studie	FFR-Messung		Vergleich		FFR-Messung vs. Vergleich	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]	p-Wert
12 Monate						
DKCRUSH VI	160	3 (1,9)	160	2 (1,3)	OR: 1,51 [0,25; 9,16] ^a	0,753 ^b
a: eigene Berechnung von Effekt und 95 %-KI (asymptotisch) b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [100]) FFR: myokardiale fraktionelle Flussreserve; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio						

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur kardialen Mortalität bei Patienten mit Bifurkationsstenose (Fragestellung 1)

Tabelle 47: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: kardiale Mortalität bei Patienten mit Bifurkationsstenose (Fragestellung 1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
DKCRUSH VI	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zur kardialen Mortalität bei Patienten mit Bifurkationsstenose (Fragestellung 1)

Tabelle 48: Ergebnisse der Studien im Strategiedesign – kardiale Mortalität bei Patienten mit Bifurkationsstenose (Fragestellung 1)

Auswertungs-zeitpunkt, Studie	FFR-Messung		Vergleich		FFR-Messung vs. Vergleich	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]	p-Wert
12 Monate						
DKCRUSH VI	160	2 (1,3)	160	1 (0,6)	POR: 1,96 [0,20; 18,94] ^a	0,602 ^b
a: eigene Berechnung von Effekt und 95 %-KI (asymptotisch) b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [100]) FFR: myokardiale fraktionelle Flussreserve; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; POR: Peto Odds Ratio						

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der kardialen Mortalität zwischen den beiden Gruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie bei Patienten mit Bifurkationsstenose für den Endpunkt Gesamtmortalität.

Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt bei Patienten mit Bifurkationsstenose (Fragestellung 1)

Es sind keine Daten für diesen Endpunkt verfügbar.

Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt kardialer Tod oder Myokardinfarkt bei Patienten mit Bifurkationsstenose (Fragestellung 1)

Es sind keine Daten für diesen Endpunkt verfügbar.

A3.4.3 Kardiale oder koronare Morbidität (Fragestellung 1)

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Myokardinfarkt (Fragestellung 1)

Tabelle 49: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Myokardinfarkt (Fragestellung 1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
DEFER	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch
DEFER-DES	Endpunkt nicht berichtet					
FAME	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FAMOUS-NSTEMI	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zum Myokardinfarkt (Fragestellung 1)

Mit Ausnahme der Studie DEFER-DES, in der nur der kombinierte Endpunkt kardialer Tod oder Myokardinfarkt berichtet wird, lagen aus allen RCTs Ergebnisse zum Myokardinfarkt vor (siehe Tabelle 50). In Abbildung 11 ist die metaanalytische Zusammenfassung der Studien für den Myokardinfarkt nach 12 Monaten für 2 Studien hoher qualitativer Ergebnissicherheit dargestellt.

Tabelle 50: Ergebnisse der Studien im Strategiedesign – Myokardinfarkt (Fragestellung 1)

Auswertungszeitpunkt, Studie	FFR-Messung		Vergleich		FFR-Messung vs. Vergleich	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]	p-Wert
12 Monate						
FAME	509	29 (5,7)	496	43 (8,7)	RR: 0,66 [0,42; 1,04]	0,07
FAMOUS-NSTEMI	176	11 (6,2)	174	15 (8,6)	RD: -2,4 [-8,2; 3,3]	0,49
24 Monate						
FAME	509	31 (6,1)	496	49 (9,9)	RR: 0,62 [0,40; 0,95] OR: 0,59 [0,37; 0,94] ^a	0,03 0,027 ^b
60 Monate						
FAME	509	48 (9)	496	58 (12)	RR: 0,81 [0,56; 1,16] OR: 0,79 [0,52; 1,18] ^a	0,24 0,261 ^b
a: eigene Berechnung von Effekt und 95 %-KI (asymptotisch) b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [100]) FFR: myokardiale fraktionelle Flussreserve; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; RD: Risikodifferenz						

FFR-geleitete Therapie vs. FFR-unabhängige Therapie
Myokardinfarkt nach 12 Monaten
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

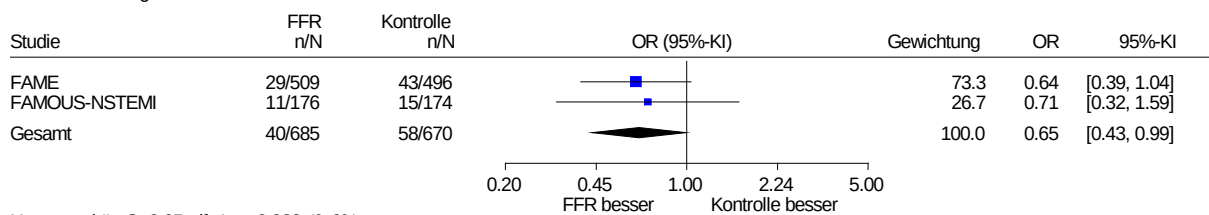


Abbildung 11: Morbidität – Myokardinfarkt nach 12 Monaten

Aus der metaanalytischen Zusammenfassung ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie im Vergleich zu einer FFR-unabhängigen Behandlungsstrategie nach 12 Monaten. Ergebnisse zu späteren Zeitpunkten basieren auf der in der Meta-Analyse berücksichtigten FAME-Studie. Für 24 Monate Nachbeobachtung zeigt die FFR-geleitete Behandlungsstrategie einen statisch signifikanten Effekt zugunsten der FFR-Messung, während der Effekt nicht statistisch signifikant ist für 60 Monate Nachbeobachtung. Es ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie im Vergleich zu einer FFR-unabhängigen Therapieentscheidung für die ersten 24 Monate für den Endpunkt Myokardinfarkt.

Tabelle 51: Ergebnisse der Studien im Anreicherungsdesign – Myokardinfarkt (Fragestellung 1)

Auswertungs-zeitpunkt, Studie	Defer-Gruppe ^a		Perform-Gruppe ^b		Intervention vs. Vergleich	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]	p-Wert
24 Monate						
DEFER	90	0 (0)	90	3 (3,3)	OR: 0,14 [0,01; 2,71] ^c	0,086 ^d
60 Monate						
DEFER	90	0 (0)	88	6 (6,8 ^e)	OR: 0,07 [0,00; 1,26] ^c	0,013 ^d
180 Monate						
DEFER	91	2 (2,2)	90	9 (10,0)	RR: 0,22 [0,05; 0,99] OR: 0,20 [0,04; 0,96] ^c	0,033 0,029 ^d
a: Verzögerung der perkutanen koronaren Intervention b: Durchführung der perkutanen koronaren Intervention c: eigene Berechnung von Effekt und 95 %-KI (asymptotisch) d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [100]) e: eigene Berechnung KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko						

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur erneuten koronaren Revaskularisation (Fragestellung 1)

Tabelle 52: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: erneute koronare Revaskularisation (Fragestellung 1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
DEFER	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch ^a
DEFER-DES	hoch	ja	unklar	unklar	nein	hoch ^a
FAME	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch ^a
FAMOUS-NSTEMI	niedrig	unklar	ja	ja	ja	hoch ^a
a: Die fehlende Verblindung der Behandler kann zu einer Verzerrung für diesen Endpunkt führen. Das Verzerrungspotenzial wird daher als hoch angesehen. ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zur erneuten koronaren Revaskularisation (Fragestellung 1)

Der Endpunkt erneute koronare Revaskularisation wird in allen Studien berichtet (siehe Tabelle 53). Die metaanalytischen Zusammenfassungen für den Endpunkt erneute koronare Revaskularisation für die Zeitpunkte 12 und 60 Monate sind in den folgenden Abbildungen dargestellt. Für keinen Zeitpunkt zeigt sich in der metaanalytischen Zusammenfassung oder auf Einzelstudienebene ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie für den Endpunkt erneute koronare Revaskularisation.

Tabelle 53: Ergebnisse der Studien im Strategiedesign – erneute koronare Revaskularisation (Fragestellung 1)

Auswertungs-zeitpunkt, Studie	FFR-Messung		Vergleich		FFR-Messung vs. Vergleich	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]	p-Wert
12 Monate						
FAME	509	33 (6,5)	496	47 (9,5)	RR: 0,68 [0,45; 1,05]	0,08
FAMOUS-NSTEMI	176	3 (1,7 ^a)	174	0 (0)	k. A.	k. A.
24 Monate						
FAME	509	54 (10,6)	496	63 (12,7)	RR: 0,84 [0,59; 1,18] OR: 0,82 [0,55; 1,20] ^b	0,30 0,314 ^c
60 Monate						
DEFER-DES	114	15 (13,2)	115	15 (13,0)	k. A.	1,00
FAME	509	76 (15)	496	82 (17)	RR: 0,90 [0,68; 1,20]	0,49

a: eigene Berechnung
b: eigene Berechnung von Effekt und 95 %-KI (asymptotisch)
c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [100])
FFR: myokardiale fraktionelle Flussreserve; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko

FFR-geleitete Therapie vs. FFR-unabhängige Therapie
Revaskularisation nach 12 Monaten
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

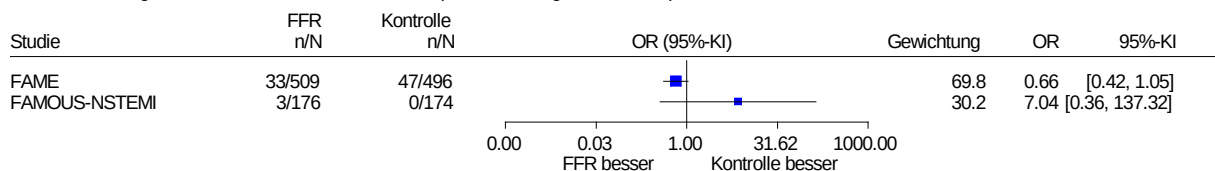


Abbildung 12: Morbidität – erneute koronare Revaskularisation nach 12 Monaten

FFR-geleitete Therapie vs. FFR-unabhängige Therapie
Revaskularisation nach 60 Monaten
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

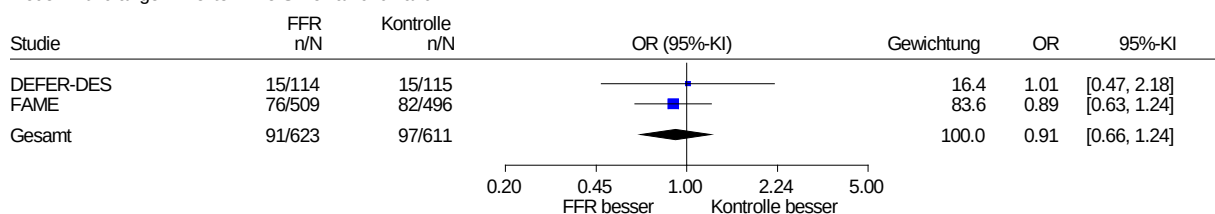


Abbildung 13: Morbidität – erneute koronare Revaskularisation nach 60 Monaten

Tabelle 54: Ergebnisse der Studien im Anreicherungsdesign– erneute koronare Revaskularisation (Fragestellung 1)

Auswertungs- zeitpunkt, Studie	Defer-Gruppe ^a		Perform-Gruppe ^b		Intervention vs. Vergleich	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]	p-Wert
24 Monate						
DEFER	90	6 (6,7)	90	10 (7,3) ^c	OR: 0,57 [0,20; 1,65] ^d	0,318 ^e
60 Monate						
DEFER	90	k. A. ^f	88	k. A. ^f	k. A.	k. A.
180 Monate						
DEFER	91	39 (42,9)	90	31 (34,4)	OR: 1,43 [0,78; 2,60] ^d	0,259 ^e
a: Verzögerung der perkutanen koronaren Intervention b: Durchführung der perkutanen koronaren Intervention c: Bei einem Patienten in der Performance-Gruppe traten 2 Ereignisse auf. Da nicht berichtet wird, um welches Ereignis es sich handelt, ist nicht auszuschließen, dass in der Performance-Gruppe das Ereignis erneute koronare Revaskularisation nur bei 9 Patienten eingetreten ist. d: eigene Berechnung von Effekt und 95 %-KI (asymptotisch) e: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [100]) f: Bei einigen Patienten tritt mehr als ein Ereignis auf. Aus der Anzahl der Ereignisse kann daher nicht auf die Anzahl der Patienten mit Ereignis geschlossen werden. k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR:Odds Ratio						

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Angina Pectoris (Fragestellung 1)

Tabelle 55: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Angina Pectoris (Fragestellung 1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
DEFER			Endpunkt nicht berichtet			
DEFER-DES			Endpunkt nicht berichtet			
FAME	niedrig	ja	ja	nein	ja	hoch ^a
FAME II			Endpunkt nicht berichtet			
FAMOUS-NSTEMI			Endpunkt nicht berichtet			
a: Die fehlende Verblindung der Behandler kann zu einer Verzerrung für diesen Endpunkt führen. ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zur Angina Pectoris (Fragestellung 1)

Der Endpunkt Angina Pectoris wird nur in der FAME-Studie berichtet (siehe Tabelle 56). Die Auswertung nach 12 Monaten zeigt, ebenso wie die Auswertung nach 24 Monaten, keinen Unterschied im Auftreten der Angina Pectoris zwischen der FFR- und der Kontrollgruppe. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen patientenrelevanten Nutzen oder Schaden der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie im Vergleich zu einer anderen diagnostisch-therapeutischen Strategie für den Endpunkt Angina Pectoris.

Tabelle 56: Ergebnisse der Studien im Strategiedesign – Angina Pectoris (Fragestellung 1)

Auswertungs-zeitpunkt, Studie	FFR-Messung		Vergleich		FFR-Messung vs. Vergleich	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]	p-Wert
12 Monate						
FAME	491	92 (18,7) ^a	480	106 (22,1) ^a	OR: 0,81 [0,59; 1,11] ^b	0,248 ^c
24 Monate						
FAME	462	93 (20,1) ^a	438	106 (24,2) ^a	OR: 0,79 [0,58; 1,08] ^b	0,148 ^c
a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung von Effekt und 95 %-KI (asymptotisch) c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [100]) FFR: myokardiale fraktionelle Flussreserve; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio						

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Herzinsuffizienz (Fragestellung 1)

Tabelle 57: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Herzinsuffizienz (Fragestellung 1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
DEFER			Endpunkt nicht berichtet			
DEFER-DES			Endpunkt nicht berichtet			
FAME			Endpunkt nicht berichtet			
FAMOUS-NSTEMI	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zur Herzinsuffizienz (Fragestellung 1)

Der Endpunkt Herzinsuffizienz wird nur in einer Studie berichtet (siehe Tabelle 58). Daher erfolgte keine metaanalytische Zusammenfassung. Das Ergebnis der FAMOUS-NSTEMI-Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied im Auftreten der Herzinsuffizienz zwischen der Gruppe der FFR-geleiteten Therapieentscheidung und der Kontrollgruppe. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie für den Endpunkt Herzinsuffizienz.

Tabelle 58: Ergebnisse der Studien im Strategiedesign – Herzinsuffizienz (Fragestellung 1)

Auswertungs-zeitpunkt, Studie	FFR-Messung		Vergleich		FFR-Messung vs. Vergleich	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]	p-Wert
12 Monate						
FAMOUS-NSTEMI	176	1 (0,6)	174	0 (0)	RD: 0,6 [-1,6; 3,2] OR: 2,98 [0,12; 73,73] ^a	0,51 0,515 ^b
a: eigene Berechnung von Effekt und 95 %-KI (asymptotisch) b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martin Andres 1994) FFR: myokardiale fraktionelle Flussreserve; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz						

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesundheitszustand (Fragestellung 1)

Tabelle 59: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesundheitszustand (Fragestellung 1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
DEFER			Endpunkt nicht berichtet			
DEFER-DES			Endpunkt nicht berichtet			
FAME	niedrig	ja	ja	nein	ja	hoch ^a
FAME II			Endpunkt nicht berichtet			
FAMOUS-NSTEMI			Endpunkt nicht berichtet			
a: Die fehlende Verblindung der Behandler kann zu einer Verzerrung für diesen Endpunkt führen. ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zum Gesundheitszustand (Fragestellung 1)

Der Endpunkt Gesundheitszustand gemessen mit der EQ-5D-VAS wird nur in einer Studie für einen Auswertungszeitpunkt mit einem hohen Verzerrungspotenzial berichtet und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 60). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen patientenrelevanten Nutzen oder Schaden der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie im Vergleich zu einer anderen diagnostisch-therapeutischen Strategie für den Endpunkt Gesundheitszustand.

Tabelle 60: Ergebnisse – Gesundheitszustand (Fragestellung 1)

Auswertungszeitpunkt, Studie	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD) ^b	Werte Studienende MW (SD) ^b	FFR-Messung vs. Vergleich MWD [95 %-KI]; p-Wert
12 Monate				
FAME ^b				
FFR-Gruppe	509	66,5 (18,3)	74,5 (15,7)	0,80 [-1,16; 2,76]; 0,424
Angiografiegruppe	496	64,7 (19,2)	73,7 (16,0)	
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und –beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: Daten zur Lebensqualität wurden auf der visuellen Analogskala des European Quality of Life-5 Dimensions Fragebogens erhoben. FFR: myokardiale fraktionelle Flussreserve; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung				

A3.4.4 Kardiale oder koronare Morbidität bei Patienten mit Bifurkationsstenose (Fragestellung 1)

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Myokardinfarkt bei Patienten mit Bifurkationsstenose (Fragestellung 1)

Tabelle 61: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Myokardinfarkt (Fragestellung 1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
DKCRUSH VI	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zum Myokardinfarkt bei Patienten mit Bifurkationsstenose (Fragestellung 1)

Tabelle 62: Ergebnisse der Studien im Strategiedesign – Myokardinfarkt bei Patienten mit Bifurkationsstenose (Fragestellung 1)

Auswertungs- zeitpunkt, Studie	FFR-Messung		Vergleich		FFR-Messung vs. Vergleich	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]	p-Wert
12 Monate						
DKCRUSH VI	160	19 (11,9)	160	22 (13,8)	HR: 0,85 [0,44; 1,63] OR: 0,85 [0,44; 1,63] ^a	0,62 0,683 ^b
a: eigene Berechnung von Effekt und 95 %-KI (asymptotisch) b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martin Andres 1994) FFR: fraktionelle Flussreserve; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio						

Das Ergebnis der DKCRUSH-VI-Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied im Auftreten des Myokardinfarktes zwischen den Strategien. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie im Vergleich zu einer FFR-unabhängigen Therapieentscheidung.

Ergebnisse zur erneuten koronaren Revaskularisation bei Patienten mit Bifurkationsstenose (Fragestellung 1)

Die in der Publikation vorliegenden Daten sind nicht anwendbar. Für die erneute koronare Revaskularisation der Zielläsion bzw. des -gefäßes zeigte sich kein Unterschied in der FFR- und der Kontrollgruppe.

Ergebnisse zur Angina Pectoris bei Patienten mit Bifurkationsstenose (Fragestellung 1)

Es werden keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt berichtet.

Ergebnisse zur Herzinsuffizienz (Fragestellung 1)

Es werden keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt berichtet.

A3.4.5 Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der diagnostisch-therapeutischen Strategie (Fragestellung 1)

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der diagnostisch-therapeutischen Strategie (Fragestellung 1)

Tabelle 63: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Ereignisse (Fragestellung 1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
DEFER			Endpunkt nicht berichtet			
DEFER-DES			Endpunkt nicht berichtet			
FAME			Endpunkt nicht berichtet			
FAMOUS-NSTEMI ^a	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: umfasst die Ereignisse Blutung und Kontrastmittel-Nephropathie						
ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (Fragestellung 1)

In einer Studie werden Wirkungen und Komplikationen der zum Einsatz kommenden diagnostisch-therapeutischen Strategie berichtet (siehe Tabelle 64). Als unerwünschte Ereignisse werden in FAMOUS-NSTEMI Blutungen sowie das Auftreten von Kontrastmittel-Nephropathien berichtet. Für keines der aufgetretenen Ereignisse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten von Komplikationen in der FFR-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der FFR-basierten Behandlungsstrategie im Vergleich zu einer FFR-unabhängigen Behandlungsstrategie für diesen Endpunkt.

Tabelle 64: Ergebnisse der Studien im Strategiedesign zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Fragestellung 1)

Studie	Unerwünschte Ereignisse	FFR-Messung		Vergleich		FFR-Messung vs. Vergleich
		N	Anzahl n (%)	N	Anzahl n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
Blutung						
FAMOUS-NSTEMI		176	2 (1,1)	174	1 (0,6)	RD: 0,6 [-2,2; 3,5]; 0,69 POR: 1,93 [0,20; 18,70] ^a ; 0,683 ^b
Kontrastmittel-Nephropathie						
FAMOUS-NSTEMI		176	2 (1,1)	174	1 (0,6)	RD: 0,6 [-2,2; 3,5]; 0,69 POR: 1,93 [0,20; 18,70] ^a ; 0,683 ^b
a: eigene Berechnung von Effekt und 95 %-KI (asymptotisch) b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [100]) FFR: myokardiale fraktionelle Flussreserve; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignis; POR: Peto Odds Ratio; RD: Risikodifferenz						

A3.4.6 Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der diagnostisch-therapeutischen Strategie bei Patienten mit Bifurkationsstenose (Fragestellung 1)

Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (Fragestellung 1)

Es werden keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt berichtet.

A3.4.7 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung 1)

Für die FAME-Studie liegen Publikationen zu den potenziellen Effektmodifikatoren Geschlecht [39], Alter (< 65 Jahre und ≥ 65 Jahre) [40] und der zugrunde liegenden Form der KHK (NSTEMI/instabile Angina Pectoris und stabile Angina Pectoris) [37] vor. Für die berichteten Endpunkte Tod, Myokardinfarkt und erneute koronare Revaskularisation liegt für keinen potenziellen Effektmodifikator ein Hinweis auf eine Interaktion zwischen den untersuchten Subgruppen vor. Für den kombinierten Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt liegt ebenfalls kein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich Geschlecht, Alter oder Form der KHK vor.

A3.5 Patientenrelevante Endpunkte (Fragestellung 2)

Im Folgenden werden für die Fragestellung 2 für jeden verfügbaren patientenrelevanten Endpunkt die Bewertung des Verzerrungspotenzials und die daraus abgeleitete Ergebnissicherheit dargestellt. Zudem erfolgen eine tabellarische Darstellung der Ergebnisse und, sofern möglich, die metaanalytische Zusammenfassung dieser Ergebnisse.

Tabelle 65: Übersicht zur Extraktion von patientenrelevanten Endpunkten, Datenverfügbarkeit (Fragestellung 2)

Studie	Endpunkt				Kardiale oder koronare Morbidität				
	Gesamtmortalität	Tod oder Myokardinfarkt	Kardialer Tod oder Myokardinfarkt	Kardiale oder koronare Mortalität	Myokardinfarkt	Erneute koronare Revaskularisation	Angina Pectoris	Herzinsuffizienz	Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen
Fragestellung 2									
Dambrink 2010	●	●	-	-	●	(-)	-	-	● ^a
DANAMI-3-PRIMULTI	●	-	●	●	●	(-)	-	-	● ^a /● ^b
FAME II ^c	●	●	●	●	●	(-)	-	-	-
Leesar 2003	●	-	-	-	●	(-)	●	-	-
a: Blutungen									
b: Kontrastmittel-Nephropathie, Schlaganfall									
c: Studie im Anreicherungsdesign									
-: keine Daten vorhanden; (-): Daten nicht anwendbar; ●: Daten vorhanden und anwendbar; ●: Daten in einer Meta-Analyse berücksichtigt									

A3.5.1 Mortalität (Fragestellung 2)

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Fragestellung 2)

Tabelle 66: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität (Fragestellung 2)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Dambrink 2010	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch
DANAMI-3-PRIMULTI	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FAME II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Leesar 2003	hoch	unklar	ja	ja	nein	hoch
ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Fragestellung 2)

Ergebnisse zur Gesamtmortalität werden in allen Studien berichtet (siehe Tabelle 67). In der Studie Leesar 2003 mit mäßiger Ergebnissicherheit traten im Gegensatz zu den übrigen Studien keine Ereignisse auf. In DANAMI-3-PRIMULTI und Dambrink 2010 gibt es, ebenso wie in der FAME-II-Studie im Anreicherungsdesign, keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen FFR- und Kontrollgruppe. Es zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der FFR-geleiteten Therapieentscheidung.

Tabelle 67: Ergebnisse der Studien im Strategiedesign – Gesamtmortalität (Fragestellung 2)

Auswertungs-zeitpunkt, Studie	FFR-Messung		Vergleich		FFR-Messung vs. Vergleich	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]	p-Wert
12 – 14 Monate						
Leesar 2003	34	0 (0)	34	0 (0)	k. A.	k. A.
27 Monate						
DANAMI-3-PRIMULTI	314	15 (5)	313	11 (4)	HR: 1,40 [0,63; 3,00] OR: 1,38 [0,62; 3,05] ^a	0,43 0,533 ^b
36 Monate						
Dambrink 2010	79	4 (5,1)	40	0 (0)	OR: 4,83 [0,25; 91,92] ^a	0,165 ^b
a: eigene Berechnung von Effekt und 95 %-KI (asymptotisch) b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [100]) FFR: myokardiale fraktionelle Flussreserve; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio						

Tabelle 68: Ergebnisse der Studien im Anreicherungsdesign – Gesamtmortalität (Fragestellung 2)

Auswertungs-zeitpunkt, Studie	PCI-Gruppe ^a		MT ^b -Gruppe		Intervention vs. Vergleich	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]	p-Wert
24 Monate						
FAME II	447	6 (1,3)	441	8 (1,8)	HR: 0,74 [0,26; 2,14] OR: 0,74 [0,25; 2,14] ^c	0,58 0,683 ^d
a: Gruppe mit medikamentöser Behandlung und perkutaner koronarer Intervention b: Gruppe mit ausschließlich medikamentöser Behandlung c: eigene Berechnung von Effekt und 95 %-KI (asymptotisch) d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [100]) HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MT: medikamentöse Therapie; OR: Odds Ratio; PCI: perkutane koronare Intervention						

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur kardialen Mortalität (Fragestellung 2)

Tabelle 69: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: kardiale Mortalität (Fragestellung 2)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Dambrink 2010						Endpunkt nicht berichtet
DANAMI-3-PRIMULTI	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FAME II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Leesar 2003						Endpunkt nicht berichtet
ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zur kardialen Mortalität (Fragestellung 2)

Ergebnisse zum Endpunkt kardiale Mortalität werden in einer Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit berichtet (siehe Tabelle 70). Es zeigt sich kein Unterschied zwischen der FFR-geleiteten Therapieentscheidung und einer FFR-unabhängigen Entscheidungsstrategie. Dies entspricht den Ergebnissen der FAME-II-Studie.

Es gibt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie.

Tabelle 70: Ergebnisse der Studien im Strategiedesign – kardiale Mortalität (Fragestellung 2)

Auswertungszeitpunkt, Studie	FFR-Messung		Vergleich		FFR-Messung vs. Vergleich	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]	p-Wert
27 Monate						
DANAMI-3-PRIMULTI	314	5 (2)	313	9 (3)	HR: 0,56 [0,19; 1,70] OR: 0,55 [0,18; 1,65] ^a	0,29 0,291 ^b
a: eigene Berechnung von Effekt und 95 %-KI (asymptotisch) b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [100]) FFR: myokardiale fraktionelle Flussreserve; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio						

Tabelle 71: Ergebnisse der Studien im Anreicherungsdesign – kardiale Mortalität (Fragestellung 2)

Auswertungs-zeitpunkt, Studie	PCI-Gruppe ^a		MT-Gruppe ^b		Intervention vs. Vergleich	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]	p-Wert
24 Monate						
FAME II	447	3 (0,7)	441	3 (0,7)	HR: 0,99 [0,20; 4,90] OR: 0,99 [0,20; 4,91] ^c	0,99 > 0,999 ^d
a: Gruppe mit medikamentöser Behandlung und perkutaner koronarer Intervention b: Gruppe mit ausschließlich medikamentöser Behandlung c: eigene Berechnung von Effekt und 95 %-KI (asymptotisch) d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [100]) HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MT: medikamentöse Therapie; OR: Odds Ratio; PCI: perkutane koronare Intervention						

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt (Fragestellung 2)

Tabelle 72: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Tod oder Myokardinfarkt (Fragestellung 2)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Dambrink 2010	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch
DANAMI-3-PRIMULTI	Endpunkt nicht berichtet					
FAME II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Leesar 2003	Endpunkt nicht berichtet					
ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt (Fragestellung 2)

Das Auftreten des kombinierten Ereignisses Tod oder Myokardinfarkt wird nur in einer Studie im Strategiedesign berichtet (siehe Tabelle 73). Diese zeigt einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der FFR-unabhängigen Behandlungsstrategie nach 36 Monaten. Aufgrund der mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit für diese Studie ergibt sich aus dem Strategiedesign ein Anhaltspunkt für einen Schaden der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie für den kombinierten Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu dem Ergebnis der FAME II-Studie, deren Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt mit niedrig bewertet wurde. Unter

Berücksichtigung der Ergebnisse aus dem Anreicherungsdesign erfolgt daher eine Abschwächung des abgeleiteten Anhaltspunktes. Es kann kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie für den kombinierten Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt abgeleitet werden.

Tabelle 73: Ergebnisse der Studien im Strategiedesign – Tod oder Myokardinfarkt (Fragestellung 2)

Auswertungs-zeitpunkt, Studie	FFR-Messung		Vergleich		FFR-Messung vs. Vergleich	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]	p-Wert
36 Monate						
Dambrink 2010	79	16 (20,3)	40	0 (0)	OR: 21,05 [1,23; 360,59] ^a	0,002
a: eigene Berechnung von Effekt und 95 %-KI (asymptotisch) FFR: myokardiale fraktionelle Flussreserve; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio						

Tabelle 74: Ergebnisse der Studien im Anreicherungsdesign – Tod oder Myokardinfarkt (Fragestellung 2)

Auswertungs-zeitpunkt, Studie	PCI-Gruppe ^a		MT-Gruppe ^b		Intervention vs. Vergleich	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]	p-Wert
24 Monate						
FAME II	447	29 (6,5)	441	36 (8,2)	HR: 0,79 [0,49; 1,29] OR: 0,78 [0,47; 1,30] ^c	0,35 0,53 ^d
a: Gruppe mit medikamentöser Behandlung und perkutaner koronarer Intervention b: Gruppe mit ausschließlich medikamentöser Behandlung c: eigene Berechnung von Effekt und 95 %-KI (asymptotisch) d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [100]) HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MT: medikamentöse Therapie; OR: Odds Ratio; PCI: perkutane koronare Intervention						

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt kardialer Tod oder Myokardinfarkt (Fragestellung 2)

Tabelle 75: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: kardialer Tod oder Myokardinfarkt (Fragestellung 2)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Dambrink 2010			Endpunkt nicht berichtet			
DANAMI-3-PRIMULTI	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FAME II			Endpunkt nicht berichtet			
Leesar 2003			Endpunkt nicht berichtet			
ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt kardialer Tod oder Myokardinfarkt (Fragestellung 2)

Für den kombinierten Endpunkt kardialer Tod oder Myokardinfarkt lagen Ergebnisse aus einer Studie im Strategiedesign mit einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit vor (Tabelle 76). Diese zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen FFR- und Kontrollgruppe. Somit ergibt sich für den kombinierten Endpunkt kardialer Tod oder Myokardinfarkt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie.

Tabelle 76: Ergebnisse der Studien im Strategiedesign – kardialer Tod oder Myokardinfarkt (Fragestellung 2)

Auswertungszeitpunkt, Studie	FFR-Messung		Vergleich		FFR-Messung vs. Vergleich	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]	p-Wert
27 Monate						
DANAMI-3-PRIMULTI	314	20 (6)	313	25 (8)	HR: 0,80 [0,45; 1,45] OR: 0,78 [0,43; 1,44] ^a	0,47 0,533 ^b
a: eigene Berechnung von Effekt und 95 %-KI (asymptotisch) b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [100]) FFR: myokardiale fraktionelle Flussreserve; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio						

A3.5.2 Kardiale oder koronare Morbidität (Fragestellung 2)

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Myokardinfarkt (Fragestellung 2)

Tabelle 77: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Myokardinfarkt (Fragestellung 2)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Dambrink 2010	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch
DANAMI-3-PRIMULTI	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FAME II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Leesar 2003	hoch	unklar	ja	ja	nein	hoch
ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zum Myokardinfarkt (Fragestellung 2)

Aus allen RCTs im Strategiedesign lagen Ergebnisse zum Myokardinfarkt vor (siehe Tabelle 78). In Leesar 2003 hatte sowohl in der FFR- als auch in der Kontrollgruppe nur ein Patient einen Myokardinfarkt. In der Studie DANAMI-3-PRIMULTI mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten des Myokardinfarktes zwischen den beiden Behandlungsstrategien. Die Studie Dambrink 2010 berichtet eine statistisch signifikant höhere Ereignisrate in der FFR-Gruppe. Da die Studie DANAMI-3-PRIMULTI eine höhere Ergebnissicherheit aufweist als die von Dambrink 2010 publizierte Studie und zudem eine deutlich größere Probandenzahl umfasst, ergibt sich insgesamt für diesen Endpunkt dennoch kein Anhaltspunkt für einen patientenrelevanten Nutzen oder Schaden der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie. Dies entspricht den Ergebnissen der FAME II-Studie.

Tabelle 78: Ergebnisse der Studien im Strategiedesign – Myokardinfarkt (Fragestellung 2)

Auswertungs- zeitpunkt, Studie	FFR-Messung		Vergleich		FFR-Messung vs. Vergleich	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]	p-Wert
12 – 14 Monate						
Leesar 2003	34	1 (2,9 ^a)	34	1 (2,9 ^a)	OR: 1,00 [0,06; 16,67] ^b	> 0,999 ^c
27 Monate						
DANAMI-3-PRIMULTI	314	15 (5)	313	16 (5)	HR: 0,94 [0,47; 1,90] OR: 0,93 [0,45; 1,92] ^b	0,87 0,902 ^c
36 Monate						
Dambrink 2010	79	14 (17,7)	40	0 (0)	OR: 17,93 [1,04; 308,84] ^b	0,002 0,005 ^c

a: eigene Berechnung
b: eigene Berechnung von Effekt und 95 %-KI (asymptotisch)
c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [100])
FFR: myokardiale fraktionelle Flussreserve; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MI: Myokardinfarkt;
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio

Tabelle 79: Ergebnisse der Studien im Anreicherungsdesign – Myokardinfarkt (Fragestellung 2)

Auswertungs- zeitpunkt, Studie,	PCI-Gruppe ^a		MT-Gruppe ^b		Intervention vs. Vergleich	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]	p-Wert
24 Monate						
FAME II	447	26 (5,8)	441	30 (6,8)	HR: 0,85 [0,50; 1,45] OR: 0,85 [0,49; 1,46] ^c	0,56 0,580 ^d

a: Gruppe mit medikamentöser Behandlung und perkutaner koronarer Intervention
b: Gruppe mit ausschließlich medikamentöser Behandlung
c: eigene Berechnung von Effekt und 95 %-KI (asymptotisch)
d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [100])
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MT: medikamentöse Therapie; OR: Odds Ratio; PCI: perkutane koronare Intervention

Ergebnisse zur erneuten koronaren Revaskularisation (Fragestellung 2)

Ergebnisse zu erneuten koronaren Revaskularisationen werden in allen Studien berichtet. Hierbei handelt es sich jedoch nicht um die Gesamtzahl aller Revaskularisationen, sondern ausschließlich um die Anzahl der nach der Intervention auftretenden Ereignisse. Die Revaskularisationen, die sich im Rahmen der Intervention als direkte Konsequenz der FFR-Messung ergeben, werden in den Studien nicht als erneute Revaskularisation mitgezählt. Im Gegensatz zu den Studien der Fragestellung 1 wird in den Studien der Fragestellung 2 im Rahmen der Intervention ausschließlich bei den Patienten aus der Interventionsgruppe eine weitere Herzkatheteruntersuchung und/oder Revaskularisation durchgeführt. Die erneute

Herzkatheteruntersuchung (mit oder ohne Revaskularisation), die aufgrund ihrer Invasivität den eigentlichen patientenrelevanten Endpunkt bildet, wird in den Studien jedoch nicht vollständig erfasst. Zudem wären für eine adäquate Erfassung der Gesamtzahl der durchgeführten erneuten Revaskularisationen auch die im Rahmen der Studienintervention durchgeführten Eingriffe mit zu berücksichtigen gewesen. Die vorliegenden Daten zu erneuten koronaren Revaskularisationen sind aufgrund dieser Vermengung von Intervention und Endpunkt letztlich nicht interpretierbar und bleiben daher im Folgenden unberücksichtigt.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Angina Pectoris

Tabelle 80: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Angina Pectoris (Fragestellung 2)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Dambrink 2010				Endpunkt nicht berichtet		
DANAMI-3-PRIMULTI				Endpunkt nicht berichtet		
FAME II				Endpunkt nicht berichtet		
Leesar 2003	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch ^a
a: Die fehlende Verblindung der Behandler kann zu einer Verzerrung für diesen Endpunkt führen. ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zur Angina Pectoris (Fragestellung 2)

Der Endpunkt Angina Pectoris wird nur in Leesar 2003 mit einem statistisch nicht signifikanten Unterschied zwischen FFR- und Kontrollgruppe berichtet (siehe Tabelle 81). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen patientenrelevanten Nutzen oder Schaden der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie im Vergleich zu einer anderen diagnostisch-therapeutischen Strategie für den Endpunkt Angina Pectoris.

Tabelle 81: Ergebnisse der Studien im Strategiedesign – Angina Pectoris (Fragestellung 2)

Auswertungs- zeitpunkt, Studie	FFR-Messung		Vergleich		FFR-Messung vs. Vergleich	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]	p-Wert
12-14 Monate						
Leesar 2003	34	10 (29,4) ^a	34	17 (50,0) ^a	OR: 0,42 [0,15; 1,13] ^a	0,092 ^b
a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung von Effekt und 95 %-KI (asymptotisch) c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [100]) FFR: myokardiale fraktionelle Flussreserve; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio						

Ergebnisse zur Herzinsuffizienz (Fragestellung 2)

Es werden keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt berichtet.

A3.5.3 Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der diagnostisch-therapeutischen Strategie (Fragestellung 2)

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der diagnostisch-therapeutischen Strategie (Fragestellung 2)

Tabelle 82: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Ereignisse (Fragestellung 2)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkt- erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Dambrink 2010 ^a	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch
DANAMI-3-PRIMULTI ^b	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FAME II	Endpunkt nicht berichtet					
Leesar 2003	Endpunkt nicht berichtet					
a: umfasst Blutung						
b: umfasst die Ereignisse Blutung, Kontrastmittel-Nephropathie und Schlaganfall						

Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (Fragestellung 2)

In 2 Studien (Dambrink 2010 und DANAMI-3-PRIMULTI) werden Nebenwirkungen und Komplikationen der zum Einsatz kommenden diagnostisch-therapeutischen Strategie berichtet (siehe Tabelle 83). In beiden Studien wurde das Auftreten von Blutungen berichtet. Die metaanalytische Zusammenfassung der Studienergebnisse zum unerwünschten Ereignis

Blutung ist in Abbildung 14 dargestellt. Aufgrund bedeutsamer Heterogenität wurde kein gemeinsamer Schätzer dargestellt. Es zeigte sich kein gerichtetes Ergebnis und auf Einzelstudienbene kein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten von Blutungen in der FFR-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

In DANAMI-3-PRIMULTI wurden zudem das Auftreten von Kontrastmittel-Nephropathien sowie das Auftreten von Schlaganfällen berichtet. Für keines dieser Ereignisse unterschieden sich die Ereignisraten in FFR- und Kontrollgruppe. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der FFR-basierten Behandlungsstrategie im Vergleich zu einer FFR-unabhängigen Behandlungsstrategie für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse.

Tabelle 83: Ergebnisse der Studien im Strategiedesign zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Fragestellung 2)

Studie	Unerwünschte Ereignisse	FFR-Messung		Vergleich		FFR-Messung vs. Vergleich
		N	Anzahl n (%)	N	Anzahl n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
Blutung						
Dambrink 2010		80	5 (6,25 ^a)	41	1 (2,4 ^a)	k. A.
DANAMI-3-PRIMULTI		314	1 (< 1)	313	4 (1)	k. A.; 0,2
Kontrastmittel-Nephropathie						
DANAMI-3-PRIMULTI		314	6 (2)	313	7 (2)	OR: 0,85 [0,28; 2,56] ^b ; 0,845 ^c
Schlaganfall						
DANAMI-3-PRIMULTI		314	4 (1)	313	1 (< 1)	OR: 4,03 [0,45; 36,22] ^b ; 0,247 ^c
a: eigene Berechnung; b: eigene Berechnung von Effekt und 95 %-KI (asymptotisch) c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martin Andres 1994) FFR: myokardiale fraktionelle Flussreserve; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio						

FFR-geleitete Therapie vs. FFR-unabhängige Therapie

UE Blutung

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

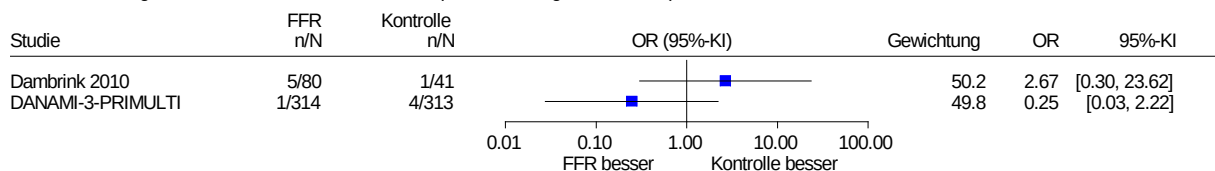


Abbildung 14: Unerwünschte Ereignisse – Blutung

A3.5.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung 2)

Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

A4 Kommentare

Nachfolgend werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung kommentiert. Sofern thematisch zutreffend, werden dabei Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt. In Abschnitt A4.4 werden die Aspekte aus der Anhörung gewürdigt, die in den Abschnitten A4.1 bis A4.3 noch nicht adressiert wurden.

A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden 6 systematische Übersichten zum Thema der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert, darunter 2 HTA-Berichte [101-107].

Im Folgenden werden diese Arbeiten einzeln dargestellt.

Der HTA-Bericht von Siebert 2008 [104] diene der Bewertung der diagnostischen Testgüte der FFR sowie der Bewertung des medizinischen Nutzens und einer gesundheitsökonomischen Evaluation bei Patienten mit stabiler Angina Pectoris und angiografisch intermediären Stenosen. Für die Bewertung des medizinischen Nutzens einer FFR-geleiteten Behandlungsstrategie wurde die 2-Jahres-Veröffentlichung der DEFER-Studie berücksichtigt [55]. Diese berichtet einen numerischen, statistisch nicht signifikanten Unterschied in der kumulativen Ereignisrate für kardialen Tod, Myokardinfarkt und erneute koronare Revaskularisation sowie einen statistisch signifikanten Unterschied im Endpunkt „Freiheit von Angina Pectoris“ zugunsten einer FFR-geleiteten Verzögerung der PCI bei Patienten mit einer $FFR \geq 0,75$. Basierend auf diesen Ergebnissen kommen die Autoren des HTA-Berichtes zu dem Schluss, dass die FFR-Messung zur Indikationsstellung einer PCI bei Patienten mit stabiler Angina Pectoris und Eingefäßerkrankung zu einer Verbesserung in der klinischen Ereignisrate führe.

Raman 2013 [102] verglichen in ihrem Review 2 diagnostische Methoden – die FFR-Messung und den intravaskulären Ultraschall – mit einer ausschließlich auf einer Angiografie basierenden Therapieentscheidung bei Patienten mit Indikation zur PCI. Die Fragestellung der systematischen Übersicht geht über die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung hinaus, da sie auch ökonomische Aspekte adressiert. Das Fazit über den Nutzen einer FFR-geleiteten Behandlungsstrategie in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte basiert auf den Ergebnissen eines RCTs (der FAME-Studie) sowie auf 2 nicht randomisierten Studien. Die beiden Studien DEFER und FAME II wurden im Rahmen der Literaturrecherche identifiziert, aufgrund des Studiendesigns jedoch nicht berücksichtigt. Die Autoren schlussfolgern, dass eine moderate Evidenz vorliegt für den Vorteil der FFR-Messung in Bezug auf die kombinierte Endpunkte Tod oder Myokardinfarkt sowie für Major Adverse Cardiac Events (MACE). Außerdem führe die FFR-Messung zu einer geringeren Anzahl an implantierten Stents. Die Autoren nennen als Limitation, dass die Ergebnisse auf Studien basieren, die sich auf Patienten mit einem geringen Anginograd nach CCS-Klassifikation oder nichtischämischer intermediärer Stenose fokussieren. Sie weisen darauf hin, dass weitere Studien benötigt werden, um die Wirksamkeit der FFR-Messung auch in Patienten mit AKS oder bei Vorliegen von Bifurkationsstenosen beurteilen zu können.

In der Meta-Analyse von Nascimento 2015 [101] wurden 19 Studien, davon 2 RCTs (DEFER und FAME II) und 17 Beobachtungsstudien, eingeschlossen. Berücksichtigt wurden Studien mit Patienten, die eine Indikation zur PCI hatten und bei denen die Entscheidung für oder gegen eine PCI auf Basis der FFR-Messung getroffen wurde. Für die Endpunkte Tod sowie Myokardinfarkt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Ereignisrate. Die Autoren folgerten, dass bei FFR-negativen Patienten der Verzicht auf eine PCI als sicher anzusehen sei.

In dem 2015 von der französischen Haute Autorité de Santé (HAS) publizierten HTA-Bericht [106] wurden neben mehreren RCTs (FAMOUS NSTEMI, DANAMI-3-PRIMULTI, Dambrink 2010, DEFER und FAME II) auch potenziell relevante laufende Studien identifiziert sowie Empfehlungen und Schlussfolgerungen verschiedener Fachgesellschaften dargestellt. Im Falle von intermediären Läsionen oder einer Mehrgefäßerkrankung sehen die Autoren des Berichtes den Nutzen und die Sicherheit der FFR-Messung als gegeben an. Bei STEMI- und NSTEMI-Patienten könnten diese hingegen in Ermangelung vorliegender Daten nicht beurteilt werden. Auf der Basis des HAS-Berichtes wurde 2015 beschlossen, die FFR-Messung in Frankreich als Krankenkassenleistung zu erstatten. Diese Entscheidung bezog sich auf Patienten mit intermediären Läsionen oder Mehrgefäßerkrankung, bei denen die nicht invasive Ischämiediagnostik nicht durchgeführt werden konnte oder nicht aussagekräftig war.

Die Meta-Analyse von Zhang 2015 [105] umfasst 7 Studien, jedoch handelt es sich nur bei einer eingeschlossenen Studie um ein RCT (2-Jahres-Publikation zu FAME). Bei metaanalytischer Zusammenfassung aller Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil der FFR-geleiteten gegenüber einer angiografiegeleiteten Behandlungsstrategie für die Endpunkte Tod, Tod oder Myokardinfarkt, Myokardinfarkt, erneute koronare Revaskularisation sowie für MACE. Bei Beschränkung auf die prospektiven Studiendesigns zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie für den kombinierten Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt sowie für Myokardinfarkt und erneute Revaskularisation.

Die aktuellste systematische Übersichtsarbeit von Xiu 2016 [107] umfasst dieselben Studien wie die von Zhang 2015 publizierte Meta-Analyse. Trotz scheinbar gleicher Datenbasis kommen die Autoren zu größtenteils unterschiedlichen Ergebnissen, welche sich teilweise durch andere Auswertungsarten erklären lassen. Darüber hinaus weist die Arbeit Xiu 2016 qualitative Mängel auf und die Methodik ist teilweise nicht nachvollziehbar.

Alle Autoren sprachen sich in ihren Schlussfolgerungen zwar zum Teil mit Einschränkungen, aber generell für die FFR-Messung aus und stehen somit nicht im Widerspruch zur vorliegenden Nutzenbewertung. Dennoch weisen die eingeschlossenen systematischen Übersichten entscheidende Unterschiede zur vorliegenden Nutzenbewertung auf:

- In den Übersichten wurde nur ein Teil der identifizierten relevanten RCTs eingeschlossen. Ergebnisse zu mehreren RCTs wurden erst 2015 publiziert (DEFER-DES, DKCRUSH VI,

FAMOUS-NSTEMI, DANAMI-3-PRIMULTI), sodass diese nicht berücksichtigt werden konnten. Warum die RCT Leesar 2003 in keiner systematischen Übersicht berücksichtigt wurde, ist unklar. Ebenso ist unklar, wieso die Studie Dambrink 2010 nur in dem französischen HTA-Bericht (HAS 2015) berücksichtigt wurde.

- 3 Übersichten (Nascimento 2015, Zhang 2015 und Xiu 2016) schlossen neben RCTs auch nicht randomisierte und teils auch nicht kontrollierte Studien ein, wodurch ein grundsätzliches Verzerrungspotenzial aller Ergebnisse anzunehmen ist.
- Der in den Meta-Analysen Raman 2013, Zhang 2015 und Xiu 2016 berücksichtigte Endpunkt MACE wurde aufgrund unterschiedlicher klinischer Bedeutung der zusammengefassten Komponenten Tod, Myokardinfarkt und koronare Revaskularisation nicht als patientenrelevanter Endpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien

Es existiert eine Nationale VersorgungsLeitlinie zur Behandlung der chronischen KHK [108]. Diese Leitlinie wurde 2016 aktualisiert und beinhaltet keine Aussage oder Empfehlung zur FFR-Messung.

In einer internationalen Leitlinie der Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) sowie der European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) zur myokardialen Revaskularisation wird die FFR-Messung als das Standardvorgehen zur Identifikation von funktionell relevanten Stenosen beschrieben. Eine FFR-Messung wird bei Patienten mit stabiler KHK, bei denen kein Ischämienachweis verfügbar ist, sowie eine FFR-geleitete PCI bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung empfohlen [15]. Die Empfehlung zur FFR-Messung bei Patienten mit stabiler KHK und fehlendem Ischämienachweis basiert mit der Empfehlungsklasse 1 auf der FAME-Studie nach einem Jahr Nachbeobachtung und den Ergebnissen der DEFER-Studie nach 5 Jahren. Die Empfehlung zur FFR-geleiteten PCI bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung wird mit dem Empfehlungsgrad 2a angegeben und basiert auf den ersten Ergebnissen der FAME-II-Studie. Eine Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne angiografische PCI-Indikation erfolgt in der ESC-Leitlinie nicht. Bei Bifurkationsstenosen erwähnt die ESC-Leitlinie die FFR als möglicherweise genauere diagnostische Methode, enthält aber keine eindeutige Empfehlung für oder gegen eine regelhafte oder FFR-gesteuerte Stenteinlage im Seitenast (nach Stenting im Hauptgefäß). Da die Ergebnisse von DKCRUSH VI erst 2015 publiziert wurden, wurden diese in der ESC-Leitlinie (noch) nicht berücksichtigt. Insgesamt entsprechen die ESC-Empfehlungen dem Fazit des vorliegenden Berichts: Die FFR wird bei angiografischer PCI-Indikation, nicht jedoch bei Patienten mit stabiler KHK empfohlen. Die Unterscheidung zwischen Ein- und Mehrgefäßerkrankungen in der ESC-Leitlinie hat keinen relevanten Einfluss auf die Empfehlung der ESC.

A4.3 Kritische Reflexion des Vorgehens

Die Ziele des vorliegenden Berichtes sind die Nutzenbewertung einer FFR-geleiteten Therapieentscheidung bei KHK-Patienten mit einer Indikation zur PCI sowie bei Patienten mit stabiler KHK. Auch bei Patienten mit stabiler KHK kann eine PCI indiziert sein: In der Nationalen VersorgungsLeitlinie zur chronischen KHK wird bei Patienten mit stenosierender KHK eine Revaskularisation zur Verbesserung von Symptomatik und Lebensqualität und zur Verbesserung der Prognose empfohlen. Hier wird jedoch auch darauf hingewiesen, dass aus einem Befund nicht automatisch eine bestimmte Behandlungskonsequenz zu ziehen sei, sondern dies in Abhängigkeit von Aufwand und Ausmaß des Eingriffs, potenziellen Nebenwirkungen sowie Präferenz von Patient und Arzt entschieden werden müsse [108]. In den vorliegenden RCTs wurden Patienten mit verschiedenen Schweregraden der Stenose sowie Patienten unterschiedlicher Formen der KHK rekrutiert. Weil in den Leitlinien und in der klinischen Praxis die Indikationsgrenze zur PCI insbesondere bei stabiler KHK eine gewisse Unschärfe aufweist und sich im Verlauf der Jahre auch leicht verändert hat, überlappen sich die Patientenpopulationen der Studien zu Fragestellung 1 und 2 teilweise. So konnten Patienten mit stabiler KHK und mehr als 50 %iger Hauptstammstenose sowohl in FAME als auch in FAME II eingeschlossen werden. Sofern in der Vergleichsgruppe bei der Mehrheit der Patienten eine PCI durchgeführt wurde, wurden diese Studien daher der Fragestellung 1 zugeordnet.

Bei der Manifestation des AKS als STEMI muss der ESC/EACTS-Leitlinie zufolge umgehend eine Revaskularisation erfolgen [15]. Bei Patienten mit AKS kann eine FFR-Messung in der Infarktläsion fehleranfällig sein. Mikroembolisationen können durch die Störung der Mikrozirkulation die vasodilatierende Wirkung von Adenosin und damit die Hyperämie einschränken, sodass die hämodynamische Relevanz einer Stenose durch die FFR-Messung gegebenenfalls unterschätzt wird [109]. Ebenso ist die FFR-Messung in einem vollständig verschlossenen Gefäß als nicht aussagekräftig anzusehen [110]. Ein STEMI wurde ebenso wie ein vollständig verschlossenes Gefäß in den meisten Studien als Ausschlusskriterium definiert. In der Mehrzahl der Fälle manifestiert sich das AKS als NSTEMI [15]. Bei NSTEMI-Patienten wird nach Möglichkeit eine Revaskularisation in den ersten 24 Stunden bis zu maximal 72 Stunden empfohlen [15]. Layland 2013 zufolge entsprechen die Störung der Mikrozirkulation und die vasodilatorische Kapazität bei Patienten mit NSTEMI denen bei Patienten mit stabiler KHK [109]. Die Ergebnisse der FAMOUS-NSTEMI-Studie zeigen, dass die Anwendung der FFR-Messung zur Entscheidung für oder gegen eine Revaskularisation im Vergleich zu einer auf der Koronarangiografie basierenden Therapieentscheidung nicht unterlegen ist. Die FFR konnte erfolgreich bei allen Patienten in der FFR-Gruppe gemessen werden [48]. Eine Subgruppenanalyse der FAME-Studie deutet ebenfalls darauf hin, dass es keinen Unterschied im Nutzen einer FFR-geleiteten Behandlungsstrategie bei Patienten mit stabiler KHK gegenüber Patienten mit instabiler Angina Pectoris oder NSTEMI gibt. Davon ausgehend, dass die PCI des Infarktgefäßes keinen relevanten Einfluss auf den Behandlungserfolg und den Nutzen der FFR-Messung in

der Non-Culprit-Läsion hat, wurden die Ergebnisse der FAMOUS-NSTEMI-Studie daher nicht getrennt von den übrigen Studien in der Fragestellung 1 behandelt.

Im Gegensatz dazu wurde die DKCRUSH-VI-Studie zwar der Fragestellung 1 zugeordnet, die Ergebnisse wurden jedoch separat dargestellt. Bei der Behandlung von Bifurkationsstenosen in dieser Studie erfolgten FFR-Messung und PCI im Seitenast jeweils durch die Maschen des zuvor im Hauptgefäß platzierten Stents. Bevor ein zweiter Stent im Seitenast implantiert wurde, kam in dieser Studie stets erst die Ballondilatation zum Einsatz. Die Komplexität dieser Behandlung bei Patienten mit Bifurkationsläsion wird auch in den Ergebnissen der Studie deutlich: So konnte die FFR bei 90,6 % der Patienten erfolgreich gemessen werden und bei den FFR-positiven Patienten nur in 73,3 % erfolgreich eine PCI des Seitengefäßes durchgeführt werden.

Es wurden 9 RCTs in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurden, jedoch nur die Ergebnisse aus den Strategiedesigns wurden, sofern möglich, quantitativ zusammengefasst, da ein Zusammenfassen von Strategie- und Anreicherungsdesigns zu einer Verringerung der Ergebnissicherheit führen würde. Den Studien im Anreicherungsdesign liegt die Überlegung zugrunde, dass nur eine Teilpopulation von einer FFR-Messung profitiert. Diese Annahme geht davon aus, dass die nicht randomisierte Gruppe von der FFR-Messung nicht profitieren kann, da beide diagnostische Tests ein konkordantes Ergebnis zeigen und somit in dieser Gruppe die FFR nicht zu einer Änderung der Behandlungsstrategie führen würde. Die Behandlung für die nicht randomisierte Gruppe steht bereits fest: eine PCI bei einem niedrigen FFR-Wert (DEFER) bzw. eine medikamentöse Behandlung bei einem hohen FFR-Wert (FAME II). Die Patienten im Interventionsarm sind somit ausschließlich Patienten, die aufgrund der FFR-Messung eine Änderung der Therapie erhalten haben. Ein Vergleich der randomisierten Gruppen würde somit zu einer Effektüberschätzung führen im Vergleich zu einem Strategiedesign, in dem es auch Patienten gibt, bei denen die FFR-Messung ein bestehendes Testergebnis bestätigen und somit nicht zu einer Behandlungsänderung führen würde. Mit Ausnahme des in Dambrink 2010 in der FFR-Gruppe häufiger auftretenden kombinierten Endpunktes Tod oder Myokardinfarkt, was in der FAME II-Studie nicht beobachtet wurde, bestätigen die Ergebnisse der Anreicherungsdesigns die Ergebnisse der Strategiedesigns in der Richtung der Effekte und führen somit mit einer Ausnahme zu einer Bestätigung der Beleglage aus den Strategiedesigns.

A4.4 Würdigung der Stellungnahmen

Insgesamt wurden 6 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert.

In zwei eingereichten Stellungnahmen wurde der Stellenwert von Daten zur erneuten koronaren Revaskularisation bei Studien der Fragestellung 2 angesprochen. Dieser Aspekt

wurde bereits in Abschnitt A3.5.2 (Ergebnisse zur erneuten koronaren Revaskularisation [Fragestellung 2]) adressiert.

Die Stellungnahmen zu weiteren Aspekten werden in den nachfolgenden Abschnitten A4.4.1 bis A4.4.3 gewürdigt. Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich unter anderem durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 beziehungsweise A2.2 dargestellt.

A4.4.1 Unterteilung der Patienten in Patienten mit Indikation zur PCI und Patienten mit stabiler KHK

Von den Stellungnehmenden wird angemerkt, dass die Unterteilung in Patienten mit oder ohne PCI-Indikation nicht nachvollziehbar sei. In 2 Stellungnahmen wird darauf hingewiesen, dass die Ergebnisse der Nutzenbewertung infolge dieser Unterteilung im Widerspruch zu den aktuellen ESC-Leitlinien [15] stünden und gerade die Patientengruppe, die aufgrund der Ergebnisse der FFR-Messung keine Stents erhalten habe, von der Diagnostik profitiere.

Die beiden Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung umfassen Patienten mit Indikation zur PCI sowie Patienten mit stabiler KHK. Diese Unterscheidung entspricht jedoch nicht der klinischen Einteilung in ein akutes Koronarsyndrom sowie eine chronisch stabile KHK. Vielmehr umfasst die Indikation zur PCI alle Patienten, bei denen nach angiografischem Befund sowie den zur Verfügung stehenden klinischen Daten eine Revaskularisation durchgeführt werden würde. Im Gegensatz hierzu steht die Patientengruppe mit stabiler KHK, bei der eine PCI nicht regelhaft durchgeführt wird und die Standardbehandlung auf einer konservativen Behandlung beruht. Relevantes Kriterium für die Studienzuteilung ist neben dem angiografischen Stenosegrad somit das Standardvorgehen in der Kontrollgruppe: Bei Patienten mit Indikation zur PCI wird die PCI in der Kontrollgruppe standardmäßig durchgeführt und die FFR-Messung zur Vermeidung unnötiger Stents eingesetzt. Die FFR-Gruppe erhält daher weniger Stents als die Kontrollgruppe (siehe Tabelle 20 und Tabelle 21). Bei Patienten mit stabiler, als nicht revaskularisationsbedürftig angesehener KHK wird die FFR-Messung durchgeführt, um hämodynamisch signifikante Stenosen zu identifizieren, die doch von einer PCI profitieren. Die FFR-Gruppe erhält daher potenziell mehr Stents als die Kontrollgruppe (siehe Tabelle 28 und Tabelle 29). Wie in Abschnitt A4.3 ausgeführt, sind beide Patientengruppen nicht ganz trennscharf voneinander zu unterscheiden, weil die angiografische Indikationsgrenze zur PCI teilweise nicht einheitlich gezogen wird und sich im Verlauf der Jahre verändert hat. Umgekehrt wäre es aber nicht sinnvoll, Studien zusammenzufassen, die zwar in einer ähnlichen Indikation, aber mit anderer Vergleichsbehandlung durchgeführt wurden.

Die vorliegende Nutzenbewertung kommt zu dem Fazit, dass Patienten mit angiografischer Indikation zur PCI von einer FFR-Messung profitieren. Wie bereits dargestellt, werden bei dieser Patientengruppe durch die FFR-Messung weniger Stents implantiert, als es in der Vergleichsgruppe der Fall ist. Das entspricht der Aussage der von den Stellungnehmenden zitierten ESC-Guidelines, welche den Nutzen der FFR-Messung bei grenzwertigen Stenosen

und in einer Vermeidung unnötiger PCIs sehen: „[FFR] is valuable in patients [...] without prior non-invasive functional testing in the presence of borderline lesions.“ Gemäß der ESC dient die FFR nicht dazu, PCIs herbeizuführen, sondern dazu, diese zu vermeiden („concept of avoiding unnecessary treatment of lesions that are not haemodynamically relevant“) [15].

A4.4.2 Zuordnung der Studien FAME, Dambrink 2010 und DANAMI-3-PRIMULTI zu den Fragestellungen 1 und 2

Von 1 Stellungnehmenden wird die Zuordnung der FAME-Studie zur Fragestellung 1 kritisiert und vorgeschlagen, diese Studie der Fragestellung 2 (stabile KHK) zuzuordnen. Des Weiteren wird die Zuordnung der Studien Dambrink 2010 und DANAMI-3-PRIMULTI zur Fragestellung 2 kritisiert, da es sich hierbei nicht um Patienten mit stabiler KHK handele.

In die FAME-Studie wurden Patienten mit Mehrgefäßerkrankung rekrutiert, sofern mindestens 2 Stenosen vorhanden waren, für die aufgrund des angiografischen Befundes eine Indikation für eine PCI vorlag. In der Angiografiegruppe wurden alle angiografisch signifikanten Stenosen revaskularisiert, sodass die Indikation zur PCI als gegeben anzusehen ist. Wie unter Abschnitt A4.4.1 angeführt, wurde die FFR-Messung in der FAME-Studie genutzt, um unnötige Stents zu vermeiden, und die FFR-Gruppe erhielt signifikant weniger Stents als die Angiografiegruppe. Von einer Änderung der Zuordnung der FAME-Studie kann daher abgesehen werden.

Im Gegensatz zur FAME-Studie wurden sowohl bei Dambrink 2010 als auch bei DANAMI-3-PRIMULTI alle Patienten zuerst im Infarktgefäß behandelt. Während das Infarktgefäß in der Studie nicht weiter betrachtet wurde, erfolgte die Randomisierung der Patienten in die beiden Gruppen hinsichtlich der Behandlung in weiteren Gefäßen, in denen primär keine Indikation für eine PCI vorlag. Im Gegensatz zu den Studien der Fragestellung 1 wurde die FFR-Messung bei diesen Studien dazu genutzt, weitere hämodynamisch relevante Stenosen zu identifizieren, die bei einem konservativen Vorgehen als nicht behandlungsbedürftig eingestuft wurden. In der FFR-Gruppe wurden daher mehr Stents implantiert als in der Vergleichsgruppe. Auch wenn beide Studien Patienten mit Myokardinfarkt (also einer akuten und keiner stabilen KHK) einschlossen, bezieht sich die Studienintervention auf Stenosen, die offensichtlich nicht die Ursache der akuten Symptomatik waren und daher der stabilen KHK (ohne primäre PCI-Indikation) zuzuordnen sind. Insgesamt ist daher nicht erkennbar, dass eine Änderung der Zuordnung der Studien sinnvoll wäre.

A4.4.3 Anmerkungen zu Endpunkten

A4.4.3.1 Anmerkung zum kombinierten Endpunkt kardialer Tod oder Myokardinfarkt

In 1 Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass es widersprüchlich sei, dass für die Fragestellung 1 ein Nutzen der FFR-geleiteten Therapieentscheidung für den kombinierten Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt vorliege, jedoch nicht für den kombinierten Endpunkt kardialer Tod oder Myokardinfarkt.

Für die verschiedenen Erhebungszeiträume variiert die Datenverfügbarkeit zwischen den beiden Endpunkten Tod oder Myokardinfarkt und kardialer Tod oder Myokardinfarkt. Während für den Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt Studienergebnisse zu 3 Zeitpunkten vorliegen (12, 24 und 60 Monate), werden für den Endpunkt kardialer Tod oder Myokardinfarkt nur für 1 Erhebungszeitraum statistisch nicht signifikante Ergebnisse berichtet. Aufgrund der verfügbaren Datenlage kann kein Nutzen für den kombinierten Endpunkt kardialer Tod oder Myokardinfarkt abgeleitet werden.

A4.4.3.2 Berücksichtigung der initialen PCI als patientenrelevanten Endpunkt

Einem Stellungnehmenden zufolge sei auch die initiale PCI in Abgrenzung zur rein diagnostischen Koronarangiografie ein patientenrelevanter Endpunkt, weil hiernach eine duale Plättchenhemmung mit diversen Risiken notwendig werde. Ferner sei auch jede unnötige PCI als Endpunkt mit zu erfassen.

Eine Koronarangiografie ist regelhaft ein patientenrelevanter Endpunkt, weil diese Intervention temporär zu relevanten funktionellen Einschränkungen oder auch Schmerzen führt. Dagegen macht es aus Patientensicht keinen relevanten Unterschied, ob im Rahmen einer Koronarangiografie auch eine PCI erfolgt oder nicht, weil die Durchführung der PCI nicht spürbar ist. Auch die nach einer PCI erforderliche duale Plättchenhemmung kann für sich genommen nicht als Schaden gewertet werden, weil ein direkter Zusammenhang zwischen dualer Plättchenhemmung und Blutungskomplikationen (im Sinne einer Surrogatvalidität) nicht belegt ist. Theoretisch vorstellbar ist sogar, dass ein Mehr an dualer Plättchenhemmung positive Effekte hat, was verdeutlicht, dass nicht die Häufigkeit dieser Medikation, sondern ihre patientenrelevanten Folgen zu erfassen sind.

In ähnlicher Weise ist auch die Rate unnötiger PCIs einzuschätzen. Auch hier zeigt erst der weitere klinische Verlauf, ob eine PCI vorteilhaft war. Demnach sind auch hier andere Endpunkte, zum Beispiel der Myokardinfarkt, wesentlich, um den Behandlungserfolg aus Patientensicht sinnvoll erfassen zu können.

A4.4.3.3 Berücksichtigung von Ergebnissen der FAME-II-Studie zum Endpunkt Angina Pectoris

1 Stellungnehmender sieht es als erforderlich an, die Ergebnisse der FAME-II-Studie für den Endpunkt Angina Pectoris zu berücksichtigen, da sich in dieser Studie der Anteil von Patienten mit dringlicher Revaskularisation infolge einer Angina-Pectoris-Symptomatik zwischen den Gruppen signifikant unterscheidet.

In der FAME-II-Studie wurden Ergebnisse zu dringlichen Revaskularisationen dargestellt, die ungeplant und aufgrund von persistierenden oder zunehmenden Brustschmerzen durchgeführt wurden. Der Endpunkt der dringlichen Revaskularisation ist somit eine logische Und-Verknüpfung von 2 patientenrelevanten Endpunkten: Brustschmerz und erneute koronare Revaskularisation. Die Nichtberücksichtigung der Revaskularisationen wird in Abschnitt

A3.5.2 dargestellt. Zum Brustschmerz als zweitem Endpunkt liegen aus FAME II keine vollständigen Daten vor. Aus Patientensicht wäre die Gesamtrate der Brustschmerzen relevant. Allein den Brustschmerz zu zählen, der zu einer dringlichen Revaskularisation führt, birgt ein Verzerrungsrisiko, da die Indikationsstellung zur Revaskularisation unverblindet erfolgte. Zwar überprüfte ein verblindetes Endpunktkomitee alle Revaskularisationen, der Endpunkt Brustschmerz wurde aber offensichtlich nicht systematisch erfasst. So lagen 12-Monats-Daten zum Angina-Pectoris-Schweregrad nur für 85 Patienten (9,6 %) vor.

Weil damit die beiden Anteile des Endpunkts dringliche Revaskularisation nicht interpretierbar waren beziehungsweise nicht vollständig erfasst wurden, ergab sich keine Änderung im Bericht.

A5 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, Dundar 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. Ghani A, Dambrink JHE, Van't Hof AWJ, Ottervanger JP, Gosselink ATM, Hoorntje JCA. Treatment of non-culprit lesions detected during primary PCI: long-term follow-up of a randomised clinical trial. *Neth Heart J* 2012; 20(9): 347-353.

23. Dambrink JHE, Debrauwere JP, Van 't Hof AWJ, Ottervanger JP, Gosselink ATM, Hoorntje JCA et al. Non-culprit lesions detected during primary PCI: treat invasively or follow the guidelines? *EuroIntervention* 2010; 5(8): 968-975.
24. Hofsten DE, Kelbaek H, Helqvist S, Klovgaard L, Holmvang L, Clemmensen P et al. The third Danish study of optimal acute treatment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction: ischemic postconditioning or deferred stent implantation versus conventional primary angioplasty and complete revascularization versus treatment of culprit lesion only; rationale and design of the DANAMI 3 trial program. *Am Heart J* 2015; 169(5): 613-621.
25. Engstrom T, Kelbaek H, Helqvist S, Hofsten DE, Klovgaard L, Holmvang L et al. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386(9994): 665-671.
26. Rigshospitalet. Primary PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction and multivessel disease: treatment of culprit lesion only or complete revascularization (PRIMULTI): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 04.05.2015 [Zugriff: 16.02.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01960933>.
27. Park SH, Jeon KH, Lee JM, Nam CW, Doh JH, Lee BK et al. Long-term clinical outcomes of fractional flow reserve-guided versus routine drug-eluting stent implantation in patients with intermediate coronary stenosis: five-year clinical outcomes of DEFER-DES trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8(12): e002442.
28. Seoul National University Hospital. Proper fractional flow reserve criteria for intermediate lesions in the era of drug-eluting stent (DEFER-DES): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 20.12.2010 [Zugriff: 19.02.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00592228>.
29. Chen SL, Ye F, Zhang JJ, Xu T, Tian NL, Liu ZZ et al. Randomized comparison of FFR-guided and angiography-guided provisional stenting of true coronary bifurcation lesions: the DKCRUSH-VI trial (double kissing crush versus provisional stenting technique for treatment of coronary bifurcation lesions VI). *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8(4): 536-546.
30. Nanjing First Hospital, Nanjing Medical Univeristy. A randomized clinical study comparing angiography guided versus FFR-guided for side branch stent implantation of true bifurcation lesions: DK CRUSH-VI trial [online]. In: *Chinese Clinical Trial Registry*. 28.07.2015 [Zugriff: 16.02.2016]. URL: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=7671>.
31. Fearon WF, Tonino PA, De Bruyne B, Siebert U, Pijls NH. Rationale and design of the Fractional flow reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation (FAME) study. *Am Heart J* 2007; 154(4): 632-636.
32. Fearon WF, Bornschein B, Tonino PAL, Gothe RM, De Bruyne B, Pijls NHJ et al. Economic evaluation of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *Circulation* 2010; 122(24): 2545-2550.

33. Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, Siebert U, Ikeno F, Van't Veer M et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention [Portugiesisch]. *Rev Port Cardiol* 2009; 28(2): 229-230.
34. Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, Siebert U, Ikeno F, Van't Veer M et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 360(3): 213-224.
35. Tonino PAL, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leesar MA, Ver Lee PN et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study: Fractional flow reserve versus Angiography in Multivessel Evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(25): 2816-2821.
36. Pijls NHJ, Fearon WF, Tonino PAL, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional flow reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(3): 177-184.
37. Sels JWEM, Tonino PAL, Siebert U, Fearon WF, Van't Veer M, De Bruyne B et al. Fractional flow reserve in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: experience from the FAME (Fractional flow reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4(11): 1183-1189.
38. Nam CW, Mangiacapra F, Entjes R, Chung IS, Sels JW, Tonino PAL et al. Functional SYNTAX score for risk assessment in multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(12): 1211-1218.
39. Kim HS, Tonino PAL, De Bruyne B, Yong ASC, Tremmel JA, Pijls NHJ et al. The impact of sex differences on fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention: a FAME (Fractional flow reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) substudy. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5(10): 1037-1042.
40. Lim HS, Tonino PAL, De Bruyne B, Yong ASC, Lee BK, Pijls NHJ et al. The impact of age on fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention: a FAME (Fractional flow reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) trial substudy. *Int J Cardiol* 2014; 177(1): 66-70.
41. Siebert U, Arvandi M, Gothe RM, Bornschein B, Eccleston D, Walters DL et al. Improving the quality of percutaneous revascularisation in patients with multivessel disease in Australia: cost-effectiveness, public health implications, and budget impact of FFR-guided PCI. *Heart Lung Circ* 2014; 23(6): 527-533.
42. Kobayashi Y, Tonino PAL, De Bruyne B, Yang HM, Lim HS, Pijls NHJ et al. The impact of left ventricular ejection fraction on fractional flow reserve: insights from the FAME (Fractional flow reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) trial. *Int J Cardiol* 2015; 204: 206-210.

43. Van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PAL, Barbato E, Baumbach A, Engstrom T et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386(10006): 1853-1860.
44. Radi Medical Systems. Fractional flow reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation: study FAME; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2005.
45. Stanford University. Fractional flow reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation (F.A.M.E.): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 27.11.2015 [Zugriff: 16.02.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00267774>.
46. Kobayashi Y, Nam CW, Tonino PAL, Kimura T, De Bruyne B, Pijls NHJ et al. The prognostic value of residual coronary stenoses after functionally complete revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(14): 1701-1711.
47. Berry C, Layland J, Sood A, Curzen NP, Balachandran KP, Das R et al. Fractional flow reserve versus angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-elevation myocardial infarction (FAMOUS-NSTEMI): rationale and design of a randomized controlled clinical trial. *Am Heart J* 2013; 166(4): 662-668.e3.
48. Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, Sood A, Balachandran K, Das R et al. Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial. *Eur Heart J* 2015; 36(2): 100-111.
49. Layland J, Rauhalammi S, Watkins S, Ahmed N, McClure J, Lee MMY et al. Assessment of fractional flow reserve in patients with recent non-ST-segment-elevation myocardial infarction: comparative study with 3-T stress perfusion cardiac magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8(8): e002207.
50. Nam J, Briggs A, Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, Sood A et al. Fractional flow reserve (FFR) versus angiography in guiding management to optimise outcomes in non-ST segment elevation myocardial infarction (FAMOUS-NSTEMI) developmental trial: cost-effectiveness using a mixed trial- and model-based methods. *Cost Eff Resour Alloc* 2015; 13: 19.
51. St. Jude Medical. A developmental clinical study of coronary FFR measurement in NSTEMI: study FAMOUS-NSTEMI; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2013.
52. NHS National Waiting Times Centre Board. Fractional flow reserve versus angiographically guided management to optimise outcomes in unstable coronary syndromes (FAMOUS NSTEMI): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 23.09.2015 [Zugriff: 16.02.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01764334>.

53. Clinical Governance and Risk Management Development Unit. A developmental clinical study of management guided by coronary angiography combined with fractional flow reserve (FFR) measurement versus management guided by coronary angiography alone (standard care) in patients with non-ST elevation myocardial infarction [online]. In: ISRCTN Registry. 06.05.2014 [Zugriff: 16.02.1016]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN97489534>.
54. Leeser MA, Abdul-Baki T, Akkus NI, Sharma A, Kannan T, Bolli R. Use of fractional flow reserve versus stress perfusion scintigraphy after unstable angina: effect on duration of hospitalization, cost, procedural characteristics, and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(7): 1115-1121.
55. Bech GJW, De Bruyne B, Pijls NHJ, De Muinck ED, Hoorntje JCA, Escaned J et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation* 2001; 103(24): 2928-2934.
56. Pijls NHJ, Van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, Van't Veer M et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(21): 2105-2111.
57. Petraco R, Sen S, Nijjer S, Echavarria-Pinto M, Escaned J, Francis DP et al. Fractional flow reserve-guided revascularization: practical implications of a diagnostic gray zone and measurement variability on clinical decisions. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6(3): 222-225.
58. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, Van Nunen LX, Escaned J, Albertsson P et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J* 2015; 36(45): 3182-3188.
59. Radi Medical Systems. A prospective, randomized, multicenter trial to compare performance versus deferral of PTCA based upon pressure-derived fractional flow reserve: study DEFER; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 1996.
60. De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, Barbato E, Tonino PAL, Piroth Z et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012; 367(11): 991-1001.
61. Fearon WF, Shilane D, Pijls NHJ, Boothroyd DB, Tonino PAL, Barbato E et al. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease and abnormal fractional flow reserve. *Circulation* 2013; 128(12): 1335-1340.
62. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NHJ, Barbato E, Tonino P, Piroth Z et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2014; 371(13): 1208-1217.
63. St Jude Medical. Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention plus optimal medical treatment versus optimal medical treatment alone in patients with stable coronary artery disease: study FAME II; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2012.

64. St. Jude Medical. Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention plus optimal medical treatment versus optimal medical treatment alone in patients with stable coronary artery disease: study FAME II; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.
65. St. Jude Medical. FAME II: fractional flow reserve (FFR) guided percutaneous coronary intervention (PCI) plus optimal medical treatment (OMT) versus OMT; full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 02.10.2015 [Zugriff: 16.02.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01132495>.
66. Cohn JN. Fractional flow reserve-guided PCI reduced urgent revascularization at 7 months in coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2012; 157(10): JC5-9.
67. Catholic University of the Sacred Heart. FFR or OCT guidance to revascularize intermediate coronary stenosis using angioplasty (FORZA): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.04.2013 [Zugriff: 16.02.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01824030>.
68. Burzotta F, Leone AM, De Maria GL, Niccoli G, Coluccia V, Pirozzolo G et al. Fractional flow reserve or optical coherence tomography guidance to revascularize intermediate coronary stenosis using angioplasty (FORZA) trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15: 140.
69. Uppsala University. Evaluation of iFR vs FFR in stable angina or acute coronary syndrome (iFR Swedeheart): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.12.2015 [Zugriff: 19.02.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02166736>.
70. Götberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir I, Sandhall L, Omerovic E, James SK et al. Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve guided intervention (iFR-SWEDEHEART): rationale and design of a multicenter, prospective, registry-based randomized clinical trial. *Am Heart J* 2015; 170(5): 945-950.
71. King's College London. MR INFORM: MR perfusion imaging to guide management of patients with stable coronary artery disease; full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.03.2015 [Zugriff: 16.02.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01236807>.
72. Hussain ST, Paul M, Plein S, McCann GP, Shah AM, Marber MS et al. Design and rationale of the MR-INFORM study: stress perfusion cardiovascular magnetic resonance imaging to guide the management of patients with stable coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012; 14: 65.
73. Department of Cardiovascular Medicine, University of Occupational and Environmental Health. Multicenter randomized comparison between fractional flow reserve guidance and intravascular ultrasound guidance for optimizing drug-eluting stent implantation [online]. In: UMIN Clinical Trial Registry. 26.12.2015 [Zugriff: 16.02.2016]. URL: <https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=browses&action=browses&type=summary&language=E&recptno=R000007718>.

74. Seoul National University Hospital. Fractional flow reserve and IVUS for clinical outcomes in patients with intermediate stenosis (FLAVOUR): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.07.2016 [Zugriff: 12.09.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02673424>.
75. Sir Run Run Shaw Hospital, College of Medicine, Zhejiang University. Randomized comparison of IVUS-guided and FFR-guided stenting for non-LM true coronary bifurcation lesions [online]. In: Chinese Clinical Trial Registry. 27.03.2016 [Zugriff: 12.09.2016]. URL: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=13812>.
76. Sir Run Run Shaw Hospital, College of Medicine, Zhejiang University. Randomized comparison of IVUS-guided and FFR-guided stenting for true coronary bifurcation lesions [online]. In: Chinese Clinical Trial Registry. 06.06.2016 [Zugriff: 12.09.2016]. URL: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=14575>.
77. Health Research Council of New Zealand. A randomized controlled trial to investigate fractional flow reserve (FFR) guided intervention compared to visual assessment of non-culprit lesions in patients presenting with non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) or ST elevation myocardial infarction (STEMI) on cardiac death, MI and revascularization [online]. In: Australian New Zealand Clinical Trials Registry. [Zugriff: 16.02.2016]. URL: <http://www.anzctr.org.au/ACTRN12615000321549.aspx>.
78. Maastad Hospital. Comparison between FFR guided revascularization versus conventional strategy in acute STEMI patients with MVD: (CompareAcute); full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 02.10.2015 [Zugriff: 16.02.1016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01399736>.
79. Imperial College London. Functional lesion assessment of intermediate stenosis to guide revascularisation (DEFINE-FLAIR): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.06.2015 [Zugriff: 16.02.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02053038>.
80. University of Limerick. The use of FFR guided PCI versus complete revascularization and treatment of infarct related artery only in patients with STEMI (FAIO): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.12.2015 [Zugriff: 16.02.1016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02637440>.
81. Stanford University. A comparison of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft surgery in patients with multivessel coronary artery disease (FAME 3): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.09.2015 [Zugriff: 16.02.1016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02100722>.
82. Zimmermann FM, De Bruyne B, Pijls NH, Desai M, Oldroyd KG, Park SJ et al. Rationale and design of the Fractional flow reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation (FAME) 3 trial: a comparison of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft surgery in patients with multivessel coronary artery disease. Am Heart J 2015; 170(4): 619-626.e2.

83. St. Jude Medical. Fractional flow reserve versus multivessel evaluation (FAME) 3 trial: a comparison of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft surgery in patients with multivessel coronary artery disease; study FAME 3; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2013.
84. Samsung Medical Center. FFR versus angiography-guided strategy for management of STEMI with multivessel disease (FRAME-STEMI): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.06.2016 [Zugriff: 12.09.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02715518>.
85. Bohm F. FFR-guidance for complete non-culprit revascularization (FULL REVASC): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.08.2016 [Zugriff: 12.09.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02862119>
86. Hospices Civils de Lyon. Functional testing underlying coronary revascularisation (FUTURE): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.08.2014 [Zugriff: 16.02.1016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01881555>.
87. Boston Scientific. A randomised controlled trial to compare routine pressure wire assessment with conventional angiography in the management of patients with coronary artery disease: study RIPCORD 2; protocol summary [unveröffentlicht]. 2015.
88. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Mariani A, Sabate M, Valgimigli M et al. Clinical outcomes with drug-eluting and bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: evidence from a comprehensive network meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2013; 62(6): 496-504.
89. 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.
90. 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.
91. 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>.
92. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. Lancet 2002; 359(9308): 781-785.
93. 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.
94. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986; 7(3): 177-188.

95. 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.
96. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
97. Ajou University School of Medicine. Fractional flow reserve (FFR) versus intravascular ultrasound (IVUS) in intermediate coronary artery disease (FAVOR): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.02.2014 [Zugriff: 16.02.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01175863>.
98. Cardiology Research UBC. Routine versus selective use of FFR to guide PCI (FFR-SELECT): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.03.2015 [Zugriff: 19.02.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02000661>.
99. Lijmer JG, Bossuyt PM. Various randomized designs can be used to evaluate medical tests. *J Clin Epidemiol* 2009; 62(4): 364-373.
100. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
101. Nascimento BR, Belfort AFL, Macedo FAC, Sant' Anna FM, Pereira GTR, Costa MA et al. Meta-analysis of deferral versus performance of coronary intervention based on coronary pressure-derived fractional flow reserve. *Am J Cardiol* 2015; 115(3): 385-391.
102. Raman G, Yu W, Ip S, Salvi P, Kong Win Chang L, Iovin RC et al. Intravascular diagnostic procedures and imaging techniques versus angiography alone in coronary artery stenting: comparative effectiveness review; AHRQ publication 13-EHC055-EF [online]. 02.2013 [Zugriff: 16.02.2016]. (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews; Band 104). URL: <https://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/299/1412/Coronary-Artery-Stenting-130226.pdf>.
103. Siebert U, Bornschein B, Schnell-Inderst P, Rieber J, Pijls N, Wasem J et al. Messung der fraktionierten Flussreserve zur Indikationsstellung der perkutanen Koronarintervention. *GMS Health Technol Assess* 2008; 4: Doc07.
104. Siebert U, Bornschein B, Schnell-Inderst P, Rieber J, Pijls N, Wasem J et al. Messung der fraktionierten Flussreserve zur Indikationsstellung der perkutanen Koronarintervention [online]. 2008 [Zugriff: 25.11.2015]. (Schriftenreihe Health Technology Assessment; Band 69). URL: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta193_bericht_de.pdf.
105. Zhang D, Lv S, Song X, Yuan F, Xu F, Zhang M et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Heart* 2015; 101(6): 455-462.
106. Haute Autorité de Santé. Mesure de la fraction du flux de réserve coronariens FFR lors d'une coronarographie: argumentaire. La Plaine-Saint-Denis: HAS; 2015. URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/argumentaire_ffr_vd.pdf.

107. Xiu J, Chen G, Zheng H, Wang Y, Chen H, Liu X et al. Comparing treatment outcomes of fractional flow reserve-guided and angiography-guided percutaneous coronary intervention in patients with multi-vessel coronary artery diseases: a systematic review and meta-analysis. Clin Invest Med 2016; 39(1): E25-E36.
108. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK: Langfassung; 4. Auflage [online]. 02.2016 [Zugriff: 18.03.2016]. URL: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-4aufl-vers1-lang.pdf>.
109. Layland J, Carrick D, McEntegart M, Ahmed N, Payne A, McClure J et al. Vasodilatory capacity of the coronary microcirculation is preserved in selected patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. Circ Cardiovasc Interv 2013; 6(3): 231-236.
110. Kern MJ, Samady H. Current concepts of integrated coronary physiology in the catheterization laboratory. J Am Coll Cardiol 2010; 55(3): 173-185.
111. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.
112. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0. 20.03.2011 [Zugriff: 25.11.2014]. URL: http://handbook.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm.

A6 Studienlisten

A6.1 Liste der eingeschlossenen Studien

Dambrink 2010

Dambrink JHE, Debrauwere JP, Van 't Hof AWJ, Ottervanger JP, Gosselink ATM, Hoorntje JCA et al. Non-culprit lesions detected during primary PCI: treat invasively or follow the guidelines? *EuroIntervention* 2010; 5(8): 968-975.

Ghani A, Dambrink JHE, Van't Hof AWJ, Ottervanger JP, Gosselink ATM, Hoorntje JCA. Treatment of non-culprit lesions detected during primary PCI: long-term follow-up of a randomised clinical trial. *Neth Heart J* 2012; 20(9): 347-353.

DANAMI-3-PRIMULTI

Engstrom T, Kelbaek H, Helqvist S, Hofsten DE, Klovgaard L, Holmvang L et al. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386(9994): 665-671.

Hofsten DE, Kelbaek H, Helqvist S, Klovgaard L, Holmvang L, Clemmensen P et al. The third DANish study of optimal acute treatment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction: ischemic postconditioning or deferred stent implantation versus conventional primary angioplasty and complete revascularization versus treatment of culprit lesion only; rationale and design of the DANAMI 3 trial program. *Am Heart J* 2015; 169(5): 613-621.

Rigshospitalet Denmark. Primary PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction and multivessel disease: treatment of culprit lesion only or complete revascularization (PRIMULTI): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 04.05.2015 [Zugriff: 16.02.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01960933>.

DEFER

Bech GJW, De Bruyne B, Pijls NHJ, De Muinck ED, Hoorntje JCA, Escaned J et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation* 2001; 103(24): 2928-2934.

Petraco R, Sen S, Nijjer S, Echavarria-Pinto M, Escaned J, Francis DP et al. Fractional flow reserve-guided revascularization: practical implications of a diagnostic gray zone and measurement variability on clinical decisions. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6(3): 222-225.

Pijls NHJ, Van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, Van't Veer M et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(21): 2105-2111.

Radi Medical Systems. A prospective, randomized, multicenter trial to compare performance versus deferral of PTCA based upon pressure-derived fractional flow reserve: study DEFER; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 1996.

Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, Van Nunen LX, Escaned J, Albertsson P et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J* 2015; 36(45): 3182-3188.

DEFER-DES

Park SH, Jeon KH, Lee JM, Nam CW, Doh JH, Lee BK et al. Long-term clinical outcomes of fractional flow reserve-guided versus routine drug-eluting stent implantation in patients with intermediate coronary stenosis: five-year clinical outcomes of DEFER-DES trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8(12): e002442.

Seoul National University Hospital. Proper fractional flow reserve criteria for intermediate lesions in the era of drug-eluting stent (DEFER-DES): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 20.12.2010 [Zugriff: 19.02.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00592228>.

DKCRUSH VI

Chen SL, Ye F, Zhang JJ, Xu T, Tian NL, Liu ZZ et al. Randomized comparison of FFR-guided and angiography-guided provisional stenting of true coronary bifurcation lesions: The DKCRUSH-VI trial (double kissing crush versus provisional stenting technique for treatment of coronary bifurcation lesions VI). *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8(4): 536-546.

Nanjing First Hospital, Nanjing Medical Univeristy. Study comparing angiography guided versus FFR-guided for side branch stent implantation of true bifurcation lesions: a randomized, prospective, multi-center clinical trial (DK CRUSH-VI) [online]. In: *Chinese Clinical Trial Registry* 28.07.2015 [Zugriff: 16.02.1016]. URL: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=7671>.

FAME

Fearon WF, Bornschein B, Tonino PAL, Gothe RM, De Bruyne B, Pijls NHJ et al. Economic evaluation of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *Circulation* 2010; 122(24): 2545-2550.

Fearon WF, Tonino PA, De Bruyne B, Siebert U, Pijls NH. Rationale and design of the Fractional flow reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation (FAME) study. *Am Heart J* 2007; 154(4): 632-636.

Kim HS, Tonino PAL, De Bruyne B, Yong ASC, Tremmel JA, Pijls NHJ et al. The impact of sex differences on fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention: a FAME (Fractional flow reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) substudy. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5(10): 1037-1042.

Kobayashi Y, Nam CW, Tonino PAL, Kimura T, De Bruyne B, Pijls NHJ, et al. The prognostic value of residual coronary stenoses after functionally complete revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(14):1701-11.

Kobayashi Y, Tonino PAL, De Bruyne B, Yang HM, Lim HS, Pijls NHJ et al. The impact of left ventricular ejection fraction on fractional flow reserve: insights from the FAME (Fractional flow reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) trial. *Int J Cardiol* 2015; 204: 206-210.

Lim HS, Tonino PAL, De Bruyne B, Yong ASC, Lee BK, Pijls NHJ et al. The impact of age on fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention: a FAME (Fractional flow reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) trial substudy. *Int J Cardiol* 2014; 177(1): 66-70.

Nam CW, Mangiacapra F, Entjes R, Chung IS, Sels JW, Tonino PAL et al. Functional SYNTAX score for risk assessment in multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(12): 1211-1218.

Pijls NHJ, Fearon WF, Tonino PAL, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional flow reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(3): 177-184.

Radi Medical Systems. Fractional flow reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation: study FAME; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2005.

Sels JWEM, Tonino PAL, Siebert U, Fearon WF, Van't Veer M, De Bruyne B et al. Fractional flow reserve in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: experience from the FAME (Fractional flow reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4(11): 1183-1189.

Siebert U, Arvandi M, Gothe RM, Bornschein B, Eccleston D, Walters DL et al. Improving the quality of percutaneous revascularisation in patients with multivessel disease in Australia: cost-effectiveness, public health implications, and budget impact of FFR-guided PCI. *Heart Lung Circ* 2014; 23(6): 527-533.

Stanford University. Fractional flow reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation (F.A.M.E.): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov* 27.11.2015 [Zugriff: 16.02.1016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00267774>.

Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, Siebert U, Ikeno F, Van't Veer M et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention [Portugiesisch]. *Rev Port Cardiol* 2009; 28(2): 229-230.

Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, Siebert U, Ikeno F, Van't Veer M et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 360(3): 213-224.

Tonino PAL, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leesar MA, Ver Lee PN et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study: Fractional flow reserve versus Angiography in Multivessel Evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(25): 2816-2821.

Van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PAL, Barbato E, Baumbach A, Engstrom T et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386(10006): 1853-1860.

FAME II

Cohn JN. Fractional flow reserve-guided PCI reduced urgent revascularization at 7 months in coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2012; 157(10): JC5-9.

De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NHJ, Barbato E, Tonino P, Piroth Z et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2014; 371(13): 1208-1217.

De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, Barbato E, Tonino PAL, Piroth Z et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012; 367(11): 991-1001.

Fearon WF, Shilane D, Pijls NHJ, Boothroyd DB, Tonino PAL, Barbato E et al. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease and abnormal fractional flow reserve. *Circulation* 2013; 128(12): 1335-1340.

St. Jude Medical. FAME II: Fractional Flow Reserve (FFR) guided Percutaneous Coronary Intervention (PCI) plus Optimal Medical Treatment (OMT) verses OMT; full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 02.10.2015 [Zugriff: 16.02.1016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01132495>.

St Jude Medical. Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention plus optimal medical treatment versus optimal medical treatment alone in patients with stable coronary artery disease: study FAME II; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2012.

St. Jude Medical. Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention plus optimal medical treatment versus optimal medical treatment alone in patients with stable coronary artery disease: study FAME II; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

FAMOUS-NSTEMI

Berry C, Layland J, Sood A, Curzen NP, Balachandran KP, Das R et al. Fractional flow reserve versus angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-elevation myocardial infarction (FAMOUS-NSTEMI): rationale and design of a randomized controlled clinical trial. *Am Heart J* 2013; 166(4): 662-668.e3.

Clinical Governance and Risk Management Development Unit. A developmental clinical study of management guided by coronary angiography combined with fractional flow reserve (FFR) measurement versus management guided by coronary angiography alone (standard care) in patients with non-ST elevation myocardial infarction [online]. In: ISRCTN Registry. 06.05.2014 [Zugriff: 16.02.1016]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN97489534>.

Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, Sood A, Balachandran K, Das R et al. Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial. Eur Heart J 2015; 36(2): 100-111.

Layland J, Rauhalampi S, Watkins S, Ahmed N, McClure J, Lee MMY et al. Assessment of fractional flow reserve in patients with recent non-ST-segment-elevation myocardial infarction: comparative study with 3-T stress perfusion cardiac magnetic resonance imaging. Circ Cardiovasc Interv 2015; 8(8): e002207.

Nam J, Briggs A, Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, Sood A et al. Fractional flow reserve (FFR) versus angiography in guiding management to optimise outcomes in non-ST segment elevation myocardial infarction (FAMOUS-NSTEMI) developmental trial: cost-effectiveness using a mixed trial- and model-based methods. Cost Eff Resour Alloc 2015; 13: 19.

NHS National Waiting Times Centre Board. Fractional flow reserve versus angiographically guided management to optimise outcomes in unstable coronary syndromes (FAMOUS NSTEMI): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.09.2015 [Zugriff: 16.02.1016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01764334>.

St. Jude Medical. A developmental clinical study of coronary FFR measurement in NSTEMI: study FAMOUS-NSTEMI; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2013.

Leesar 2003

Leesar MA, Abdul-Baki T, Akkus NI, Sharma A, Kannan T, Bolli R. Use of fractional flow reserve versus stress perfusion scintigraphy after unstable angina: effect on duration of hospitalization, cost, procedural characteristics, and clinical outcome. J Am Coll Cardiol 2003; 41(7): 1115-1121.

A6.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Haute Autorité de Santé. Mesure de la fraction du flux de réserve coronarienne FFR lors d'une coronarographie: argumentaire. La Plaine-Saint-Denis: HAS; 2015. URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/argumentaire_ffr_vd.pdf.
2. Nascimento BR, Belfort AFL, Macedo FAC, Sant' Anna FM, Pereira GTR, Costa MA et al. Meta-analysis of deferral versus performance of coronary intervention based on coronary pressure-derived fractional flow reserve. Am J Cardiol 2015; 115(3): 385-391.

3. Raman G, Yu W, Ip S, Salvi P, Kong Win Chang L, Iovin RC et al. Intravascular diagnostic procedures and imaging techniques versus angiography alone in coronary artery stenting: comparative effectiveness review; AHRQ publication 13-EHC055-EF [online]. 02.2013 (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews; Band 104). URL: <https://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/299/1412/Coronary-Artery-Stenting-130226.pdf>.
4. Siebert U, Bornschein B, Schnell-Inderst P, Rieber J, Pijls N, Wasem J et al. Messung der fraktionierten Flussreserve zur Indikationsstellung der perkutanen Koronarintervention. GMS Health Technol Assess 2008; 4: Doc07.
5. Siebert U, Bornschein B, Schnell-Inderst P, Rieber J, Pijls N, Wasem J et al. Messung der fraktionierten Flussreserve zur Indikationsstellung der perkutanen Koronarintervention [online]. 2008 [Zugriff: 25.11.2015]. (Schriftenreihe Health Technology Assessment; Band 69). URL: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta193_bericht_de.pdf.
6. Xiu J, Chen G, Zheng H, Wang Y, Chen H, Liu X et al. Comparing treatment outcomes of fractional flow reserve-guided and angiography-guided percutaneous coronary intervention in patients with multi-vessel coronary artery diseases: a systematic review and meta-analysis. Clin Invest Med 2016; 39(1): E25-E36.
7. Zhang D, Lv S, Song X, Yuan F, Xu F, Zhang M et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. Heart 2015; 101(6): 455-462.

A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

E2 (Prüfintervention)

1. Kumsars I, Narbutė I, Thuesen L, Niemela M, Steigen TK, Kervinen K et al. Side branch fractional flow reserve measurements after main vessel stenting: a Nordic-Baltic bifurcation study III substudy. EuroIntervention 2012; 7(10): 1155-1161.
2. Mangiacapra F, Peace AJ, Di Serafino L, Pyxaras SA, Bartunek J, Wyffels E et al. Intracoronary enalaprilat to reduce microvascular damage during percutaneous coronary intervention (ProMicro) study. J Am Coll Cardiol 2013; 61(6): 615-621.
3. Sørgaard M, Linde JJ, Hove JD, Petersen JR, Jørgensen TBS, Abdulla J, et al. Myocardial perfusion 320-row multidetector computed tomography-guided treatment strategy for the clinical management of patients with recent acute-onset chest pain: design of the CARDiac cT in the treatment of acute CHest pain (CATCH)-2 randomized controlled trial. Am Heart J. 2016;179:127-35.
4. 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.

5. Van't Veer M, Pijls NH, Aarnoudse W, Koolen JJ, Van de Vosse FN. Evaluation of the haemodynamic characteristics of drug-eluting stents at implantation and at follow-up. *Eur Heart J* 2006; 27(15): 1811-1817.
6. Vos NS, Van der Schaaf RJ, Amoroso G, Herrman JR, Patterson MS, Slagboom T et al. REVascularization with paclitaxEL-coated balloon angioplasty versus drug-eluting stenting in acute myocardial infarction: a randomized controlled trial; rationale and design of the REVELATION trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 15.09.2015 [Epub ahead of print].
7. Wijns W, Verheye S, Manoharan G, Werner GS, Grube E, De Bruyne B et al. Angiographic, intravascular ultrasound, and fractional flow reserve evaluation of direct stenting vs. conventional stenting using BeStent2 in a multicentre randomized trial. *Eur Heart J* 2005; 26(18): 1852-1859.
8. Ye F, Chen SL, Zhang JJ, Zhu ZS, Kan J, Tian NL et al. Hemodynamic changes of fractional flow reserve after double kissing crush and provisional stenting technique for true bifurcation lesions. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125(15): 2658-2662.
9. Ye F, Zhang JJ, Tian NL, Lin S, Liu ZZ, Kan J et al. The acute changes of fractional flow reserve in DK (double kissing), crush, and 1-stent technique for true bifurcation lesions. *J Intervent Cardiol* 2010; 23(4): 341-345.

E3 (Vergleichsintervention)

1. Dohi T, Maehara A, Moreno PR, Baber U, Kovacic JC, Limaye AM et al. The relationship among extent of lipid-rich plaque, lesion characteristics, and plaque progression/regression in patients with coronary artery disease: a serial near-infrared spectroscopy and intravascular ultrasound study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16(1): 81-87.
2. Gada H, Kirtane AJ, Kereiakes DJ, Bangalore S, Moses JW, Genereux P et al. Meta-analysis of trials on mortality after percutaneous coronary intervention compared with medical therapy in patients with stable coronary heart disease and objective evidence of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2015; 115(9): 1194-1199.
3. Kini AS, Baber U, Kovacic JC, Limaye A, Ali ZA, Sweeny J et al. Changes in plaque lipid content after short-term intensive versus standard statin therapy: the YELLOW trial (reduction in yellow plaque by aggressive lipid-lowering therapy). *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(1): 21-29.

E4 (Endpunkte)

1. Wykrzykowska JJ, Diletti R, Gutierrez-Chico JL, Van Geuns RJ, Van der Giessen WJ, Ramcharitar S et al. Plaque sealing and passivation with a mechanical self-expanding low outward force nitinol vShield device for the treatment of IVUS and OCT-derived thin cap fibroatheromas (TCFAs) in native coronary arteries: report of the pilot study vShield Evaluated at Cardiac hospital in Rotterdam for Investigation and Treatment of TCFA (SECRITT). *EuroIntervention* 2012; 8(8): 945-954.

2. Zuo H, Liu Q, Zhang Z, Wang L, Weng J, Wei Y et al. Outcomes of percutaneous coronary intervention for intermediate coronary artery disease guided by intravascular ultrasound or fractional flow reserve [Chinesisch]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2014; 34(5): 704-708.

E5 (Studientyp)

1. Adiputra Y, Chen SL. Clinical relevance of coronary fractional flow reserve: art-of-state. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(10):1399-406.

2. Angkananard T, Wongpraparut N, Tresukosol D, Panchavinin P. Fractional flow reserve guided coronary revascularization in drug-eluting era in Thai patients with borderline multi-vessel coronary stenoses. *J Med Assoc Thai*. 2011;94(Suppl 1):S25-S32.

3. Bavry AA, Elgendy IY, Petersen JW. Outcomes associated with fractional flow-guided revascularization: a meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2014;37(10):610-7.

4. BlueCross BlueShield Association. Fractional flow reserve and coronary artery revascularization 2011 [updated 07.201117.01.2016]. 26/2:[Available from: http://www.bcbs.com/cce/vols/26/26_2.pdf].

5. Briasoulis A, Palla M, Mostafa A, Afonso L, Grines C. Fractional flow-guided management in patients with acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015;187(1):334-7.

6. Brito V, Ciapponi A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, et al. Fractional flow reserve in coronary artery [Spanisch] 2015 [updated 08.201505.10.2016]. 427:[Available from: <http://www.iecs.org.ar/publicacion/?id=5491>]

7. Buschmann EE, Utz W, Pagonas N, Schulz-Menger J, Busjahn A, Monti J, et al. Improvement of fractional flow reserve and collateral flow by treatment with external counterpulsation (Art.Net.-2 Trial). *Eur J Clin Invest*. 2009;39(10):866-75.

8. Christou MA, Siontis GC, Katritsis DG, Ioannidis JP. Meta-analysis of fractional flow reserve versus quantitative coronary angiography and noninvasive imaging for evaluation of myocardial ischemia. *Am J Cardiol*. 2007;99(4):450-6.

9. Courtis J, Rodes-Cabau J, Larose E, Dery JP, Nguyen CM, Proulx G, et al. Comparison of medical treatment and coronary revascularization in patients with moderate coronary lesions and borderline fractional flow reserve measurements. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;71(4):541-8.

10. De Bruyne B, Sarma J. Invasive imaging: fractional flow reserve; a review. *Heart*. 2008;94(7):949-59.

11. Deng SB, Jing XD, Wang J, Huang C, Xia S, Du JL, et al. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015;184(1):703-9.

12. Desai RR, Jha S. Diagnostic performance of cardiac stress perfusion MRI in the detection of coronary artery disease using fractional flow reserve as the reference standard: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;201(2):W245-W52.
13. Douglas PS, De Bruyne B, Pontone G, Patel MR, Norgaard BL, Byrne RA, et al. 1-year outcomes of FFRCT-guided care in patients with suspected coronary disease: the PLATFORM study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(5):435-45.
14. Dweck MR, Toor I, Flapan AD, Fox KA, Newby DE. Is myocardial ischemia really bad for you? *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014;12(2):131-4.
15. Effat MA, Peelukhana SV, Banerjee RK. Clinical outcomes of combined flow-pressure drop measurements using newly developed diagnostic endpoint: pressure drop coefficient in patients with coronary artery dysfunction. *World J Cardiol.* 2016;8(3):283-92.
16. Gewirtz H. Functional versus anatomic imaging of CAD: lessons learned from recent clinical trials. *Curr Cardiol Rep.* 2016;18(1):4.
17. Gonzalez JA, Lipinski MJ, Flors L, Shaw PW, Kramer CM, Salerno M. Meta-analysis of diagnostic performance of coronary computed tomography angiography, computed tomography perfusion, and computed tomography-fractional flow reserve in functional myocardial ischemia assessment versus invasive fractional flow reserve. *Am J Cardiol.* 2015;116(9):1469-78.
18. Goodney PP, Woloshin S, Schwartz LM. Fractional flow reserve-guided PCI in stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2012;367(24):2355-6.
19. Gould KL. Physiological severity of coronary artery stenosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291(6):H2583-H5.
20. Gyenes GT, Ghali WA. Should all patients with asymptomatic but significant (>50%) left main coronary artery stenosis undergo surgical revascularization? *Circulation.* 2008;118(4):422-5.
21. Johnson NP, Toth GG, Lai D, Zhu H, Acar G, Agostoni P, et al. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(16):1641-54.
22. Kern MJ. Can any anatomic parameters equate to FFR? Searching for the Holy Grail of IVUS. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;83(3):395-6.
23. Koskinas KC, Windecker S. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularisation. *Kardiovaskuläre Medizin.* 2016;19(6):170-5.
24. Lavi S, Rihal CS, Yang EH, Fassa AA, Elesber A, Lennon RJ, et al. The effect of drug eluting stents on cardiovascular events in patients with intermediate lesions and borderline fractional flow reserve. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;70(4):525-31.

25. Lee JM, Koo BK, Kumsars I, Curzen N, Thondapu V, Barlis P, et al. Coronary fractional flow reserve in bifurcation stenoses: what have we learned? *EuroIntervention*. 2015;11 (Suppl V):V59-V63.
26. Li L, Li B, Xie H, Zhai CJ, Liu QW, Zhang HZ, et al. Long-term outcome of intravascular ultrasound application in patients with moderate coronary lesions and grey-zone fractional flow reserve. *Coron Artery Dis*. 2016;27(3):221-6.
27. Li M, Zhou T, Yang LF, Peng ZH, Ding J, Sun G. Diagnostic accuracy of myocardial magnetic resonance perfusion to diagnose ischemic stenosis with fractional flow reserve as reference: systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(11):1098-105.
28. Li S, Tang X, Peng L, Luo Y, Dong R, Liu J. The diagnostic performance of CT-derived fractional flow reserve for evaluation of myocardial ischaemia confirmed by invasive fractional flow reserve: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2015;70(5):476-86.
29. Mallidi J, Atreya AR, Cook J, Garb J, Jeremias A, Klein LW, et al. Long-term outcomes following fractional flow reserve-guided treatment of angiographically ambiguous left main coronary artery disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;86(1):12-8.
30. Miller LH, Toklu B, Rauch J, Lorin JD, Lobach I, Sedlis SP. Very long-term clinical follow-up after fractional flow reserve-guided coronary revascularization. *J Invasive Cardiol*. 2012;24(7):309-15.
31. Muramatsu T, Tsukahara R, Ho M, Ito Y, Hirano K, Nakano M, et al. Usefulness of fractional flow reserve guidance for PCI in acute myocardial infarction. *J Invasive Cardiol*. 2002;14(11):657-62.
32. Nam CW, Yoon HJ, Cho YK, Park HS, Kim H, Hur SH, et al. Outcomes of percutaneous coronary intervention in intermediate coronary artery disease: fractional flow reserve-guided versus intravascular ultrasound-guided. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(8):812-7.
33. Nascimento BR, De Sousa MR, Koo BK, Samady H, Bezerra HG, Ribeiro AL, et al. Diagnostic accuracy of intravascular ultrasound-derived minimal lumen area compared with fractional flow reserve: meta-analysis; pooled accuracy of IVUS luminal area versus FFR. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;84(3):377-85.
34. Ohman EM. Chronic stable angina. *N Engl J Med*. 2016;374(12):1167-76.
35. Park SJ, Ahn JM, Kang SJ. Paradigm shift to functional angioplasty: new insights for fractional flow reserve- and intravascular ultrasound-guided percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2011;124(8):951-7.
36. Park SJ, Ahn JM, Kang SJ. Unprotected leftmain percutaneous coronary intervention: integrated use of fractional flow reserve and intravascular ultrasound. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(6):e004556.

37. Pharithi RB, Meela M, Kropmans T, Ward F, Conway M, Newell M. Magnetic resonance myocardial perfusion imaging in the diagnosis of functionally significant obstructive coronary artery disease: a systematic review protocol. *Systems Review*. 2014;3:53.
38. Pijls NH, De Bruyne B. Coronary pressure measurement and fractional flow reserve. *Heart*. 1998;80(6):539-42.
39. Potvin JM, Rodes-Cabau J, Bertrand OF, Gleeton O, Nguyen CN, Barbeau G, et al. Usefulness of fractional flow reserve measurements to defer revascularization in patients with stable or unstable angina pectoris, non-ST-elevation and ST-elevation acute myocardial infarction, or atypical chest pain. *Am J Cardiol*. 2006;98(3):289-97.
40. Renker M, Schoepf UJ, Becher T, Krampulz N, Kim W, Rolf A, et al. Computertomographie bei Patienten mit stabiler Angina Pectoris: Messung der fraktionellen Flussreserve. *Herz*. 23.03.2016 [Epub ahead of print].
41. Sachdeva R, Agrawal M, Flynn SE, Werner GS, Uretsky BF. Rebuttal: change in donor artery fractional flow reserve after recanalization of a chronic total occlusion-not as impressive as some might have us believe. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;83(7):1187-9.
42. Secchi F, Ali M, Faggiano E, Cannao PM, Fedele M, Tresoldi S, et al. Fractional flow reserve based on computed tomography: an overview. *Eur Heart J*. 2016;18(Suppl E):E49-E56.
43. Seto AH, Kern MJ. Is the left main just another artery to FFR? *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;86(1):19-20.
44. Song H, Li H, Li X, Yang D, Han J, Jia R, et al. A comparison of the outcome of therapy between fractional flow reserve guided- versus coronary angiography guided-strategy in acute coronary syndrome patients with moderate coronary lesions [Chinesisch]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2016;55(7):520-4.
45. Takx RA, Blomberg BA, El Aidi H, Habets J, De Jong PA, Nagel E, et al. Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging compared to invasive coronary angiography with fractional flow reserve meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8:e002666.
46. Tashakkor AY, Nicolaou S, Leipsic J, Mancini GB. The emerging role of cardiac computed tomography for the assessment of coronary perfusion: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2012;28(4):413-22.
47. Waliszewski M, Rittger H. Surrogate and clinical endpoints in interventional cardiology: are statistics the brakes? *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2015;10(5):314-26.
48. Wongpraparut N, Yalamanchili V, Pasnoori V, Satran A, Chandra M, Masden R, et al. Thirty-month outcome after fractional flow reserve-guided versus conventional multivessel percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2005;96(7):877-84.

49. Yang Z, Zheng H, Zhou T, Yang L, Hu X, Peng Z, et al. Diagnostic performance of myocardial perfusion imaging with SPECT, CT and MR compared to fractional flow reserve as reference standard. *Int J Cardiol.* 2015;190:103-5.

50. Zhang BC, Zhou ZW, Wang C, Ma YF, Li WH, Li DY. Fractional flow reserve improves long-term clinical outcomes in patients receiving drug-eluting stent implantation: insights from a meta-analysis of 14,327 patients. *Int J Cardiol.* 2014;177(3):1044-8.

51. Zhou T, Yang LF, Zhai JL, Li J, Wang QM, Zhang RJ, et al. SPECT myocardial perfusion versus fractional flow reserve for evaluation of functional ischemia: a meta analysis. *Eur J Radiol.* 2014;83(6):951-6.

E6 (Vollpublikation)

1. Burzotta F, Leone AM, De Maria GL, Niccoli G, Coluccia V, Pirozzolo G et al. Fractional flow reserve or optical coherence tomography guidance to revascularize intermediate coronary stenosis using angioplasty (FORZA) trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15: 140.

2. Göterberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir I, Sandhall L, Omerovic E, James SK et al. Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve guided intervention (iFR-SWEDEHEART): rationale and design of a multicenter, prospective, registry-based randomized clinical trial. *Am Heart J* 2015; 170(5): 945-950.

3. Hayes. Fractional flow reserve testing for guiding percutaneous coronary interventions (PCIs). Lansdale: Hayes; 2013.

4. Hussain ST, Paul M, Plein S, McCann GP, Shah AM, Marber MS et al. Design and rationale of the MR-INFORM study: stress perfusion cardiovascular magnetic resonance imaging to guide the management of patients with stable coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012; 14: 65.

5. Pichon Riviere A, Augustovski F, Garcia Marti S, Glujovsky D, Alcaraz A, Lopez A et al. Fractional flow-reserve by intracoronary pressure guidewire in patients with acute coronary syndrome [Spanisch]. Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy; 2012.

6. Zimmermann FM, De Bruyne B, Pijls NH, Desai M, Oldroyd KG, Park SJ et al. Rationale and design of the Fractional flow reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation (FAME) 3 trial: a comparison of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft surgery in patients with multivessel coronary artery disease. *Am Heart J* 2015; 170(4): 619-626.e2.

A6.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten

E5 (Studientyp)

1. Baptista S, Raposo L, Santos L, Calé R, Ramos R, Jorge E et al. Patterns of use and clinical utility of FFR in patients referred for coronary angiography: the POST-IT (Portuguese Study on The evaluation of FFR-guided Treatment of coronary disease) prospective multicentre registry [online]. In: EuroPCR 2014; 20.-23.05.2014; Paris Frankreich. [Zugriff: 16.02.2016]. URL: <http://www.pcronline.com/eurointervention/AbstractsEuroPCR2014/euroPCR-abstracts-and-posters-2014/OP051/patterns-of-use-and-clinical-utility-of-ffr-in-patients-referred-for-coronary-angiography-the-post-it-portuguese-study-on-the-evaluation-of-ffr-guided-treatment-of-coronary-disease-prospective-multicentre-registry.html>.

A7 Suchstrategien

A7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

1. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2016 August 25

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [111] – High specificity strategy;
- RCT: Wong [111] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	Fractional Flow Reserve/
2	fractional flow reserve*.ti,ab.
3	or/1-2
4	(random* or double-blind*).tw.
5	placebo*.mp.
6	or/4-5
7	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
8	3 and (6 or 7)
9	8 not medline*.cr.
10	(Conference Abstract or Conference Review).pt.
11	9 not 10

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to August Week 3 2016
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations August 25, 2016
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print August 25, 2016
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update August 25, 2016

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [111] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity
- RCT: Lefebvre [112] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	Fractional Flow Reserve, Myocardial/
2	fractional flow reserve*.ti,ab.
3	or/1-2
4	meta analysis.mp,pt.
5	search*.tw.
6	review.pt.
7	or/4-6
8	Randomized Controlled Trial.pt.
9	Controlled Clinical Trial.pt.
10	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
11	drug therapy.fs.
12	or/8-11
13	exp animals/ not humans/
14	12 not 13
15	3 and (7 or 14)

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search fractional flow reserve[tiab]
#2	Search random*[tiab] or placebo[tiab] or trial[tiab] or groups[tiab]
#3	Search meta analysis[tiab] or review[tiab] or search*[tiab]
#4	Search #1 AND (#2 OR #3)
#5	Search #4 NOT Medline[sb]

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews : Issue 8 of 12, August 2016
- Cochrane Central Register of Controlled Trials : Issue 7 of 12, July 2016
- Database of Abstracts of Reviews of Effect : Issue 2 of 4, April 2015
- Health Technology Assessment Database : Issue 3 of 4, July 2016

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Fractional Flow Reserve, Myocardial] this term only
#2	fractional flow reserve*:ti,ab
#3	fractional flow reserve*
#4	#1 or #2 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)
#5	#1 or #2 in Trials
#6	#1 or #3 in Other Reviews
#7	#1 or #3 in Technology Assessments

A7.2 Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
ffr OR "fractional flow reserve"

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
ffr OR "fractional flow reserve"

A8 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

A8.1 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewer

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 11/2013. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Mathes, Tim ²	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Pieper, Dawid ²	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Tebbe, Ulrich ²	nein	ja	ja	ja	ja	nein

² Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte; Stand 11/2013

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 11/2013):

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 Einrichtung³, für die Sie tätig sind, 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 Einrichtung³, für die Sie tätig sind, 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?

³ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.