

# Computertomografie-Koronarangiografie mit oder ohne funktionelle Beurteilung zur Diagnose einer chronischen koronaren Herzkrankheit

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ABSCHLUSSBERICHT' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

**ABSCHLUSSBERICHT**

Projekt: D22-01

Version: 1.1

Stand: 20.06.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1570

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Computertomografie-Koronarangiografie mit oder ohne funktionelle Beurteilung zur Diagnose einer chronischen koronaren Herzkrankheit

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

17.02.2022

## **Interne Projektnummer**

D22-01

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://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 (SGB) Fünftes Buch (V) – 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 „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zur Offenlegung von Beziehungen sind in Kapitel A9 zusammenfassend dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

#### **Externe Sachverständige**

- Meinrad Beer, Universitätsklinikum Ulm, Ulm

Das IQWiG dankt dem externen Beteiligten für seine Mitarbeit am Projekt.

#### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der Berichterstellung wurden Betroffene konsultiert.

An dem Betroffenenengespräch nahm 1 Person teil.

Ziel des Betroffenenengesprächs war es, Informationen zu folgenden Themenbereichen zu erhalten: Erfahrungen, Wünsche und Sorgen in Bezug auf die Diagnostik, Auswirkungen der Erkrankung auf Leben und Alltag und der Umgang damit.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen für seine Beteiligung an dem persönlichen Austausch. Der Betroffene war nicht in die eigentliche Berichterstellung eingebunden.

## **Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Michael Hort
- Valerie Wandres
- Daniel Fleer
- Marie Kumpf
- Claudia-Martina Messow
- Sandra Molnar
- Annika Orland
- Andrea Steinzen
- Sibylle Sturtz

## **Schlagwörter**

Koronararterienkrankung, Computertomographie-Angiografie, Fraktionelle Flußreserve – myokardiale, Computertomographie, Perfusionsbildgebung, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

## **Keywords**

Coronary Artery Disease, Computed Tomography Angiography, Fractional Flow Reserve – Myocardial, Tomography – X-Ray Computed, Perfusion Imaging, Benefit Assessment, Systematic Review

## **Kernaussage**

### ***Fragestellung***

Folgende 2 Fragestellungen sind Bestandteil des vorliegenden Berichts:

- Fragestellung 1: Das Ziel ist die Nutzenbewertung von diagnostischen Strategien mit Anwendung einer kontrastverstärkten Computertomografie-Koronarangiografie (CCTA) im Vergleich zu diagnostischen Strategien der gleichen Zielsetzung ohne Anwendung einer CCTA.
- Fragestellung 2: Das Ziel ist die Nutzenbewertung von diagnostischen Strategien mit Anwendung einer kontrastverstärkten Computertomografie-Koronarangiografie (CCTA) mit der Option einer anschließenden CT-basierten funktionellen Beurteilung im Vergleich zu diagnostischen Strategien der gleichen Zielsetzung ohne die Option einer CT-basierten funktionellen Beurteilung. Im Falle eines mindestens vergleichbaren Nutzens der CCTA gemäß Fragestellung 1 können die diagnostischen Vergleichsstrategien zudem die CCTA beinhalten.

Die zu bewertenden Verfahren dienen zur Diagnosestellung bei Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf eine chronische koronare Herzkrankheit, bei denen nach Durchführung der Basisdiagnostik die Indikation zur weiterführenden nicht invasiven Diagnostik besteht, hinsichtlich ausgewählter patientenrelevanter Endpunkte.

Zudem soll die Eingliederung sowohl für die Prüf- als auch für die Vergleichsintervention der bewerteten Verfahren in die vor- und nachgeschaltete Diagnostik dargestellt werden.

## ***Fazit***

### **Fragestellung 1**

Je nach Vergleichsintervention unterteilt sich das Fazit zu Fragestellung 1.

### ***CCTA versus funktionelle Verfahren***

Für die Beantwortung der Fragestellung zum Vergleich einer **kontrastverstärkten Computertomografie-Koronarangiografie (CCTA) vs. funktionelle Verfahren** wurden insgesamt 11 Studien ausgewertet.

Beim **Endpunkt Myokardinfarkt** zeigte sich mittelfristig und langfristig, dass eine diagnostische Strategie mit einer CCTA einer diagnostischen Strategie mit funktionellen Verfahren überlegen ist (**Beleg für einen Nutzen**). Beim Endpunkt **unnötige invasive Diagnostik** zeigte sich, dass bei den Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe seltener eine invasive Diagnostik im Anschluss an die CCTA durchgeführt worden war, die zum Ergebnis hatte, dass keine obstruktive koronare Herzkrankheit (KHK) vorlag, als bei

Patientinnen und Patienten, die mit funktionellen Verfahren untersucht worden waren (**Beleg für einen geringeren Schaden**).

Dagegen zeigte die Auswertung für den Endpunkt **instabile Angina Pectoris langfristig einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen** der CCTA im Vergleich zu den funktionellen Verfahren.

Bei allen **weiteren Endpunkten** zeigten sich **keine relevanten Unterschiede** zwischen den Verfahren oder es lagen keine verwertbaren Daten vor. Zu **unerwünschten Ereignissen lagen kaum verwertbare Daten** vor.

Da die Rolle der instabilen Angina Pectoris und potenzieller Nebenwirkungen in Form von unerwünschten Ereignissen als weniger bedeutend als die der Myokardinfarkte und unnötiger invasiver Diagnostik eingeschätzt wird, ergibt sich **endpunktübergreifend ein Beleg für einen höheren Nutzen** einer diagnostischen Strategie mit CCTA gegenüber einer diagnostischen Strategie mit funktionellen Verfahren bei Patientinnen und Patienten, bei denen nach Durchführung einer Basisdiagnostik der Verdacht auf eine chronische KHK besteht.

#### ***CCTA versus direkte ICA***

Für die Beantwortung der Fragestellung 1 zum **Vergleich einer CCTA vs. einer invasiven Koronarangiografie (ICA)** wurden insgesamt 4 Studien ausgewertet.

Beim **Endpunkt Schlaganfall** zeigte die Auswertung, dass langfristig weniger Ereignisse in der Gruppe auftraten, die mit einer diagnostischen Strategie mittels CCTA untersucht worden war, als in der Gruppe, in der direkt eine ICA durchgeführt worden war (**Hinweis auf einen Nutzen**). Ferner zeigte sich beim Endpunkt **unnötige invasive Diagnostik**, dass in der Gruppe, die eine CCTA erhalten hatte, im Vergleich zu der Gruppe, bei der direkt eine ICA durchgeführt worden war, ein geringerer Anteil an Patientinnen und Patienten eine invasive Diagnostik erhielt, die zum Ergebnis hatte, dass keine obstruktive KHK vorlag (**Beleg für einen geringeren Schaden**). Ebenfalls zeigte sich beim Endpunkt **unerwünschte Ereignisse**, dass die Interventionsgruppe mit CCTA weniger periprozedurale unerwünschte Ereignisse aufwies (**Hinweis auf einen geringeren Schaden**).

Bei allen **weiteren Endpunkten** zeigten sich **keine relevanten Unterschiede** zwischen den Vergleichen oder es lagen keine verwertbaren Daten vor.

Insgesamt ergibt sich, basierend auf den Endpunkten Schlaganfall, unnötige invasive Diagnostik sowie unerwünschte Ereignisse, **endpunktübergreifend ein Beleg für einen höheren Nutzen** der diagnostischen Strategie mittels CCTA gegenüber der direkten ICA bei Patientinnen und Patienten, bei denen nach der Durchführung der Basisdiagnostik der Verdacht auf eine chronische KHK besteht.

## **Fragestellung 2: CCTA mit der Option einer CT-basierten funktionellen Beurteilung versus Strategien ohne die Option einer CT-basierten funktionellen Beurteilung**

Zu dieser Fragestellung wurden insgesamt 3 Studien ausgewertet. In diesen Studien wurden 2 verschiedene Verfahren zur funktionellen Beurteilung als mögliche Ergänzung der CCTA untersucht: die Computertomografie(CT)-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR), kurz CT-FFR, und die CT-basierte Messung der myokardialen Perfusion (CTP).

Die Studienergebnisse zeigen, dass sowohl die CT-FFR als auch die CTP als optionale Ergänzung zu einer CCTA dazu beiträgt, **unnötige invasive Diagnostik** zu vermeiden (**Hinweis auf einen geringeren Schaden**). Bei allen **weiteren Endpunkten** zeigten sich bis auf den nachfolgend beschriebenen Fall keine relevanten Unterschiede zwischen den Vergleichen oder es lagen keine verwertbaren Daten vor. Auch zu **unerwünschten Ereignissen** lagen keine Daten vor.

Der Reduktion unnötiger invasiver Diagnostik stehen bei der **CT-FFR auffällige numerische Tendenzen** aus der eingeschlossenen Studie sowie aus einer weiteren ergänzend berichteten Studie **beim Endpunkt Myokardinfarkt** zuungunsten der Intervention gegenüber. Aufgrund dieser numerischen Gruppenunterschiede bestehen Bedenken, dass mit der Reduktion der invasiven Diagnostik ein Schaden einhergehen könnte.

In den beiden Studien zur CTP traten zwar keine numerisch auffälligen Gruppenunterschiede auf, es zeigte sich aber ebenfalls kein Effekt zugunsten der Intervention bei einem weiteren Endpunkt. Da die **CTP** durch Arznei- und Kontrastmittelinjektion mit **zusätzlichen prozedurbezogenen Risiken** verbunden ist, ergibt sich kein Vorteil der Option einer CT-basierten funktionellen Beurteilung mittels CTP.

Insgesamt ergibt sich für die **CCTA mit CT-basierter funktioneller Beurteilung** gegenüber einer CCTA ohne CT-basierte funktionelle Beurteilung bei Patientinnen und Patienten, bei denen nach Durchführung der Basisdiagnostik der Verdacht auf eine chronische KHK besteht, **kein Nutzen und kein Potenzial**, da Bedenken hinsichtlich eines möglichen Schadens bestehen (CT-FFR) bzw. bei Abwägung von potenziellem Nutzen und Schaden kein Vorteil zu erkennen ist (CTP).

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Kernaussage .....</b>	<b>iv</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>xii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>xv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>xvii</b>
<b>1 Hintergrund .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung .....</b>	<b>4</b>
<b>3 Methoden.....</b>	<b>5</b>
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>7</b>
<b>4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....</b>	<b>7</b>
<b>4.2 Diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA (Fragestellung 1) .....</b>	<b>7</b>
4.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....	7
4.2.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte .....	12
4.2.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse .....	18
4.2.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten .....	19
4.2.4.1 Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität .....	19
4.2.4.2 Ergebnisse zum Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität.....	21
4.2.4.3 Ergebnisse zum Endpunkt schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse.....	22
4.2.4.4 Ergebnisse zum Endpunkt Myokardinfarkt.....	23
4.2.4.5 Ergebnisse zum Endpunkt Schlaganfall.....	25
4.2.4.6 Ergebnisse zum Endpunkt instabile Angina Pectoris .....	26
4.2.4.7 Ergebnisse zum Endpunkt Angina Pectoris.....	27
4.2.4.8 Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) .....	28
4.2.4.9 Ergebnisse zum Endpunkt Depressivität (PHQ-9).....	29
4.2.4.10 Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Arbeitsproduktivität (SPS) .....	29
4.2.4.11 Ergebnisse zum Endpunkt unnötige invasive Diagnostik .....	29
4.2.4.12 Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-12 und SF-36) .....	30
4.2.4.13 Ergebnisse zum Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität (SAQ) ....	31
4.2.4.14 Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse .....	33

<b>4.3</b>	<b>Diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA mit funktioneller Beurteilung (Fragestellung 2)</b> .....	<b>34</b>
4.3.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....	34
4.3.2	Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte .....	37
4.3.3	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse .....	39
4.3.4	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten .....	39
4.3.4.1	Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität .....	39
4.3.4.2	Ergebnisse zum Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität.....	40
4.3.4.3	Ergebnisse zum Endpunkt schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse.....	40
4.3.4.4	Ergebnisse zum Endpunkt Myokardinfarkt.....	40
4.3.4.5	Ergebnisse zum Endpunkt Schlaganfall.....	41
4.3.4.6	Ergebnisse zum Endpunkt instabile Angina Pectoris .....	41
4.3.4.7	Ergebnisse zum Endpunkt Angina Pectoris.....	41
4.3.4.8	Ergebnisse zum Endpunkt unnötige invasive Diagnostik .....	42
4.3.4.9	Ergebnisse zum Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität (SAQ-7) .....	43
4.3.4.10	Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse .....	43
<b>4.4</b>	<b>Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse</b> .....	<b>43</b>
<b>5</b>	<b>Einordnung des Arbeitsergebnisses</b> .....	<b>51</b>
<b>6</b>	<b>Fazit</b> .....	<b>55</b>
	<b>Details des Berichts</b> .....	<b>58</b>
<b>A1</b>	<b>Projektverlauf</b> .....	<b>58</b>
A1.1	Zeitlicher Verlauf des Projekts.....	58
A1.2	Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf .....	59
<b>A2</b>	<b>Methodik gemäß Berichtsplan 1.1</b> .....	<b>61</b>
<b>A2.1</b>	<b>Kriterien für den Einschluss von Studien zu diagnostischen Strategien mit Anwendung einer CCTA in die Untersuchung (Fragestellung 1)</b> .....	<b>61</b>
A2.1.1	Population.....	61
A2.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention .....	61
A2.1.3	Patientenrelevante Endpunkte .....	61
A2.1.4	Studientypen .....	62
A2.1.5	Studiendauer .....	62
A2.1.6	Publikationssprache.....	62
A2.1.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss .....	62
A2.1.8	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	63

<b>A2.2</b>	<b>Kriterien für den Einschluss von Studien zu diagnostischen Strategien mit Anwendung einer CCTA mit funktioneller Beurteilung in die Untersuchung (Fragestellung 2)</b> .....	<b>63</b>
A2.2.1	Population.....	63
A2.2.2	Prüf- und Vergleichsintervention .....	64
A2.2.3	Patientenrelevante Endpunkte .....	64
A2.2.4	Studientypen .....	64
A2.2.5	Studiendauer .....	64
A2.2.6	Publikationssprache.....	65
A2.2.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss .....	65
A2.2.8	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	65
<b>A2.3</b>	<b>Informationsbeschaffung</b> .....	<b>66</b>
A2.3.1	Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten .....	66
A2.3.2	Umfassende Informationsbeschaffung von Studien .....	66
A2.3.3	Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene .....	68
A2.3.4	Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung .....	68
<b>A2.4</b>	<b>Informationsbewertung und -synthese</b> .....	<b>69</b>
A2.4.1	Darstellung der Einzelstudien.....	69
A2.4.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse .....	69
A2.4.3	Metaanalysen .....	70
A2.4.4	Sensitivitätsanalysen .....	71
A2.4.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	71
A2.4.6	Aussagen zur Beleglage .....	72
<b>A3</b>	<b>Details der Ergebnisse</b> .....	<b>74</b>
<b>A3.1</b>	<b>Informationsbeschaffung</b> .....	<b>74</b>
A3.1.1	Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten .....	74
A3.1.2	Umfassende Informationsbeschaffung .....	76
A3.1.2.1	Primäre Informationsquellen.....	76
A3.1.2.1.1	Bibliografische Datenbanken .....	76
A3.1.2.1.2	Studienregister .....	79
A3.1.2.1.3	Herstellieranfragen .....	80
A3.1.2.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	80
A3.1.2.2.1	Durch den G-BA übermittelte Dokumente .....	80
A3.1.2.2.2	Anwendung weiterer Suchtechniken .....	80
A3.1.2.2.3	Anhörung.....	81

A3.1.2.2.4	Autorenanfragen .....	81
A3.1.2.2.5	Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente .....	82
A3.1.3	Resultierender Studienpool .....	83
A3.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse .....	85
<b>A3.2</b>	<b>Diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA (Fragestellung 1) .....</b>	<b>86</b>
A3.2.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....	86
A3.2.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	86
A3.2.1.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials .....	125
A3.2.2	Patientenrelevante Endpunkte .....	127
A3.2.2.1	Gesamtmortalität .....	127
A3.2.2.2	Kardiovaskuläre Mortalität .....	131
A3.2.2.3	MACE .....	134
A3.2.2.4	Myokardinfarkt .....	137
A3.2.2.5	Schlaganfall .....	142
A3.2.2.6	Instabile Angina Pectoris .....	145
A3.2.2.7	Angina Pectoris .....	148
A3.2.2.8	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) .....	150
A3.2.2.9	Depressivität (PHQ-9) .....	152
A3.2.2.10	Gesundheitsbezogene Arbeitsproduktivität (SPS) .....	153
A3.2.2.11	Unnötige invasive Diagnostik .....	155
A3.2.2.12	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	158
A3.2.2.13	Krankheitsspezifische Lebensqualität (SAQ) .....	161
A3.2.2.14	Unerwünschte Ereignisse .....	167
A3.2.2.15	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	168
<b>A3.3</b>	<b>Diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA mit funktioneller     Beurteilung (Fragestellung 2) .....</b>	<b>169</b>
A3.3.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....	169
A3.3.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	169
A3.3.1.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials .....	184
A3.3.2	Patientenrelevante Endpunkte .....	185
A3.3.2.1	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial .....	185
A3.3.2.2	Gesamtmortalität .....	186
A3.3.2.3	Kardiovaskuläre Mortalität .....	187
A3.3.2.4	MACE .....	188

A3.3.2.5	Myokardinfarkt .....	189
A3.3.2.6	Schlaganfall .....	190
A3.3.2.7	Instabile Angina Pectoris.....	191
A3.3.2.8	Angina Pectoris .....	192
A3.3.2.9	Unnötige invasive Diagnostik.....	193
A3.3.2.10	Krankheitsspezifische Lebensqualität (SAQ).....	194
A3.3.2.11	Sensitivitätsanalysen.....	195
A3.3.2.12	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	197
<b>A4</b>	<b>Kommentare.....</b>	<b>198</b>
<b>A4.1</b>	<b>Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten.....</b>	<b>198</b>
<b>A4.2</b>	<b>Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien.....</b>	<b>200</b>
<b>A4.3</b>	<b>Kritische Reflexion des Vorgehens.....</b>	<b>200</b>
<b>A4.4</b>	<b>Würdigung der Anhörung zum Vorbericht .....</b>	<b>203</b>
<b>A5</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>227</b>
<b>A6</b>	<b>Studienlisten.....</b>	<b>242</b>
<b>A6.1</b>	<b>Liste der gesichteten systematischen Übersichten .....</b>	<b>242</b>
<b>A6.2</b>	<b>Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der fokussierten Informationsbeschaffung .....</b>	<b>242</b>
<b>A6.3</b>	<b>Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche.</b>	<b>244</b>
A6.3.1	Fragestellung 1 (Diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA) .....	244
A6.3.2	Fragestellung 2 (Diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA mit funktioneller Beurteilung) .....	255
<b>A6.4</b>	<b>Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten .....</b>	<b>259</b>
<b>A7</b>	<b>Bewertung der Qualität der Basis-SÜ.....</b>	<b>260</b>
<b>A8</b>	<b>Suchstrategien .....</b>	<b>261</b>
<b>A8.1</b>	<b>Bibliografische Datenbanken.....</b>	<b>261</b>
A8.1.1	Suche nach systematischen Übersichten .....	261
A8.1.2	Suche nach Primärstudien.....	262
<b>A8.2</b>	<b>Studienregister .....</b>	<b>270</b>
<b>A9</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen und der externen Reviewerinnen und Reviewer.....</b>	<b>272</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (Fragestellung 1: CCTA).....	13
Tabelle 2: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) .....	37
Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	44
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Fragestellung 1: CCTA) ...	63
Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) .....	65
Tabelle 6: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit .....	73
Tabelle 7: Berücksichtigte Basis-SÜ.....	74
Tabelle 8: Übersicht über Anfrage zur Basis-SÜ.....	75
Tabelle 9: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente .....	79
Tabelle 10: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien bzw. Dokumente.....	80
Tabelle 11: In vom G-BA übermittelten Dokumenten identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente .....	80
Tabelle 12: Im Rahmen der Anhörung genannte relevante Studien bzw. Dokumente.....	81
Tabelle 13: Übersicht über Autorenanfragen .....	82
Tabelle 14: Zusätzlich identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente .....	83
Tabelle 15: Studienpool der Nutzenbewertung.....	84
Tabelle 16: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse.....	85
Tabelle 17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA) .....	87
Tabelle 18: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA).....	96
Tabelle 19: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 1: CCTA).....	110
Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1: CCTA) .....	119
Tabelle 21: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Fragestellung 1: CCTA).....	126
Tabelle 22: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Gesamtmortalität (Fragestellung 1: CCTA).....	127
Tabelle 23: Ergebnisse – Gesamtmortalität (Fragestellung 1: CCTA) .....	128
Tabelle 24: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – kardiovaskuläre Mortalität (Fragestellung 1: CCTA).....	131
Tabelle 25: Ergebnisse – kardiovaskuläre Mortalität (Fragestellung 1: CCTA) .....	131
Tabelle 26: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – MACE (Fragestellung 1: CCTA)...	134

Tabelle 27: Ergebnisse – MACE/kombinierte EPs (Fragestellung 1: CCTA).....	135
Tabelle 28: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Myokardinfarkt (Fragestellung 1: CCTA).....	137
Tabelle 29: Ergebnisse – Myokardinfarkt (Fragestellung 1: CCTA) .....	138
Tabelle 30: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Schlaganfall (Fragestellung 1: CCTA).....	142
Tabelle 31: Ergebnisse – Schlaganfall (Fragestellung 1: CCTA) .....	143
Tabelle 32: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – instabile Angina Pectoris (Fragestellung 1: CCTA).....	145
Tabelle 33: Ergebnisse – instabile Angina Pectoris (Fragestellung 1: CCTA) .....	145
Tabelle 34: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Angina Pectoris (Fragestellung 1: CCTA).....	148
Tabelle 35: Ergebnisse – Angina Pectoris (Fragestellung 1: CCTA) .....	149
Tabelle 36: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Fragestellung 1: CCTA) .....	150
Tabelle 37: Ergebnisse – Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Fragestellung 1: CCTA) .....	151
Tabelle 38: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Depressivität (PHQ-9) (Fragestellung 1: CCTA).....	152
Tabelle 39: Ergebnisse – Depressivität (PHQ-9) – Dichotomer Endpunkt (Fragestellung 1: CCTA).....	153
Tabelle 40: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – gesundheitsbezogene Arbeitsproduktivität (SPS) (Fragestellung 1: CCTA).....	153
Tabelle 41: Ergebnisse – gesundheitsbezogene Arbeitsproduktivität (SPS <sup>a</sup> ) – Stetiger Endpunkt (Fragestellung 1: CCTA) .....	154
Tabelle 42: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – unnötige invasive Diagnostik (Fragestellung 1: CCTA).....	155
Tabelle 43: Ergebnisse – unnötige invasive Diagnostik (Fragestellung 1: CCTA).....	156
Tabelle 44: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-12 und SF-36) (Fragestellung 1: CCTA) .....	158
Tabelle 45: Ergebnisse – gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-12 und SF-36) (Fragestellung 1: CCTA).....	159
Tabelle 46: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – krankheitsspezifische Lebensqualität (SAQ) (Fragestellung 1: CCTA).....	161
Tabelle 47: Ergebnisse – krankheitsspezifische Lebensqualität (SAQ) – Stetiger Endpunkt (Fragestellung 1: CCTA).....	161
Tabelle 48: Ergebnisse – krankheitsspezifische Lebensqualität (SAQ) – Responderanalyse (Fragestellung 1: CCTA).....	166
Tabelle 49: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – unerwünschte Ereignisse (Fragestellung 1: CCTA).....	167

Tabelle 50: Ergebnisse – unerwünschte Ereignisse <sup>a</sup> (Fragestellung 1: CCTA) .....	167
Tabelle 51: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) .....	170
Tabelle 52: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung).....	172
Tabelle 53: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung).....	178
Tabelle 54: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) .....	181
Tabelle 55: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) .....	184
Tabelle 56: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) .....	185
Tabelle 57: Ergebnisse – Gesamtmortalität (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) .....	186
Tabelle 58: Ergebnisse – kardiovaskuläre Mortalität (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) .....	187
Tabelle 59: Ergebnisse – MACE/kombinierter EP (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) .....	188
Tabelle 60: Ergebnisse – Myokardinfarkt (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) .....	189
Tabelle 61: Ergebnisse – Schlaganfall (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) .....	190
Tabelle 62: Ergebnisse – instabile Angina Pectoris (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) .....	191
Tabelle 63: Ergebnisse – Angina Pectoris (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) .....	192
Tabelle 64: Ergebnisse – unnötige invasive Diagnostik (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) .....	193
Tabelle 65: Ergebnisse – krankheitsspezifische Lebensqualität (SAQ-7) (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung).....	194
Tabelle 66: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht .....	205
Tabelle 67: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht Siontis et al., 2018 .....	260

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion für die Suche nach Studien zu Fragestellung 1 (Diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA).....	77
Abbildung 2: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion für die Suche nach Studien zu Fragestellung 2 (Diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA mit funktioneller Beurteilung) .....	78
Abbildung 3: Forest Plot zum Endpunkt Gesamtmortalität; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren .....	130
Abbildung 4: Forest Plot zum Endpunkt Gesamtmortalität; langfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren .....	130
Abbildung 5: Forest Plot zum Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren .....	133
Abbildung 6: Forest Plot zum Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität; langfristig; CCTA versus ICA .....	133
Abbildung 7: Forest Plot zum Endpunkt Myokardinfarkt; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren .....	140
Abbildung 8: Forest Plot zum Endpunkt Myokardinfarkt; langfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren .....	140
Abbildung 9: Forest Plot zum Endpunkt Myokardinfarkt; periprozedural; CCTA versus ICA	140
Abbildung 10: Forest Plot zum Endpunkt Myokardinfarkt; mittelfristig; CCTA versus ICA ...	141
Abbildung 11: Forest Plot zum Endpunkt Myokardinfarkt; langfristig; CCTA versus ICA .....	141
Abbildung 12: Forest Plot zum Endpunkt Schlaganfall; mittelfristig; CCTA versus Funktionelle Verfahren .....	144
Abbildung 13: Forest Plot zum Endpunkt Schlaganfall; mittelfristig; CCTA versus ICA .....	144
Abbildung 14: Forest Plot zum Endpunkt Schlaganfall; langfristig; CCTA versus ICA .....	144
Abbildung 15: Forest Plot zum Endpunkt instabile Angina Pectoris; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren .....	147
Abbildung 16: Forest Plot zum Endpunkt instabile Angina Pectoris; mittelfristig; CCTA versus ICA .....	147
Abbildung 17: Forest Plot zum Endpunkt Angina Pectoris; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren .....	150
Abbildung 18: Forest Plot zum Endpunkt Angina Pectoris; mittelfristig; CCTA versus ICA ...	150
Abbildung 19: Forest Plot zum Endpunkt EQ-5D VAS; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren .....	152
Abbildung 20: Forest Plot zum Endpunkt unnötige invasive Diagnostik; CCTA versus funktionelle Verfahren .....	157

Abbildung 21: Forest Plot zum Endpunkt unnötige invasive Diagnostik; CCTA versus ICA... 157

Abbildung 22: Forest Plot zum Endpunkt SF-12 oder SF-36 körperlicher Summenscore;  
mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren..... 160

Abbildung 23: Forest Plot zum Endpunkt SF-12 oder SF-36 psychischer Summenscore;  
mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren..... 160

Abbildung 24: Kalzium zum Endpunkt SAQ Physical Limitation; mittelfristig; CCTA versus  
funktionelle Verfahren ..... 164

Abbildung 25: Kalzium zum Endpunkt SAQ Angina Stability; mittelfristig; CCTA versus  
funktionelle Verfahren ..... 164

Abbildung 26: Kalzium zum Endpunkt SAQ Angina Frequency; mittelfristig; CCTA versus  
funktionelle Verfahren ..... 165

Abbildung 27: Kalzium zum Endpunkt SAQ Treatment Satisfaction; mittelfristig; CCTA  
versus funktionelle Verfahren ..... 165

Abbildung 28: Kalzium zum Endpunkt SAQ Disease Perception; mittelfristig; CCTA versus  
funktionelle Verfahren ..... 165

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACS	Acute coronary Syndrome(s) (Akutes Koronarsyndrom)
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AMSTAR	A Measurement Tool to assess systematic Reviews
ASSIGN	Assessing cardiovascular Risk using SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)
CCS	Chronic coronary Syndrome(s) (Chronisches Koronarsyndrom)
CCTA	Coronary Computed Tomography Angiography (kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie)
CT	Computertomografie
CT-FFR	Computed Tomography-derived fractional Flow Reserve (Computertomografie-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve)
CTP	Myocardial Computed Tomography-derived Perfusion (Computertomografie-basierte Messung der myokardialen Perfusion)
EKG	Elektrokardiogramm
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
ESC	European Society of Cardiology
FFR	fraktionelle Flussreserve
fVs	funktionelle Verfahren
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
ICA	Invasive coronary Angiography (invasive Koronarangiografie)
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
MACE	Major adverse cardiovascular Event (schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis)
MCS	Mental Component Score (psychischer Summenscore)
MRT	Magnetresonanztomografie
mSv	Millisievert

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MWD	Mittelwertdifferenz
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OR	Odds Ratio
PCS	Physical Component Score (körperlicher Summenscore)
PET	Positron Emission Tomography (Positronenemissionstomografie)
PHQ-9	Patient Health Questionnaire
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SAQ	Seattle Angina Questionnaire
SF-12	12-Item Short Form Health Survey
SF-36	36-Item Short Form Health Survey
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography (Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie)
SPS	Stanford Presenteeism Scale
SÜ	systematische Übersicht
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	Visual analogue Scale (visuelle Analogskala)

## 1 Hintergrund

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist definiert als Arteriosklerose an den Koronararterien. Dabei liegen in diesen auch Herzkranzgefäße genannten Arterien verschiedenartige Einlagerungen in den Gefäßwänden vor. Je nach Ausprägung dieser Einlagerungen wird die KHK in 2 Stadien eingeteilt. Liegt aufgrund der Arteriosklerose noch kein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot im Herzmuskel vor, spricht man von einer nicht stenosierenden bzw. nichtobstruktiven KHK, die asymptomatisch verläuft. Ist die Stenose dagegen bereits so weit fortgeschritten, dass eine Minderdurchblutung des Herzmuskels, eine Ischämie, vorliegt, handelt es sich um eine stenosierende bzw. obstruktive KHK, die sich typischerweise in einer Angina Pectoris, einem Thoraxschmerz mit Engegefühl, äußert [1]. Die chronische ischämische Herzkrankheit war im Jahr 2018 wie bereits in den Vorjahren bei Männern und Frauen in Deutschland die häufigste Todesursache [2].

Das klinische Leitsymptom einer chronisch verlaufenden KHK, die auch als chronisches Koronarsyndrom (CCS) bezeichnet wird, ist die stabile Angina Pectoris, die in Abhängigkeit von körperlicher Belastung auftritt, da der durch die Anstrengung ausgelöste erhöhte Sauerstoffbedarf des Herzmuskels nicht mehr ausreichend gedeckt werden kann. Die stabile Angina Pectoris klingt in Abgrenzung zum akuten Koronarsyndrom (ACS) in Ruhe oder nach Medikamentengabe in der Regel wieder ab. Die instabile Angina Pectoris kann dem ACS zugeordnet werden, sofern sich diese in Form eines Schmerzes in Ruhe und für einen längeren Zeitraum als 20 Minuten, einer neu aufgetretenen moderaten bis schwerwiegenden Angina oder einer sich allmählich in ihrer Intensität und Schwere zunehmenden Angina äußert [3]. Da von einer chronischen KHK Betroffene aber auch asymptomatisch sein können, periodisch die Symptomatik einer instabilen Angina Pectoris aufweisen können oder unter Dyspnoe ohne den typischen Brustschmerz leiden können, ist eine eindeutige Diagnosestellung essenziell [1].

Können bei pektangösen Beschwerden mittels Elektrokardiogramm (EKG) und Laborbestimmung plus Anamnese und körperlicher Untersuchung sowohl ein ACS als auch andere Ursachen ausgeschlossen werden und ist somit die stabile stenosierende KHK die wahrscheinlichste Verdachtsdiagnose, stehen je nach Vortestwahrscheinlichkeit unterschiedliche bildgebende nicht invasive und invasive Verfahren zur Verfügung [1].

Zu den nicht invasiven Verfahren gehören die Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie (SPECT), die Koronarkalk-Bestimmung mittels kontrastmittelfreien Calcium Scorings, das Belastungs-EKG, die Stress-Echokardiografie, die Stress-Magnetresonanztomografie (Stress-MRT), die Dobutamin-Stress-MRT sowie die Positronenemissionstomografie (PET) [1]. Daneben zählen auch die für diesen Bericht relevanten computertomografischen Verfahren zu der nicht invasiven Diagnostik. Dazu gehören die kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie (CCTA), die Computertomografie-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve (CT-FFR) und die Computertomografie-basierte Messung der myokardialen

Perfusion (CTP). Sowohl die CT-FFR als auch die CTP sind der CCTA nachgeschaltet [4,5]. Bei der CTP kann zwischen der statischen („snapshot“) und der dynamischen (multiple Bildsequenzen) Messung der Perfusion differenziert werden. Im Gegensatz zur SPECT, dem Belastungs-EKG und der Stress-Echokardiografie gehören die CCTA, die CT-FFR, die CTP sowie das Calcium-Scoring, die MRT- und PET-Verfahren derzeit nicht zum Leistungsumfang der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Zu den invasiven Verfahren zur Diagnose wie zum Ausschluss einer KHK gehört die Koronarangiografie mittels Linksherzkatheter (ICA). Diese kann mit oder ohne Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR) durchgeführt werden [6].

Je nach Zielmechanismus können die genannten Verfahren in morphologische und in funktionelle Verfahren (fVs) unterteilt werden. Während fVs wie die Stress-Echokardiografie, das Belastungs-EKG und die SPECT die durch Stenosen hervorgerufenen Folgen für die Durchblutung des Herzmuskels nachweisen, dienen morphologische Verfahren, wie die ICA und die CCTA, dem direkten Nachweis von Stenosen [1,3]. Hierbei stellt die ICA den Goldstandard zur Diagnose einer durch eine Stenose verursachten KHK dar [6]. Bei unklarem Ergebnis können die beiden Verfahren um eine funktionelle Beurteilung durch die Messung der fraktionellen Flussreserve (invasive FFR während der ICA beziehungsweise CT-FFR nach CCTA) oder im Falle der CCTA auch um eine funktionelle Beurteilung durch die CT-basierte Messung der myokardialen Perfusion (CTP) ergänzt werden [1].

Die Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) „Chronische KHK“ und die entsprechende Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) zur Diagnose und zum Management der chronischen Koronarsyndrome sprechen – abgesehen von der CTP – Positivempfehlungen für alle bisher genannten nicht invasiven Verfahren aus [1,3]. Die Wahl des nicht invasiven Verfahrens richtet sich hauptsächlich nach der Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK, die in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Art der Symptomatik ermittelt wird. Weitere Faktoren, die die Wahl des Verfahrens beeinflussen, sind die Eignung der Patientinnen und Patienten (z. B. bei bestehenden Unverträglichkeiten), die Risiken (z. B. Strahlenexposition) sowie die Geräteausstattung und Expertise vor Ort [1]. In der aktuellen Leitlinie des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) wird bei neu auftretendem Brustschmerz und Verdacht auf KHK die CCTA als primäres Diagnoseinstrument empfohlen [7]. Die NVL empfiehlt nicht invasive Verfahren bei einer mittleren Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK von 15 % bis 85 %, wobei die CCTA ausschließlich bei einer Vortestwahrscheinlichkeit im niedrig-mittleren Bereich von 15 % bis 50 % und somit primär für den Ausschluss einer chronischen KHK empfohlen wird [1]. Die CTP findet keine Erwähnung in den entsprechenden Leitlinien. Dagegen wird die FFR-Messung derzeit in der ESC-Leitlinie nur für den Einsatz in Kombination mit ICA empfohlen. Hierbei befürwortet die Leitlinie den Einsatz für:

- 1) symptomatische Patientinnen und Patienten mit einem hohen klinischen Risikoprofil;
- 2) asymptomatische Patientinnen und Patienten, bei denen eine nicht invasive Risikostratifizierung ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Mortalität anzeigt (jährlich > 3 %) und eine Revaskularisation für die Prognoseverbesserung in Erwägung gezogen wird;
- 3) Patientinnen und Patienten mit uneindeutigen oder widersprüchlichen Ergebnissen aus nicht invasiven diagnostischen Tests [3].

Trotz einer starken Negativempfehlung in der aktuellen NVL gegen die ICA bei niedriger und mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit nimmt die Anzahl an ICAs in Deutschland seit Jahren stetig zu. So wurden im Jahr 2019 ca. 510 000 ICAs durchgeführt. Dabei lag bei etwa 30 % der Indikationen, die zu einer ICA geführt haben, kein pathologischer Befund vor [1,8]. Als möglicher Grund für die Zunahme wird genannt, dass die CCTA – im Gegensatz zur ICA (mit und ohne Messung der fraktionellen Flussreserve) – nicht zum Leistungsumfang der GKV zählt [1,3,7].

## 2 Fragestellung

Folgende 2 Fragestellungen sind Bestandteil des vorliegenden Berichts:

- Fragestellung 1: Das Ziel ist die Nutzenbewertung von diagnostischen Strategien mit Anwendung einer kontrastverstärkten Computertomografie-Koronarangiografie (CCTA) im Vergleich zu diagnostischen Strategien der gleichen Zielsetzung ohne Anwendung einer CCTA.
- Fragestellung 2: Das Ziel ist die Nutzenbewertung von diagnostischen Strategien mit Anwendung einer kontrastverstärkten Computertomografie-Koronarangiografie (CCTA) mit der Option einer anschließenden CT-basierten funktionellen Beurteilung im Vergleich zu diagnostischen Strategien der gleichen Zielsetzung ohne die Option einer CT-basierten funktionellen Beurteilung. Im Falle eines mindestens vergleichbaren Nutzens der CCTA gemäß Fragestellung 1 können die diagnostischen Vergleichsstrategien zudem die CCTA beinhalten.

Die zu bewertenden Verfahren dienen zur Diagnosestellung bei Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf eine chronische koronare Herzkrankheit, bei denen nach Durchführung der Basisdiagnostik die Indikation zur weiterführenden nicht invasiven Diagnostik besteht, hinsichtlich ausgewählter patientenrelevanter Endpunkte.

Zudem soll die Eingliederung sowohl für die Prüf- als auch für die Vergleichsintervention der bewerteten Verfahren in die vor- und nachgeschaltete Diagnostik dargestellt werden.

### 3 Methoden

In beiden Fragestellungen bildeten Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf eine chronische KHK, bei denen nach Durchführung der Basisdiagnostik die Indikation zur weiterführenden nicht invasiven Diagnostik bestanden hatte, die Zielpopulation der Nutzenbewertung. Die Prüfintervention bildeten diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA (Fragestellung 1) und diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA mit der Option einer zusätzlichen CT-basierten funktionellen Beurteilung (Fragestellung 2). Als Vergleichsintervention galten diagnostische Strategien der gleichen Zielsetzung ohne Anwendung einer CCTA (Fragestellung 1) bzw. ohne Option einer CT-basierten funktionellen Beurteilung (Fragestellung 2). Die als Vergleich verwendeten Verfahren zählen zum Leistungsumfang in der GKV. Im Falle eines mindestens vergleichbaren Nutzens der CCTA gemäß Fragestellung 1 konnten die diagnostischen Vergleichsstrategien für Fragestellung 2 zudem die CCTA beinhalten (siehe Abschnitt A2).

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
- Morbidität
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen

Es wurden zu beiden Fragestellungen ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Hinsichtlich der Studiendauer der RCTs bestand keine Einschränkung. Sofern erforderlich sollte laut Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zudem die diagnostische Güte betrachtet werden.

Parallel zur Erstellung des Berichtsplans erfolgte eine Suche nach systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews) und Health Technology Assessment (HTA) Database sowie auf den Websites des NICE und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Ebenfalls wurde das Arbeitspapier des IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) GA20-01 hinsichtlich relevanter systematischer Übersichten (SÜs) gesichtet (auf Basis von RCTs) [9].

Es wurde geprüft, ob je Fragestellung mindestens 1 hochwertige und aktuelle SÜ infrage kam, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Bewertung verwendet werden kann (im Folgenden: Basis-SÜ).

Lag eine solche Basis-SÜ vor, erfolgte in einem 2. Schritt eine ergänzende Suche nach Studien für den Zeitraum, der nicht durch die Basis-SÜ abgedeckt war. Andernfalls erfolgte die Suche nach Studien ohne Einschränkung des Zeitraums.

Die systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, Herstelleranfragen, vom G-BA übermittelte Dokumente, die Sichtung von Referenzlisten, Autorenanfragen und aus Anhörungsverfahren zur Verfügung gestellte Dokumente

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Kriterien des Verzerrungspotenzials bewertet und das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus wurden Metaanalysen und Sensitivitätsanalysen durchgeführt sowie Effektmodifikatoren untersucht, sofern die methodischen Voraussetzungen erfüllt waren.

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

Abschließend erfolgte eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens und Schadens.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Für Fragestellung 1 wurde 1 SÜ als Basis-SÜ zum Zweck der Identifizierung von Primärstudien berücksichtigt. Für Fragestellung 2 wurde keine Basis-SÜ identifiziert.

Die Informationsbeschaffung ergab 15 relevante RTCs für Fragestellung 1 (11 Studien zum Vergleich CCTA vs. fVs und 4 Studien zum Vergleich CCTA vs. direkte ICA) und 3 relevante sowie 2 ergänzend dargestellte RTCs für Fragestellung 2. Für 1 der 2 ergänzend dargestellten Studien, der Studie PRECISE, wurden unpublizierte Daten vom Hersteller eingereicht.

Zu Fragestellung 1 wurden 3 geplante sowie 3 laufende Studien identifiziert. Des Weiteren wurden für diese Fragestellung 3 Studien mit unklarem Status identifiziert. Für die Fragestellung 2 waren es 2 laufende Studien. Außerdem wurden 1 Studie mit unklarem Status identifiziert. Die letzte Suche für Fragestellung 1 fand am 20.09.2022 und für Fragestellung 2 am 30.06.2022 statt.

### **4.2 Diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA (Fragestellung 1)**

In die Bewertung zur Fragestellung 1 wurden Studien eingeschlossen, die eine CCTA mit fVs verglichen, aber auch solche, deren Kontrollbehandlung aus einer direkten ICA, also ohne weitere vorgeschaltete Diagnostik nach Randomisierung, bestand. Für alle Patientinnen und Patienten aus Studien mit dem Vergleich gegenüber einer direkten ICA besteht zwar eine Indikation für eine invasive Diagnostik, die jedoch basierend auf der bestehenden Symptomatik oder den Ergebnissen von nicht invasiven fVs allenfalls nicht dringlich sein dürfte. Es besteht für solche Patientinnen und Patienten somit auch die Indikation für ein weiteres nicht invasives diagnostisches Verfahren, in diesem Fall die im Interventionsarm angewandte CCTA. Daher entsprechen auch Studien, die eine CCTA mit einer direkten ICA vergleichen, den Einschlusskriterien des Berichts. Im Folgenden werden daher die Charakteristika und Ergebnisse der Studien zur Fragestellung 1 jeweils getrennt nach Vergleichsintervention dargestellt.

#### **4.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien**

Von den 15 eingeschlossenen Studien zu Fragestellung 1 bezogen sich 11 (CAPP [10], CARE-CCTA [11], CATCH [12], CT-STAT [13], Goldstein 2007 [14], IAEA-SPECT/CTA [15], Min 2012 [16], Nabi 2016 [17], PERFECT [18], PROMISE [19] und SCOT-HEART [20]) auf den Vergleich gegenüber nicht invasiven fVs und 4 Studien auf den Vergleich gegenüber direkter ICA (CAD-MAN [21], CONSERVE [22], DISCHARGE [23] und Reis 2022 [24]) (siehe Abschnitt A3.2.1.1).

## Vergleich CCTA vs. funktionelle Verfahren

Die Studie **CAPP** ist eine multizentrische RCT aus Nordirland und wurde in zwei Spezialkliniken für Brustschmerz zwischen 2010 und 2011 durchgeführt. Es wurden 500 Patientinnen und Patienten im Alter von über 40 Jahren mit stabilem Brustschmerz eingeschlossen. Explizit ausgeschlossen wurden solche mit einer bekannten KHK oder dem Verdacht auf instabile Angina Pectoris. Nach der Randomisierung (1 : 1) wurde im Interventionsarm der CCTA ein Calcium-Scoring vorgeschaltet. Im Vergleichsarm wurde ein Belastungs-EKG durchgeführt. Die weitere Diagnostik, basierend basierend auf den Ergebnissen der CCTA oder des Belastungs-EKG, erfolgte nach Urteil der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes. Die möglichen Verfahren zur weiteren Diagnostik beinhalteten eine ICA und eine SPECT. Die Beobachtungsdauer der Studie betrug 12 Monate.

Die Studie **CARE-CCTA** ist eine multizentrische RCT aus Südkorea und wurde in drei ambulanten Kliniken zwischen 2011 und 2014 durchgeführt. Insgesamt wurden 965 Patientinnen und Patienten zwischen 30 und 80 Jahren mit stabilem Brustschmerz in die Studie aufgenommen. Patientinnen und Patienten mit einer bekannten KHK oder dem Verdacht auf ACS wurden ausgeschlossen. Nach der Randomisierung (1 : 1) wurde im Interventionsarm eine CCTA und im Vergleichsarm eine SPECT durchgeführt. Im Falle unklarer Ergebnisse wurde in wenigen Fällen die jeweils andere Methode angeschlossen. Die weitere Diagnostik bei positiven Ergebnissen der CCTA oder der SPECT bestand aus der ICA. Die Beobachtungsdauer der Studie betrug 12 Monate.

Die Studie **CATCH** ist eine monozentrische RCT aus Dänemark und wurde zwischen 2010 und 2013 durchgeführt. Eingeschlossen wurden 600 Patientinnen und Patienten über 18 Jahre mit Verdacht auf ACS, die jedoch zwei normale Troponinwerte und ein normales Ruhe-EKG aufwiesen und nach 24 Stunden aus dem Krankenhaus entlassen werden konnten ohne erneutes Auftreten von Brustschmerz. Dabei wurden auch solche mit einer bekannten KHK eingeschlossen, jedoch betrug deren Anteil weniger als 15 % der Gesamtpopulation. Im Interventionsarm wurde nach Randomisierung (1 : 1) eine CCTA mit vorgeschaltetem Calcium-Scoring durchgeführt. Im Vergleichsarm wurde ein Belastungs-EKG durchgeführt. Bei unklarem EKG-Ergebnis oder geringer physischer Fitness wurde eine SPECT durchgeführt. Zur Verdeckung der Gruppenzuteilung wurden beide Interventionen bei allen Patientinnen und Patienten durchgeführt. Die CCTA-Ergebnisse standen im Vergleichsarm nicht zur Verfügung, und im Interventionsarm wurden die EKG/SPECT-Ergebnisse nicht für die klinische Entscheidung berücksichtigt. Die weitere Diagnostik in beiden Armen bei unklaren oder positiven Ergebnissen bestand in der Regel aus der ICA. Die Beobachtungsdauer der Studie betrug im Median 18,7 Monate.

Die Studien **CT-STAT** und **Goldstein 2007** unterscheiden sich hauptsächlich in der Anzahl der Studienzentren. CT-STAT ist eine multizentrische RCT aus den USA und wurde zwischen 2007

und 2008 durchgeführt. Goldstein 2007 ist eine monozentrische RCT aus den USA, durchgeführt im Jahr 2005. Es wurden 749 (CT-STAT) bzw. 203 (Goldstein 2007) stationäre Patientinnen und Patienten über 25 Jahren mit akutem Brustschmerz, die jedoch normale Troponinwerte und ein normales Ruhe-EKG aufwiesen, eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit bekannter KHK. Nach der Randomisierung (1 : 1) wurde im Interventionsarm eine CCTA mit vorgeschaltetem Calcium-Scoring durchgeführt. Im Vergleichsarm wurde eine SPECT durchgeführt. Ebenfalls wurde bei unklaren Ergebnissen der CCTA eine SPECT im Interventionsarm durchgeführt. Die weitere Diagnostik in beiden Armen bei unklaren oder positiven Ergebnissen bestand in der Regel aus einer ICA. Die Beobachtungsdauer der Studien betrug 6 Monate.

Die Studie **IAEA-SPECT/CTA** ist eine multizentrische RCT und wurde zwischen 2011 und 2014 in Brasilien, Indien, Mexiko, Slowenien und Tschechien sowie in der Türkei durchgeführt. Insgesamt wurden 303 Patientinnen und Patienten über 21 Jahren mit stabilem Brustschmerz oder asymptomatischem Verlauf, aber mit einer mittleren bis hohen Vortestwahrscheinlichkeit eingeschlossen. Explizit ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit bekannter KHK. Nach der Randomisierung (1 : 1) wurde Interventionsarm eine CCTA mit vorgeschaltetem Calcium-Scoring und im Vergleichsarm eine SPECT durchgeführt. Im Interventionsarm wurde bei unklarem CCTA-Befund in der Regel eine SPECT angeschlossen. Ansonsten wurde in beiden Armen bei unklaren oder positiven Ergebnissen in der Regel eine ICA durchgeführt. Die Beobachtungsdauer der Studie betrug 12 Monate.

Die Studie **Min 2012** ist eine multizentrische RCT aus den USA und wurde zwischen 2008 und 2009 in zwei ambulanten kardiologischen Kliniken durchgeführt. Eingeschlossen wurden 180 Patientinnen und Patienten über 40 Jahre mit stabilem Brustschmerz und mit Verdacht auf KHK. Nicht teilnehmen durften Patientinnen und Patienten mit bekannter KHK oder Verdacht auf ACS. Nach der Randomisierung (1 : 1) wurde im Interventionsarm eine CCTA und im Vergleichsarm eine SPECT durchgeführt. Anschließend erfolgte bei positiven oder unklaren Ergebnissen der CCTA oder SPECT in der Regel eine ICA. Die Beobachtungsdauer der Studie betrug im Mittel 1,8 Monate.

Die Studie **Nabi 2016** ist eine monozentrische RCT aus den USA und wurde zwischen 2009 und 2011 durchgeführt. Es wurden 598 Patientinnen und Patienten über 18 Jahre mit akutem Brustschmerz, die jedoch einen normalen Troponinwert aufwiesen, eingeschlossen. Solche Patientinnen und Patienten mit einer bekannten KHK wurden ausgeschlossen. Im Interventionsarm wurde nach Randomisierung (1 : 1) eine CCTA mit vorgeschaltetem Calcium-Scoring durchgeführt. Im Vergleichsarm wurde eine SPECT durchgeführt. Bei positiven oder unklaren Ergebnissen der CCTA oder SPECT wurde in der Regel eine ICA eingesetzt. Die Beobachtungsdauer der Studie betrug im Median 6,5 Monate.

Die Studie **PERFECT** ist eine monozentrische RCT aus den USA und wurde zwischen 2011 und 2013 durchgeführt. Insgesamt wurden 411 Patientinnen und Patienten über 45 Jahre mit akutem Brustschmerz, die jedoch einen normalen Troponinwert und ein normales Ruhe-EKG aufwiesen, eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit bekannter KHK. Nach der Randomisierung (1 : 1) wurde im Interventionsarm eine CCTA mit vorgeschaltetem Calcium-Scoring durchgeführt. Die weitere Diagnostik im Interventionsarm, basierend auf unklaren Ergebnissen der CCTA, schloss in der Regel die Stress-Echokardiografie oder die SPECT ein. Im Vergleichsarm wurde eine Stress-Echokardiografie oder eine SPECT durchgeführt, je nach Urteil der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes. Bei positiven oder unklaren Ergebnissen wurde in der Regel in beiden Armen eine ICA durchgeführt. Die Beobachtungsdauer der Studie betrug 12 Monate.

Die Studie **PROMISE** ist eine multizentrische RCT aus den USA und wurde zwischen 2010 und 2013 durchgeführt. Es wurden 10 003 Patientinnen über 65 Jahre und Patienten über 55 Jahre mit stabilem Brustschmerz eingeschlossen. Damit ist PROMISE die größte eingeschlossene Studie im Studienpool. Explizit ausgeschlossen wurden solche mit bekannter KHK oder Verdacht auf ACS. Nach der Randomisierung (1 : 1) wurde im Interventionsarm eine CCTA mit vorgeschaltetem Calcium-Scoring und im Vergleichsarm eine Stress-Echokardiografie, ein Belastungs-EKG oder eine SPECT durchgeführt. Die Auswahl des funktionellen Tests im Vergleichsarm wurde vor der Randomisierung durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt festgelegt. Ansonsten wurde in beiden Armen bei unklaren oder positiven Ergebnissen in der Regel eine ICA durchgeführt. Die Beobachtungsdauer der Studie betrug im Median 25 Monate.

Die Studie **SCOT-HEART** ist eine multizentrische RCT aus Schottland und wurde zwischen 2010 und 2014 durchgeführt. Insgesamt wurden 4146 Patientinnen und Patienten zwischen 18 und 75 Jahren mit stabilem Brustschmerz in die Studie aufgenommen. Dabei wurden auch solche mit einer bekannten KHK eingeschlossen, jedoch betrug deren Anteil weniger als 10 % der Gesamtpopulation. Ausgeschlossen wurden solche mit einem ACS innerhalb der letzten 3 Monate. Vor der Randomisierung hatten alle Patienten den Behandlungsstandard nach der NICE-Leitlinie erhalten, bestehend aus einem Belastungs-EKG und je nach Ergebnis weiteren funktionellen oder invasiven Tests. Nach der Randomisierung (1 : 1) wurde im Interventionsarm eine CCTA mit vorgeschaltetem Calcium-Scoring durchgeführt und im Vergleichsarm der Score ASSIGN (Assessing cardiovascular Risk using SIGN [Scottish Intercollegiate Guidelines Network]) berechnet. Eine Berechnung des ASSIGN-Scores im Interventionsarm war auf Anfrage der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes möglich, jedoch nicht regelhaft vorgesehen. Im Unterschied zu anderen Vortest-Wahrscheinlichkeiten bezieht der ASSIGN-Score auch den sozioökonomischen Status durch Abfrage des Wohnortes und der familiären Vorgeschichte ein. Bei unklaren oder positiven

Ergebnissen wurde in beiden Armen in der Regel eine ICA durchgeführt. Die Beobachtungsdauer der Studie betrug im Median 4,8 Jahre.

### **Vergleich CCTA vs. direkte ICA**

Die Studie **CAD-MAN** ist eine monozentrische RCT aus Deutschland und wurde zwischen 2009 und 2015 durchgeführt. Es wurden 340 Patientinnen und Patienten über 30 Jahre mit Verdacht auf KHK und der Indikation für eine ICA aufgrund von atypischer Symptomatik eingeschlossen. Insgesamt zeigten 12 % (Interventionsarm) bzw. 18 % (Vergleichsarm) der Patientinnen und Patienten keinen Rückgang des Brustschmerzes durch Medikation oder Ruhe und hatten damit einen Verdacht auf ein ACS. In den 6 Monaten vor Randomisierung hatten 50 % (Interventionsarm) bzw. 57 % (Vergleichsarm) der Patientinnen und Patienten mindestens 1 funktionellen Test erhalten. Explizit ausgeschlossen wurden solche mit einer bekannten KHK. Nach der Randomisierung (1 : 1) wurde im Interventionsarm eine CCTA mit vorgeschaltetem Calcium-Scoring und im Vergleichsarm eine ICA durchgeführt. Anschließend erfolgte bei positiven Ergebnissen der CCTA im Interventionsarm eine ICA. Die Beobachtungsdauer der Studie betrug im Median 3,3 Jahre.

Die Studie **CONSERVE** ist eine multizentrische RCT aus Nordamerika, Ostasien, Europa und Indien und wurde zwischen 2012 und 2015 in Krankenhäusern und kardiologischen Praxen durchgeführt. Eingeschlossen wurden 1631 Patientinnen und Patienten über 18 Jahre mit stabilem Brustschmerz, einem Verdacht auf KHK und der Indikation für eine ICA. Vor dem Einschluss in die Studie hatten 28 % (Vergleichsarm) bzw. 29 % (Interventionsarm) der Patientinnen und Patienten mindestens 1 funktionellen Test erhalten. Ausgeschlossen waren solche Patientinnen und Patienten mit bekannter KHK oder bekanntem ACS. Im Interventionsarm wurde nach der Randomisierung (1 : 1) eine CCTA mit vorherigem Calcium-Scoring eingesetzt. Im Vergleichsarm wurde eine ICA durchgeführt. Anschließend erfolgte bei unklaren oder positiven Ergebnissen der CCTA oder ICA in der Regel eine (weitere) ICA, ein Belastungs-EKG oder eine Ruhe-Echokardiografie, je nach Urteil der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes. Die Beobachtungsdauer der Studie betrug im Median 12,3 Monate.

Die Studie **DISCHARGE** ist eine multizentrische RCT aus Deutschland, Österreich, Tschechien, Dänemark, Ungarn, Großbritannien, Irland, Italien, Lettland, Litauen, Polen, Portugal, Rumänien, Serbien, Spanien und Finnland und wurde zwischen 2015 und 2019 durchgeführt. Es wurden 3667 Patientinnen und Patienten über 30 Jahre mit stabilem Brustschmerz, Verdacht auf eine KHK und der Indikation für eine ICA eingeschlossen. Vor dem Einschluss in die Studie hatten 35 % (Vergleichsarm) bzw. 33 % (Interventionsarm) der Patientinnen und Patienten mindestens 1 funktionellen Test erhalten. Nach der Randomisierung (1 : 1) wurde im Interventionsarm eine CCTA mit vorgeschaltetem Calcium-Scoring und im Vergleichsarm eine ICA durchgeführt. Im Interventionsarm wurde bei positiven Ergebnissen der CCTA über die weitere Diagnostik (fVs und / oder ICA) durch ein lokales Herzteam, bestehend aus

Ärztinnen und Ärzten der Kardiologie, Herzchirurgie und Radiologie entschieden. Die Beobachtungsdauer der Studie betrug im Median 3,5 Jahre.

Die Studie **Reis 2022** ist eine monozentrische RCT aus Portugal und wurde zwischen 2015 und 2018 durchgeführt. Eingeschlossen wurden 220 Patientinnen und Patienten über 18 Jahre mit Verdacht auf eine stabile KHK und der Indikation für eine ICA. Alle Patientinnen und Patienten hatten vor Einschluss in die Studie mindestens 1 funktionellen Test erhalten. Explizit ausgeschlossen wurden solche mit bekannter KHK oder bekanntem ACS. Nach der Randomisierung (1 : 1) wurde im Interventionsarm eine CCTA mit vorgeschaltetem Calcium-Scoring und im Vergleichsarm eine ICA durchgeführt. Anschließend erfolgte bei unklaren oder positiven Ergebnissen der CCTA im Interventionsarm eine ICA. Die Beobachtungsdauer der Studie betrug mindestens 12 Monate.

#### **4.2.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte**

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (Fragestellung 1: CCTA) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Endpunkte																
	Mortalität		MACE	Morbidität								LQ				Nebenwirkungen	
	Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Mortalität		Myokardinfarkt	Schlaganfall	Instabile Angina Pectoris	Angina Pectoris	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Depressivität (PHQ-9)	Gesundheitsbezogene Arbeitsproduktivität (SPS)	Unnötige invasive Diagnostik <sup>a</sup>	Körperlicher Summenscore (SF-36)	Psychischer Summenscore (SF-36)	Körperlicher Summenscore (SF-12)	Psychischer Summenscore (SF-12)		Krankheitsspezifische Lebensqualität (SAQ)
<b>CCTA vs. funktionelle Verfahren</b>																	
CAPP	●	–	○ <sup>b</sup>	●	○ <sup>c</sup>	●	● <sup>d</sup>	–	–	–	–	–	–	–	–	●	● <sup>e</sup>
CARE-CCTA	●	–	–	●	●	●	–	●	–	–	●	–	–	–	–	–	–
CATCH	●	●	○ <sup>b</sup>	●	–	●	–	–	–	–	●	●	●	–	–	–	–
CT-STAT	●	●	○ <sup>b</sup>	●	–	●	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Goldstein 2007	●	●	●	●	–	●	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	● <sup>e</sup>
IAEA-SPECT/CTA	●	–	○ <sup>b</sup>	○ <sup>f</sup>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Min 2012	●	●	–	●	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	●	–
Nabi 2016	–	●	–	○ <sup>f</sup>	–	○ <sup>f</sup>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
PERFECT	●	● <sup>g</sup>	–	● <sup>g</sup>	–	● <sup>g</sup>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
PROMISE	●	–	●	●	●	●	–	●	●	●	●	–	–	○ <sup>h</sup>	○ <sup>h</sup>	● <sup>i</sup>	● <sup>j</sup>
SCOT-HEART	●	●	●	●	●	–	● <sup>d</sup>	–	–	–	●	–	–	●	●	● <sup>k</sup>	●
<b>CCTA vs. direkte ICA</b>																	
CAD-MAN	● <sup>l</sup>	●	○ <sup>b</sup>	●	●	●	–	–	–	–	●	–	–	×	×	–	● <sup>e</sup>
CONSERVE	●	–	○ <sup>b</sup>	●	●	●	–	×	–	–	●	–	–	–	–	–	● <sup>e</sup>

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (Fragestellung 1: CCTA) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Endpunkte																
	Mortalität			Morbidität								LQ				Nebenwirkungen	
	Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Mortalität	MACE	Myokardinfarkt	Schlaganfall	Instabile Angina Pectoris	Angina Pectoris	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Depressivität (PHQ-9)	Gesundheitsbezogene Arbeitsproduktivität (SPS)	Unnötige invasive Diagnostik <sup>a</sup>	Körperlicher Summenscore (SF-36)	Psychischer Summenscore (SF-36)	Körperlicher Summenscore (SF-12)	Psychischer Summenscore (SF-12)	Krankheitsspezifische Lebensqualität (SAQ)	Unerwünschte Ereignisse
DISCHARGE	●	●	● <sup>m</sup>	●	●	–	●	●	–	–	●	–	–	● <sup>n</sup>	–	–	● <sup>e</sup>
Reis 2022	●	●	○ <sup>b</sup>	●	●	●	●	–	–	–	●	–	–	–	–	–	–

●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar.  
 ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.  
 x: Daten wurden trotz geplanter Erhebung nicht berichtet.  
 –: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / der EP wurde nicht erhoben.  
 a. Anteil an Patientinnen und Patienten ohne obstruktive KHK, diagnostiziert mittels ICA.  
 b. Daten nicht verwertbar, da Einzelkomponenten nicht von vergleichbarer klinischer Schwere sind.  
 c. Aus der Publikation geht nicht eindeutig hervor, ob Ereignisse aufgetreten sind.  
 d. Es wurden ausschließlich hospitalisierte Fälle, also vornehmlich schwerwiegende Ereignisse, erfasst.  
 e. Es wurde lediglich ein definierter Katalog von UEs erhoben, die als „Komplikation“ der Interventionen eingeschätzt wurden.  
 f. Daten nicht verwertbar, da Ergebnisse nicht pro Gruppe ausgewiesen.  
 g. Keine Ergebnisse zum geplanten Auswertungszeitpunkt von 30 Tagen nach Entlassung berichtet.  
 h. Daten nicht verwertbar, da nicht alle Subskalen erhoben wurden und damit kein Summenscore gebildet werden konnte.  
 i. Keine Ergebnisse zum geplanten Auswertungszeitpunkt von 24 Monaten berichtet.  
 j. Es wurde lediglich die Zahl der Ereignisse dokumentiert, nicht aber die Anzahl von Patientinnen und Patienten mit Ereignis.  
 k. Der EP wird der Morbidität zugeordnet, da ausschließlich die für die Subskalen „Angina Stability“ und „Diseases Perception“ verwendete Responseschwelle mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments beträgt.  
 l. Keine Ergebnisse zum geplanten Auswertungszeitpunkt von 3,3 Jahren (Median) berichtet.  
 m. MACE enthält Ergebnisse zu den Einzelkomponenten, die nach 3,5 Jahren berichtet wurden. Ergebnisse zu den Einzelkomponenten zum periprozeduralen Zeitpunkt von 48 Stunden wurden den UEs zugeordnet.  
 n. Der EP wird der Kategorie Morbidität zugeordnet, da nur die Subskala PCS erhoben wurde.

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (Fragestellung 1: CCTA) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Endpunkte															
	Mortalität		MACE	Morbidität								LQ				Nebenwirkungen
	Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Mortalität		Myokardinfarkt	Schlaganfall	Instabile Angina Pectoris	Angina Pectoris	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Depressivität (PHQ-9)	Gesundheitsbezogene Arbeitsproduktivität (SPS)	Unnötige invasive Diagnostik <sup>a</sup>	Körperlicher Summenscore (SF-36)	Psychischer Summenscore (SF-36)	Körperlicher Summenscore (SF-12)	Psychischer Summenscore (SF-12)	
CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; EP: Endpunkt; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions, 3 Level Version; ICA: invasive Koronarangiografie; KHK: koronare Herzkrankheit; MACE: Major adverse cardiovascular Events; PCS: Physical Component Scale (körperlicher Summenscore); PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; SAQ: Seattle Angina Questionnaire; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SF-12: 12-Item Short Form Health Survey; UE: unerwünschtes Ereignis; SPS: Stanford Presenteeism Scale; VAS: Visual analogue Scale																

Aus allen 15 eingeschlossenen Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 1 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien.

Für den Vergleich CCTA vs. fVs lagen zur Gesamtmortalität aus allen Studien, außer der Studie Nabi 2016, verwertbare Daten vor.

Für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA lagen aus allen 4 Studien verwertbare Daten zur Gesamtmortalität vor. In der Studie CAD-MAN war eine Erhebung zu einem langfristigen Auswertungszeitpunkt zwar geplant, jedoch wurden hierzu keine Ergebnisse berichtet.

Ergebnisse für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität lagen für den Vergleich CCTA vs. fVs aus 7 Studien vor. In der Studie PERFECT wurden keine Ergebnisse zum geplanten periprozeduralen Auswertungszeitpunkt berichtet.

Für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA lagen zur kardiovaskulären Mortalität Daten aus 3 Studien vor. Für die Studien Reis 2022 und DISCHARGE ließ sich zum periprozeduralen Auswertungszeitraum das Ergebnis zur kardiovaskulären Mortalität herleiten, da bereits beim Endpunkt Gesamtmortalität keine Ereignisse eintraten.

Dem Endpunkt Major adverse cardiovascular Event (MACE) wurden kombinierte Endpunkte zugeordnet, die aus patientenrelevanten Einzelkomponenten zusammengesetzt waren und diese wurden als verwertbar eingeschätzt, wenn die Einzelkomponenten sich in ihrem Schweregrad und in ihrer Bedeutung für Patientinnen und Patienten nicht gravierend unterscheiden. Da sich bereits auf Ebene der Einzelkomponenten Effekte zeigten, wurde auf eine Verwertung des MACE zur Beantwortung der Fragestellung 1 verzichtet.

Ergebnisse zum Endpunkt Myokardinfarkt lagen aus allen 9 eingeschlossenen Studien zum Vergleich CCTA vs. fVs vor. Aus der Studie Nabi 2016 waren jedoch Daten zum Myokardinfarkt nicht verwertbar, da diese nicht pro Gruppe ausgewiesen wurden. Ebenso waren die Ergebnisse der Studie IAEA-SPECT/CTA nicht verwertbar, da der Myokardinfarkt nur als Teilereignis eines kombinierten Endpunkts, aber nicht separat berichtet wurde. In der Studie PERFECT wurden Ergebnisse zum geplanten periprozeduralen Auswertungszeitpunkt nicht berichtet. Für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA lagen in allen 4 Studien verwertbare Daten zum Myokardinfarkt vor.

Zum Endpunkt Schlaganfall lagen aus 3 der eingeschlossenen Studien für den Vergleich CCTA vs. fVs Ergebnisse vor. Daten aus der Studie CAPP waren nicht verwertbar, da aus der Publikation nicht eindeutig hervorging, ob sich keine Schlaganfälle ereigneten oder ob der Endpunkt zum geplanten Auswertungszeitpunkt nicht berichtet wurde. Zum Vergleich CCTA vs. direkte ICA lagen zum Endpunkt Schlaganfall in allen 4 Studien verwertbare Daten vor.

Zum Endpunkt instabile Angina Pectoris lagen für den Vergleich CCTA vs. fVs Daten aus 7 Studien vor. Die Ergebnisse der Studie Nabi 2016 waren nicht verwertbar, da diese nicht pro Gruppe ausgewiesen wurden. Daten zur instabilen Angina Pectoris wurden in der Studie PERFECT zum geplanten periprozeduralen Auswertungszeitpunkt nicht berichtet. Für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA waren aus allen 3 Studien, in denen der Endpunkt berichtet wurde, Daten verwertbar.

Zum Endpunkt Angina Pectoris lagen für den Vergleich CCTA vs. fVs verwertbare Daten aus den beiden Studien CAPP und SCOT-HEART vor, in denen jeweils ausschließlich hospitalisierte Fälle, also vornehmlich schwerwiegende Ereignisse, erfasst wurden. Für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA lagen verwertbare Ergebnisse zur Angina Pectoris aus den Studien DISCHARGE und Reis 2022 vor.

Zum Gesundheitszustand, gemessen anhand der visuellen Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions (EQ-5D VAS), lagen für den Vergleich CCTA vs. fVs verwertbare Daten aus den Studien CARE-CCTA und PROMISE vor. Für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA wurden Ergebnisse zum Gesundheitszustand in der Studie DISCHARGE berichtet, die für die vorliegende Bewertung herangezogen werden konnten. Trotz geplanter Erhebung wurden keine Ergebnisse zum Gesundheitszustand in der Studie CONSERVE berichtet. Ergebnisse zur Depressivität mittels Patient Health Questionnaire (PHQ-9) lagen für den Vergleich CCTA vs. fVs ausschließlich für die Studie PROMISE vor. Daten zur gesundheitsbezogenen Arbeitsproduktivität, gemessen anhand der Stanford Presenteeism Scale (SPS), lagen ausschließlich aus der Studie PROMISE für den Vergleich CCTA vs. fVs vor, deren Ergebnisse verwertbar waren.

Verwertbare Ergebnisse zur unnötigen invasiven Diagnostik ließen sich für 4 der 11 eingeschlossenen Studien zum Vergleich CCTA vs. fVs sowie für alle 4 Studien zum Vergleich CCTA vs. direkte ICA berechnen.

Die Lebensqualität, gemessen anhand der beiden Subskalen körperlicher (PCS) und psychischer Summenscore (MCS) des 36-Item Short Form Health Survey (SF-36), wurde für den Vergleich CCTA vs. fVs ausschließlich in der Studie CATCH erfasst, deren Ergebnisse verwertbar waren. Ergebnisse zur Lebensqualität, gemessen anhand der beiden Subskalen PCS und MCS des 12-Item Short Form Health Survey (SF-12) lagen aus der Studie PROMISE vor, waren jedoch nicht verwertbar, da nicht alle Subskalen-Daten erhoben wurden und somit keine Bewertung der Summenscores möglich war. Dagegen wurden Ergebnisse zu den beiden Subskalen des SF-12 in der Studie SCOT-HEART wie geplant berichtet und diese konnten auch verwertet werden.

Für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA wurden in der Studie CAD-MAN trotz geplanter Erhebung keine Ergebnisse zum SF-12 berichtet. In der Studie DISCHARGE wurde

ausschließlich der PCS des SF-12 erhoben, der allein betrachtet nur unter der Kategorie Morbidität verwertbar war. Verwertbare Ergebnisse zum Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität, gemessen anhand des Seattle Angina Questionnaire (SAQ) lagen aus 4 von 11 eingeschlossenen Studien zum Vergleich CCTA vs. fVs vor. Von diesen wurde in der Studie SCOT-HEART jedoch nur für die Subskalen Angina Stability und Disease Perception (in der Publikation Quality of Life genannt) eine geeignete Responseschwelle verwendet, die daher verwertbar waren; einzeln betrachtet sind diese Subskalen der Kategorie Morbidität zuzuordnen. In keiner der Studien für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA wurde die krankheitsspezifische Lebensqualität anhand des SAQ erfasst.

Es lagen studienübergreifend nur wenige Daten zu unerwünschten Ereignissen (UEs) vor. Wenn solche Daten vorlagen, wurde zumeist lediglich ein definierter Katalog von UEs erhoben, die als „Komplikationen“ der Interventionen eingeschätzt wurden.

#### **4.2.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Das Verzerrungspotenzial (siehe Abschnitt A3.2.1.2) für den Vergleich CCTA vs. fVs wurde endpunktübergreifend für 4 Studien (CATCH, IAEA-SPECT/CTA, PROMISE und SCOT-HEART) als niedrig und für die übrigen 7 Studien (CAPP, CARE-CCTA, CT-STAT, Goldstein 2007, Min 2012, Nabi 2016 und PERFECT) als hoch eingestuft. In den Studien CT-STAT und Goldstein 2007 war die Verdeckung der Gruppenzuteilung unklar. Die restlichen Studien mit hohem Verzerrungspotenzial (CAPP, CARE-CCTA, Min 2012, Nabi 2016 und PERFECT) zeigten zudem auch eine unklare Erzeugung der Randomisierungssequenz.

Für die 7 Studien (CAPP, CARE-CCTA, CT-STAT, Goldstein 2007, Min 2012, Nabi 2016 und PERFECT), bei denen das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial bereits als hoch eingestuft worden war, ergab sich folglich ein hohes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial für alle bewerteten Endpunkte, sodass für diese Studien keine weitergehende endpunktspezifische Bewertung erfolgte. Für die Studie IAEA-SPECT/CTA wurde nur ein Endpunkt berücksichtigt, der mit einem niedrigen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial bewertet worden war. Für die 3 weiteren Studien mit endpunktübergreifend niedrigem Verzerrungspotenzial wurde ein Teil der bewerteten Endpunkte mit einem hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial bewertet: CATCH (gesundheitsbezogene Lebensqualität), PROMISE (Gesundheitszustand, Depressivität, krankheitsspezifische Lebensqualität, gesundheitsbezogene Arbeitsproduktivität) und SCOT-HEART (unnötige invasive Diagnostik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, krankheitsspezifische Lebensqualität). Die Gründe für diese Einstufung waren eine inadäquate Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips und / oder die fehlende Verblindung der Endpunkterheber bei subjektiven Endpunkten.

Das Verzerrungspotenzial für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA wurde endpunktübergreifend für 3 Studien (CAD-MAN, DISCHARGE und CONSERVE) als niedrig bewertet. Ein hohes Verzerrungspotenzial wurde für die Studie Reis 2022 aufgrund einer unklaren Verdeckung der Gruppenzuteilung festgestellt.

Für die Studie Reis 2022, bei der das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial bereits als hoch eingestuft worden war, ergab sich folglich ein hohes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial für alle bewerteten Endpunkte, sodass für diese Studie keine weitergehende endpunktspezifische Bewertung erfolgte. Für die Studie CAD-MAN wurden alle bewerteten Endpunkte mit einem niedrigen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial bewertet. Für die 2 weiteren Studien mit endpunktübergreifend niedrigem Verzerrungspotenzial wurden zu bewertende Endpunkte mit einem hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial bewertet: CONSERVE (alle Endpunkte) und DISCHARGE (Angina Pectoris, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität). Die Gründe für diese Einstufung waren eine inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips und / oder die fehlende Verblindung der Endpunkterheber bei subjektiven Endpunkten.

#### **4.2.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten**

Für die Analyse der Daten in diesem Bericht wurden 3 Auswertungszeiträume definiert, denen die Ergebnisse zugeordnet wurden. Auswertungszeitpunkte von bis zu 30 Tagen nach der Untersuchung wurden dem periprozeduralen, von 6 bis 24 Monaten dem mittelfristigen und von 2 bis 5 Jahren dem langfristigen Auswertungszeitraum zugeordnet. Entsprechend wurden die verwertbaren Daten für die Ableitung von Effekten nach den 3 Auswertungszeiträumen gruppiert dargestellt, es wurde jedoch eine zeitpunktübergreifende Nutzensaussage je Endpunkt getroffen. Lagen in einer Studie Daten zu mehreren Auswertungszeitpunkten innerhalb des mittelfristigen Auswertungszeitraums vor, wurde nur 1 Auswertungszeitpunkt, bevorzugt nach 12 Monaten, betrachtet. Lagen in einer Studie Daten zu mehreren Auswertungszeitpunkten innerhalb des langfristigen Auswertungszeitraums vor, wurde nur der letzte Auswertungszeitpunkt betrachtet. Ergebnisse zu Auswertungszeitpunkten, die außerhalb der vorab festgelegten Zeiträume lagen, wurden nicht betrachtet, wenn bereits Daten zu einem periprozeduralen, mittelfristigen oder langfristigen Zeitpunkt vorlagen. Die Ergebnisse der Studie Min 2012 wurden ergänzend berichtet, da diese Daten ausschließlich zu Zeitpunkten außerhalb der oben definierten Zeiträume ausgewertet wurden (1,8 Monate).

##### **4.2.4.1 Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität**

###### **Vergleich CCTA vs. fVs**

Für den Vergleich CCTA vs. fVs lagen zum Endpunkt Gesamtmortalität Daten aus 10 Studien mit mäßiger und hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor. Einzig in der Studie Nabi 2016

wurde die Gesamtmortalität nicht erhoben. Verfügbar waren Ergebnisse zu periprozeduralen mittel- und langfristigen Auswertungszeitpunkten (siehe Tabelle 23).

Zum periprozeduralen Auswertungszeitraum lagen verwertbare Daten aus 3 Studien (CT-STAT, Goldstein 2007 und PERFECT) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. Da sich in allen 3 Studien in beiden Behandlungsgruppen keine Todesfälle ereignet hatten, erfolgte weder die Berechnung eines Effektes noch eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse.

Zum mittelfristigen Auswertungszeitraum lagen verwertbare Daten aus 4 Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit (CATCH, IAEA-SPECT/CTA, PROMISE und SCOT-HEART) vor, die metaanalytisch zusammengefasst werden konnten. Es zeigte sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied (Odds Ratio [OR]: 0,77; 95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI]: [0,40; 1,50];  $p = 0,303$ ). Auch die metaanalytische Zusammenfassung von den Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit und den Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit (CAPP, CARE-CCTA, CT-STAT, Goldstein 2007 und PERFECT) ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied (OR: 0,75; 95 %-KI: [0,45; 1,27];  $p = 0,226$ ). Da sich in den Studien CT-STAT, Goldstein 2007 und PERFECT keine Todesfälle ereignet hatten, wurde zudem zur Berücksichtigung dieser Studien eine Analyse anhand eines Betabinomialmodells berechnet. Auch hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (OR: 0,79; 95 %-KI: [0,44; 1,40];  $p = 0,411$ ).

Zum langfristigen Auswertungszeitraum lagen verwertbare Daten aus der Studie SCOT-HEART und PROMISE mit jeweils hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor. Die metaanalytische Zusammenfassung ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied (OR: 0,99; 95 %-KI: [0,77; 1,28];  $p = 0,956$ ).

Keinem Auswertungszeitraum zuzuordnen waren die Ergebnisse der Studie Min 2012 mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit nach  $55 \pm 34$  Tagen, in denen sich keine Todesfälle ereignet hatten, und somit kein Unterschied zwischen den Gruppen nachweisbar war.

Insgesamt wurde für den Vergleich CCTA vs. fVs zu keinem der 3 Auswertungszeiträume (periprozedural, mittel- oder langfristig) ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der CCTA im Vergleich zu fVs hinsichtlich des Endpunkts Gesamtmortalität abgeleitet.

### **Vergleich CCTA vs. direkte ICA**

Für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA lagen Daten aus allen 4 Studien mit mäßiger und hoher qualitativer Ergebnissicherheit zur Gesamtmortalität vor. Verfügbar waren Ergebnisse zum periprozeduralen und mittelfristigen Auswertungszeitraum (siehe Tabelle 23). Es war geplant, Daten zum langfristigen Auswertungszeitraum in der Studie CAD-MAN zu erheben. Diese wurden jedoch nicht berichtet.

Zum periprozeduralen Auswertungszeitraum lagen verwertbare Daten aus den Studien CAD-MAN und DISCHARGE mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor. Da sich in beiden Behandlungsgruppen keine Todesfälle ereignet hatten, erfolgte keine gemeinsame Effektschätzung.

Zum mittelfristigen Auswertungszeitraum lagen Daten aus den beiden Studien CONSERVE und Reis 2022 mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. Da sich in der Studie Reis 2022 keine und in der Studie CONSERVE nur 3 (2 vs. 1) Todesfälle ereignet hatten, erfolgte auch hier keine gemeinsame Effektschätzung.

Insgesamt wurde für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA zu keinem der Auswertungszeiträume ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der CCTA im Vergleich zur direkten ICA hinsichtlich des Endpunkts Gesamtmortalität abgeleitet.

#### **4.2.4.2 Ergebnisse zum Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität**

##### **Vergleich CCTA vs. fVs**

Für den Vergleich CCTA vs. fVs lagen zum Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität verwertbare Daten aus 7 Studien mit mäßiger und hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor. Verfügbar waren Ergebnisse zu periprozeduralen, mittel- und langfristigen Auswertungszeitpunkten (siehe Tabelle 25).

Zum periprozeduralen Zeitraum lagen verwertbare Daten aus den beiden Studien CT-STAT und Goldstein 2007 mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. Da sich in beiden Studien keine kardiovaskulären Todesfälle ereignet hatten, erfolgte keine gemeinsame Effektschätzung.

Zum mittelfristigen Zeitraum lagen Daten aus 6 Studien mit hoher und mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor, die sich metaanalytisch zusammenfassen ließen. Da in den Studien CT-STAT, Goldstein 2007, Nabi 2016 und PERFECT mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit keine Ereignisse aufgetreten waren, flossen in die gemeinsame Effektschätzung ausschließlich die Ergebnisse der Studien CATCH und SCOT-HEART mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit ein. Die Metaanalyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied (OR: 0,53; 95 %-KI: [0,17; 1,66];  $p = 0,277$ ). Um die Studien, in denen sich keine kardiovaskulären Todesfälle ereignet hatten (CT-STAT, Goldstein 2007, Nabi, 2016 und PERFECT) zu berücksichtigen, wurde außerdem ein Betabinomialmodell für alle Studien berechnet. Auch hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (OR: 0,50; 95 %-KI: [0,15; 1,68];  $p = 0,261$ ).

Zum langfristigen Zeitraum lagen Daten aus der Studie SCOT-HEART mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor. Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Hazard Ratio [HR]: 0,43; 95 %-KI: [0,15; 1,22]).

Zu keinem der 3 Auswertungszeiträume zuzuordnen waren die Daten der Studie Min 2012 mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit nach  $55 \pm 34$  Tagen. In der Studie Min 2012 hatten sich in beiden Behandlungsgruppen keine kardiovaskulären Todesfälle ereignet und somit zeigte sich auch in dieser Studie kein Unterschied zwischen den Gruppen.

Insgesamt wurde für den Vergleich CCTA vs. fVs für keinen der 3 Auswertungszeiträume (periprozedural, mittel- oder langfristig) ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der CCTA im Vergleich zu fVs hinsichtlich des Endpunkts kardiovaskuläre Mortalität abgeleitet.

#### **Vergleich CCTA vs. direkte ICA**

Für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA lagen zum Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität verwertbare Daten aus den Studien CAD-MAN, DISCHARGE und Reis 2022 mit mäßiger und hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor. Verfügbar waren Ergebnisse zu periprozeduralen, mittel- und langfristigen Auswertungszeitpunkten (siehe Tabelle 25).

Zum periprozeduralen Auswertungszeitraum lagen Daten aus den Studien CAD-MAN und DISCHARGE mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor. Da sich hier in beiden Behandlungsgruppen keine kardiovaskulären Todesfälle ereignet hatten, erfolgte keine gemeinsame Effektschätzung.

Zum mittelfristigen Auswertungszeitraum lagen Daten aus der Studie Reis 2022 mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. Da sich auch in dieser Studie in beiden Behandlungsgruppen keine kardiovaskulären Todesfälle ereignet hatten, zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen.

Zum langfristigen Auswertungszeitraum lagen verwertbare Daten aus den Studien CAD-MAN und DISCHARGE mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor, die metaanalytisch zusammengefasst werden konnten. Die Ergebnisse zeigten keinen statistischen signifikanten Unterschied (OR: 0,47; 95 %-KI: [0,19; 1,12];  $p = 0,088$ ).

Insgesamt wurde für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA für keinen der 3 Auswertungszeiträume (periprozedural, mittel- oder langfristig) ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der CCTA im Vergleich zur direkten ICA hinsichtlich des Endpunkts kardiovaskuläre Mortalität abgeleitet.

#### **4.2.4.3 Ergebnisse zum Endpunkt schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse**

Der kombinierte Endpunkt MACE wurde in vielen Studien erhoben und sehr unterschiedlich operationalisiert. In dieser Bewertung sollten die Ergebnisse nur betrachtet werden, wenn sich das MACE aus zwei oder mehr der folgenden Einzelkomponenten zusammensetzte: Tod (gesamt oder kardiovaskulär), Myokardinfarkt, Schlaganfall, instabile Angina Pectoris. Der

Endpunkt MACE sollte nicht herangezogen werden, wenn dieser Maßnahmen wie bspw. eine Revaskularisation oder Hospitalisierung, enthielt, deren Ursachen sich in ihrem Schweregrad und in ihrer Bedeutung für Patientinnen und Patienten von den oben genannten gravierend unterscheiden. Die Kriterien für die Betrachtung des MACE waren zum Vergleich CCTA vs. fVs in den Studien Goldstein 2007, PROMISE und SCOT-HEART und zum Vergleich CCTA vs. direkte ICA in der Studie DISCHARGE erfüllt (siehe Tabelle 27).

Allerdings zeigten sich in dieser Bewertung bereits auf Ebene der entsprechenden Einzelendpunkte statistisch signifikante Effekte und zwar zu den Endpunkten Myokardinfarkt (CCTA vs. fVs) und Schlaganfall (CCTA vs. ICA), vornehmlich aufgrund der Ergebnisse der großen Studien PROMISE und SCOT-HEART bzw. DISCHARGE. Da davon auszugehen ist, dass sich die gefundenen Unterschiede der Einzelendpunkte auch in der Kombination mit anderen Einzelendpunkten zeigen, wurde auf eine Analyse des kombinierten Endpunkts verzichtet.

#### **4.2.4.4 Ergebnisse zum Endpunkt Myokardinfarkt**

##### **Vergleich CCTA vs. fVs**

Für den Vergleich CCTA vs. fVs lagen zum Endpunkt Myokardinfarkt verwertbare Daten aus 9 Studien mit mäßiger und hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor. Verfügbar waren Ergebnisse zu periprozeduralen, mittelfristigen und langfristigen Auswertungszeitpunkten (siehe Tabelle 29).

Zum periprozeduralen Auswertungszeitraum lagen Daten aus den Studien CT-STAT und Goldstein 2007 mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. Da sich in der Studie Goldstein 2007 in beiden Behandlungsgruppen keine Myokardinfarkte ereignet hatten, erfolgte keine metaanalytische Zusammenfassung der Daten beider Studien. Die Ergebnisse der Einzelstudie CT-STAT zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied (OR: 0,19; 95 %-KI: [0,02; 1,59];  $p = 0,095$ ).

Zum mittelfristigen Auswertungszeitraum lagen Daten aus 3 Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit (CATCH, PROMISE und SCOT-HEART) vor, für die eine gemeinsame Effektschätzung nicht herangezogen wurde. Die Schätzung mittels Knapp und Hartung war nicht statistisch signifikant. Es wurde daher geprüft, ob die Schätzung nach DerSimonian und Laird zu einem statistisch signifikanten Ergebnis kommt; dies war nicht der Fall. Daher wurde eine qualitative Bewertung vorgenommen. Die Effekte waren nicht konkludent. Des Weiteren zeigte sich in einer Metaanalyse aller 8 Studien mit mäßiger und hoher qualitativer Ergebnissicherheit ein statistisch signifikanter Unterschied (OR: 0,61; 95 %-KI: [0,41; 0,89];  $p = 0,021$ ) zugunsten der CCTA. Da sich in den Studien CARE-CCTA sowie Goldstein 2007 keine Myokardinfarkte ereignet hatten, wurde zur Berücksichtigung dieser Studien ferner ein Betabinomialmodell berechnet. Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der CCTA und den fVs (OR: 0,58; 95 %-KI: [0,26; 1,33];  $p = 0,199$ ). Insgesamt wurde

ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der CCTA zum mittelfristigen Zeitpunkt abgeleitet, da sich die Aussagen zur statistischen Signifikanz unterschieden.

Zum langfristigen Auswertungszeitraum lagen verwertbare Daten aus den Studien SCOT-HEART und PROMISE mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor, die metaanalytisch zusammengefasst werden konnten. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied (OR: 0,65; 95 %-KI: [0,48; 0,87];  $p = 0,004$ ) zugunsten der CCTA.

Keinem der 3 Auswertungszeiträume zuzuordnen und zu keinem anderen Zeitraum ausgewertet waren die Ergebnisse der Studie Min 2012 mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit nach  $55 \pm 34$  Tagen, in denen sich jeweils in beiden Behandlungsgruppen keine Myokardinfarkte ereignet hatten.

Insgesamt wurde für den Vergleich CCTA vs. fVs ein Beleg für einen Nutzen der CCTA im Vergleich zu fVs hinsichtlich des Endpunkts Myokardinfarkt abgeleitet.

### **Vergleich CCTA vs. direkte ICA**

Für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA lagen zum Endpunkt Myokardinfarkt Daten aus allen 4 Studien mit hoher und mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. Verfügbar waren Ergebnisse zu periprozeduralen, mittelfristigen und langfristigen Auswertungszeitpunkten (siehe Tabelle 29).

Zum periprozeduralen Auswertungszeitraum lagen Daten aus den beiden Studien CAD-MAN und DISCHARGE mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor, die metaanalytisch zusammengefasst werden konnten. Die Ergebnisse ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied (OR: 0,41; 95 %-KI: [0,14; 1,25];  $p = 0,119$ ).

Zum mittelfristigen Auswertungszeitraum konnten die Ergebnisse den Studien CONSERVE und Reis 2022 mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit metaanalytisch zusammengefasst werden. Die Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Unterschied (OR: 0,66; 95 %-KI: [0,13; 3,38];  $p = 0,622$ ).

Zum langfristigen Auswertungszeitraum lagen Daten der Studien CAD-MAN und DISCHARGE mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor, deren metaanalytische Zusammenfassung keinen statistisch signifikanten Unterschied ergab (OR: 1,16; 95 %-KI: [0,64; 2,09];  $p = 0,620$ ).

Insgesamt wurde für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der CCTA im Vergleich zur direkten ICA hinsichtlich des Endpunkts Myokardinfarkt abgeleitet.

#### 4.2.4.5 Ergebnisse zum Endpunkt Schlaganfall

##### Vergleich CCTA vs. fVs

Für den Vergleich CCTA vs. fVs lagen zum Endpunkt Schlaganfall verwertbare Daten aus 3 Studien mit mäßiger und hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor. Verfügbar waren Ergebnisse zu periprozeduralen, mittelfristigen und langfristigen Auswertungszeitpunkten (siehe Tabelle 31).

Zum periprozeduralen Auswertungszeitraum lagen ausschließlich Daten aus der Studie PROMISE mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor. Die Ergebnisse ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied (Peto-OR: 0,51; 95 %-KI: [0,05; 4,95];  $p = 0,681$ ).

Zum mittelfristigen Auswertungszeitraum lagen Daten aus den Studien CARE-CCTA mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit und SCOT-HEART mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor. Auf Ebene der Einzelstudie SCOT-HEART mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR: 0,73; 95 %-KI: [0,23; 2,32];  $p = 0,590$ ). Die Ergebnisse der metaanalytischen Zusammenfassung der Daten aus den Studien CARE-CCTA mit mäßiger und SCOT-HEART mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied (OR: 0,72; 95 %-KI: [0,29; 1,78];  $p = 0,473$ ).

Zum langfristigen Auswertungszeitraum lagen Daten aus der Studie SCOT-HEART mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor. Die Ergebnisse der Einzelstudie ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied (HR: 0,74; 95 %-KI: [0,38; 1,44]).

Insgesamt wurde für den Vergleich CCTA vs. fVs kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der CCTA im Vergleich zu fVs hinsichtlich des Endpunkts Schlaganfall abgeleitet.

##### Vergleich CCTA vs. direkte ICA

Für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA lagen zum Endpunkt Schlaganfall verwertbare Daten aus allen 4 Studien mit mäßiger und hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor. Verfügbar waren Ergebnisse zu periprozeduralen, mittelfristigen und langfristigen Auswertungszeitpunkten (siehe Tabelle 31).

Zum periprozeduralen Auswertungszeitraum lagen Daten aus den Studien CAD-MAN und DISCHARGE mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor. Da sich in der Studie CAD-MAN in beiden Behandlungsgruppen der Studie keine Schlaganfälle ereignet hatten, erfolgte keine Berechnung eines gemeinsamen Effekts. Die Ergebnisse der Studie DISCHARGE ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied (HR: 0,32; 95 %-KI: [0,01; 7,93];  $p = 0,369$ ).

Zum mittelfristigen Auswertungszeitraum lagen Daten aus den Studien CONSERVE und Reis 2022 mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor, die metaanalytisch zusammengefasst

werden konnten. Die Ergebnisse ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied (OR: 0,65; 95 %-KI: [0,13; 3,32];  $p = 0,608$ ).

Zum langfristigen Auswertungszeitraum lagen Daten aus den Studien CAD-MAN und DISCHARGE mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor, die metaanalytisch zusammengefasst werden konnten. Die gepoolten Ergebnisse zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied (OR: 0,47; 95 %-KI: [0,22; 0,99];  $p = 0,046$ ) zugunsten der CCTA.

Insgesamt wurde für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA ein Hinweis für einen Nutzen der CCTA im Vergleich zur direkten ICA hinsichtlich des Endpunkts Schlaganfall abgeleitet. Obwohl das Ergebnis auf 2 RCTs mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit beruht, lässt sich hier aus dem folgenden Grund kein Beleg ableiten: Das Ergebnis wird nahezu vollständig von der Studie DISCHARGE dominiert, die mehr als 10-mal so viele Patientinnen und Patienten eingeschlossen hat wie die Studie CAD-MAN. Aus der Studie CAD-MAN stammt nur 1 der 31 Schlaganfallereignisse beider Gruppen, die in die Metaanalyse eingegangen sind.

#### **4.2.4.6 Ergebnisse zum Endpunkt instabile Angina Pectoris**

##### **Vergleich CCTA vs. fVs**

Für den Vergleich CCTA vs. fVs lagen zum Endpunkt instabile Angina Pectoris Daten aus 7 Studien mit mäßiger und hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor. Verfügbar waren Ergebnisse zu periprozeduralen, mittelfristigen und langfristigen Auswertungszeitpunkten (siehe Tabelle 33).

Zum periprozeduralen Auswertungszeitraum lagen ausschließlich Daten aus der Studie CT-STAT mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. Die Ergebnisse ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied (Peto-OR: 0,94; 95 %-KI: [0,19; 4,67];  $p = 0,997$ ).

Zum mittelfristigen Auswertungszeitraum lagen Daten aus allen 7 Studien vor. Die metaanalytische Zusammenfassung der Daten aus den Studien CATCH und PROMISE mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied (OR: 1,34; 95 %-KI: [0,88; 2,04];  $p = 0,167$ ). Die metaanalytische Zusammenfassung der Daten aus den Studien mit hoher (CATCH und PROMISE) und mäßiger (CAPP, CARE-CCTA, CT-STAT, Goldstein 2007 und PERFECT) qualitativer Ergebnissicherheit zeigte ebenso keinen statistisch signifikanten Unterschied (OR: 1,35; 95 %-KI: [0,87; 2,08];  $p = 0,139$ ). Da in der Studie Goldstein 2007 in beiden Behandlungsgruppen keine Ereignisse eingetreten waren, wurde ferner eine Analyse anhand des Betabinomialmodells zur Berücksichtigung dieser Studie durchgeführt. Auch hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (OR: 1,34; 95 %-KI: [0,92; 1,95];  $p = 0,128$ ).

Zum langfristigen Auswertungszeitraum lagen ausschließlich Daten aus der Studie PROMISE mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor. Die Ergebnisse der Studie zum langfristigen

Auswertungszeitpunkt zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der CCTA im Vergleich zu den fVs (OR: 1,50; 95 %-KI: [1,01; 2,23];  $p = 0,046$ ).

Insgesamt wurde für den Vergleich CCTA vs. fVs ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen der CCTA im Vergleich zu den fVs hinsichtlich des Endpunkts instabile Angina Pectoris abgeleitet.

#### **Vergleich CCTA vs. direkte ICA**

Für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA lagen zum Endpunkt instabile Angina Pectoris Daten aus 3 Studien mit mäßiger und hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor. Verfügbar waren Ergebnisse zu mittelfristigen und langfristigen Auswertungszeitpunkten (siehe Tabelle 33).

Zum mittelfristigen Auswertungszeitraum konnten Daten aus den Studien CONSERVE und Reis 2022 mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit metaanalytisch verwertet werden. Die Ergebnisse ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied (OR: 1,13; 95 %-KI: [0,47; 2,74];  $p = 0,786$ ).

Zum langfristigen Auswertungszeitraum lagen Daten aus der Studie CAD-MAN mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor. Die Ergebnisse der Einzelstudie zeigten ebenso keinen statistisch signifikanten Unterschied (OR: 4,91; 95 %-KI: [0,23; 103,05];  $p = 0,211$ ).

Insgesamt wurde für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der CCTA im Vergleich zur direkten ICA hinsichtlich des Endpunkts instabile Angina Pectoris abgeleitet.

#### **4.2.4.7 Ergebnisse zum Endpunkt Angina Pectoris**

##### **Vergleich CCTA vs. fVs**

Für den Vergleich CCTA vs. fVs lagen verwertbare Daten aus den Studien CAPP und SCOT-HEART vor. Verfügbar waren Daten zum mittelfristigen Zeitpunkt.

Auf Ebene der Einzelstudie SCOT-HEART mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR: 1,12; 95 %-KI: [0,81; 1,55];  $p = 0,513$ ). Die metaanalytische Zusammenfassung der beiden Studien SCOT-HEART mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit und CAPP mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit zeigte eine bedeutsame Heterogenität ( $p < 0,001$ ; siehe Abbildung 17), weshalb keine Berechnung eines gepoolten Effekts erfolgte. Die qualitative Zusammenfassung ergab, dass die Effekte der 2 Studien nicht konkludent sind.

Insgesamt wurde für den Vergleich CCTA vs. fVs kein Anhaltspunkt zum Nutzen oder Schaden der CCTA im Vergleich zur direkten ICA hinsichtlich des Endpunkts Angina Pectoris abgeleitet.

### **Vergleich CCTA vs. direkte ICA**

Für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA lagen zum Endpunkt Angina Pectoris Daten aus 2 Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. Verfügbar waren Ergebnisse zu mittelfristigen und langfristigen Auswertungszeitpunkten (siehe Tabelle 35).

Zum mittelfristigen Auswertungszeitraum waren Ergebnisse der Studien DISCHARGE und Reis 2022 mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit verwertbar und konnten metaanalytisch zusammengefasst werden. Die Ergebnisse zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied (OR: 1,21; 95 %-KI: [0,98; 1,50];  $p = 0,077$ ).

Zum langfristigen Auswertungszeitpunkt waren ausschließlich Daten aus der Studie DISCHARGE mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vorhanden. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten ebenso keinen statistisch signifikanten Unterschied (OR: 1,17; 95 %-KI: [0,92; 1,48]).

Insgesamt wurde für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA kein Anhaltspunkt zum Nutzen oder Schaden der CCTA im Vergleich zur direkten ICA hinsichtlich des Endpunkts Angina Pectoris abgeleitet.

#### **4.2.4.8 Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**

##### **Vergleich CCTA vs. fVs**

Zum Endpunkt Gesundheitszustand lagen für den Vergleich CCTA vs. fVs Daten aus den Studien CARE-CCTA und PROMISE mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. Verfügbar waren Ergebnisse zu mittelfristigen Auswertungszeitpunkten (siehe Tabelle 37). Die metaanalytische Zusammenfassung ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied (Mittelwertdifferenz [MWD]: -0,70 [95 % KI]: [-1,50; 0,10];  $p = 0,086$ ).

Insgesamt wurde für den Vergleich CCTA vs. fVs kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der CCTA gegenüber den fVs hinsichtlich des Gesundheitszustands, gemessen anhand der EQ-5D VAS, abgeleitet.

##### **Vergleich CCTA vs. direkte ICA**

Für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA lagen zum Endpunkt Gesundheitszustand Daten aus einer Studie (DISCHARGE) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit für den mittelfristigen und langfristigen Auswertungszeitpunkt vor (siehe Tabelle 37).

Zum mittelfristigen Auswertungszeitraum ergaben die Ergebnisse der Studie DISCHARGE keinen statistisch signifikanten Unterschied (OR: -0,20; 95 %-KI: [-1,25; 0,87]).

Zum langfristigen Auswertungszeitraum zeigten die Ergebnisse der Einzelstudie ebenso keinen statistisch signifikanten Unterschied (OR: 0,31; 95 %-KI: [-0,76; 1,38]).

Insgesamt wurde für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA kein Anhaltspunkt zum Nutzen oder Schaden der CCTA im Vergleich zur direkten ICA hinsichtlich des Endpunkts Gesundheitszustand, gemessen anhand der EQ-5D VAS, abgeleitet.

#### **4.2.4.9 Ergebnisse zum Endpunkt Depressivität (PHQ-9)**

##### **Vergleich CCTA vs. fVs**

Zum Endpunkt Depressivität lagen für den Vergleich CCTA vs. fVs Daten aus der Studie PROMISE mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. Verfügbar waren Ergebnisse zum mittelfristigen Auswertungszeitraum (siehe Tabelle 39).

Die Ergebnisse der Einzelstudie zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied nach 12 Monaten (OR: 1,15; 95 %-KI: [0,97; 1,36];  $p = 0,110$ ).

Insgesamt wurde für den Vergleich CCTA vs. fVs kein Anhaltspunkt zum Nutzen oder Schaden der CCTA im Vergleich zu fVs hinsichtlich des Endpunkts Depressivität abgeleitet.

##### **Vergleich CCTA vs. direkte ICA**

Für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA lagen zum Endpunkt Depressivität keine Daten vor.

#### **4.2.4.10 Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Arbeitsproduktivität (SPS)**

##### **Vergleich CCTA vs. fVs**

Zum Endpunkt gesundheitsbezogene Arbeitsproduktivität, gemessen mittels SPS, lagen Daten für den Vergleich CCTA vs. fVs aus der Studie PROMISE mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. Verfügbar waren Daten zum mittelfristigen Auswertungszeitraum (siehe Tabelle 41). Die Ergebnisse zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied (MWD: 0,10; 95 %-KI: [-0,24; 0,44];  $p = 0,568$ ).

Insgesamt wurde für den Vergleich CCTA vs. fVs zur gesundheitsbezogenen Arbeitsproduktivität kein Anhaltspunkt zum Nutzen oder Schaden der CCTA im Vergleich zu fVs abgeleitet.

##### **Vergleich CCTA vs. direkte ICA**

Für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA lagen zum Endpunkt gesundheitsbezogene Arbeitsproduktivität keine Daten vor.

#### **4.2.4.11 Ergebnisse zum Endpunkt unnötige invasive Diagnostik**

Als Endpunkt unnötige invasive Diagnostik wurde in diesem Bericht der Anteil von Patientinnen und Patienten, bei denen mittels ICA keine obstruktive KHK festgestellt worden war, ausgewertet. Lag eine solche Auswertung in den Studien selbst nicht vor, wurden der Anteil mittels durchgeführter ICAs und Anzahl der Patientinnen und Patienten ohne

obstruktive KHK berechnet. Da für den überwiegenden Anteil der ICAs kein Auswertungszeitpunkt berichtet wird, wurde dieser Endpunkt keinem Zeitraum zugeordnet.

### **Vergleich CCTA vs. fVs**

Für den Vergleich CCTA vs. fVs lagen zum Endpunkt unnötige invasive Diagnostik Daten aus 4 Studien mit hoher und mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor (siehe Tabelle 43).

Die metaanalytische Zusammenfassung der Daten aus den Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit (CATCH und PROMISE) ergab einen statistisch signifikanten Unterschied (OR: 0,77; 95 %-KI: [0,64; 0,94];  $p = 0,011$ ) zugunsten der CCTA. Im Rahmen der metaanalytischen Zusammenfassung der Daten aus den Studien mit hoher (CATCH und PROMISE) und mäßiger (CARE-CCTA und SCOT-HEART) qualitativer Ergebnissicherheit wurde aufgrund der bedeutsamen Heterogenität der Ergebnisse kein gemeinsamer Effekt berechnet. Die beiden Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit hatten bereits einen Beleg für einen Effekt gezeigt, sodass insgesamt ein Beleg für einen Effekt abgeleitet wurde.

Insgesamt wurde für den Vergleich CCTA vs. fVs ein Beleg für einen geringeren Schaden der CCTA im Vergleich zu fVs hinsichtlich des Endpunkts unnötige invasive Diagnostik abgeleitet.

### **Vergleich CCTA vs. direkte ICA**

Für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA lagen zum Endpunkt unnötige invasive Diagnostik Daten aus 4 Studien mit mäßiger (CONSERVE und Reis 2022) und hoher (CAD-MAN und DISCHARGE) qualitativer Ergebnissicherheit vor (siehe Tabelle 43). Für die beiden Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit (CAD-MAN und DISCHARGE) erfolgte aufgrund der bedeutsamen Heterogenität der Ergebnisse keine Berechnung eines gepoolten Effekts. Hier zeigte die qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse, dass die Effekte deutlich konkludent zugunsten der CCTA sind. Bei der gemeinsamen Betrachtung aller Studien mit mäßiger und hoher qualitativer Ergebnissicherheit zeigte sich ebenfalls bedeutsame Heterogenität; die Effekte sind konkludent. Dabei zeigen alle 4 Studien auffallend große Effekte zugunsten der CCTA mit OR-Effektschätzungen im Bereich von 0,01 bis 0,03.

Insgesamt wurde für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA ein Beleg für einen geringeren Schaden der CCTA im Vergleich zur direkten ICA hinsichtlich des Endpunkts unnötige invasive Diagnostik abgeleitet.

## **4.2.4.12 Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-12 und SF-36)**

### **Vergleich CCTA vs. fVs**

Für den Vergleich CCTA vs. fVs lagen Daten zum Endpunkt Lebensqualität, gemessen anhand der Fragebögen SF-12 oder SF-36 zum PCS und MCS vor. Aus den 2 Studien CATCH (SF-36) und

SCOT-HEART (SF-12) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit waren Ergebnisse zu mittelfristigen Auswertungszeitpunkten verfügbar (siehe Tabelle 45).

Die Daten aus den beiden Studien CATCH und SCOT-HEART wurden metaanalytisch zusammengefasst. Zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des PCS des SF-12 oder SF-36 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Hedges' g: -0,07; 95 %-KI: [-0,13; 0,00]; p = 0,054). Ebenso zeigte sich zu diesem Endpunkt gemessen anhand des MCS des SF-12 oder SF-36 kein statistisch signifikanter Unterschied (Hedges' g: -0,05; 95 %-KI: [-0,12; 0,02]; p = 0,150).

Insgesamt wurde für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen als PCS und MCS, kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der CCTA im Vergleich zu fVs abgeleitet.

### **Vergleich CCTA vs. direkte ICA**

Für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA lagen verwertbare Daten aus der Studie DISCHARGE mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit zum mittelfristigen sowie langfristigen Auswertungszeitraum vor (siehe Tabelle 45). Die Ergebnisse zeigten weder zum mittelfristigen Auswertungszeitpunkt (MWD: 0,12; 95 %-KI: [-0,37; 0,61]) noch zum langfristigen Auswertungszeitpunkt (MWD: 0,26; 95 %-KI: [-0,27; 0,78]) einen statistisch signifikanten Unterschied. Da in dieser Studie nur der PCS und damit nicht die Daten zum gesamten SF-12 erhoben worden waren, wurden die Ergebnisse dem Bereich Morbidität zugeordnet.

Insgesamt wurde für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA kein Anhaltspunkt zum Nutzen oder Schaden der CCTA im Vergleich zur direkten ICA hinsichtlich des PCS, erfasst mit dem SF-12 abgeleitet.

### **4.2.4.13 Ergebnisse zum Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität (SAQ)**

#### **Vergleich CCTA vs. fVs**

Zum Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität, gemessen mithilfe des SAQs, waren für den Vergleich CCTA vs. fVs Daten aus den Studien CAPP und PROMISE mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit zum mittelfristigen Auswertungszeitpunkt verwertbar. Ferner lagen Daten aus der Studie Min 2012 mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor, deren Auswertungszeitpunkt von  $55 \pm 34$  Tagen sich jedoch keinem der festgelegten Auswertungszeiträume zuordnen ließ (siehe Tabelle 47).

Die Ergebnisse der Studien CAPP und PROMISE mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit ließen sich für den mittelfristigen Auswertungszeitraum metaanalytisch zusammenfassen. Die metaanalytische Zusammenfassung der Daten beider Studien zur Subskala Physical Limitation (OR: -0,77; 95 %-KI: [-1,56; 0,02]; p = 0,056) ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied. Zur Subskala Angina Stability ergab die metaanalytische Zusammenfassung einen

statistisch signifikanten Unterschied (OR: -0,80; 95 %-KI: [-1,60; -0,01];  $p = 0,047$ ) zuungunsten der CCTA. Um die klinische Relevanz des Ergebnisses zu überprüfen, wurde die standardisierte MWD in Form von Hedges'  $g$  berechnet. Das 95 %-KI liegt nicht vollständig oberhalb bzw. unterhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 (Hedges'  $g$ : -0,05; 95 %-KI: [-0,11; -0,0003]) [25]. Damit lässt sich nicht ableiten, dass dieser Effekt relevant ist. Für die Subskala Angina Frequency zeigte die metaanalytische Zusammenfassung der Daten beider Studien keinen statistisch signifikanten Unterschied (OR: -0,14; 95 %-KI: [-0,73; 0,46];  $p = 0,649$ ). Auch für die Subskala Treatment Satisfaction konnte kein statistisch signifikanter Unterschied (OR: 0,81; 95 %-KI: [-0,25; 1,87];  $p = 0,133$ ) festgestellt werden. Genauso ergab sich für die Subskala Disease Perception (in den Publikationen Quality of Life genannt) des SAQ anhand der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse beider Studien kein statistisch signifikanter Unterschied (OR: -0,71; 95 %-KI: [-1,73; 0,32];  $p = 0,175$ ).

Die Ergebnisse der Studie Min 2012 mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit wurden anhand eines für klinische Risikofaktoren adjustierten Modells angegeben. Für die Subskala Physical Limitation zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,58$ ). Auch zur Subskala Angina Stability zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,11$ ), ebenso wie für die Subskalen Angina Frequency ( $p = 0,31$ ), Treatment Satisfaction ( $p = 0,26$ ) und Disease Perception (in der Publikation Quality of Life genannt) ( $p = 0,80$ ).

Außerdem lag eine Responderanalyse der Studie SCOT-HEART mit verwertbaren Daten zu den Subskalen Angina Stability und Disease Perception (in der Publikation Quality of Life genannt) vor. Nur bei diesen 2 Dimensionen entspricht die verwendete Responseschwelle mindestens 15 % der Skalenspannweite. Da in dieser Studie nicht alle Domänen des SAQ verwertbar waren, werden die Ergebnisse dem Bereich Morbidität zugeordnet. Verfügbar waren Ergebnisse zum mittelfristigen Auswertungszeitraum.

Die Ergebnisse der Studie SCOT-HEART mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit ergaben für die Subskala Angina Stability zum mittelfristigen Auswertungszeitraum keinen statistisch signifikanten Unterschied (OR: 1,12; 95 %-KI: [0,98; 1,28];  $p = 0,086$ ). Für die Subskala Disease Perception zeigten die Ergebnisse der Studie SCOT-HEART ebenso keinen statistisch signifikanten Unterschied (OR: 0,95; 95 %-KI: [0,84; 1,08];  $p = 0,431$ ).

Insgesamt wurde für den Vergleich CCTA vs. fVs zum Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität kein Anhaltspunkt zum Nutzen oder Schaden der CCTA im Vergleich zu den fVs abgeleitet.

### **Vergleich CCTA vs. direkte ICA**

Für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA lagen keine Daten zum Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität vor.

#### **4.2.4.14 Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse**

UEs – häufig in den Publikationen als „Komplikationen“ bezeichnet–, die auf Basis eines vordefinierten Katalogs erfasst wurden, bergen das Risiko einer nur subjektiv selektiven Erfassung. Da davon auszugehen ist, dass in allen eingeschlossenen Studien nur eine solche selektive Auswahl an UEs erfasst wurde, wurden diese Daten ergänzend in dieser Bewertung betrachtet und auf die schwerwiegenden und schweren Ereignisse beschränkt. Auf eine quantitative Analyse wurde verzichtet, da nur vereinzelt Ereignisse auftraten. Periprozedurale Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte (Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall) wurden in den jeweiligen Abschnitten dieses Berichts betrachtet.

#### **Vergleich CCTA vs. fVs**

Für den Vergleich CCTA vs. fVs lagen zum periprozeduralen Auswertungszeitraum Ergebnisse aus den Studien Goldstein 2007 mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit und PROMISE mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor (siehe Tabelle 50). In der Studie Goldstein 2007 hatten sich nach der Untersuchung in keiner der beiden Behandlungsgruppen UEs ereignet. In der Studie PROMISE waren in beiden Behandlungsgruppen bei jeweils 3 Patientinnen und Patienten schwere Blutungen aufgetreten. In der Vergleichsgruppe hatten sich zusätzlich 9 schwerwiegende UEs, davon 5 ventrikuläre Tachykardien und 4 Krankenhauseinweisungen aufgrund von symptomatischen Ereignissen wie Brustschmerz und Übelkeit, ereignet, zu denen nicht angegeben wurde, bei wie vielen Patientinnen und Patienten diese eintraten.

Zum mittelfristigen Auswertungszeitraum lagen aus den Studien CAPP und Goldstein 2007 mit mäßiger sowie aus der Studie SCOT-HEART mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit Daten zu UEs vor. In den 3 Studien traten jeweils in beiden Behandlungsgruppen keine schwerwiegenden UEs nach einer Untersuchung auf.

Insgesamt wurde anhand der Daten zu UEs für den Vergleich CCTA vs. fVs kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der CCTA im Vergleich zu fVs hinsichtlich dieses Endpunkts abgeleitet.

#### **Vergleich CCTA vs. direkte ICA**

Für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA lagen Daten aus 3 Studien mit hoher und mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. Verfügbar waren Ergebnisse zum periprozeduralen und mittelfristigen Auswertungszeitraum (siehe Tabelle 50).

Zum periprozeduralen Auswertungszeitraum lagen Daten aus den Studien CAD-MAN und DISCHARGE mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor. In der Studie CAD-MAN hatten sich in keiner der beiden Behandlungsgruppen schwerwiegende UEs ereignet. In der Studie DISCHARGE waren in der Interventionsgruppe bei 6 Patientinnen und Patienten schwerwiegende UEs aufgetreten (4 Patientinnen und Patienten mit einer Verlängerung des

Krankenhausaufenthalts und 2 Patientinnen und Patienten mit einer Dissektion) und in der Vergleichsgruppe waren bei 22 Patientinnen und Patienten schwerwiegende UEs aufgetreten (6 Patientinnen und Patienten mit einer kardialen Arrhythmie, 11 Patientinnen und Patienten mit einer Verlängerung des Krankenhausaufenthalts, 2 Patientinnen und Patienten mit einer Dissektion, 2 Patientinnen und Patienten mit einem Herzstillstand und 1 Patientin oder 1 Patient mit einer kardialen Tamponade). Damit ergab sich für den Endpunkt UEs ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der CCTA (OR: 0,26; 95 %-KI: [0,11; 0,64]; p = 0,002).

Zum mittelfristigen Auswertungszeitraum lagen Daten aus der Studie CONSERVE mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. In der Interventionsgruppe hatten sich keine schwerwiegenden UEs ereignet und in der Vergleichsgruppe waren bei 2 Patientinnen und Patienten schwere Blutungen aufgetreten, von denen 1 Patientin oder 1 Patient eine Transfusion benötigte.

Insgesamt wurde anhand der Daten zu den UEs ein Hinweis für einen geringeren Schaden der CCTA im Vergleich zur direkten ICA abgeleitet.

### **4.3 Diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA mit funktioneller Beurteilung (Fragestellung 2)**

#### **4.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien**

Von den 5 identifizierten Studien zu Fragestellung 2 untersuchten die Studien CATCH-2 [26] und Yu 2020 [27] eine funktionelle Beurteilung mittels CTP und die Studien FORECAST [28], PRECISE [29] und TARGET [30] eine funktionelle Beurteilung mittels CT-FFR. Die Studien PRECISE und TARGET entsprachen nicht in ausreichendem Maße den Einschlusskriterien dieser Bewertung und wurden daher nicht eingeschlossen. Sie werden aber nachfolgend zur Information ergänzend dargestellt. Im Folgenden werden die Charakteristika der Studien beschrieben (siehe Abschnitt A3.3.1.1).

Die Studie **CATCH-2** [26] ist eine multizentrische RCT aus Dänemark und wurde zwischen 2013 und 2017 durchgeführt. Eingeschlossen wurden 600 Patientinnen und Patienten über 50 Jahre mit akutem Brustschmerz, die jedoch normale Troponinwerte und ein normales Ruhe-EKG aufwiesen. Im Interventionsarm und im Vergleichsarm wurde nach Randomisierung (1 : 1) eine CCTA mit vorgeschaltetem Calcium-Scoring durchgeführt. Zunächst wurde bei allen randomisierten Patientinnen und Patienten ohne Kenntnis der Gruppenzuteilung eine diagnostische Entscheidung allein auf Basis der CCTA getroffen. Erst dann erhielten die Behandelnden in der Interventionsgruppe zusätzlich die Ergebnisse einer statischen CTP. Die weitere Diagnostik in beiden Armen bei positiven Ergebnissen bestand aus einer ICA. Die Beobachtungsdauer der Studie betrug im Median 18 Monate.

Die Studie **FORECAST** [28] ist eine multizentrische RCT aus Großbritannien und wurde zwischen 2017 und 2019 in mehreren Spezialkliniken für Brustschmerz durchgeführt. Es wurden 1400 Patientinnen und Patienten über 18 Jahre mit stabilem Brustschmerz eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden solche mit einem ACS. Nach der Randomisierung (1 : 1) wurde im Interventionsarm ausschließlich die CCTA mit einem vorgeschalteten Calcium-Scoring durchgeführt. Anschließend erfolgte bei positivem Ergebnis der CCTA eine computergesteuerte Analyse der CT-Bilder zur Messung der FFR. Dies betraf 31 % der Patientinnen und Patienten. Bei der CT-FFR kam eine US-amerikanische, CE-zertifizierte Software zum Einsatz, basierend auf einer „computational fluid dynamics“-Simulation, Cloud-basiert, unter Einbezug eines Großrechners (Offsite) [31]. Bei einem positiven CT-FFR-Befund wurde in der Regel eine ICA durchgeführt. Im Vergleichsarm wurde der Behandlungsstandard nach NICE-Leitlinie [7], bestehend aus CCTA mit vorgeschaltetem Calcium-Scoring (aber ohne Messung der FFR), Stress-Echokardiografie, Belastungs-EKG, SPECT, Belastungs-MRT und direkter ICA, eingesetzt. Obwohl diese NICE-Leitlinie eine CCTA als Primärdiagnostik vorsieht, erhielten in der Vergleichsgruppe nur insgesamt 63 % der Patientinnen und Patienten eine CCTA als erste Diagnostik. Laut den Studienautorinnen und -autoren war dies durch die noch in der Entwicklung befindliche Ausstattung und den Kapazitäten der teilnehmenden Studienzentren geschuldet. Die Beobachtungsdauer der Studie betrug 9 Monate.

Die Studie **PRECISE** [32] ist eine multizentrische RCT aus Nordamerika und Europa, die zwischen 2018 und 2021 durchgeführt wurde. Es wurden 2103 Patientinnen und Patienten über 18 Jahre mit stabilem Brustschmerz eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden solche mit einem ACS und akutem Brustschmerz. Nach Randomisierung (1 : 1) wurden im Interventionsarm Patientinnen und Patienten mit niedrigem Risiko anhand des PROMISE Minimal Risk Tool [33] selektiert und zurückgestellt. Somit wurden bei 16 % der Patientinnen und Patienten keine weiteren Tests durchgeführt. Mit 79 % der Patientinnen und Patienten erhielt ein Großteil aller Probandinnen und Probanden im Interventionsarm eine CCTA. Anschließend erfolgte bei positivem Ergebnis der CCTA eine computergesteuerte Analyse der CT-Bilder zur Messung der FFR. Dies betraf 31 % der Patientinnen und Patienten. Bei der CT-FFR kam die gleiche US-amerikanische Software wie in der Studie FORECAST zum Einsatz. Im Vergleichsarm wurde ein Behandlungsstandard, bestehend aus Stress-Echokardiografie, Belastungs-EKG, SPECT, PET, Belastungs-MRT und direkter ICA, eingesetzt, wobei 12 % eine durch die GKV nicht erstattungsfähige Behandlung (Belastungs-MRT, PET) erhielten. Die Beobachtungsdauer der Studie betrug im Median 11,8 Monate. Da in der Studie PRECISE die CCTA explizit nicht in der diagnostischen Strategie des Vergleichsarms enthalten sein durfte und ausschließlich im Interventionsarm das PROMISE Risk Tool [33] zur Selektion von Patienten eingesetzt wurde, ist auf Basis des Vergleichs dieser Studie keine verlässliche Aussage zum Nutzen der CT-FFR möglich, da sich die Studienarme bei der darüber hinaus eingesetzten Diagnostik deutlich unterscheiden. Daher wird diese Studie nur ergänzend berichtet.

Die Studie **TARGET** [30] ist eine multizentrische RCT aus China, die zwischen 2019 und 2022 durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden 1216 Patientinnen und Patienten ohne Altersbeschränkung mit stabilem Brustschmerz und einer Stenose in einer mindestens einer koronaren Hauptarterie (Durchmesser > 2,5 mm) zwischen 30 % und 90 %, basierend auf einer vorgeschalteten CCTA, sowie einer mittleren bis hohen Vortestwahrscheinlichkeit, bewertet anhand des CAD-Consortium-Scores. Explizit ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit ACS. Nach Randomisierung (1 : 1) wurde im Interventionsarm die fraktionelle Flussreserve anhand der Bilder der CCTA durch eine computergesteuerte Analyse mit der CE-zertifizierten Software DEEPVESSEL FFR ermittelt. Dabei handelt es sich um ein vor Ort einsetzbares Produkt (Onsite) aus China basierend auf einem „machine learning“-Algorithmus [31]. Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten eine Untersuchung mit funktionellen Verfahren (Stress-Echokardiografie, Belastungs-EKG oder SPECT). Die weitere Diagnostik in beiden Armen bei positiven Ergebnissen bestand aus einer ICA. Die Beobachtungsdauer der Studie betrug im Median 12,2 Monate. Da im Interventionsarm 41 % und im Vergleichsarm 37 % der Patientinnen und Patienten einen Stenosegrad von 70 % bis 90 % aufweisen, entspricht in Verbindung mit der hohen Vortestwahrscheinlichkeit der Studienpopulation, die im Durchschnitt bei 74,6 % in der gesamten Studienpopulation lag (siehe Tabelle 54), ein zu großer Anteil nicht der für diesen Bericht relevanten Population mit einer Indikation für eine weiterführende nicht invasive Diagnostik. Dass dieser Teil der Studienpopulation keine Indikation für eine weiterführende nicht invasive Diagnostik aufweist, manifestiert sich auch darin, dass in dieser Studie letztlich im Interventionsarm 69 % und Vergleichsarm 79 % der Patientinnen und Patienten eine invasive Diagnostik erhielt. Dagegen lag diese Quote in den anderen Studien im Interventionsarm zwischen 14 % (CATCH-2) und 33 % (Yu, 2020) und im Vergleichsarm zwischen 25 % (FORECAST) und 48 % (Yu, 2020). Während die CCTA in anderen Studien somit bei einer Population mit niedriger bis mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit für den Ausschluss einer KHK-Diagnose (*rule-out*) zum Einsatz kam, wurde die CCTA in der Studie TARGET bei einer deutlich höheren Vortestwahrscheinlichkeit eher zum *rule-in* eingesetzt, was sich wiederum an der hohen Rate invasiver Diagnostik zeigt. Damit verfehlt die diagnostische Strategie der Studie TARGET der in der ESC- und NVL-Leitlinie empfohlene Anwendung der CCTA zur Ausschlussdiagnostik. Somit sind die Ergebnisse der Studie, also die Untersuchung einer zusätzlichen CT-FFR, die hier verzichtbar gewesen wäre, nicht auf das Vorgehen in Deutschland übertragbar. Eine Autorenanfrage nach einer Subgruppenanalyse nach Stenosegradeinteilung (siehe Tabelle 13) blieb unbeantwortet, weshalb diese Studie nur ergänzend berichtet wird.

Die Studie **Yu 2020** [27] ist eine monozentrische RCT aus China, die zwischen 2016 und 2018 durchgeführt wurde. Es wurden 250 Patientinnen und Patienten ohne angegebene Altersbeschränkung mit stabilem Brustschmerz oder Angina-ähnlicher Symptomatik eingeschlossen. Explizit ausgeschlossen wurden solche mit einem ACS. Im Interventionsarm und im Vergleichsarm wurde nach Randomisierung (1 : 1) eine CCTA mit vorgeschaltetem

Calcium-Scoring durchgeführt. Im Unterschied zur CATCH-2-Studie wurde in der Studie Yu 2020 bei allen Patientinnen und Patienten im Interventionsarm eine dynamische CTP zwischen Calcium-Scoring und CCTA geschaltet. Die weitere Diagnostik in beiden Armen bei positiven Ergebnissen bestand aus einer ICA. Die Beobachtungsdauer der Studie betrug 12 Monate.

#### 4.3.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Aus allen 5 identifizierten Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 2 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten.

Tabelle 2: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Endpunkte										
	Mortalität			Morbidität						LQ	Nebenwirkungen
	Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Mortalität	MACE	Myokardinfarkt	Schlaganfall	Instabile Angina Pectoris	Angina Pectoris	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Unnötige invasive Diagnostik	Krankheitsspezifische Lebensqualität (SAQ)	Unerwünschte Ereignisse
CATCH-2	●	●	○ <sup>a</sup>	●	–	●	● <sup>b</sup>	–	●	–	–
FORECAST	●	–	○ <sup>a</sup>	●	●	–	–	○ <sup>c</sup>	●	● <sup>d, e</sup>	×
PRECISE	● <sup>f</sup>	● <sup>f</sup>	● <sup>f</sup>	● <sup>f</sup>	–	● <sup>f</sup>	–	×	● <sup>f</sup>	○ <sup>g</sup>	–
TARGET	–	● <sup>f, h</sup>	○ <sup>a</sup>	● <sup>f</sup>	–	● <sup>f</sup>	–	–	● <sup>f</sup>	● <sup>d, f</sup>	×
Yu 2020	●	●	○ <sup>a</sup>	●	–	–	–	–	–	–	–

●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar.  
 ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.  
 x: Daten wurden trotz geplanter Erhebung nicht berichtet.  
 –: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / der EP wurde nicht erhoben.  
 a. EP nicht verwertbar, da Einzelkomponenten nicht von vergleichbarer klinischer Schwere sind.  
 b. Es wurden ausschließlich hospitalisierte Fälle, also vornehmlich schwerwiegende Ereignisse, erfasst.  
 c. Die vorliegende Auswertung der Nutzwerte wird als nicht als patientenrelevant bewertet, da der zugrunde liegende Tarif nicht auf Basis einer für die Fragestellung geeigneten Patientenpopulation generiert wurde.  
 d. Es handelt sich um eine Kurzversion des SAQ, den SAQ-7, der 7 statt 19 Items beinhaltet.  
 e. In der Publikation wurde nur der Gesamtscore berichtet.  
 f. Die Ergebnisse dieser Studie werden nur ergänzend berichtet.  
 g. EP nicht verwertbar, da nicht alle Domänen des SAQ separat dargestellt wurden.  
 h. In der Studie wurden Todesfälle aufgrund unbekannter Ursachen sowie unbeobachtete Todesfälle zu dem Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität gezählt.

Tabelle 2: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Endpunkte									
	Mortalität		MACE	Morbidität					LQ	Nebenwirkungen
	Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Mortalität		Myokardinfarkt	Schlaganfall	Instabile Angina Pectoris	Angina Pectoris	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Unnötige invasive Diagnostik	Krankheitsspezifische Lebensqualität (SAQ)
EP: Endpunkt; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions, 3 Level Version; MACE: Major adverse cardiovascular Events; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; SAQ: Seattle Angina Questionnaire; VAS: Visual analogue Scale										

Da die Studien PRECISE und TARGET nicht in ausreichendem Maße den Einschlusskriterien dieser Bewertung entsprachen (siehe Abschnitt 4.3.1), wurden diese beiden Studien im vorliegenden Bericht nur ergänzend berichtet. Deshalb wurde auf die Darstellung der Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Ergebnisse zu Endpunkten dieser Studien in den nachfolgenden Abschnitten 4.3.3 und 4.3.4 verzichtet. Die entsprechenden Daten finden sich in den Abschnitten A3.3.1.2 und A3.3.2.

Für den Vergleich CCTA mit funktioneller Beurteilung vs. CCTA ohne funktionelle Beurteilung lagen zum Endpunkt Gesamtmortalität aus allen eingeschlossenen Studien verwertbare Ergebnisse vor. Verwertbare Daten zum Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität lagen aus der Studie CATCH-2 vor und konnten für die Studie Yu 2020 anhand der Ergebnisse zur Gesamtmortalität, bei der sich keine Ereignisse gezeigt hatten, berechnet werden. Aus den Studien zu Fragestellung 2 waren die Daten zum Endpunkt MACE nicht verwertbar, da sich die Einzelkomponenten in ihrem Schweregrad und in ihrer Bedeutung für die Patientinnen und Patienten gravierend unterschieden.

Für den Endpunkt Myokardinfarkt lagen aus allen eingeschlossenen Studien verwertbare Ergebnisse vor. Für den Endpunkt Schlaganfall waren einzig aus der Studie FORECAST Daten vorhanden. Ergebnisse zum Endpunkt instabile Angina Pectoris lagen aus der Studie CATCH-2 vor und konnten verwertet werden. Auch zum Endpunkt Angina Pectoris lagen verwertbare Ergebnisse aus der Studie CATCH-2 vor. In dieser Studie wurden nur hospitalisierte Fälle der Angina Pectoris erfasst, also vornehmlich schwerwiegende Ereignisse. Ergebnisse zum Gesundheitszustand, gemessen anhand des EQ-5D VAS, lagen ausschließlich aus der Studie FORECAST vor, waren jedoch nicht verwertbar, da die Ergebnisse zur VAS nicht berichtet

worden waren. Verwertbare Daten zum Endpunkt unnötige invasive Diagnostik konnten anhand der Anzahl an Patientinnen und Patienten, bei denen mittels einer ICA eine obstruktive KHK diagnostiziert worden war, für die Studien CATCH-2 und FORECAST, berechnet werden. Daten zur krankheitsspezifischen Lebensqualität lagen aus der Studie FORECAST, vor. Es lagen in keiner der 3 für die Beantwortung der Fragestellung 2 relevanten Studien Daten zu UEs vor.

#### **4.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Das Verzerrungspotenzial (siehe Abschnitt A3.3.1.2) für die Fragestellung 2 zur CCTA mit der Option einer funktionellen Beurteilung wurde endpunktübergreifend für die Studien CATCH-2, und FORECAST als niedrig und für die Studie Yu 2020 als hoch eingestuft. In der Studie Yu 2020 war sowohl die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz als auch die Verdeckung der Gruppen zum Teil unklar.

Für die Studie Yu 2020, bei der das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial bereits als hoch eingestuft worden war, ergab sich folglich ein hohes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial für alle bewerteten Endpunkte, sodass für diese Studie keine weitergehende endpunktspezifische Bewertung erfolgte. Für die Studien CATCH-2 und FORECAST wurden alle bewerteten Endpunkte, mit einem niedrigen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial bewertet. Einzig die Ergebnisse zum Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität (SAQ-7) der Studie FORECAST wurden aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet.

#### **4.3.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten**

Verwertbare Daten wurden ebenso wie für Fragestellung 1 anhand ihrer Auswertungszeitpunkte in die Zeiträume periprozedural, mittelfristig oder langfristig eingeteilt. Somit wurden auch die Ergebnisse der Studien zu Fragestellung 2 nach ihren Auswertungszeitpunkten von bis zu 30 Tagen nach der Untersuchung dem periprozeduralen Auswertungszeitraum, von 6 bis 24 Monaten dem mittelfristigen Auswertungszeitraum und von 2 bis 5 Jahren dem langfristigen Auswertungszeitraum zugeordnet. Für Fragestellung 2 lagen nur Daten zum mittelfristigen Zeitraum vor. Die beiden in den Studien untersuchten Verfahren der funktionellen Beurteilung, CT-FFR und CTP sind in technischer Hinsicht nicht vergleichbar. Daher war eine metaanalytische Zusammenfassung der Studie FORECAST zur CT-FFR mit den Studien CATCH-2 und Yu 2020 zur CTP über alle Endpunkte hinweg nicht sinnvoll.

##### **4.3.4.1 Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität**

Für den Vergleich CCTA ohne funktionelle Beurteilung vs. CCTA mit funktioneller Beurteilung lagen Daten aus 3 eingeschlossenen Studien mit hoher (CATCH-2 und FORECAST) und mäßiger

Ergebnisqualität (Yu 2020) vor. Verfügbar waren ausschließlich Ergebnisse zum mittelfristigen Auswertungszeitpunkt (siehe Tabelle 57).

Für die Studien CATCH-2 (Peto-OR: 1,00; 95 %-KI: [0,20; 4,99];  $p > 0,999$ ) und FORECAST (OR: 5,02; 95 %-KI: [0,24; 104,78];  $p = 0,171$ ) mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie Yu 2020 mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit hatten sich in keiner der beiden Behandlungsgruppen Todesfälle ereignet. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien CATCH-2 und Yu 2020 erfolgte daher nicht.

Insgesamt wurde kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der CCTA mit funktioneller Beurteilung im Vergleich zur CCTA ohne funktionelle Beurteilung hinsichtlich des Endpunkts Gesamtmortalität abgeleitet.

#### **4.3.4.2 Ergebnisse zum Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität**

Zum Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität lagen Daten aus 2 Studien mit hoher (CATCH-2) und mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit (Yu 2020) zum mittelfristigen Auswertungszeitpunkt vor (siehe Tabelle 58).

In beiden Studien hatten sich keine kardiovaskulären Todesfälle ereignet. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien CATCH-2 und Yu 2020 erfolgte daher nicht.

Insgesamt wurde kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der CCTA mit funktioneller Beurteilung im Vergleich zur CCTA ohne funktionelle Beurteilung hinsichtlich des Endpunkts kardiovaskuläre Mortalität abgeleitet.

#### **4.3.4.3 Ergebnisse zum Endpunkt schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse**

Die Ergebnisse zum Endpunkt MACE wurden nur betrachtet, wenn dieser sich aus 2 oder mehr der folgenden Einzelkomponenten zusammensetzte: Tod (gesamt oder kardiovaskulär), Myokardinfarkt, Schlaganfall, instabile Angina Pectoris. Diese Endpunkte unterscheiden sich in ihrem Schweregrad und in ihrer Bedeutung für die Patientinnen und Patienten nicht gravierend. Zum Endpunkt MACE lagen aus keiner der eingeschlossenen Studien verwertbare Daten vor.

#### **4.3.4.4 Ergebnisse zum Endpunkt Myokardinfarkt**

Zum Endpunkt Myokardinfarkt lagen Ergebnisse aus allen 3 eingeschlossenen Studien mit hoher (CATCH-2 und FORECAST) und mäßiger (Yu 2020) qualitativer Ergebnissicherheit vor.

Verfügbar waren ausschließlich Ergebnisse zum mittelfristigen Auswertungszeitpunkt (siehe Tabelle 60).

In den Studien CATCH-2 (Peto-OR: 0,51; 95 %-KI: [0,05; 4,94];  $p = 0,683$ ), sowie FORECAST (OR: 3,03; 95 %-KI: [0,82; 11,24];  $p = 0,084$ ) mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. In der Studie FORECAST zeigte sich allerdings ein numerisch auffälliger Unterschied zuungunsten der CCTA mit funktioneller Beurteilung. In der Studie Yu 2020 mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit hatten sich keine Myokardinfarkte ereignet. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien CATCH-2 und Yu 2020 erfolgte daher nicht.

Insgesamt wurde kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der CCTA mit funktioneller Beurteilung im Vergleich zur CCTA ohne funktionelle Beurteilung hinsichtlich des Endpunkts Myokardinfarkt abgeleitet.

#### **4.3.4.5 Ergebnisse zum Endpunkt Schlaganfall**

Zum Endpunkt Schlaganfall lagen Ergebnisse aus der Studie FORECAST mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zum mittelfristigen Auswertungszeitpunkt vor (siehe Tabelle 61). Es zeigte sich in den Ergebnissen kein statistisch signifikanter Unterschied (OR: 0,33; 95 %-KI: [0,01; 8,20];  $p = 0,530$ ).

Insgesamt wurde kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der CCTA mit funktioneller Beurteilung im Vergleich zur CCTA ohne funktionelle Beurteilung hinsichtlich des Endpunkts Schlaganfall abgeleitet.

#### **4.3.4.6 Ergebnisse zum Endpunkt instabile Angina Pectoris**

Zum Endpunkt instabile Angina Pectoris lagen Daten aus der Studie CATCH-2 mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zum mittelfristigen Auswertungszeitpunkt vor (siehe Tabelle 62). Die Ergebnisse ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied (Peto-OR: 1,00; 95 %-KI: [0,06; 16,02];  $p > 0,999$ ).

Insgesamt wurde kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der CCTA mit funktioneller Beurteilung im Vergleich zur CCTA ohne funktionelle Beurteilung hinsichtlich des Endpunkts instabile Angina Pectoris abgeleitet.

#### **4.3.4.7 Ergebnisse zum Endpunkt Angina Pectoris**

Zum Endpunkt Angina Pectoris lagen aus der Studie CATCH-2 mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor. Verfügbar waren Daten zum mittelfristigen Zeitpunkt (siehe Tabelle 63). Die Ergebnisse ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied (OR: 0,73; 95 %-KI: [0,39; 1,38];  $p = 0,530$ ).

Insgesamt wurde kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der CCTA mit funktioneller Beurteilung im Vergleich zur CCTA ohne funktionelle Beurteilung hinsichtlich des Endpunkts Angina Pectoris abgeleitet.

#### **4.3.4.8 Ergebnisse zum Endpunkt unnötige invasive Diagnostik**

Als Endpunkt unnötige invasive Diagnostik wurde in diesem Bericht der Anteil von Patientinnen und Patienten, bei denen mittels ICA keine obstruktive KHK festgestellt worden war, ausgewertet. Da für den überwiegenden Anteil der ICAs kein Auswertungszeitpunkt berichtet wird, wurde dieser Endpunkt keinem Zeitraum zugeordnet.

Zum Endpunkt unnötige invasive Diagnostik (Anteil an Patientinnen und Patienten ohne obstruktive KHK, diagnostiziert mittels ICA) lagen Ergebnisse aus den Studien CATCH-2 und FORECAST mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor (siehe Tabelle 64).

Hinsichtlich des Endpunkts unnötige invasive Diagnostik zeigte sich in der Studie CATCH-2 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der CCTA mit funktioneller Beurteilung mittels CTP (OR: 0,34; 95 %-KI: [0,18; 0,66];  $p < 0,001$ ).

In der Studie FORECAST ergab sich für den Vergleich CCTA mit der Option einer funktionellen Beurteilung mittels CT-FFR vs. Standardversorgung ein statistisch signifikanter Unterschied (OR: 0,46; 95 %-KI: [0,29; 0,72];  $p < 0,001$ ) zugunsten der CCTA mit der Option einer CT-FFR. In der Vergleichsgruppe (Standardversorgung) wurden allerdings bei 27 % der Patientinnen und Patienten keine CCTA, sondern ein fV angewandt. Bei Fragestellung 1 ergab sich beim Endpunkt unnötige invasive Diagnostik ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der CCTA im Vergleich zu fVs. Daher wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt mit dem Ziel, auszuschließen, dass der ermittelte Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Studie FORECAST ausschließlich auf die Patientinnen und Patienten zurückzuführen ist, die in der Vergleichsgruppe mittels eines fV diagnostiziert worden waren. Berücksichtigt wurden die Effekte beim Endpunkt unnötige invasive Diagnostik in Fragestellung 1 (CCTA vs. fVs) der Studien CATCH und PROMISE – 2 RCTs mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit, die sich am ehesten auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen. Die Sensitivitätsanalyse zeigte, dass der in der Studie FORECAST gemessene Effekt nicht allein auf den Anteil an Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm zurückzuführen sein dürfte, bei dem fVs angewandt worden waren.

Insgesamt wurde für den Endpunkt unnötige invasive Diagnostik ein Hinweis auf einen geringeren Schaden der CCTA mit funktioneller Beurteilung im Vergleich zur CCTA ohne funktionelle Beurteilung abgeleitet.

#### **4.3.4.9 Ergebnisse zum Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität (SAQ-7)**

Zum Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität, gemessen anhand der Kurzversion des SAQs (SAQ-7), waren Daten aus der Studie FORECAST mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit zum mittelfristigen Auswertungszeitpunkt verwertbar (siehe Tabelle 65). Es lagen verwertbare Daten zum Gesamtscore des SAQ-7 vor.

Es zeigte sich für den Gesamtscore kein statistisch signifikanter Unterschied (MWD: -1,9; 95 %-KI: [-4,93; 1,13];  $p = 0,22$ ).

Insgesamt wurde für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der CCTA mit funktioneller Beurteilung im Vergleich zur CCTA ohne funktionelle Beurteilung abgeleitet.

#### **4.3.4.10 Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse**

Zu UEs lagen aus keiner der eingeschlossenen Studien Daten vor.

### **4.4 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse**

#### **Landkarte der Beleglage**

Die folgende Tabelle 3 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

Vergleich Auswertungs- zeitpunkt	Mortalität		MACE <sup>a</sup>	Morbidität							LQ		Nebenwirkungen		
	Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Mortalität		Myokardinfarkt	Schlaganfall	Instabile Angina Pectoris	Angina Pectoris	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Depressivität (PHQ-9)	Gesundheitsbezogene Arbeitsproduktivität (SPS)	Unnötige invasive Diagnostik	Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Krankheitsspezifische Lebensqualität (SAQ)	
<b>Fragestellung 1: CCTA vs. funktionelle Verfahren</b>															
periprozedural	↔	↔	-	↔	↔	↔	-	-	-	-	↑↑ <sup>b</sup>	-	-	↔	
mittelfristig	↔	↔	-	↗	↔	↔	↔	↔	↔	↔		↔	↔	↔	↔
langfristig	↔	↔	-	↑↑	↔	↓	-	-	-	-		-	-	-	-
Zeiträume insgesamt	↔	↔	-	↑↑	↔	↓	↕	↔	↔	↔		↕	↔	↔	(↔)
<b>Fragestellung 1: CCTA vs. direkte ICA</b>															
periprozedural	↔	↔	-	↔	↔	-	-	-	-	-	↑↑ <sup>b</sup>	-	-	↑	
mittelfristig	↔	↔	-	↔	↔	↔	↔	↔	-	-		↔ <sup>c</sup>	-	↔	↔
langfristig	-	↔	-	↔	↑	↔	↔	↔	-	-		↔ <sup>c</sup>	-	-	-
Zeiträume insgesamt	↔	↔	-	↔	↑	↔	↔	↔	-	-		↕	-	-	↑
<b>Fragestellung 2: CCTA mit der Option einer CT-basierten funktionellen Beurteilung</b>															
periprozedural	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↑ <sup>b</sup>	-	-	-	
mittelfristig	↔	↔	↔	↔ <sup>d</sup>	↔	↔	↔	-	-	-		-	↔	-	-
langfristig	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-
Zeiträume insgesamt	↔	↔	↔	↔ <sup>d</sup>	↔	↔	↔	-	-	-		↑	-	↔	-

Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

Vergleich Auswertungs- zeitpunkt	Mortalität		MACE <sup>a</sup>	Morbidität							LQ		Nebenwirkungen
	Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Mortalität		Myokardinfarkt	Schlaganfall	Instabile Angina Pectoris	Angina Pectoris	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Depressivität (PHQ-9)	Gesundheitsbezogene Arbeitsproduktivität (SPS)	Unnötige invasive Diagnostik	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
<p>↑↑: Beleg für einen Effekt zugunsten der Intervention  ↑: Hinweis auf einen Effekt zugunsten der Intervention  ↗: Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der Intervention  ↓: Hinweis auf einen Effekt zuungunsten der Intervention  ↔: kein statistisch signifikanter Unterschied  ↑↑: Beleg für einen höheren Nutzen oder Beleg für einen geringeren Schaden  ↑: Hinweis auf einen höheren Nutzen oder Hinweis auf einen geringeren Schaden  ↓: Hinweis auf einen geringeren Nutzen oder Hinweis auf einen höheren Schaden  ↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg; homogenes Ergebnis  (↔): kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg; homogenes Ergebnis; Endpunkt basiert auf nur wenigen nicht systematisch erhobenen Daten  ↑↓: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, heterogenes Ergebnis  –: keine (verwertbaren) Daten berichtet oder verwendet</p> <p>a. Der kombinierte Endpunkt MACE wurde für Fragestellung 1 nicht ausgewertet, um eine multiple Auswertung der gleichen Daten zu vermeiden. Es zeigten sich in dieser Bewertung bereits auf Ebene der entsprechenden Einzelendpunkte statistisch signifikante Effekte.  b. Da für den überwiegenden Anteil der ICAs kein Auswertungszeitpunkt berichtet wird, wurde dieser Endpunkt keinem Zeitraum zugeordnet.  c. Es wird nur die körperliche Komponente des SF-12 dargestellt. Da nur ein Teil der Ergebnisse des SF-12 dargestellt wird, werden die Ergebnisse inhaltlich der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.  d. auffälliger numerischer Gruppenunterschied zuungunsten der Intervention CT-FFR.</p>													

Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

Vergleich Auswertungs- zeitpunkt	Mortalität		MACE <sup>a</sup>	Morbidität							LQ		Nebenwirkungen
	Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Mortalität		Myokardinfarkt	Schlaganfall	Instabile Angina Pectoris	Angina Pectoris	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Depressivität (PHQ-9)	Gesundheitsbezogene Arbeitsproduktivität (SPS)	Unnötige invasive Diagnostik	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; CT: Computertomografie; CT-FFR: Computertomografie-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions, 3 Level Version; ICA: invasive Koronarangiografie; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; MACE: Major adverse cardiovascular Event; PHQ-9: Patient Health Questionnaire; SAQ: Seattle Angina Questionnaire; SF-12: Health Survey Short Form 12; SPS: Stanford Presenteeism Scale; VAS: Visual analogue Scale													

## **Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten**

Zu Fragestellung 1 wurden über Studienregister 3 Studien [34-36] identifiziert, deren Status unklar ist. Die geplanten Fallzahlen dieser 3 Studien machen in Summe im Vergleich zu den in Summe in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Patientinnen und Patienten weniger als 5 % aus, sodass eine Verzerrung der Ergebnisse durch Publikationsbias unwahrscheinlich ist. Sie stellen somit keine Einschränkung des Fazits bezüglich Fragestellung 1 dar.

Zu Fragestellung 2 wurde über Studienregister und andere Rechercheschritte 1 Studie identifiziert, zu der keine Ergebnisse vorliegen. Bei der Studie mit unklarem Status handelt es sich um die Studie CTP-PRO [37,38], in der zur funktionellen Beurteilung die CTP zum Einsatz kam, als geschätztes Studienende der 01.10.2022 berichtet wird und planmäßig 2000 Patientinnen und Patienten randomisiert werden sollten. Als Einschlusskriterium wird angeführt, dass bei den Patientinnen und Patienten eine bekannte KHK oder ein Verdacht auf KHK vorliegen muss. Da nur Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf KHK den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprechen, ist zum jetzigen Zeitpunkt unklar, ob die Studie bei Vorliegen von Ergebnissen relevant für die Nutzenbewertung wäre. Vor dem Hintergrund dieser Einschränkung wird die Wahrscheinlichkeit, dass die Ergebnisse dieser Studie einen relevanten Einfluss auf das Fazit dieser Bewertung haben könnten, als gering eingeschätzt.

## **Nutzen-Schaden-Abwägung**

### **Fragestellung 1: CCTA versus funktionelle Verfahren**

Für den Vergleich der CCTA mit den fVs der Fragestellung 1 zeigte sich, dass die CCTA den fVs hinsichtlich der Morbiditätsendpunkte Myokardinfarkt und unnötige invasive Diagnostik überlegen ist. Beim Myokardinfarkt basiert der Beleg für einen Nutzen auf einem Anhaltspunkt für einen Effekt zum mittelfristigen Zeitpunkt und einem Beleg für einen Effekt zum langfristigen Zeitpunkt zugunsten der CCTA. Demgegenüber zeigen die Ergebnisse zum Morbiditätsendpunkt instabile Angina Pectoris langfristig einen Hinweis für einen Effekt zuungunsten der CCTA. Bei einem Myokardinfarkt handelt es sich regelhaft um ein lebensbedrohliches und klar definiertes Ereignis, wohingegen die instabile Angina Pectoris unschärfer definiert und nicht zwingend lebensbedrohlich ist. Für die weiteren verwertbaren Morbiditätsendpunkte lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der CCTA und den fVs vor. Da die invasive Diagnostik mit direkten Risiken einhergeht (siehe Abschnitt A4.3), lässt sich aus dem Beleg für eine Reduktion unnötiger invasiver Diagnostik zugunsten der CCTA ein Vorteil der CCTA im Vergleich zu fVs ableiten. Die Ergebnisse der anderen Endpunkte lassen – abgesehen vom Endpunkt instabile Angina Pectoris – keine Signale erkennen, dass diese Reduktion der Diagnostik mittels ICA mit einer Verschlechterung an anderer Stelle einhergeht. So weisen die Ergebnisse hinsichtlich der Gesamtmortalität mittelfristig sowie der Endpunkte kardiovaskuläre Mortalität und Schlaganfall mittel- und langfristig numerische

Tendenzen ohne statistische Signifikanz zugunsten der CCTA auf. Hinsichtlich der direkten Nebenwirkungen in Form von UEs ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer CCTA, es lagen aber nur wenige verwertbare Daten vor. Bei der CCTA handelt es sich um ein nicht invasives Verfahren, dessen direkte Risiken sich aufgrund der Erfahrungen mit anderen CT-basierten Verfahren (hinsichtlich Kontrastmittelapplikation und Strahlenexposition) als vertretbar einschätzen lassen. Daher wurde die in sämtlichen Studien zu bemängelnde fehlende oder unsystematische Erhebung von UEs so eingestuft, dass diese die gezeigten positiven Effekte nicht infrage stellen.

Zusammenfassend überwiegen die beobachteten Vorteile die möglichen Schäden einer CCTA. Daher wurde endpunktübergreifend ein Beleg für einen Nutzen zugunsten der CCTA für die Fragestellung 1 (CCTA versus fVs) abgeleitet.

### **Fragestellung 1: CCTA versus direkte ICA**

Für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA der Fragestellung 1 zeigte sich, dass eine CCTA einer direkten ICA bei den Morbiditätsendpunkten Schlaganfall und unnötige invasive Diagnostik überlegen ist. Beim Endpunkt Schlaganfall resultiert der Nutzen aus einem Hinweis für einen Effekt zum langfristigen Zeitpunkt zugunsten der CCTA. Für die weiteren verwertbaren Morbiditätsendpunkte lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der CCTA und den fVs vor. Da die invasive Diagnostik mit direkten Risiken einhergeht (siehe Abschnitt A4.3), lässt sich aus dem Beleg für eine Reduktion unnötiger invasiver Diagnostik zugunsten der CCTA ein Vorteil der CCTA ableiten. Die Ergebnisse der anderen Endpunkte lassen keine Signale erkennen, dass diese Reduktion der Diagnostik mittels ICA mit einer Verschlechterung an anderer Stelle einhergeht. So weisen zwar die Ergebnisse zu Myokardinfarkten für den langfristigen Zeitraum numerische Tendenzen zuungunsten der CCTA auf, die Ergebnisse zur kardiovaskulären Mortalität weisen jedoch numerisch in die Gegenrichtung. Hinsichtlich der UEs ergab sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden durch die CCTA. Da dieses Ergebnis vornehmlich auf periprozeduralen Ereignissen basiert, dürfte die Reduktion dieser UEs auch auf die belegte Reduktion der unnötigen invasiven Diagnostik durch die CCTA zurückzuführen sein.

Zusammenfassend wurde endpunktübergreifend ein Beleg für einen Nutzen zugunsten der CCTA für die Fragestellung (CCTA versus direkte ICA) abgeleitet.

### **Fragestellung 2**

Für die Fragestellung 2 zeigte sich, dass die CCTA mit der Option einer CT-basierten funktionellen Beurteilung hinsichtlich des Endpunktes unnötige invasive Diagnostik der CCTA ohne funktionelle Beurteilung überlegen ist. Dieser Vorteil basiert auf einem Hinweis auf einen Effekt zugunsten der CCTA mit funktioneller Beurteilung anhand der CT-FFR sowie der CTP beim Endpunkt unnötige invasive Diagnostik. Da die invasive Diagnostik mit direkten

Risiken einhergeht (siehe Abschnitt A4.3), lässt sich aus dem Hinweis für eine Reduktion unnötiger invasiver Diagnostik ein Vorteil zugunsten der CCTA mit funktioneller Beurteilung ableiten.

Mit Blick auf die Studien zur CT-FFR lassen sich zwar bei fast allen Endpunkten keine Unterschiede erkennen, die darauf hindeuten, dass diese Reduktion invasiver Diagnostik mit einer Verschlechterung an anderer Stelle einhergehen könnte. Dies gilt jedoch nicht für den Endpunkt Myokardinfarkt. So weist die Studie FORECAST beim Endpunkt Myokardinfarkt zum mittelfristigen Zeitpunkt eine numerische Tendenz zuungunsten der CCTA mit Option einer funktionellen Beurteilung mittels CT-FFR auf. Verwendet man die Schätzungen für den Anteil vermiedener unnötiger invasiver Diagnostik aus der Studie FORECAST und für den Anteil an Personen mit SUE im Zusammenhang einer invasiven Diagnostik aus dem Vergleich der CCTA mit der direkten ICA der Studie DISCHARGE, lässt sich grob die Reduktion des absoluten Risikos für ein SUE durch zusätzlichen Einsatz der CT-FFR abschätzen. Mittels des numerischen Gruppenunterschiedes der Studie FORECAST für den Anteil der Personen mit Myokardinfarkt lässt sich die entsprechende absolute Risikoerhöhung für das Auftreten eines Myokardinfarktes bestimmen. Vergleicht man die resultierenden Werte, ergibt sich folgendes Bild. Durch Einsatz einer CCTA mit Option einer funktionellen Beurteilung mittels CT-FFR im Vergleich zur CCTA ohne diese Option wird schätzungsweise weniger als 1 Person von 1000 Personen ein die invasive Diagnostik begleitendes schweres unerwünschtes Ereignis erspart, wohingegen bei schätzungsweise zusätzlichen 9 Personen von 1000 Personen ein Myokardinfarkt auftritt. Diese Gegenüberstellung macht deutlich, dass eine die CT-FFR einschließende Strategie die prozedurbedingten Risiken der Gesamtdiagnostik nicht ausreichend senkt, um die Bedenken durch den zwar nicht statistisch signifikanten, aber in Relation großen Unterschied zwischen den Gruppen bei den Myokardinfarkten in der Studie FORECAST auszuräumen. In Konsistenz zu den Ergebnissen der Studie FORECAST zeigte sich auch innerhalb der zu Fragestellung 2 ergänzend berichteten Studie PRECISE, die die CCTA mit Option einer CT-FFR im Vergleich zu fVs untersucht, beim Endpunkt Myokardinfarkt eine numerische Tendenz zuungunsten der CCTA mit Option einer CT-basierten funktionellen Beurteilung mittels CT-FFR. Dass dieser Befund auf die Hinzunahme der CT-basierten funktionellen Beurteilung mittels CT-FFR im Interventionsarm zurückzuführen sein könnte, lässt sich auf Basis der Ergebnisse aus Fragestellung 1 ableiten. Hier zeigte sich beim Endpunkt Myokardinfarkt zum mittel- und langfristigen Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der alleinigen CCTA (ohne Option einer CT-FFR) im Vergleich zu fVs, also eine numerische Umkehr der Effektrichtung. In der ergänzend zur Fragestellung 2 berichteten Studie TARGET, die ebenfalls die CT-FFR untersuchte, treten zwar keine entsprechenden Gruppenunterschiede auf. Aufgrund der nicht den Einschlusskriterien entsprechenden Population (siehe Abschnitt 4.3.1) ist die Studie aber ungeeignet, die oben formulierten Bedenken auszuräumen.

In den beiden Studien zur CT-basierten funktionellen Beurteilung anhand der CTP lassen sich keine Unterschiede erkennen, die darauf hindeuten, dass die Reduktion invasiver Diagnostik mit einer Verschlechterung an anderer Stelle einhergehen könnte. Mit der Diagnostik mittels CTP sind jedoch zusätzliche prozedurbezogene, also direkte Risiken verbunden. So ergibt sich aus der Gabe einer vasodilatativen Medikation wie Adenosin zur pharmakologischen Belastungssimulation die Möglichkeit von Nebenwirkungen. Dieser Endpunkt wurde in den beiden eingeschlossenen Studien zur CTP nicht berichtet. Darüber hinaus ist insbesondere die dynamische CTP mit einer zusätzlichen Kontrastmittelapplikation sowie mit einer zusätzlichen Strahlenbelastung verbunden, die mit 10–12 mSv gegenüber einer CCTA mit 2–4 mSv deutlich erhöht ist. Wenngleich die statische CTP anhand von CCTA-Datensätzen berechnet werden kann, ist dafür eine größere Strahlungsintensität notwendig und damit auch bei diesem Verfahren die Strahlenbelastung mit 5–7 mSv erhöht [39]. In den Studien zeigt sich – abgesehen von der Reduktion von unnötiger invasiver Diagnostik – bei keinem weiteren Endpunkt ein Vorteil der zusätzlichen Anwendung der Intervention. In keiner der beiden Studien wurden Angaben zu Nebenwirkungen berichtet. Bei Betrachtung der mittels der Studien hergeleiteten absoluten Risiken ergibt sich folgendes Bild: Um etwa 1 Person von 1000 Personen (berechnet aus der Schätzung für den Anteil unnötiger invasiver Diagnostik aus der Studie CATCH-2 und aus der Schätzung für den Anteil der Personen mit SUE im Zusammenhang mit einer invasiven Diagnostik der Studie DISCHARGE) ein interventionsbegleitendes schweres unerwünschtes Ereignis zu ersparen, werden alle 1000 Personen den oben skizzierten Risiken durch Injektion von Arznei- und Kontrastmittel ausgesetzt. Somit ersetzt die zu untersuchende Diagnostik (CTP) nur für einen geringeren Teil der Patienten die invasivere Diagnostik (Replacement), während es für den Großteil eine mit Strahlenbelastung und potenziellen Arzneimittelnebenwirkungen einhergehende zusätzliche Diagnostik darstellt (Add-on).

Zusammenfassend ergibt sich für die CCTA mit CT-basierter funktioneller Beurteilung mittels der derzeit verfügbaren Techniken im Vergleich zur CCTA ohne funktionelle Beurteilung kein Nutzen und kein Potenzial.

## 5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

### Einbettung der Interventionen innerhalb der diagnostischen Strategie

Den Prüfinerventionen CCTA sowie CCTA mit der Option einer CT-basierten funktionellen Beurteilung kommt als Diagnoseverfahren zur Ermittlung einer chronischen KHK innerhalb der diagnostischen Strategie je nach Einsatzzeitpunkt eine andere Rolle zu. Im Folgenden wird näher erläutert, welche Rolle den Prüfinerventionen innerhalb der eingeschlossenen Studien je nach (Teil-)Fragestellung zukam.

#### **Fragestellung 1: CCTA versus funktionelle Verfahren**

In den Studien, die für die Fragestellung 1 zum Vergleich von CCTA und nicht invasiven fVs identifiziert und eingeschlossen wurden, war die Intention in der Regel, dass entweder die CCTA oder (im Vergleichsarm) nicht invasive fVs als Diagnostik zum Einsatz kommen sollten.

In allen Studien kam trotz dieser Intention bei einem Teil der Patientinnen und Patienten des CCTA-Studienarms zusätzliche funktionelle Diagnostik zum Einsatz. In 2 Studien war dies a priori für unklare CCTA-Befunde oder solche mit intermediären Läsionen in der CCTA geplant und betraf 14 % (CT-STAT) bzw. 24 % (Goldstein 2007) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. In der Studie IAEA-SPECT/CTA wurde ausdrücklich davon abgeraten, zusätzliche Tests durchzuführen. Nur in besonderen Fällen sollte davon Gebrauch gemacht werden, was letztlich auf 16 % der Patientinnen und Patienten zutraf. In der Studie PERFECT erhielten 14 % der Patientinnen und Patienten im CCTA-Studienarm eine zusätzliche funktionelle Diagnostik, ohne dass dies präspezifiziert wurde. Bei allen anderen Studien zur Fragestellung CCTA versus fVs lag der Anteil an zusätzlicher funktioneller Diagnostik im CCTA-Studienarm zwischen 1 % und 10 %. Wenngleich die zusätzliche funktionelle Diagnostik nicht in allen Studien explizit geplant war, ist festzustellen, dass die fVs durchgängig so eingesetzt wurden, dass diese bei unklaren CCTA-Befunden ergänzend Anwendung fanden. Dieses Vorgehen, mehrere nicht invasive Verfahren hintereinandergeschaltet einzusetzen, entspricht den Empfehlungen der aktuellen ESC-Leitlinie [3]. Der Anteil an Patientinnen und Patienten in allen Studien, bei denen im Interventionsarm eine ergänzende funktionelle Diagnostik zusätzlich zur CCTA durchgeführt wurde, betrug (mit Ausnahme der kleinen Studie Goldstein 2007) weniger als 20 %. Damit hat in den Studien bei jeweils mindestens 80 % der Patientinnen und Patienten die CCTA die alternative nicht invasive funktionelle Diagnostik komplett ersetzt („Replacement“). Bei zwei Studien ist aufgrund von unzureichender Beschreibung jedoch zweifelhaft, ob es sich um einen reinen Replacement-Ansatz handelt. In der Studie SCOT-HEART ist unklar, in welchem Umfang die Daten zum ASSIGN-Score auch im Interventionsarm berücksichtigt wurden. In der Studie CATCH kann nicht beurteilt werden, ob die Belastungs-EKG-Daten nicht auch im Interventionsarm für die weitere klinische Entscheidung berücksichtigt wurden. In beiden Fällen ist damit nicht auszuschließen, dass die CCTA

zumindest teilweise als zusätzliche nachfolgende diagnostische Option genutzt wurde („Add-on“).

Der nachfolgende – in allen Studien geplante und berichtete – Einsatz einer ICA wurde bei unklaren und positiven Ergebnissen aus nicht invasiver Diagnostik durchgeführt. Daher hatte die CCTA bzw. die reine funktionelle Diagnostik im Vergleichsarm die Funktion, die Entscheidung zur Anwendung der invasiven Diagnostik zu unterstützen.

Zusammenfassend wurde in den Studien die Fragestellung untersucht, wie gut die CCTA andere nicht invasive fVs als alternative Diagnostik („Replacement“) und zur Entscheidung über die Anwendung einer invasiven Diagnostik („Triage“) größtenteils ersetzen kann.

### ***Fragestellung 1: CCTA versus direkte ICA***

In den 4 zum Vergleich von CCTA und ICA eingeschlossenen Studien wurde eine CCTA im Interventionsarm einer ICA vorgeschaltet, um über den Einsatz dieses invasiven Verfahrens im Interventionsarm zu entscheiden, während die ICA im Kontrollarm immer Anwendung fand. Die Studien dieser Teilfragestellung untersuchen somit die Frage, wie gut der Einsatz einer CCTA im Sinne einer „Triage“ zur Reduktion des Einsatzes einer ICA geeignet ist.

### ***Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung***

In den identifizierten Studien zu Fragestellung 2 kam die CCTA mit funktioneller Beurteilung in verschiedenen Rollen innerhalb der diagnostischen Strategie zum Einsatz.

In 2 der Studien wurde im Interventionsarm bei allen Patientinnen und Patienten eine CT-basierte funktionelle Beurteilung in Ergänzung zur CCTA durchgeführt, während im Kontrollarm anstelle dessen ausschließlich die CCTA Anwendung fand. In der Studie CATCH-2 wurde die funktionelle Beurteilung (statische CTP) nach der CCTA eingesetzt, in der Studie Yu 2020 vor der CCTA (dynamische CTP). Somit handelt es sich in beiden Studien um einen „Add-on“-Einsatz der CTP bei einer vollständig mit CCTA untersuchten Studienpopulation im Vergleich zur alleinigen CCTA.

In der zur Fragestellung 2 eingeschlossenen Studie FORECAST wurde in der Interventionsgruppe fast durchgängig eine CCTA durchgeführt (96 %) und daran anschließend optional ein fV (CT-FFR). Letzteres erhielten 31 % der Patientinnen und Patienten. Im Kontrollarm hingegen wurde gemäß Standard nach NICE-Leitlinie [7] behandelt. Diese Standardbehandlung konnte die CCTA beinhalten, welche 63 % der Patientinnen und Patienten erhielten. In dieser Studie wurde somit der Effekt einer CT-basierten funktionellen Beurteilung als bedarfsgesteuertes „Add-on“ zur CCTA als Standard im Vergleich zu einer Diagnosestrategie mit einem hohen Anteil an CCTA-Diagnostik untersucht. Mithilfe einer Sensitivitätsanalyse konnte in dieser Bewertung gezeigt werden, dass der vorhandene Effekt (Reduktion unnötiger invasiver Diagnostik) unter bestimmten Annahmen sich auch gezeigt

hätte, wenn auch im Vergleichsarm nicht nur zu 63 %, sondern in erster Linie eine CCTA zum Einsatz gekommen wäre (siehe Abschnitt 4.3.4.8).

In der Studie PRECISE wurde in der Interventionsgruppe zunächst das PROMISE Minimal Risk Tool eingesetzt, um weitere Diagnostik bei Patientinnen und Patienten mit niedrigem Risiko zurückzustellen. Bei 16 % wurde nachfolgend kein Test durchgeführt. Im Vergleichsarm wurde nur bei 7 % auf weitere Diagnostik verzichtet. Somit prüft die PRECISE-Studie nicht allein die CCTA, sondern auch die Anwendung eines verbesserten Risikoscores. Der größte Teil erhielt eine CCTA (79 %) und daran anschließend optional ein fV (CT-FFR; 31 %). Im Kontrollarm wurde eine Standardbehandlung eingesetzt, die nicht invasive Verfahren wie Belastungs-EKG, Stress-Echokardiografie, SPECT, PET und Stress-MRT sowie die ICA umfasste, jedoch keine CCTA enthalten durfte. Damit handelte es sich in dieser Studie beim Einsatz der CCTA mit daran anschließender optionaler CT-FFR um eine „Replacement“-Strategie gegenüber einer Diagnosestrategie ohne CCTA. Da auf Basis des Vergleichs der Studie keine verlässliche Aussage zum Nutzen der CT-FFR im Vergleich zu einer Strategie ohne diese Option möglich ist (siehe Abschnitt 4.3.1), wurde diese Studie im vorliegenden Bericht nur ergänzend berichtet.

In der Studie TARGET wurde vor der Randomisierung eine CCTA durchgeführt und im Interventionsarm wurde bei 100 % der Patientinnen und Patienten eine CT-FFR eingesetzt. Im Vergleichsarm der Studie TARGET erhielten 94 % der Patientinnen und Patienten ein nicht invasives fV (Belastungs-EKG, Stress-Echo oder SPECT). Es handelt sich somit um eine „Replacement“-Strategie der Abklärung der CCTA-Diagnostik mittels CT-FFR gegenüber der Abklärung der CCTA-Diagnostik mittels weiterer funktioneller Verfahren, welche nicht CT-basiert sind. Da die Studie nicht in ausreichendem Maße den Einschlusskriterien dieser Bewertung entspricht (siehe Abschnitt 4.3.1), wurde diese Studie nur ergänzend berichtet.

### **Wert der Diagnose einer nicht obstruktiven KHK**

Der Endpunkt unnötige invasive Diagnostik d. h. der Anteil an ICAs mit dem Ergebnis, dass keine obstruktive KHK vorliegt, wurde in dieser Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertet. Der Anteil, bei dem eine unnötige ICA durchgeführt wurde, setzt sich dabei zusammen aus den Patientinnen und Patienten, die keine KHK aufweisen sowie solchen, bei denen eine nicht obstruktive KHK vorliegt (< 50 % Stenose). Die Diagnose einer nicht obstruktiven KHK könnte prognostische Informationen liefern und somit eine weitere medikamentöse Therapie zur Verlangsamung der Progression veranlassen. In den Studien DISCHARGE und Reis 2022 zeigte sich, dass ein größerer Anteil an nicht obstruktiver KHK durch die CCTA diagnostiziert wurde im Vergleich zur direkten ICA (36 % vs. 22 % DISCHARGE; 35 % vs. 13 % Reis 2022). Die CCTA erlaubt somit im Gegensatz zur direkten ICA eine bessere Abgrenzung von Fällen bei denen eine obstruktive KHK vorliegt und solchen, bei denen eine KHK ausgeschlossen werden kann. Die im Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht vorgebrachte These, dass die Diagnose einer nicht obstruktiven KHK mittels CCTA von Vorteil

sein könnte, wurde in der mündlichen Erörterung des Vorberichts diskutiert. Es besteht zwar für Patientinnen und Patienten mit Brustschmerz und einer nicht obstruktiven KHK, im Vergleich zur Gesamtbevölkerung, ein höheres Risiko für Folgekomplikationen [3]. Es liegen jedoch keine RCTs vor, die den Einfluss der Diagnose einer nicht obstruktiven KHK mittels CCTA und daraufhin angepasster bzw. begonnener Behandlung auf patientenrelevante Endpunkte untersucht. In der Diskussion der Erörterung blieb auch unklar, ob diese These ggf. nur für Personen mit einem gewissen Grad an Hypercholesterinämie gilt. In der Studie DISCHARGE könnte zwar der Grund für die Reduktion von Schlaganfällen und unerwünschten Ereignissen im CCTA-Arm im Vergleich zum Vergleichsarm (direkte ICA) in einer verbesserten Diagnose einer nicht obstruktiven KHK liegen, dieser Zusammenhang bleibt jedoch ohne entsprechende Studien spekulativ.

### **Calcium-Scoring**

Der CCTA war in der Mehrzahl der eingeschlossenen Studien ein Calcium-Scoring vorgeschaltet, das derzeit nicht zum Leistungsumfang der GKV gehört. Das Calcium-Scoring diente vornehmlich zur Berechnung der benötigten Strahlendosis oder (im Falle einer KHK-Diagnose) zur Prognoseabschätzung. Dies wurde für die vorliegende Nutzenbewertung nicht als Ausschlussgrund gewertet, solange die CCTA (bzw. ihre Kombination mit einer anschließenden CT-basierten funktionellen Beurteilung) die zentrale Intervention im entsprechenden Studienarm darstellte. Wurde in Studien das Calcium-Scoring hingegen als Triage-Test vorgeschaltet und die CCTA (bzw. ihre Kombination mit einer anschließenden CT-basierten funktionellen Beurteilung) entsprechend nur selektiv eingesetzt, deckte dies nicht die Einschlusskriterien der vorliegenden Berichtsfragestellung ab. In der Studie CRESCENT [40] beispielsweise erhielt nach Vorschaltung eines Calcium-Scorings nur knapp die Hälfte der Patientinnen und Patienten im entsprechenden Studienarm eine CCTA, sodass dieser Vergleich keinen Beitrag zur Beantwortung der vorliegenden Berichtsfragestellung liefern kann. Ebenfalls ohne Relevanz für diese Bewertung waren Studien, in denen das Calcium-Scoring in anderen Anwendungsbereichen wie beispielsweise Prognose und Adhärenz der Patientinnen und Patienten zum Einsatz kam.

## 6 Fazit

### Fragestellung 1

Je nach Vergleichsintervention unterteilt sich das Fazit zu Fragestellung 1.

#### ***CCTA versus funktionelle Verfahren***

Für die Beantwortung der Fragestellung zum Vergleich einer **kontrastverstärkten Computertomografie-Koronarangiografie (CCTA) vs. funktionelle Verfahren** wurden insgesamt 11 Studien ausgewertet.

Beim **Endpunkt Myokardinfarkt** zeigte sich mittelfristig und langfristig, dass eine diagnostische Strategie mit einer CCTA einer diagnostischen Strategie mit funktionellen Verfahren überlegen ist (**Beleg für einen Nutzen**). Beim Endpunkt **unnötige invasive Diagnostik** zeigte sich, dass bei den Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe seltener eine invasive Diagnostik im Anschluss an die CCTA durchgeführt worden war, die zum Ergebnis hatte, dass keine obstruktive koronare Herzkrankheit (KHK) vorlag, als bei Patientinnen und Patienten, die mit funktionellen Verfahren untersucht worden waren (**Beleg für einen geringeren Schaden**).

Dagegen zeigte die Auswertung für den Endpunkt **instabile Angina Pectoris langfristig einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen** der CCTA im Vergleich zu den funktionellen Verfahren.

Bei allen **weiteren Endpunkten** zeigten sich **keine relevanten Unterschiede** zwischen den Verfahren oder es lagen keine verwertbaren Daten vor. Zu **unerwünschten Ereignissen lagen kaum verwertbare Daten** vor.

Da die Rolle der instabilen Angina Pectoris und potenzieller Nebenwirkungen in Form von unerwünschten Ereignissen als weniger bedeutend als die der Myokardinfarkte und unnötiger invasiver Diagnostik eingeschätzt wird, ergibt sich **endpunktübergreifend ein Beleg für einen höheren Nutzen** einer diagnostischen Strategie mit CCTA gegenüber einer diagnostischen Strategie mit funktionellen Verfahren bei Patientinnen und Patienten, bei denen nach Durchführung einer Basisdiagnostik der Verdacht auf eine chronische KHK besteht.

#### ***CCTA versus direkte ICA***

Für die Beantwortung der Fragestellung 1 zum **Vergleich einer CCTA vs. einer invasiven Koronarangiografie (ICA)** wurden insgesamt 4 Studien ausgewertet.

Beim **Endpunkt Schlaganfall** zeigte die Auswertung, dass langfristig weniger Ereignisse in der Gruppe auftraten, die mit einer diagnostischen Strategie mittels CCTA untersucht worden war, als in der Gruppe, in der direkt eine ICA durchgeführt worden war (**Hinweis auf einen Nutzen**). Ferner zeigte sich beim Endpunkt **unnötige invasive Diagnostik**, dass in der Gruppe, die eine

CCTA erhalten hatte, im Vergleich zu der Gruppe, bei der direkt eine ICA durchgeführt worden war, ein geringerer Anteil an Patientinnen und Patienten eine invasive Diagnostik erhielt, die zum Ergebnis hatte, dass keine obstruktive KHK vorlag (**Beleg für einen geringeren Schaden**). Ebenfalls zeigte sich beim Endpunkt **unerwünschte Ereignisse**, dass die Interventionsgruppe mit CCTA weniger periprozedurale unerwünschte Ereignisse aufwies (**Hinweis auf einen geringeren Schaden**).

Bei allen **weiteren Endpunkten** zeigten sich **keine relevanten Unterschiede** zwischen den Vergleichen oder es lagen keine verwertbaren Daten vor.

Insgesamt ergibt sich, basierend auf den Endpunkten Schlaganfall, unnötige invasive Diagnostik sowie unerwünschte Ereignisse, **endpunktübergreifend ein Beleg für einen höheren Nutzen** der diagnostischen Strategie mittels CCTA gegenüber der direkten ICA bei Patientinnen und Patienten, bei denen nach der Durchführung der Basisdiagnostik der Verdacht auf eine chronische KHK besteht.

### **Fragestellung 2: CCTA mit der Option einer CT-basierten funktionellen Beurteilung versus Strategien ohne die Option einer CT-basierten funktionellen Beurteilung**

Zu dieser Fragestellung wurden insgesamt 3 Studien ausgewertet. In diesen Studien wurden 2 verschiedene Verfahren zur funktionellen Beurteilung als mögliche Ergänzung der CCTA untersucht: die Computertomografie(CT)-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR), kurz CT-FFR, und die CT-basierte Messung der myokardialen Perfusion (CTP).

Die Studienergebnisse zeigen, dass sowohl die CT-FFR als auch die CTP als optionale Ergänzung zu einer CCTA dazu beiträgt, **unnötige invasive Diagnostik** zu vermeiden (**Hinweis auf einen geringeren Schaden**). Bei allen **weiteren Endpunkten** zeigten sich bis auf den nachfolgend beschriebenen Fall keine relevanten Unterschiede zwischen den Vergleichen oder es lagen keine verwertbaren Daten vor. Auch zu **unerwünschten Ereignissen lagen keine Daten** vor.

Der Reduktion unnötiger invasiver Diagnostik stehen bei der **CT-FFR auffällige numerische Tendenzen** aus der eingeschlossenen Studie sowie aus einer weiteren ergänzend berichteten Studie **beim Endpunkt Myokardinfarkt** zuungunsten der Intervention gegenüber. Aufgrund dieser numerischen Gruppenunterschiede bestehen Bedenken, dass mit der Reduktion der invasiven Diagnostik ein Schaden einhergehen könnte.

In den beiden Studien zur CTP traten zwar keine numerisch auffälligen Gruppenunterschiede auf, es zeigte sich aber ebenfalls kein Effekt zugunsten der Intervention bei einem weiteren Endpunkt. Da die **CTP** durch Arznei- und Kontrastmittelinjektion mit **zusätzlichen prozedurbezogenen Risiken** verbunden ist, ergibt sich kein Vorteil der Option einer CT-basierten funktionellen Beurteilung mittels CTP.

Insgesamt ergibt sich für die **CCTA mit CT-basierter funktioneller Beurteilung** gegenüber einer CCTA ohne CT-basierte funktionelle Beurteilung bei Patientinnen und Patienten, bei denen nach Durchführung der Basisdiagnostik der Verdacht auf eine chronische KHK besteht, **kein Nutzen und kein Potenzial**, da Bedenken hinsichtlich eines möglichen Schadens bestehen (CT-FFR) bzw. bei Abwägung von potenziellem Nutzen und Schaden kein Vorteil zu erkennen ist (CTP).

## Details des Berichts

### A1 Projektverlauf

#### A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der G-BA hat am 17.02.2022 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der kontrastverstärkten Computertomografie-Koronarangiografie zur Diagnosestellung bei Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf eine chronische koronare Herzkrankheit beauftragt. Nach Abschluss seines Einschätzungsverfahrens hat der G-BA das IQWiG am 28.04.2022 über folgende Auftragsänderung informiert: Die Prüfintervention kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie wird ergänzt um die Option zusätzlicher funktioneller Beurteilung.

In die Bearbeitung des Projekts werden Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 07.04.2022 Betroffene zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen konsultiert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 10.02.2023, wurde am 17.02.2023 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 17.03.2023 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 13.04.2023 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen werden in Kapitel A4 „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 4 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht auf der Website des IQWiG bereitgestellt.

Der Zeitplan für alle Arbeitsschritte der Berichterstellung für dieses Projekt ist auf der Website des IQWiG dargelegt.

## **A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf**

### **Berichtsplan 1.1 im Vergleich zum Berichtsplan 1.0**

- Der Wortlaut der Fragestellung zu CT-basierten Verfahren für die funktionelle Beurteilung wurde an den allgemein formulierten Auftrag des G-BA angepasst. Damit wurde auf eine Nennung einzelner Verfahren verzichtet (siehe Abschnitt A2.2).

### **Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan 1.1**

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Vorbericht:

- Als Kriterium, das Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden, wurde für beide Fragestellungen „E8: keine Mehrfachpublikation“ ergänzt (siehe Abschnitt A2.1.7 und A2.2.7).
- Im Rahmen der fokussierten Informationsbeschaffung erfolgte neben der Recherche in Datenbanken eine Sichtung der SÜs sowie ihrer Referenzlisten, die im IQWiG-Arbeitspapier GA20-01 eingeschlossen wurden (SÜs auf Basis von RCTs; siehe Kapitel 3 und Abschnitt A2.3.1).
- Wurden Effektschätzungen nicht berichtet, so erfolgten eigene Berechnungen im Rahmen von Metaanalysen. Für Ergebnisse, die nicht in Metaanalysen einfließen, wurden nur dann eigene Berechnungen durchgeführt, wenn dies zur Einschätzung der statistischen Signifikanz notwendig war. Die Berechnung eines p-Wertes aus einem berichteten 95 %-Konfidenzintervall erfolgte dabei nicht, da sich die statistische Signifikanz direkt ergibt, wenn der Nulleffekt außerhalb des Konfidenzintervalls liegt.

### **Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht**

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Abschlussbericht:

- Die Studie PROTECCT, die im Vorbericht noch als Studie mit unklarem Status betrachtet wurde, konnte aufgrund der Angaben in einer Publikation neuer Daten ausgeschlossen werden.
- Die Studie TARGET, die im Vorbericht noch als Studie mit unklarem Status betrachtet wurde, konnte aufgrund der Veröffentlichung der Publikation berücksichtigt und ergänzend dargestellt werden.
- Der Begriff für das Krankheitsbild der nicht obstruktiven KHK wurde in Kapitel 1 ergänzt.
- In Kapitel 1 wurde klarer dargestellt, dass bei dem CCS (in Abgrenzung zum ACS) die Ischämie nur unter Belastung auftritt.

- Die Charakterisierung der Intervention im CCTA-Arm der Studie DISCHARGE wurde im Bericht im Abschnitt 4.2.1 und in Tabelle 18 angepasst.
- für die ergänzend dargestellte Studie PRECISE wurde ein Manuskript eingereicht, aus welchem zusätzliche Daten zur Verfügung standen. Dies führte zur Überarbeitung der Verzerrungspotenzialbewertung und zur Berücksichtigung von 2 weiteren Endpunkten (kardiovaskuläre Mortalität, instabile Angina Pectoris).
- Daten zum Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität, gemessen anhand des Gesamtscore des SAQ-7 aus der Studie FORECAST wurden ergänzt.
- In Kapitel 5 wurde ein Abschnitt zum Wert der Diagnose einer nicht obstruktiven KHK eingefügt.
- Die Nutzaussage zu Fragestellung 2 wurde geändert, siehe Abschnitt 4.4.
- Im Vorbericht war lediglich im Ergebnisabschnitt 4.3.4.8 dargestellt, dass die Ergebnisse der Studie PRECISE nur ergänzend berichtet werden. Nun wurde im vorangehenden Abschnitt 4.3.1 zu den Studiencharakteristika dieses Vorgehen begründet. Außerdem wurde in allen Tabellen, die Daten zur Studie PRECISE enthalten, jeweils anhand einer Fußnote auf die rein ergänzende Darstellung der Studie verwiesen.
- Bei der nur ergänzend berichteten Studie PRECISE wurde (wie bei der Studie TARGET) auf die Darstellung der Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Ergebnisse zu Endpunkten in den Abschnitten 4.3.3 und 4.3.4 verzichtet. (Die entsprechenden Daten finden sich weiterhin in den Abschnitten A3.3.1.2 und A3.3.2.)

#### **Abschlussbericht Version 1.1 im Vergleich zum Abschlussbericht Version 1.0**

- In Abschnitt A1.2 wurde ein fehlerhafter Verweis nun auf Kapitel 5 korrigiert und an gleicher Stelle eine formale Anpassung durch Ergänzung eines Aufzählungspunkts vorgenommen.
- In Abschnitt A1.2 wurde ein Aufzählungspunkt zur nun deutlicher gekennzeichneten ergänzenden Darstellung der Studie PRECISE hinzugefügt.

## **A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.1**

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus dem Berichtsplan wieder. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden in Abschnitt A1.2 erläutert. Im folgenden Text wird an den entsprechenden Stellen auf diesen Abschnitt verwiesen.

Diese Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.1 [25] erstellt.

### **A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien zu diagnostischen Strategien mit Anwendung einer CCTA in die Untersuchung (Fragestellung 1)**

#### **A2.1.1 Population**

In die Bewertung werden Studien mit Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf eine chronische KHK aufgenommen, bei denen nach Durchführung der Basisdiagnostik die Indikation zur weiterführenden nicht invasiven Diagnostik besteht.

#### **A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Als Prüfindervention gelten diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA.

Als Vergleichsinterventionen werden diagnostische Strategien der gleichen Zielsetzung ohne Anwendung einer CCTA betrachtet. Die als Vergleich verwendeten Verfahren zählen zum Leistungsumfang in der gesetzlichen Krankenversicherung.

#### **A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
- Morbidität
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen

Laut Auftrag des G-BA soll – soweit erforderlich – in dieser Bewertung auch die diagnostische Güte betrachtet werden. Eine auf die entsprechenden Zielgrößen ausgerichtete Methodik (bspw. Einschluss von Testgütestudien) wird nur bei Bedarf entwickelt und daher auf die entsprechende Beschreibung in diesem Berichtsplan verzichtet.

#### **A2.1.4 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 einer medizinischen Intervention.

Für alle in Abschnitt A2.1.2 genannten Interventionen und alle in Abschnitt A2.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar. Aus einem Vorgängerprojekt [9] ist bekannt, dass voraussichtlich Evidenz auf Basis von RCTs vorhanden ist.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

#### **A2.1.5 Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

#### **A2.1.6 Publikationssprache**

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

#### **A2.1.7 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 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Fragestellung 1: CCTA)

Einschlusskriterien	
E1a	Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf chronische KHK, bei denen nach Durchführung der Basisdiagnostik die Indikation zur weiterführenden nicht invasiven Diagnostik besteht (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
E2a	Prüfintervention: diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E3a	Vergleichsintervention: diagnostische Strategien der gleichen Zielsetzung ohne Anwendung einer CCTA (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E4a	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
E5a	Studientyp: RCT (siehe auch Abschnitt A2.1.4)
E6a	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7a	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [41] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [42] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; KHK: koronare Herzkrankheit; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

### A2.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 zu weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

## A2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien zu diagnostischen Strategien mit Anwendung einer CCTA mit funktioneller Beurteilung in die Untersuchung (Fragestellung 2)

### A2.2.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf eine chronische KHK aufgenommen, bei denen nach Durchführung der Basisdiagnostik die Indikation zur weiterführenden nicht invasiven Diagnostik besteht.

### **A2.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Als Prüfindervention gelten diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA mit der Option einer zusätzlichen CT-basierten funktionellen Beurteilung.

Als Vergleichsinterventionen werden diagnostische Strategien der gleichen Zielsetzung ohne Option einer CT-basierten funktionellen Beurteilung betrachtet. Die als Vergleich verwendeten Verfahren zählen zum Leistungsumfang in der gesetzlichen Krankenversicherung. Im Falle eines mindestens vergleichbaren Nutzens der CCTA gemäß Fragestellung 1 können die diagnostischen Vergleichsstrategien zudem die CCTA beinhalten.

### **A2.2.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
- Morbidität
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen

Laut Auftrag des G-BA soll – soweit erforderlich – in dieser Bewertung auch die diagnostische Güte betrachtet werden. Eine auf die entsprechenden Zielgrößen ausgerichtete Methodik (bspw. Einschluss von Testgütestudien) wird nur bei Bedarf entwickelt und daher auf die entsprechende Beschreibung in diesem Berichtsplan verzichtet.

### **A2.2.4 Studientypen**

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

Für alle in Abschnitt A2.2.2 genannten Interventionen und alle in Abschnitt A2.2.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

### **A2.2.5 Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

### A2.2.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

### A2.2.7 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 5: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung)

Einschlusskriterien	
E1b	Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf chronische KHK, bei denen nach Durchführung der Basisdiagnostik die Indikation zur weiterführenden nicht invasiven Diagnostik besteht (siehe auch Abschnitt A2.2.1)
E2b	Prüfintervention: diagnostische Strategien mit Option einer CT-basierten funktionellen Beurteilung (siehe auch Abschnitt A2.2.2)
E3b	Vergleichsintervention: diagnostische Strategien der gleichen Zielsetzung ohne Option einer CT-basierten funktionellen Beurteilung (siehe auch Abschnitt A2.2.2)
E4b	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.2.3 formuliert
E5b	Studientyp: RCT (siehe auch Abschnitt A2.2.4)
E6b	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7b	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [41] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [42] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; CT: Computertomografie; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; KHK: koronare Herzkrankheit; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

### A2.2.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 zu weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

## **A2.3 Informationsbeschaffung**

### **A2.3.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten**

Parallel zur Erstellung des Berichtsplans erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), der International HTA Database, sowie auf den Websites des NICE und der AHRQ.

Die Suche fand am 29.04.2022 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A8.1. Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es wird geprüft, ob je Fragestellung mindestens eine hochwertige und aktuelle SÜ infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Bewertung verwendet werden kann (im Folgenden: Basis-SÜ). Dafür erfolgt eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht(en). Kann zu einer Fragestellung mindestens eine diesbezüglich hochwertige und aktuelle Basis-SÜ identifiziert werden, werden die zugrundeliegenden Studien beziehungsweise Dokumente von 1 Person auf ihre Relevanz für die vorliegende Bewertung geprüft und das Ergebnis von einer 2. Person überprüft. Bewertungen der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktion werden nicht übernommen.

Die finale Entscheidung, ob und wenn ja welche systematische(n) Übersicht(en) als Basis-SÜ herangezogen werden, erfolgt nach Fertigstellung des Berichtsplans anhand der darin festgelegten Kriterien. In jedem Fall werden die Referenzlisten der identifizierten systematischen Übersichten hinsichtlich relevanter Primärstudien gesichtet (siehe Abschnitt A2.3.2).

Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

### **A2.3.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien**

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt.

Für den Fall, dass mindestens eine systematische Übersicht als Basis-SÜ für die Informationsbeschaffung verwendet werden kann (siehe Abschnitt A2.3.1), wird diese für die Informationsbeschaffung von Studien für den von der Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen. Dieser Teil der Informationsbeschaffung wird ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum.

Für den Fall, dass keine Basis-SÜ identifiziert werden kann, findet eine systematische Recherche für den gesamten relevanten Zeitraum statt.

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

### **Primäre Informationsquellen**

- bibliografische Datenbanken
  - MEDLINE
  - Embase
  - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister
  - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
  - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Aufgrund der separaten Suchen in ClinicalTrials.gov werden aus dem Suchergebnis des International Clinical Trials Registry Platform Search Portal Einträge dieses Registers entfernt.

- Herstelleranfragen

Die Herstelleranfragen ermöglichen den Überblick über alle von Herstellern durchgeführten Studien unabhängig vom Publikationsstatus. Für potenziell relevante Studien aus den Herstellerangaben werden vollständige Studienunterlagen (i. d. R. vollständige Studienberichte) angefordert und in die Bewertung einbezogen. Alle Informationen zur Methodik und zu Ergebnissen, die in die Nutzenbewertung eingehen, werden im Bericht des IQWiG veröffentlicht. Angefragt werden folgende Hersteller:

  - HeartFlow, Inc.

### **Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

- durch den G-BA / übermittelte Dokumente
- Anwendung weiterer Suchtechniken
  - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörung zum Vorbericht
- Autorenanfragen

### **A2.3.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene**

#### **Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten**

Die Suchen wurden auf das Publikationsdatum ab 2020 (Fragestellung 1: CCTA), beziehungsweise ab 2017 (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) eingeschränkt. Für Fragestellung 1 basierte die Einschränkung des Publikationsdatums auf einer Aktualisierung der Suche vom 02.03.2020 aus dem IQWiG-Arbeitspapier GA20-01 [9]. Die MEDLINE-Suchstrategie enthält Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen [25] sowie auf Humanstudien.

#### **Umfassende Informationsbeschaffung von Studien**

Mit den Suchstrategien werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare (MEDLINE) und Editorials (MEDLINE, Embase), da diese i. d. R. keine Studien enthalten [43] sowie Conference Abstract und Conference Review (Embase) [25]. Außerdem enthalten die Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen [25] sowie auf Humanstudien (MEDLINE, Embase). In der Embase Suche werden MEDLINE Datensätze und in der Cochrane Central Register of Controlled Trials Suche Einträge aus Studienregistern ausgeschlossen.

### **A2.3.4 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung**

#### **Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Datenbanken**

Duplikate werden mit Hilfe von EndNote entfernt. Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4 und Tabelle 5) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

#### **Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen**

Die Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen werden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Dokumente.

Die Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft.

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

## **A2.4 Informationsbewertung und -synthese**

### **A2.4.1 Darstellung der Einzelstudien**

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht beschrieben.

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten A2.4.3 bis A2.4.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

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

### **A2.4.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

#### **A: Kriterien für die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

## **B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

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

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wird das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wird bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, gilt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

### **A2.4.3 Metaanalysen**

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle (KI) aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wird die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [44] untersucht. Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ( $p \geq 0,05$ ), wird davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. Im Fall von mindestens 5 Studien erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten gemäß der Methode nach Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [45]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Dazu müssen die Studien ausreichend ähnlich sein und es darf keine Gründe geben, die gegen die Anwendung eines Modells mit festem Effekt sprechen. Ist ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, so wird wie folgt verfahren: Da das bevorzugte Verfahren nach Knapp und Hartung im Fall von sehr wenigen ( $< 5$ ) Studien extrem breite und nicht informative Konfidenzintervalle liefern kann, wird die Schätzung nach diesem Verfahren im Fall von 2 Studien im Regelfall nicht dargestellt. Im Fall von 3 oder mehr Studien wird zunächst geprüft, ob das Konfidenzintervall des Knapp-Hartung-Verfahrens schmäler ist als das Konfidenzintervall mittels des DerSimonian-Laird-Verfahrens. Ist dies der Fall, wird die Schätzung nach Knapp und Hartung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur weiter betrachtet. Des Weiteren wird geprüft, ob das 95 %-Konfidenzintervall des Verfahrens nach Knapp und Hartung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) zu breit ist, z. B. wenn die Vereinigung der 95 %-Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. Ist dies nicht der Fall, wird das Knapp-Hartung-Konfidenzintervall zur Ableitung einer Nutzaussage herangezogen, wenn das Ergebnis statistisch signifikant ist. Wird die Schätzung mittels Knapp und Hartung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) nicht herangezogen (regelmäßig im Fall von 2 Studien bzw. bei zu

breitem 95 %-Konfidenzintervall) oder liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, so wird geprüft, ob das Verfahren nach DerSimonian und Laird ein statistisch signifikantes Ergebnis liefert. Ist dies der Fall, werden die Studienergebnisse qualitativ zusammengefasst. Ist das Ergebnis nach DerSimonian und Laird nicht statistisch signifikant, wird auf die qualitative Zusammenfassung verzichtet, da in diesem Fall auch ein korrektes Verfahren keinen statistisch signifikanten Effekt ergeben kann.

Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p < 0,05$ ), wird im Fall von mindestens 5 Studien nur das Prädiktionsintervall dargestellt. Bei 4 oder weniger Studien erfolgt eine qualitative Zusammenfassung. In beiden Fällen wird außerdem untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.4.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.4.5).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [46] angewendet werden.

#### **A2.4.4 Sensitivitätsanalysen**

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.4.6).

#### **A2.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, 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 werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der

Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- Vortestwahrscheinlichkeit einer KHK.

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 (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.4.6).

#### **A2.4.6 Aussagen zur Beleglage**

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens oder (höheren) Schadens getroffen. Dabei sind 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: 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 (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 6 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. 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.

Tabelle 6: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			gemeinsame Effektschätzung sinnvoll	gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll		
				Metaanalyse statistisch signifikant	konkludente Effekte <sup>a</sup>	
		deutlich	mäßig		nein	
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a. Unter konkludenten Effekten wird eine Datensituation verstanden, in der es möglich ist, einen Effekt im Sinne der Fragestellung abzuleiten, obwohl eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich ist (siehe Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden [25]).						

Abschließend erfolgt eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens. In diese übergreifende Bewertung wird auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publikationsbias einbezogen, die zur Einschränkung des Fazits führen kann.

Falls kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden ableitbar ist, wird eine Aussage zum Potenzial der Behandlungsmethode getroffen und es werden ggf. Eckpunkte einer Erprobungsstudie formuliert.

## A3 Details der Ergebnisse

### A3.1 Informationsbeschaffung

#### A3.1.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten

Von den 6 identifizierten systematischen Übersichten für Fragestellung 1 und 2 (siehe Abschnitt A6) wurde 1 systematische Übersicht (siehe Tabelle 7) als Basis-SÜ für Fragestellung 1 berücksichtigt. Für Fragestellung 2 wurde keine systematische Übersicht als Basis-SÜ herangezogen. Die Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung der berücksichtigten Basis-SÜ findet sich in Kapitel A7.

Tabelle 7: Berücksichtigte Basis-SÜ

Systematische Übersicht	Vollpublikation
<b>Fragestellung 1: CCTA</b>	
Siontis, 2018	ja [47]
CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie Koronarangiografie; SÜ: systematische Übersicht	

In der Basis-SÜ wurden 30 Studien identifiziert, für die daraufhin geprüft wurden, inwieweit sie die Einschlusskriterien der Fragestellung 1 dieses Berichts erfüllen (siehe Abschnitt A2.1). 22 Studien erfüllten aufgrund der eingeschlossenen Population oder der angewandten Prüfintervention nicht die Einschlusskriterien. Alle Publikationen zu relevanten Studien erfüllten die Einschlusskriterien des Berichts.

In der Basis-SÜ wurden Studien ausgeschlossen, die andere Komparatoren als nicht invasive anatomische oder funktionelle Diagnosestrategien hatten. D. h., dass Studien mit ICA als Komparator systematisch identifiziert aber ausgeschlossen wurden. Da diese für die vorliegende Nutzenbewertung von Relevanz waren, wurde eine Anfrage hinsichtlich derjenigen Studien gestellt, die aufgrund ungeeigneter Komparatoren ausgeschlossen wurden (siehe Tabelle 8). Die Autorenantwort ergab weitere 8 Publikationen, von denen 7 nicht die Einschlusskriterien des Berichts erfüllten (siehe Abschnitt A6.2). 1 zusätzliche Studie wurden somit ebenfalls als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert.

Somit wurden insgesamt 9 Studien (11 Publikationen) als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert.

Tabelle 8: Übersicht über Anfrage zur Basis-SÜ

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort					
			PMID	First-author	Year	Trial	Journal	Comparisons
Siontis 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>Frage zum Flowchart in Appendix 2: Bitte um Nennung der 8 aufgrund von „no eligible comparisons“ ausgeschlossenen Studien;</li> <li>in diesen 8 Treffern müssten systematisch alle Studien enthalten sein, die eine ICA als Komparator haben</li> </ul>	ja	9862943	Farkouh ME	1998	CHEER	NEJM	Stress test (CPU) vs. routine admission
			10613936	Stowers S	1999	NA	Ann Emerg Med	SPECT vs. clinical judgment
			11419885	deFilippi CR	2001	NA	JACC	ICA vs. exercise ECG
			15056426	Candell-Riera J	2004	NA	Rv Esp Cardiol	SPECT vs. clinical judgment
			15757012	Ramakrishna G	2005	CHEER sub	Mayo Clin Proc	Stress test (CPU) vs. routine admission
			18021576	Sharples L	2007	CECaT	Health Tech Ass	ICA vs. SPECT vs. CMR vs. stress Echo (all baseline exercise ECG)
			NA	Chang H	2016	CONSERVE	ESC 2016	CCTA vs. ICA
			27777234	Dewey M	2016	NA	BMJ	CCTA vs. ICA
Siontis 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hat die Suche in Studienregistern relevante laufende Studien ergeben? Wenn ja, Bitte um Nennung dieser Studien.</li> </ul>	nein	-					

Ann Emerg Med: Annals of Emergency Medicine; CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie Koronarangiografie; CMR: kardiovaskuläre Magnetresonanztomografie; CPU: chest pain unit (Abteilung für Brustschmerz); ECG: Elektrokardiogramm; Echo: Echokardiografie; ESC: European Society of Cardiology; Health Tech Ass: Health Technology Assessment; ICA: invasive Koronarangiografie; JACC: Journal of the American College of Cardiology; Mayo Clin Proc: Mayo Clinic Proceedings; NA: nicht angegeben; NEJM: New England Journal of Medicine; PMID: PubMed Identifier; Rv Esp Cardiol: Revista Espanola de Cardiologia; SPECT: Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie; SÜ: systematische Übersicht

### **A3.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung**

In einem nächsten Schritt erfolgte eine ergänzende Suche nach Primärstudien in bibliografischen Datenbanken für Fragestellung 1 für den Zeitraum, der nicht durch die in Abschnitt A3.1.1 identifizierten Basis-SÜ abgedeckt war (November 2015), sowie für Fragestellung 2 ohne zeitliche Einschränkungen.

Für alle weiteren Informationsquellen wurde ohne zeitliche Beschränkung gesucht.

#### **A3.1.2.1 Primäre Informationsquellen**

##### **A3.1.2.1.1 Bibliografische Datenbanken**

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienelektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss zu Fragestellung 1 (Diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA). Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A8.1.2. Die letzte Suche fand am 03.06.2022 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.1.

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienelektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss zu Fragestellung 2 (Diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA mit funktioneller Beurteilung). Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A8.1.2. Die letzte Suche fand am 27.06.2022 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.2.

Unter den ausgeschlossenen Dokumenten wurde 1 Designpublikation identifiziert, die 1 Studie ohne bisher berichtete Ergebnisse beschreibt (siehe Abschnitt A3.1.4).

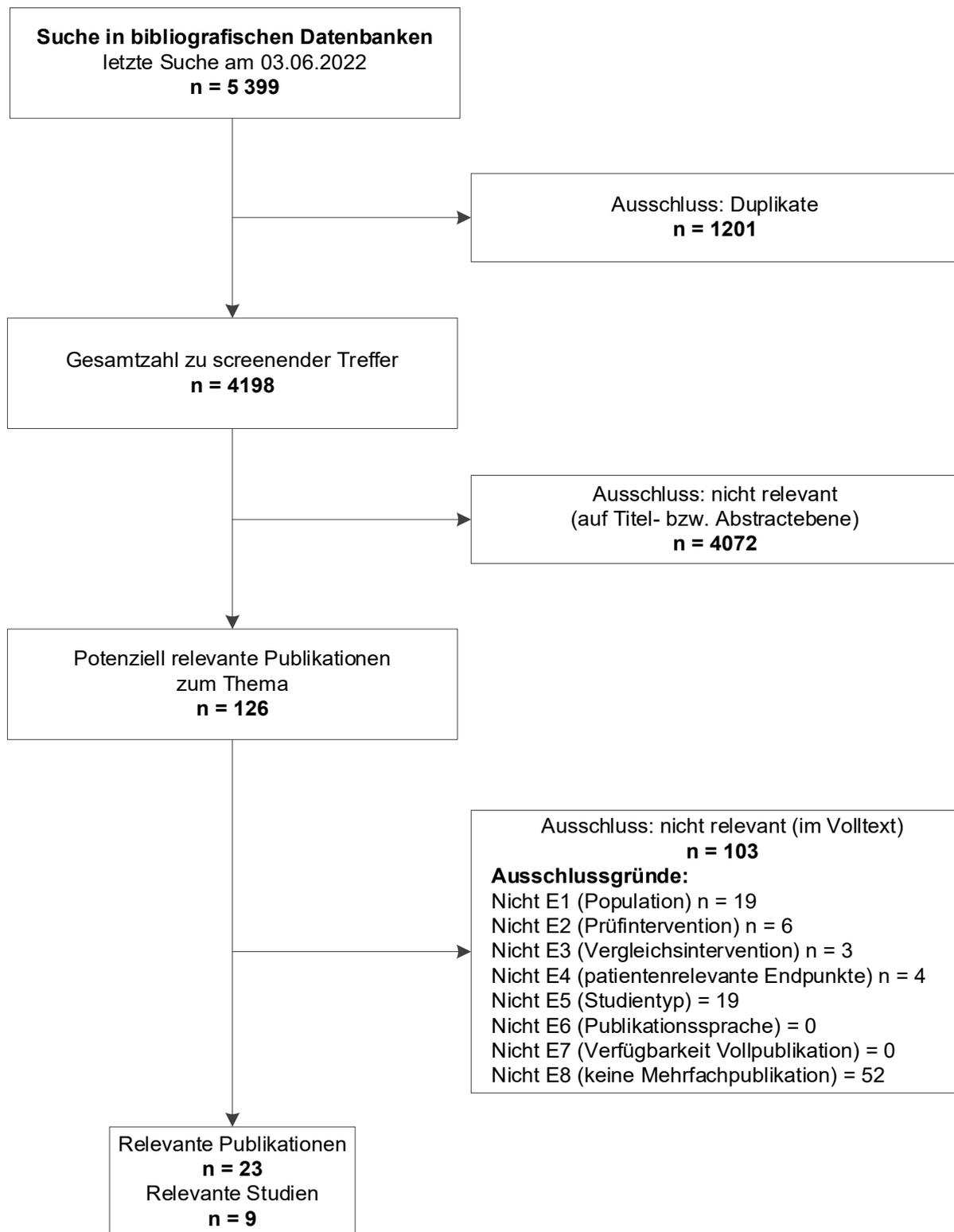


Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion für die Suche nach Studien zu Fragestellung 1 (Diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA)

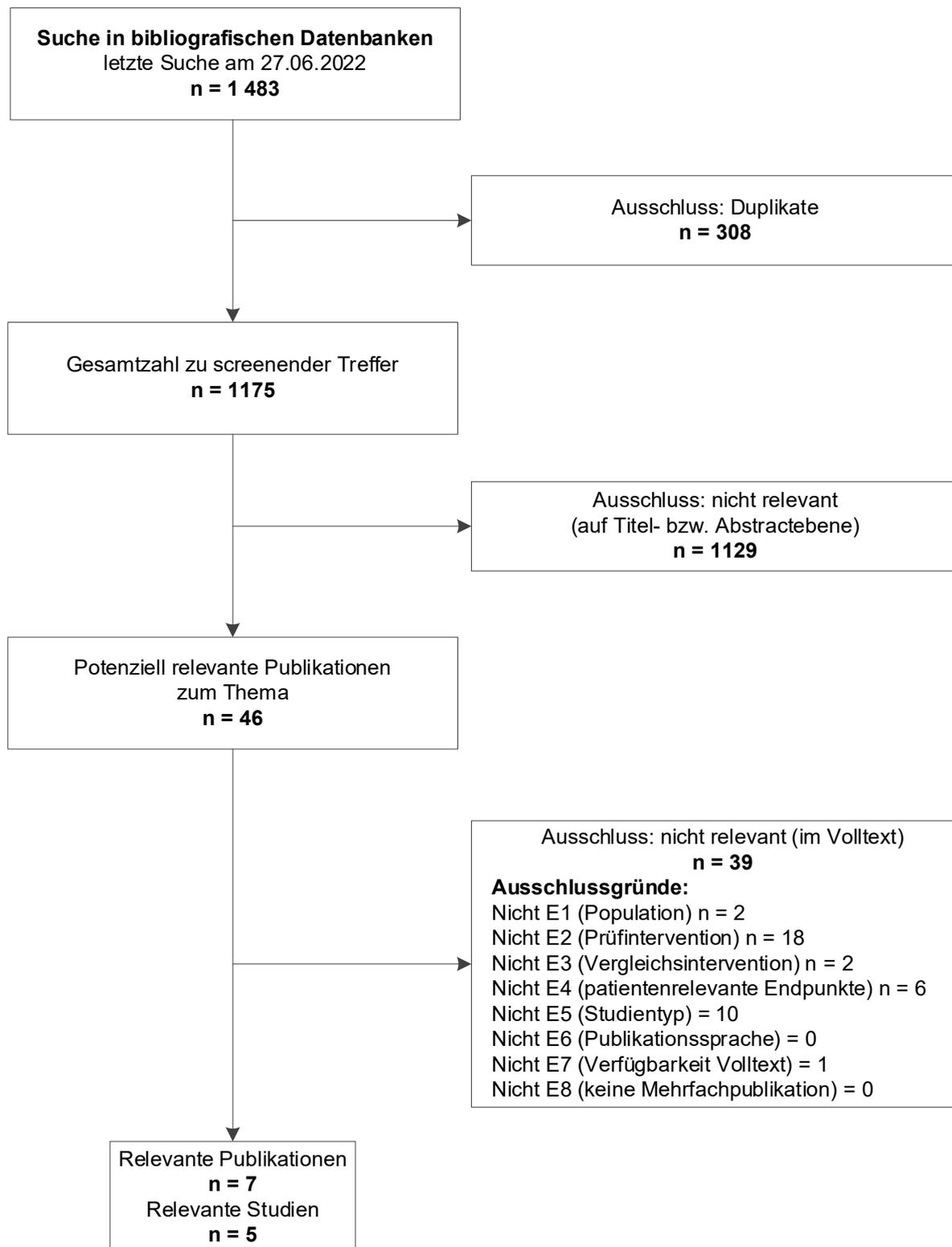


Abbildung 2: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion für die Suche nach Studien zu Fragestellung 2 (Diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA mit funktioneller Beurteilung)

### A3.1.2.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (siehe Tabelle 9):

Tabelle 9: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Studienregister-ID	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
<b>Fragestellung 1: CCTA</b>			
<b>CCTA vs. funktionelle Verfahren</b>			
CAPP	ISRCTN52480460	ISRCTN [48]	nein
CARE-CCTA	NCT01542086	ClinicalTrials.gov [49]	nein
CATCH	NCT01534000	ClinicalTrials.gov [50]	nein
CT-STAT	NCT00468325	ClinicalTrials.gov [51]	nein
Goldstein 2007	NCT00273832	ClinicalTrials.gov [52]	nein
IAEA-SPECT/CTA	NCT01368770, CTRI/2010/091/001384	ClinicalTrials.gov [53], CTRI [54]	nein
PERFECT	NCT01604655	ClinicalTrials.gov [55]	nein
PROMISE	NCT01174550	ClinicalTrials.gov [56]	ja
SCOT-HEART	NCT01149590	ClinicalTrials.gov [57]	nein
<b>CCTA vs. direkte ICA</b>			
CAD-MAN	NCT00844220	ClinicalTrials.gov [58]	nein
CONSERVE	NCT01810198	ClinicalTrials.gov [59]	nein
DISCHARGE	NCT02400229	ClinicalTrials.gov [60]	nein
<b>Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung</b>			
CATCH-2 (CTP)	NCT02014311	ClinicalTrials.gov [61]	nein
FORECAST (CT-FFR)	NCT03187639	ClinicalTrials.gov [62]	nein
PRECISE (CT-FFR)	NCT03702244	ClinicalTrials.gov [63]	nein
TARGET (CT-FFR)	NCT03901326	ClinicalTrials.gov [64]	nein
CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; CT-FFR: Computertomografie-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve; CTP: Computertomografie-basierte Messung der myokardialen Perfusion; CTRI: Clinical Trials Registry - India ICA: invasive Koronarangiografie; ID: Identifikationsnummer; ISRCTN: International Standard Randomised Controlled Trial Number			

In den Studienregistern wurden darüber hinaus Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.4).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern für beide Fragestellungen finden sich in Abschnitt A8.2. Die letzte Suche in Studienregistern für Fragestellung 1 (Diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA) fand am 20.09.2022 statt. Die letzte Suche in Studienregistern für Fragestellung 2 (Diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA mit funktioneller Beurteilung) fand am 30.06.2022 statt.

### A3.1.2.1.3 Herstelleranfragen

1 angefragter Hersteller unterschrieb die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen Informationsübermittlung.

Es wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente übermittelt (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Hersteller	Verfügbare Dokumente
PRECISE	HeartFlow	Studienprotokoll [65]; Kongresspräsentation [66]; unveröffentlichtes Manuskript der Vollpublikation [67]; E-Mail mit folgenden ergänzenden Angaben: prozentualer Anteil an PET (2,4 %) und SPECT (29,2 %) in der Vergleichsgruppe
PET: Positronenemissionstomografie; SPECT: Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie		

### A3.1.2.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

#### A3.1.2.2.1 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 wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten (siehe Tabelle 11):

Tabelle 11: In vom G-BA übermittelten Dokumenten identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente
SCOT-HEART	Publikation [68]

#### A3.1.2.2.2 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

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

#### **A3.1.2.2.3 Anhörung**

Im Rahmen der Anhörung wurde folgendes relevantes Dokument genannt, das nach dem letzten Recherchedatum veröffentlicht wurde (Tabelle 12):

Tabelle 12: Im Rahmen der Anhörung genannte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente
TARGET	Publikation [30]

#### **A3.1.2.2.4 Autorenanfragen**

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet (siehe Tabelle 13). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen. Zudem wurde eine Autorenanfrage im Rahmen der fokussierten Informationsbeschaffung versendet (siehe Abschnitt A3.1.1).

Tabelle 13: Übersicht über Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
CATCH-2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei wie vielen Patientinnen und Patienten der Vergleichsgruppe wurde bei der ICA keine obstruktive KHK bzw. eine obstruktive KHK diagnostiziert? Bei wie vielen Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe wurde bei der ICA keine obstruktive KHK bzw. eine obstruktive diagnostiziert? (tabellarisch)</li> </ul>	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Es wurde jeweils für die beiden Behandlungsgruppen die Anzahl an Patientinnen und Patienten übermittelt, bei denen bei der ICA keine bzw. eine obstruktive KHK diagnostiziert wurde. Ebenfalls wurde die angewandte Definition einer obstruktiven KHK angegeben.</li> </ul>
FORECAST	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei wie vielen Patientinnen und Patienten, die in der Vergleichsgruppe eine CCTA erhalten haben, wurde bei der ICA keine obstruktive bzw. eine obstruktive epikardiale Läsion diagnostiziert? Bei wie vielen Patientinnen und Patienten, die in der Vergleichsgruppe keine CCTA erhalten haben, wurde bei der ICA keine obstruktive kardiale diagnostiziert? (tabellarisch)</li> </ul>	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Es wurden keine Informationen bezüglich der Anfrage bereitgestellt. Die Anfrage an den Erstautor blieb unbeantwortet. Die Anfrage an einen weiteren Autor war ebenfalls ergebnislos, da von dessen Seite kein Zugriff auf die Daten bestand.</li> </ul>
TARGET	<ul style="list-style-type: none"> <li>Liegen Daten zu Subgruppenanalysen nach Stenosegrad vor?</li> </ul>	nein	<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Anfrage blieb unbeantwortet</li> </ul>
Yu 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei wie vielen Patientinnen und Patienten der Vergleichsgruppe wurde bei der ICA keine obstruktive KHK bzw. eine obstruktive KHK diagnostiziert? Bei wie vielen Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe wurde bei der ICA keine obstruktive KHK bzw. eine obstruktive KHK diagnostiziert? (tabellarisch)</li> </ul>	nein	<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Anfrage blieb unbeantwortet</li> </ul>
CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; ICA: invasive Koronarangiografie; KHK: koronare Herzkrankheit			

#### A3.1.2.2.5 Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente

Es wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Zusätzlich identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente
PROMISE	Publikation [69]
SCOT-HEART	Publikation [70]

Beide Publikationen gehören zu bereits bekannten Studien PROMISE und SCOT-HEART und wurden über die Referenzierung in anderen eingeschlossenen Publikationen identifiziert.

### **A3.1.3 Resultierender Studienpool**

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 20 relevante Studien identifiziert werden, von denen 2 nicht in ausreichendem Maße den Einschlusskriterien dieser Bewertung entsprachen. Daher werden die Angaben zu den beiden Studien (PRECISE, TARGET) nur ergänzend berichtet (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Verfügbare Dokumente		
		Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Dokumente aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	Sonstige Dokumente
<b>Fragestellung 1: CCTA</b>				
<b><i>CCTA vs. funktionelle Verfahren</i></b>				
CAPP	ja [10,71]	ja [48] / nein	nein	nein
CARE-CCTA	ja [11]	ja [49] / nein	nein	nein
CATCH	ja [12,72]	ja [50] / nein	nein	nein
CT-STAT	ja [13]	ja [51] / nein	nein	nein
Goldstein 2007	ja [14]	ja [52] / nein	nein	nein
IAEA-SPECT/CTA	ja [15]	ja [53,54] / nein	nein	nein
Min 2012	ja [16]	nein / nein	nein	nein
Nabi 2016	ja [17]	nein / nein	nein	nein
PERFECT	ja [18]	ja [55] / nein	nein	nein
PROMISE	ja [19,69,73-81]	ja [56] / ja	nein	nein
SCOT-HEART	ja [20,68,70,82-86]	ja [57] / nein	nein	nein
<b><i>CCTA vs. direkte ICA</i></b>				
CAD-MAN	ja [21,87]	ja [58] / nein	nein	nein
CONSERVE	ja [22,88]	ja [59] / nein	nein	nein
DISCHARGE	ja [23,89]	ja [60] / nein	nein	nein
Reis 2022	ja [24]	nein / nein	nein	nein
<b>Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung</b>				
CATCH-2 (CTP)	ja [26,90]	ja [61] / nein	nein	nein
FORECAST (CT-FFR)	ja [28,91]	ja [62] / nein	nein	nein
PRECISE (CT-FFR) <sup>a</sup>	ja [32] <sup>b</sup>	ja [63] / nein	Studienprotokoll [65] Kongresspräsentation [66] Manuskript der Vollpublikation [67]	nein
TARGET (CT-FFR) <sup>a</sup>	ja [30,92]	ja [64] / nein	nein	nein
Yu 2020 (CTP)	ja [27]	nein / nein	nein	nein
<p>a. Diese Studie entspricht nicht in ausreichendem Maße den Einschlusskriterien dieser Bewertung. Daher werden die Angaben zu dieser Studie nur ergänzend berichtet.</p> <p>b. Bei der Vollpublikation handelt es sich nicht um eine Ergebnis- sondern um eine Designpublikation.</p> <p>CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; CT-FFR: Computertomografie-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve; CTP: Computertomografie-basierte Messung der myokardialen Perfusion; ICA: invasive Koronarangiografie</p>				

### A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 16 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 16: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, ggf. Studienregister-ID, Zitat	Studientyp	Geplante Fallzahl	Status (ggf. geplantes Studienende)
<b>Fragestellung 1: CCTA vs. funktionelle Verfahren</b>				
CLEAR-CAD	Studienregistereintrag, NCT05344612 [93]	RCT	6444	geplant (31.07.2026)
CT-FIRST	Studienregistereintrag, NCT01061398 [34]	RCT	240	unklar <sup>a</sup> (01.12.2012)
DATASET	Studienregistereintrag, NCT04424121 [94]	RCT	900	geplant (31.12.2023)
FAST-CCTA	Studienregistereintrag, NCT04748237 [95]	RCT	3500	laufend (01.12.2025)
RESOLVE	Studienregistereintrag, NCT03929341 [35]	RCT	130	unklar <sup>b</sup> (01.01.2021)
RoCAD	Studienregistereintrag, ACTRN12608000386336 [36]	RCT	100	unklar <sup>c</sup> (Studienstart 2008)
SCOT-HEART 2	Studienregistereintrag, NCT03920176 [96]	RCT	6000	laufend (01.04.2027)
SOCRATES	Studienregistereintrag, NCT05369728 [97]	RCT	800	geplant (01.10.2026)
TARGET-CTCA	Studienregistereintrag, NCT03952351 [98]	RCT	3170	laufend (01.08.2024)
<b>Fragestellung 1: CCTA vs. direkte ICA</b>				
-				
<b>Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung</b>				
CTP-PRO (CTP)	Studienregistereintrag, NCT03976921 [37] Designpublikation [38]	RCT	2000	unklar <sup>b</sup> (01.10.2022)
FUSION (CT-FFR)	Studienregistereintrag, NCT05174247 [99]	RCT	528	laufend (15.04.2025)
iCORONARY (CT-FFR)	Studienregistereinträge NCT04939207 [100] und NL9492 [101]	RCT	825	laufend (01.04.2025)
<p>a. Geplantes Studienende liegt länger als 12 Monate zurück.  b. Status der Studie im Register als „unknown“ bezeichnet.  c. Ein geplantes Studienende ist im Register nicht genannt. Der Studienbeginn liegt länger als 12 Monate zurück.</p> <p>CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; CT-FFR: Computertomografie-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve; CTP: Computertomografie-basierte Messung der myokardialen Perfusion; ICA: invasive Koronarangiografie; ID: Identifikationsnummer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>				

## **A3.2 Diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA (Fragestellung 1)**

### **A3.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien**

#### **A3.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

Tabelle 17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Patientenzahl N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Beobachtungsdauer	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
<b>CCTA vs. funktionelle Verfahren</b>					
CAPP	RCT, multizentrisch (2 Zentren)	500	Nordirland 09/2010–11/2011	12 Monate	<b>primär:</b> krankheitsspezifischer Lebensqualität (SAQ) <b>sekundär:</b> Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, instabile Angina Pectoris, Angina Pectoris, unerwünschte Ereignisse
CARE-CCTA	RCT, multizentrisch (3 Zentren)	965	Südkorea 09/2011–01/2014	12 Monate	<b>primär:</b> k. A. <b>sekundär:</b> Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall, instabile Angina Pectoris, Gesundheitszustand (EQ-5D), Unnötige ICA

Tabelle 17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Patientenzahl N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Beobachtungsdauer	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
CATCH	RCT, monozentrisch	600	Dänemark 01/2010–01/2013	18,7 Monate (Median)	<b>primär:</b> MACE (kardiale Mortalität, Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina, späte symptom-basierte Revaskularisation, erneute Hospitalisierung aufgrund von Brustschmerz) <b>sekundär:</b> Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, instabile Angina Pectoris, Unnötige ICA, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)
CT-STAT	RCT, multizentrisch (16 Zentren)	749	USA 06/2007–11/2008	6 Monate	<b>primär:</b> diagnostische Effizienz <b>sekundär:</b> Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, Instabile Angina Pectoris

Tabelle 17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Patientenzahl N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Beobachtungsdauer	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
Goldstein 2007	RCT, monozentrisch	203	USA 03/2005–09/2005	6 Monate	<b>primär:</b> k. A. <b>sekundär:</b> MACE (kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, Instabile Angina Pectoris), Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, Instabile Angina Petcoris, unerwünschte Ereignisse
IAEA-SPECT/CTA	RCT, multizentrisch (6 Zentren)	303	Brasilien, Indien, Mexiko, Slowenien, Tschechien, Türkei 06/2011–2014	12 Monate	<b>primär:</b> Folgediagnostik (nicht invasiv oder invasiv) <b>sekundär:</b> Gesamtmortalität
Min 2012	RCT, multizentrisch (2 Zentren)	180	USA 12/2008–06/2009	1,8 <sup>c</sup> Monate (Mittelwert)	<b>primär:</b> krankheitsspezifischer Lebensqualität (SAQ) <b>sekundär:</b> Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt
Nabi 2016	RCT, monozentrisch	598	USA 02/2009–08/2011	6,5 Monate (Median)	<b>primär:</b> Krankenhausverweildauer <b>sekundär:</b> kardiovaskuläre Mortalität

Tabelle 17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Patientenzahl N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Beobachtungsdauer	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
PERFECT	RCT, monozentrisch	411	USA 07/2011–12/2013	12 Monate	<p><b>primär:</b> Krankenhausverweildauer, Absetzen von Medikamenten, kardiovaskuläre Folge- Untersuchungen, Re- Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen</p> <p><b>sekundär:</b> Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, instabile Angina Pectoris</p>

Tabelle 17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Patientenzahl N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Beobachtungsdauer	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
PROMISE	RCT, multizentrisch (193 Zentren)	10 003	USA 07/2010–09/2013	25 Monate (Median)	<p><b>primär:</b> MACE (Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina, schwere Komplikationen)</p> <p><b>sekundär:</b> MACE (Gesamtmortalität, Myokardinfarkt) Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall, instabile Angina Pectoris, Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Depressivität (PHQ-9), gesundheitsbezogene Arbeitsproduktivität (SPS), unnötige ICA, krankheitsspezifische Lebensqualität (SAQ), Unerwünschte Ereignisse</p>

Tabelle 17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Patientenzahl N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Beobachtungsdauer	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
SCOT-HEART	RCT, multizentrisch (12 Zentren)	4146	Schottland 11/2010–09/2014	4,8 Jahre <sup>c</sup> (Median)	<p><b>primär:</b> Angina Pectoris infolge einer KHK</p> <p><b>sekundär:</b> MACE (kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall) Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Unnötige ICA, Angina Pectoris, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-12), krankheitsspezifische Lebensqualität (SAQ), Unerwünschte Ereignisse</p>

Tabelle 17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Patientenzahl N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Beobachtungsdauer	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
<b>CCTA vs. direkte ICA</b>					
CAD-MAN	RCT, monozentrisch	340	Deutschland 02/2009–08/2015	3,3 Jahre <sup>c</sup> (Median)	<b>primär:</b> Schwere prozedurale Komplikationen <b>sekundär:</b> Gesamtmortalität, Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Instabile Angina Pectoris, Unnötige ICA, unerwünschte Ereignisse
CONSERVE	RCT, multizentrisch (22 Zentren)	1631	Nordamerika, Ostasien, Europa, Indien 12/2012–07/2015	12,3 Monate (Median)	<b>primär:</b> MACE (Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, instabile Angina, Schlaganfall, Revaskularisation, Hospitalisierung aufgrund kardialer Ereignisse) <b>sekundär:</b> Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Instabile Angina Pectoris, Unnötige ICA, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Patientenzahl N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Beobachtungsdauer	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
DISCHARGE	RCT, multizentrisch (26 Zentren)	3667	16 europäische Länder 10/2015–04/2019	3,5 Jahre <sup>c</sup> (Median)	<b>primär:</b> MACE (kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall) <b>sekundär:</b> Gesamtmortalität, Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Angina Pectoris, Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Unnötige ICA, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-12 [PCS]), unerwünschte Ereignisse
Reis 2022	RCT, monozentrisch	220	Portugal 01/2015–12/2018	≥ 12 Monate	<b>primär:</b> mittels ICA diagnostizierte obstruktive KHK <b>sekundär:</b> Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall, instabile Angina Pectoris, Angina Pectoris, Unnötige ICA
<p>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.</p> <p>b. eigene Berechnung</p>					

Tabelle 17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Patientenzahl N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Beobachtungsdauer	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions 3 Level Version; ICA: invasive Koronarangiografie; k. A.: keine Angabe; KHK: koronare Herzerkrankung; MACE: Major adverse cardiovascular Event; N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Patientinnen und Patienten; PCS: physical component score; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAQ: Seattle Angina Questionnaire; SF-12: Health Survey Short Form 12; SF-36: Health Survey Short Form 36; SPS: Stanford Presenteeism Scale; VAS: visuelle Analogskala					

Tabelle 18: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
<b>CCTA vs. funktionelle Verfahren</b>		
<b>CAPP</b>	<b>Vorherige Diagnostik</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ambulante Pat. mit stabilem Brustschmerz, normalem Troponinwert und Berechnung des Diamond-Forrester Score</li> </ul>	
	<p><b>Vorbereitendes Calcium-Scoring</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ja</li> </ul> <p><b>CCTA (Philips Brilliance 64)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 64-Schicht-CCTA</li> <li>▪ EKG-gesteuert (prospektiv oder retrospektiv)</li> <li>▪ Kontrastmittel Optiray 350 mg Iod/ml (insgesamt 80-100 ml) mit einer Flussrate von 6 ml pro s (und 50 ml Kochsalzlösung)</li> <li>▪ Keine Angaben zu Nitroglycerin</li> <li>▪ Herzfrequenz &gt; 70 bpm: <math>\beta</math>-Blocker (oral oder intravenös) vor CCTA</li> <li>▪ Bildinterpretation im Konsens durch eine erfahrene Radiologin oder einen erfahrenen Radiologen und eine Kardiologin oder Kardiologen nach AHA-Leitlinie [102]</li> </ul> <p><b>Weitere nachfolgende Diagnostik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bei unklaren und positiven Ergebnissen wurde in der Regel eine ICA oder SPECT durchgeführt</li> </ul>	<p><b>Belastungs-EKG (kein Hersteller angegeben)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Untersuchung nach Bruce-Protokoll mit kontinuierlicher 12-Kanal-EKG-Überwachung und Registrierung in 1-Minuten-Intervallen (manuelle Blutdruckmessung alle 2 Minuten)</li> <li>▪ Testende ab einer &gt; 0,1 mV ST-Hebung oder &gt; 0,3 mV ST-Senkung, Blutdruckveränderung (&gt; 230 mmHg systolischer Blutdruck bzw. &gt; 130 mmHg diastolischer Blutdruck oder &gt; 10 mmHg systolischer Blutdruckabfall), Arrhythmie, Atemnot, einsetzender Brustschmerz oder Erschöpfung</li> <li>▪ Bildinterpretation nach ESC-Leitlinie [103]</li> </ul>
<b>CARE-CCTA</b>	<p><b>Vorherige Diagnostik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ambulante Pat. mit stabilem Brustschmerz und Berechnung des Diamond-Forrester Score</li> </ul>	

Tabelle 18: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p><b>Vorbereitendes Calcium-Scoring</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nein</li> </ul> <p><b>CCTA</b> (Siemens Somatom Sensation 64, Philips Brilliance 64)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 64-Schicht-CCTA</li> <li>▪ EKG-gesteuert (retrospektiv)</li> <li>▪ Keine Angaben zum Kontrastmittel</li> <li>▪ Nitroglycerin (sublingual) vor CCTA</li> <li>▪ Herzfrequenz &gt; 65 bpm: 50-100 mg Metoprolol (oral) vor CCTA</li> <li>▪ Bildbearbeitung (Philips Brilliance)</li> <li>▪ Bildinterpretation im Konsens durch zwei erfahrene Radiologinnen oder Radiologen</li> </ul>	<p><b>SPECT</b> (ADAC Laboratories Vertex EPIC, GE Infinia Hawkeye, Philips CardioMD)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dual-Isotop Untersuchung mit <sup>201</sup>Thallium (1,5-2,5 mCi) in Ruhe und <sup>99m</sup>Technetium-Sestamibi (10-15 mCi) in Belastung (Adenosin)</li> <li>▪ EKG-gesteuert (retrospektiv)</li> <li>▪ Bildbearbeitung (Philips AutoQuant)</li> <li>▪ Bildinterpretation im Konsens durch zwei unabhängige, erfahrene Nuklear-Kardiologinnen oder –Kardiologen, basierend auf einem 17-Segment Modell</li> </ul>
	<p><b>Weitere nachfolgende Diagnostik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bei positiven Ergebnissen wurde eine ICA durchgeführt</li> </ul>	

Tabelle 18: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
CATCH	<b>Vorherige Diagnostik</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stationäre Pat. mit akutem Brustschmerz, negativem EKG, zwei normalen Troponinwerten und Berechnung des Diamond-Forrester Score</li> </ul>	
	<p><b>Vorbereitendes Calcium-Scoring</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ja</li> </ul> <p><b>CCTA (Toshiba Aquilion One)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 320-Schicht-CCTA</li> <li>▪ EKG-gesteuert (prospektiv)</li> <li>▪ Kontrastmittel Omnipaque 350 mg Iod/ml (insgesamt 70–90 ml) mit einer Flussrate von 6 ml pro s</li> <li>▪ Keine Angaben zu Nitroglycerin</li> <li>▪ Herzfrequenz &gt; 60 bpm: 50–150 mg Metoprolol (oral) vor CCTA</li> <li>▪ Bildinterpretation im Konsens durch zwei erfahrene CCTA-Leserinnen oder -Leser nach SCCT-Leitlinie [104]</li> </ul>	<p><b>Belastungs-EKG (kein Hersteller angegeben)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Untersuchung nach ESC-Leitlinie [105] mit kontinuierliche 12-Kanal-EKG-Überwachung und Registrierung in 1-Minuten-Intervallen (manuelle Blutdruckmessung alle 2 Minuten)</li> <li>▪ 25–50 Watt Leistung mit einer Steigerung von 25 Watt alle 2 Minuten</li> <li>▪ Testende ab einer <math>\geq 1</math> mV ST-Hebung, Ventrikulärer Arrhythmie oder Brustschmerz <math>\geq 6</math> auf der Borg Skala</li> <li>▪ Bildinterpretation im Konsens durch zwei erfahrene, verblindete EKG-Leserinnen oder -Leser</li> <li>▪ Durchgeführt bei 73 % der Patientinnen und Patienten</li> </ul> <p><b>SPECT (kein Hersteller angegeben)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bei nicht eindeutigen Ergebnissen des Belastungs-EKGs oder geringer physischer Fitness wurde eine SPECT durchgeführt</li> <li>▪ Keine Angaben zur Steuerung</li> <li>▪ Untersuchung <math>^{99m}</math>Technetium-Sestamibi (500 MBq) in Belastung (Dipyridamol) und 24 Stunden später mit <math>^{99m}</math>Technetium-Sestamibi (500 MBq) in Ruhe nach EANM/ESC-Leitlinien [106]</li> <li>▪ Keine Angaben zur Bildinterpretation</li> <li>▪ Durchgeführt bei 21 % der Patientinnen und Patienten</li> </ul>
<b>Weitere nachfolgende Diagnostik</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bei unklaren und positiven Ergebnissen wurde in der Regel eine ICA durchgeführt</li> </ul>	

Tabelle 18: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
CT-STAT	<b>Vorherige Diagnostik</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stationäre Pat. mit akutem Brustschmerz, negativem EKG und normalem Troponinwert</li> </ul>	
	<b>Vorbereitendes Calcium-Scoring</b>	<b>SPECT</b> (kein Hersteller angegeben)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ja</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Untersuchung in Ruhe und in Belastung (Adenosin oder Dipyridamol oder physische Belastung)</li> <li>▪ EKG-gesteuert</li> <li>▪ Keine Angabe zum Radiopharmakon</li> <li>▪ Bildinterpretation durch eine nicht behandelnde Ärztin oder nicht behandelnden Arzt, basierend auf einem 17-Segment Modell nach AHA-Leitlinie [107]</li> </ul>
	<b>CCTA</b> (kein Hersteller angegeben)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 64-Schicht-CCTA (oder größer)</li> <li>▪ EKG-gesteuert (retrospektiv)</li> <li>▪ Kontrastmittel Ultravist 300 mg Iod/ml (insgesamt 60-100 ml)</li> <li>▪ Nitroglycerin 0,4 mg (sublingual) vor CCTA</li> <li>▪ Herzfrequenz &gt; 65 bpm: 50-100 mg Metoprolol (oral) und/oder 5-30 mg Metoprolol (intravenös) vor CCTA</li> <li>▪ Bildinterpretation durch eine erfahrene nicht behandelnde Ärztin oder einen erfahrenen nicht behandelnden Arzt</li> </ul>		
<b>Weitere funktionelle Diagnostik bei unklarem CCTA Befund</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SPECT (siehe Vergleichsarm)</li> </ul>		
<b>Weitere nachfolgende Diagnostik</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bei unklaren und positiven Ergebnissen wurde in der Regel eine ICA durchgeführt</li> </ul>		

Tabelle 18: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Goldstein 2007	<b>Vorherige Diagnostik</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stationäre Pat. mit akutem Brustschmerz, negativem EKG und normalem Troponinwert</li> </ul>	
	<b>Vorbereitendes Calcium-Scoring</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ja</li> </ul>	<b>SPECT</b> (kein Hersteller angegeben) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Untersuchung in Ruhe und in Belastung</li> <li>▪ Keine Angaben zur Steuerung</li> <li>▪ Keine Angabe zum Radiopharmakon</li> <li>▪ Bildinterpretation basierend auf einem 17-Segment Modell nach AHA-Leitlinie [107]</li> </ul>
	<b>CCTA</b> (Siemens Sensation 64 Cardiac) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 64-Schicht-CCTA</li> <li>▪ EKG-gesteuert (retrospektiv)</li> <li>▪ Kontrastmittel Visipaque (Iod) (insgesamt 60-100 ml) mit einer Flussrate von 3-5 ml pro s (und 40 ml Kochsalzlösung)</li> <li>▪ Nitroglycerin 0,4 mg (sublingual) vor CCTA</li> <li>▪ Herzfrequenz &gt; 65 bpm: 50-100 mg Atenolol (oral) und/oder 5-30 mg Metoprolol (intravenös) vor CCTA</li> <li>▪ Bildbearbeitung (Pie Medical Systems QuantCor.QCA) zur Kontrolle für Bilder von Pat., die an ein ICA überwiesen wurden</li> <li>▪ Bildinterpretation durch eine erfahrene, verblindete Radiologin oder einen erfahrenen, verblindeten Radiologen, basierend auf einem 15-Segment Model nach AHA-Leitlinie [102]</li> </ul>	
	<b>Weitere funktionelle Diagnostik bei unklarem CCTA Befund</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SPECT (siehe Vergleichsarm)</li> </ul>	
	<b>Weitere nachfolgende Diagnostik</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bei positiven Ergebnissen wurde in der Regel eine ICA durchgeführt</li> <li>▪ Bildbearbeitung (Pie Medical Systems QuantCor QCA)</li> </ul>	

Tabelle 18: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
IAEA-SPECT/CTA	<b>Vorherige Diagnostik</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ambulante Pat. mit stabilem Brustschmerz und Berechnung des Diamond-Forrester Score oder Framingham Risk Score</li> </ul>	
	<b>Vorbereitendes Calcium-Scoring</b>	<b>SPECT</b> (kein Hersteller angegeben)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ja</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Untersuchung in Ruhe und in Belastung (pharmakologische oder physische Belastung) nach ASNC-Leitlinie [109]</li> <li>▪ Keine Angaben zur Steuerung</li> <li>▪ Keine Angabe zum Radiopharmakon</li> <li>▪ Bildinterpretation durch eine erfahrene Radiologin oder Radiologen, Kardiologin oder Kardiologen oder Ärztin oder Arzt, basierend auf einem 17-Segment Modell nach ASNC-Leitlinie [110]</li> </ul>
	<b>CCTA</b> (kein Hersteller angegeben)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 64-Schicht-CCTA (oder größer)</li> <li>▪ EKG-gesteuert (prospektiv bei 64 %)</li> <li>▪ Keine Angaben zum Kontrastmittel</li> <li>▪ Keine Angaben zu Nitroglycerin</li> <li>▪ Keine Angaben zu <math>\beta</math>-Blockern</li> <li>▪ Bildinterpretation durch eine erfahrene Radiologin oder Radiologen, Kardiologin oder Kardiologen oder Ärztin oder Arzt nach SCCT-Leitlinie [108]</li> </ul>		
	<b>Weitere funktionelle Diagnostik bei unklarem CCTA Befund</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ In der Regel SPECT (siehe Vergleichsarm)</li> </ul>	
	<b>Weitere nachfolgende Diagnostik</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bei positiven und unklaren Ergebnissen wurde in der Regel eine ICA durchgeführt</li> </ul>	

Tabelle 18: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Min 2012	<b>Vorherige Diagnostik</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ambulante Pat. mit stabilem Brustschmerz und Berechnung des Diamond-Forrester Score oder Framingham Risk Score</li> </ul>	
	<p><b>Vorbereitendes Calcium-Scoring</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nein</li> </ul> <p><b>CCTA (GE Healthcare Lightspeed VCT)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 64-Schicht-CCTA</li> <li>▪ EKG-gesteuert (prospektiv bei Herzfrequenz &lt; 65 bpm)</li> <li>▪ Kontrastmittel Isovue 370 mg Iod/ml oder Visipaque (Iod) (insgesamt 100 ml) und 50 ml Kochsalzlösung</li> <li>▪ Keine Angaben zu Nitroglycerin</li> <li>▪ Keine Angaben zu <math>\beta</math>-Blockern</li> <li>▪ Bildinterpretation durch eine erfahrene zertifizierte Kardiologin oder einen erfahrenen zertifizierten Kardiologen, basierend auf einem 16-Segment Modell nach SCCT-Leitlinie [108]</li> </ul>	<p><b>SPECT (kein Hersteller angegeben)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dual-Isotop Untersuchung mit <math>^{201}\text{Tl}</math> (3-4,5 mCi) in Ruhe und <math>^{99\text{m}}\text{Tc}</math>-Sestamibi (25-40 mCi) in Belastung (Adenosin oder physische Belastung) oder Single-Isotop Untersuchung mit <math>^{99\text{m}}\text{Tc}</math>-Sestamibi (9-10 mCi) in Ruhe</li> <li>▪ EKG-gesteuert</li> <li>▪ Bildinterpretation durch eine erfahrene zertifizierte Kardiologin oder einen erfahrenen zertifizierten Kardiologen, basierend auf ASNC-Leitlinien [111]</li> </ul>
<b>Weitere nachfolgende Diagnostik</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bei positiven und unklaren Ergebnissen wurde in der Regel eine ICA durchgeführt</li> </ul>	
Nabi 2016	<b>Vorherige Diagnostik</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stationäre Pat. mit akutem Brustschmerz, normalem Troponinwert und Berechnung des Framingham Risk Score</li> </ul>	
	<p><b>Vorbereitendes Calcium-Scoring</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ja</li> </ul> <p><b>CCTA (kein Hersteller angegeben)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 64-Schicht-CCTA</li> <li>▪ EKG-gesteuert (prospektive oder retrospektiv je nach Herzfrequenz)</li> <li>▪ Kontrastmittel Visipaque (Iod) mit einer Flussrate von 4-5 ml pro s</li> <li>▪ Nitroglycerin 0,4 mg (sublingual) vor CCTA</li> <li>▪ <math>\beta</math>-Blocker vor CCTA</li> <li>▪ Keine Angaben zur Bildinterpretation</li> </ul>	<p><b>SPECT (kein Hersteller angegeben)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Untersuchung basierend auf ASNC-Leitlinien [112]</li> <li>▪ Keine Angaben zur Steuerung</li> <li>▪ Keine Angabe zum Radiopharmakon</li> <li>▪ Keine Angaben zur Bildinterpretation</li> </ul>

Tabelle 18: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<b>Weitere nachfolgende Diagnostik</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bei positiven und unklaren Ergebnissen wurde in der Regel eine ICA durchgeführt</li> </ul>	
<b>PERFECT</b>	<b>Vorherige Diagnostik</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stationäre Pat. mit akutem Brustschmerz, negativem EKG und normalem Troponinwert</li> </ul>	
	<b>Vorbereitendes Calcium-Scoring</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ja</li> </ul>	
	<b>CCTA</b> (Toshiba Aquillon 64, Siemens Somatom Sensation 64) <ul style="list-style-type: none"> <li>64-Schicht-CCTA</li> <li>EKG-gesteuert (retrospektiv)</li> <li>Kontrastmittel 80 ml</li> <li>Nitroglycerin 0,4 mg (sublingual) vor CCTA</li> <li>Herzfrequenz &gt; 65 bpm: 5-30 mg Metoprolol (intravenös) vor CCTA</li> <li>Bildinterpretation durch eine erfahrene Kardiologin oder Radiologin oder einen erfahrenen Kardiologen oder Radiologen (Toshiba Vitrea Vital Images Software)</li> </ul>	<b>Stress-Echo</b> (Siemens Acuson Sequoia, GE Vivid 7, GE Vivid 9) <ul style="list-style-type: none"> <li>Untersuchung in Ruhe und Belastung (Dobutamin oder physische Belastung)</li> <li>Bildinterpretation durch eine erfahrene zertifizierte Nutzerin oder einen erfahrenen zertifizierten Nutzer, basierend auf einem 16-Segment Modell</li> <li>Durchgeführt bei 88 % der Patientinnen und Patienten</li> </ul>
	<b>Weitere funktionelle Diagnostik bei unklarem CCTA Befund</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>In der Regel Stress-Echo oder SPECT (siehe Vergleichsarm)</li> </ul>	<b>SPECT</b> (GE Healthcare Ventri) <ul style="list-style-type: none"> <li>Untersuchung mit <sup>99m</sup>Technetium-Sestamibi in Ruhe und Belastung</li> <li>Keine Angaben zur Steuerung</li> <li>Bildinterpretation durch eine erfahrene zertifizierte Nutzerin oder einen erfahrenen zertifizierten Nutzer, basierend auf einem 17-Segment Modell</li> <li>Durchgeführt bei 4 % der Patientinnen und Patienten</li> </ul>
	<b>Weitere nachfolgende Diagnostik</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bei positiven und unklaren Ergebnissen wurde in der Regel eine ICA durchgeführt</li> </ul>	

Tabelle 18: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
PROMISE	<b>Vorherige Diagnostik</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ambulante Pat. mit stabilem Brustschmerz, normalem Troponinwert und Berechnung eines kombinierten Diamond-Forrester und Coronary Artery Surgery Study Risk Score</li> </ul>	
	<b>Vorbereitendes Calcium-Scoring</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ja</li> </ul>	<b>Stress-Echo</b> (kein Hersteller angegeben) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Untersuchung basierend auf ASE-Leitlinien [114]</li> <li>▪ Bildinterpretation durch eine erfahrene (COCATS Level 2) Ärztin oder Arzt</li> <li>▪ Durchgeführt bei 21 % der Patientinnen und Patienten</li> </ul>
	<b>CCTA</b> (kein Hersteller angegeben) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 64-Schicht-CCTA (oder größer)</li> <li>▪ Untersuchung basierend auf SCCT-Leitlinien [113]</li> <li>▪ Keine Angaben zum Kontrastmittel</li> <li>▪ Keine Angaben zu Nitroglycerin</li> <li>▪ Keine Angaben zu <math>\beta</math>-Blockern</li> <li>▪ Bildinterpretation durch eine erfahrene (COCATS Level 2) Ärztin oder einen erfahrenen (COCATS Level 2) Arzt nach SCCT-Leitlinie [108]</li> </ul>	<b>Belastungs-EKG</b> (kein Hersteller angegeben) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Untersuchung basierend auf AHA-Leitlinien [115]</li> <li>▪ Bildinterpretation durch eine erfahrene (COCATS Level 2) Ärztin oder einen erfahrenen (COCATS Level 2) Arzt</li> <li>▪ Durchgeführt bei 10 % der Patientinnen und Patienten</li> </ul>
		<b>SPECT</b> (kein Hersteller angegeben) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Untersuchung basierend auf ASNC-Leitlinien [116]</li> <li>▪ Keine Angaben zur Steuerung</li> <li>▪ Keine Angabe zum Radiopharmakon</li> <li>▪ Bildinterpretation durch eine erfahrene, zertifizierte Ärztin oder einen erfahrenen zertifizierten Arzt</li> <li>▪ Durchgeführt bei 63 % der Patientinnen und Patienten</li> </ul>
	<b>Weitere nachfolgende Diagnostik</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bei unklaren und positiven Ergebnissen wurde in der Regel eine ICA durchgeführt</li> </ul>	

Tabelle 18: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
SCOT-HEART	<b>Vorherige Diagnostik</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ambulante Pat. mit stabilem Brustschmerz, die vor Randomisierung den Behandlungsstandard nach nationaler Leitlinie (Belastungs-EKG und weitere Tests bei unklaren Ergebnissen) erhalten haben [117]</li> </ul>	
	<b>Vorbereitendes Calcium-Scoring</b>	<b>ASSIGN-Score</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ja</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Basiert auf den Risikofaktoren Alter, Geschlecht, Wohnort, familiäre Vorgeschichte, Rheumatoide Arthritis, Diabetes mellitus, Rauchverhalten, Blutdruck und Cholesterin-Wert</li> </ul>
	<b>CCTA (Philips Brilliance 64, Toshiba Aquilion One)</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 64-Schicht-CCTA (oder größer)</li> <li>▪ EKG-gesteuert (prospektiv)</li> <li>▪ Keine Angaben zum Kontrastmittel</li> <li>▪ Nitroglycerin 0,4 mg (sublingual) vor CCTA</li> <li>▪ Herzfrequenz &gt; 60 bpm: maximal 100 mg Metoprolol (intravenös) oder 80-100 mg Verapamil (oral) gefolgt von 2,5 mg Verapamil (intravenös) oder 90-180 mg Diltiazem (oral) oder 5 mg Ivabradin (oral oder intravenös) vor CCTA</li> <li>▪ Bildinterpretation im Konsens durch zwei erfahrene Radiologinnen oder Radiologen oder Kardiologinnen oder Kardiologen</li> </ul>	
	<b>Weitere nachfolgende Diagnostik</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bei positiven und unklaren Ergebnissen wurde in der Regel eine ICA durchgeführt</li> </ul>	

Tabelle 18: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
<b>CCTA vs. direkte ICA</b>		
<b>CAD-MAN</b>	<p><b>Vorherige Diagnostik</b> Ambulante und stationäre Pat. mit stabilem oder akutem Brustschmerz, negativem EKG und Berechnung des Duke Clinical Score [118], von denen 50 % im Interventionsarm und 57 % im Vergleichsarm einen vorherigen nicht invasiven funktionellen Test erhalten haben</p> <p><b>Vorbereitendes Calcium-Scoring</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ja</li> </ul> <p><b>CCTA (Toshiba Aquilion One)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 320-Schicht-CCTA</li> <li>▪ EKG-gesteuert (retrospektiv)</li> <li>▪ Kontrastmittel Xenetix 350 mg Iod/ml (insgesamt 50-70 ml) mit einer Flussrate von 4-5 ml pro s</li> <li>▪ Nitroglycerin 0,4 mg (sublingual) vor CCTA</li> <li>▪ Herzfrequenz &gt; 70 bpm: 75-150 mg Atenolol (oral) vor CCTA</li> <li>▪ Bildinterpretation im Konsens durch zwei zertifizierte Radiologinnen oder Radiologen</li> </ul> <p><b>Weiterer Diagnostik bei positivem CCTA Befund</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ICA (siehe Vergleichsarm)</li> </ul>	<p><b>ICA (kein Hersteller angegeben)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Untersuchung basierend auf der klinischen Praxis im Studienzentrum</li> <li>▪ Nitroglycerin 0,15-0,2 mg (intravenös) vor ICA</li> <li>▪ Keine Angaben zur Bildinterpretation</li> </ul>

Tabelle 18: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
CONSERVE	<b>Vorherige Diagnostik</b> Ambulante und stationäre Pat. mit stabilem Brustschmerz und Berechnung der Vortestwahrscheinlichkeit, von denen 29 % im Interventionsarm und 28 % im Vergleichsarm einen vorherigen nicht invasiven funktionellen Test (Stress-Echo, Belastungs-EKG oder SPECT) erhalten haben	
	<b>Vorbereitendes Calcium-Scoring</b> ▪ Ja	<b>ICA</b> (kein Hersteller angegeben) ▪ Untersuchung basierend auf der klinischen Praxis im Studienzentrum ▪ Bildinterpretation durch behandelnde Ärztin oder behandelnden Arzt nach SCCT-Leitlinie [108]
	<b>CCTA</b> (kein Hersteller angegeben) ▪ Untersuchung basierend auf der klinischen Praxis im Studienzentrum ▪ Keine Angaben zum Kontrastmittel ▪ Keine Angaben zu Nitroglycerin ▪ Keine Angaben zu $\beta$ -Blockern ▪ Bildinterpretation durch behandelnde Ärztin oder behandelnden Arzt nach SCCT-Leitlinie [108]	
	<b>Weitere nachfolgende Diagnostik</b> ▪ Bei positiven und unklaren Ergebnissen wurde in der Regel eine (weitere) ICA (siehe Vergleichsarm), ein Belastungs-EKG oder ein Ruhe-Echo durchgeführt	

Tabelle 18: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
DISCHARGE	<b>Vorherige Diagnostik</b> Ambulante und stationäre Pat. mit stabilem Brustschmerz und Berechnung des Diamond-Forrester Score, von denen 33 % im Interventionsarm und 35 % im Vergleichsarm einen vorherigen nicht invasiven funktionellen Test erhalten haben	
	<b>Vorbereitendes Calcium-Scoring</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ja</li> </ul> <b>CCTA</b> (kein Hersteller angegeben) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 64-Schicht-CCTA (oder größer)</li> <li>▪ Keine Angaben zum Kontrastmittel</li> <li>▪ Nitroglycerin (sublingual) vor CCTA</li> <li>▪ Herzfrequenz &gt; 50 bpm: Metoprolol oder Ivabradine vor CCTA</li> <li>▪ Bildinterpretation durch eine zertifizierte Radiologin oder einen zertifizierten Radiologen, basierend auf 18-Segment Model nach SCCT-Leitlinie [104]</li> </ul> <b>Weitere Diagnostik bei positivem CCTA Befund</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Entscheidung durch lokale Herzteams<sup>a</sup> (funktionelle Verfahren [Stress-Echo, SPECT, Stress-MRT] und / oder ICA [siehe Vergleichsarm])</li> </ul>	<b>ICA</b> (kein Hersteller angegeben) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Untersuchung basierend auf ACC/AHA-Leitlinien [119]</li> <li>▪ Keine Angaben zur Bildinterpretation</li> </ul>

Tabelle 18: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
<b>Reis 2022</b>	<b>Vorherige Diagnostik</b> Stationäre Pat. mit stabilem Brustschmerz und Berechnung des Framingham Risk Score, des European Score [120] und des Duke Clinical Score [121], von denen 100 % einen vorherigen nicht invasiven funktionellen Test (Belastungs-EKG oder SPECT) erhalten haben	
	<b>Vorbereitendes Calcium-Scoring</b> ▪ Ja  <b>CCTA</b> (GE VCT 64 Lightspeed, Siemens Somatom Definition Flash) ▪ Untersuchung basierend auf der klinischen Praxis im Studienzentrum ▪ 64-Schicht-CCTA (oder größer) ▪ Keine Angaben zum Kontrastmittel ▪ Nitroglycerin vor CCTA ▪ Herzfrequenz > 65 bpm: 50 – 100 mg Metoprolol vor CCTA ▪ Keine Angaben zur Bildinterpretation  <b>Weiterer Diagnostik bei positivem oder unklarem CCTA Befund</b> ▪ ICA (siehe Vergleichsarm)	<b>ICA</b> (kein Hersteller angegeben) ▪ Untersuchung basierend auf der klinischen Praxis im Studienzentrum ▪ Keine Angaben zur Bildinterpretation
a. Lokale Herzteams bestehen aus Kardiologinnen, Kardiologen, Herzchirurginnen, Herzchirurgen, Radiologinnen und Radiologen. ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; ASE: American Society of Echocardiography; ASNC: American Society of Nuclear Cardiology; ASSIGN: Assessing cardiovascular risk using SIGN; bpm: Schläge pro Minute; Bq: Becquerel; CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; Ci: Curie; COCATS: Core Cardiology Training Symposium; Echo: Echokardiografie; EACTS: European Association for Cardio-Thoracic Surgery; EANM: European Association of Nuclear Medicine; ESC: European Society of Cardiology; EKG: Elektrokardiogramm; h: Stunden; ICA: invasive Koronarangiografie; MRT: Magnetresonanztomografie; Pat.: Patientinnen und Patienten; s: Sekunden; SCCT: Society of Cardiovascular Computed Tomography; SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; SPECT: Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie; V: Volt		

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

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
<b>CCTA vs. funktionelle Verfahren</b>		
CAPP	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter &gt; 40 Jahre</li> <li>▪ Troponin-negativer stabiler Brustschmerz ohne Symptome, die auf eine instabile Angina Pectoris hindeuten</li> <li>▪ Fähigkeit, den Atem anzuhalten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bekannte KHK</li> <li>▪ schwere Aortenstenose</li> <li>▪ akute Myokarditis / Perikarditis</li> <li>▪ unkontrollierte Hypertonie &gt; 220 / 100</li> <li>▪ schwere periphere arteriosklerotische Gefäßerkrankung</li> <li>▪ Tachyarrhythmie</li> <li>▪ Standard-Kontraindikation gegen Belastungs-EKG und CCTA</li> <li>▪ Kontrastmittelallergie</li> <li>▪ Vorgeschichte zu Alkohol- oder Drogenkonsum oder anderen Krankheiten, die die Sicherheit, den erfolgreichen Abschluss der oder die Medikamenteneinnahme während der Studie beeinträchtigen könnten</li> <li>▪ eingeschränkte Nierenfunktion mit einem geschätzten GFR &lt; 35 ml/min</li> <li>▪ BMI &gt;35 kg/m<sup>2</sup></li> <li>▪ chronisch entzündliche Erkrankungen</li> <li>▪ Einnahme von Immunsuppressiva</li> <li>▪ beeinträchtigte Mobilität</li> <li>▪ COPD</li> <li>▪ Linksschenkelblock</li> <li>▪ jeder andere klinische Grund, den der behandelnde Kliniker als gefährdend für die Sicherheit der Pat. betrachtet</li> </ul>
CARE-CCTA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter 30–80 Jahre</li> <li>▪ Vortestwahrscheinlichkeit für eine KHK von 10–90 %<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bekannte KHK</li> <li>▪ ACS</li> <li>▪ vorausgegangene PCI oder CABG oder MI</li> <li>▪ Allergie gegen jodhaltiges Kontrastmittel</li> <li>▪ eingeschränkte Nierenfunktion (Serumkreatinin ≥ 1,4 mg/dl)</li> <li>▪ jede nicht kardiale Komorbidität mit einer Lebenserwartung &lt; 1 Jahr</li> </ul>

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

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
CATCH	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pat. mit akutem Brustschmerz, aber normalem oder unklarem EKG-Befund und normaler Troponin-Konzentration, die innerhalb von 24 Stunden ohne erneuten Brustschmerz entlassen wurden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter &lt; 18 Jahre</li> <li>▪ vorausgegangene CABG</li> <li>▪ neu aufgetretene EKG-Veränderung mit ST-Streckenhebung oder -Senkung &gt; 1mm oder T-Wellen Inversion &gt; 4mm in mehr als 2 anatomisch zusammenhängenden Ableitungen</li> <li>▪ Plasma-Kreatinin-Konzentration &gt; 130 mg/l</li> <li>▪ Allergie gegen jodhaltiges Kontrastmittel</li> <li>▪ abnormale Röntgenaufnahme des Brustkorbs</li> <li>▪ Gründe, die die Nachbeobachtung beeinträchtigen (Wohnort, mentale oder physische Verfassung)</li> </ul>
CT-STAT	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter ≥ 25 Jahre</li> <li>▪ Brustschmerz mit Verdacht auf Angina Pectoris</li> <li>▪ Zeit zwischen Beginn der Brustschmerzen und Vorstellung ≤ 12 Stunden</li> <li>▪ normales oder unklares Ruhe-EKG ohne Hinweis auf eine Ischämie (z. B. ST-Streckenhebung oder -senkung ≥ 1mm in 2 oder mehr zusammenhängenden Ableitungen und / oder T-Wellen-Inversion ≥ 2mm)</li> <li>▪ TIMI-Risiko-Score ≤ 4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bekannte KHK</li> <li>▪ vorausgegangene CABG oder MI</li> <li>▪ erhöhte Serum-Biomarker einschließlich Kreatinkinase-Myokardband, Myoglobin und / oder Troponin I</li> <li>▪ Vorhofflimmern oder deutliche Arrhythmien</li> <li>▪ Eingeschränkte Nierenfunktion (Serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl)</li> <li>▪ Kontraindikationen gegen jodhaltiges Kontrastmittel und / oder Betablocker</li> <li>▪ BMI ≥ 39 kg/m<sup>2</sup></li> <li>▪ CT-Bildgebung oder Kontrastmittelgabe innerhalb der letzten 48 Stunden</li> </ul>
Goldstein 2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter ≥ 25 Jahre</li> <li>▪ Brustschmerz oder Angina-äquivalente Symptome kompatibel mit Ischämie innerhalb der letzten 12 h</li> <li>▪ Vorhersage für ein geringes Infarktrisiko und / oder von Komplikationen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bekannte KHK</li> <li>▪ EKG-diagnostizierte kardiale Ischämie und / oder Infarkt (signifikante Q-Wellen, ST-Strecken-Abweichungen &gt; 0,5 mm oder T-Wellen-Inversion)</li> <li>▪ erhöhte Serum-Biomarker einschließlich Kreatinkinase-Myokardband, Myoglobin und / oder Troponin I</li> <li>▪ Vorhofflimmern oder deutliche Arrhythmien</li> <li>▪ vorbekannte Kardiomyopathie mit einer geschätzten Ejektionsfraktion ≤ 45 %</li> <li>▪ eingeschränkte Nierenfunktion (Serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl)</li> <li>▪ Kontraindikation gegen jodhaltiges Kontrastmittel und / oder Betalocker</li> <li>▪ BMI ≥ 39 kg/m<sup>2</sup></li> <li>▪ CT-Bildgebung oder Kontrastmittelgabe innerhalb der letzten 48 Stunden</li> </ul>

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

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
IAEA-SPECT/CTA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter &gt; 21 Jahre</li> <li>▪ Pat. mit milder Symptomatik (NYHA-Klasse II) und intermediärer VTW oder asymptomatische Pat., für die mittels Framingham-Score ein intermediäres oder hohes Risiko für koronare Ereignisse festgestellt wurde</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bekannte KHK</li> <li>▪ vorausgegangener MI oder Revaskularisation</li> <li>▪ Pat. mit schwerer Symptomatik (NYHA-Klasse III oder IV)</li> <li>▪ chronische Niereninsuffizienz, die eine Kontrastmittelinjektion ausschließt</li> <li>▪ schwere Erkrankungen mit begrenzter Lebenserwartung</li> <li>▪ Kontraindikationen oder Allergien gegen pharmakologische Stressläsler oder Kontrastmittel</li> <li>▪ Arrhythmien (einschließlich persistierendem Vorhofflimmern), das eine EKG-steuerung verhindert</li> <li>▪ schwere Adipositas</li> </ul>
Min 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter ≥ 40 Jahre</li> <li>▪ keine bekannte Vorgeschichte von KHK (definiert über MI, koronare Revaskularisation oder mindestens milde abnormale KHK)</li> <li>▪ stabiles Brustschmerz-Syndrom</li> <li>▪ Verdacht auf KHK</li> <li>▪ Entscheidung des überweisenden Arztes, dass eine nicht invasive Bildgebung zur KHK-Abklärung gerechtfertigt ist</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Verdacht auf ACS</li> <li>▪ Arrhythmien</li> <li>▪ Herzfrequenz ≥ 100 Schläge/min</li> <li>▪ systolischer Blutdruck ≤ 90 mm Hg</li> <li>▪ nicht kardiale Erkrankung mit einer Lebenserwartung &lt; 2 Jahre</li> <li>▪ Allergie gegen jodhaltiges Kontrastmittel</li> <li>▪ Serumkreatinin ≥ 1,7 mg/dl</li> <li>▪ Kontraindikation gegen Betablocker oder Nitroglycerin</li> <li>▪ Klasse-I-ACC/AHA-Indikation für dringende ICA</li> </ul>
Nabi 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter &gt; 18 Jahre</li> <li>▪ Hospitalisierung und unter Beobachtung für akutem Brustschmerz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bekannte KHK</li> <li>▪ initial erhöhtes Troponin</li> <li>▪ bekannte Kardiomyopathie</li> <li>▪ Kontraindikationen gegen CCTA (Niereninsuffizienz, Kontrastmittelallergie, kardiale Dysrhythmie, Klaustrophobie)</li> <li>▪ Komorbiditäten, die die Nachbeobachtung limitieren</li> </ul>
PERFECT	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter ≥ 45 Jahre</li> <li>▪ Brustschmerz, der nach negativem initialem Troponin I und EKG ohne ACS-Befund eine weitere Untersuchung im Krankenhaus erforderlich macht</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bekannte KHK</li> <li>▪ MI</li> <li>▪ Vorhofflimmern oder deutliche Arrhythmien</li> <li>▪ unkontrollierbare Herzfrequenz</li> <li>▪ Serumkreatinin &gt; 1,5 mg/dl</li> <li>▪ Allergie gegen jodhaltiges Kontrastmittel</li> </ul>

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

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
PROMISE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: Männer &gt; 55 Jahre Frauen ≥ 65 oder Männer von 45-54 Jahren und Frauen 50-64 Jahren mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für KHK aufgrund von entweder:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Behandlungsbedürftiger Diabetes mellitus</li> <li>▫ pAVK definiert als dokumentierte periphere arterielle Stenose von &gt; 50 %, die medizinisch oder invasiv behandelt wird</li> <li>▫ zerebrovaskuläre Erkrankung (Schlaganfall, dokumentierte &gt; 50 %ige Karotisstenose, die medikamentös oder invasiv behandelt wird)</li> </ul> </li> <li>oder</li> <li>▫ Mindestens einer der folgenden kardiovaskulären Risikofaktoren:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anhaltender Tabakkonsum</li> <li>- Bluthochdruck</li> <li>- Abnormaler ABI definiert als weniger als &lt; 0,9</li> <li>- Dyslipidämie</li> </ul> </li> <li>▪ neues oder schlimmer werdendes Brustschmerzsyndrom</li> <li>▪ keine Untersuchung wegen dieser Symptome</li> <li>▪ Serumkreatinin &lt; 1,5 mg/dl innerhalb der letzten 90 Tage</li> <li>▪ geplante nicht invasive Diagnostik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bekannte KHK (mit vorherigen MI, PCI, CABG oder jegliche angiographische Evidenz für eine KHK mit einer Läsion von ≥ 50 % in einem großen epikardialen Gefäß)</li> <li>▪ diagnostiziertes oder vermutetes ACS, das eine Hospitalisierung oder dringendes oder notfallmäßiges Testen erfordert</li> <li>▪ erhöhtes Troponin oder CK-MB</li> <li>▪ hämodynamisch oder klinisch instabiler Zustand (systolischer Blutdruck &lt; 90 mmHg, atriale oder ventrikuläre Arrhythmien oder anhaltender Brustschmerz, der sich ischämisch anfühlt, trotz adäquater Therapie)</li> <li>▪ jegliche invasive Koronarangiografie oder nicht invasive kardiovaskuläre Testung zur Diagnose einer KHK, einschließlich CCTA und Belastungs-EKG innerhalb der letzten 12 Monate</li> <li>▪ bekannte signifikante angeborene klappenbedingte (&gt; moderate) oder kardiomyopathische Prozesse (hypertrophische Kardiomyopathie oder LVEF ≤ 40 %), die kardiale Symptome erklären könnten</li> <li>▪ Kontraindikation gegen die Durchführung einer CCTA einschließlich, aber nicht begrenzt auf:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Allergie gegen jodhaltige Kontrastmittel</li> <li>▫ Unfähig Betablocker zu bekommen, ohne eine Herzfrequenz von &lt; 65 Schläge/min</li> <li>▫ Agatston-Score &gt; 800</li> <li>▫ BMI &gt; 40 kg/m<sup>2</sup></li> </ul> </li> <li>▪ Lebenserwartung &lt; 2 Jahre</li> </ul>
SCOT-HEART	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter 18–75 Jahre</li> <li>▪ Überweisung des primär behandelnden Arztes an eine spezialisierte kardiologische Klinik für Brustschmerz</li> <li>▪ stabiler Verdacht auf Angina Pectoris aufgrund einer KHK</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fehlende Eignung oder Bereitschaft für eine CT-Untersuchung, wie das Überschreiten der maximalen Gewichtsgrenze für den CT-Scanner</li> <li>▪ Nierenversagen (Serumkreatinin &gt; 200 µmol/l oder geschätzte GFR &lt; 30 ml/min)</li> <li>▪ schwerwiegende Allergie gegen jodhaltiges Kontrastmittel</li> <li>▪ ACS innerhalb von 3 Monaten</li> </ul>

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

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
<b>CCTA vs. direkte ICA</b>		
CAD-MAN	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Verdacht auf KHK und eine geplante ICA, aufgrund atypischer Angina Pectoris</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter &lt; 30 Jahre</li> <li>▪ bekannte KHK (einschließlich PCI, Stents und Bypässe)</li> <li>▪ vorausgegangener MI</li> <li>▪ persistierende ST-Streckenhebung</li> <li>▪</li> <li>▪ Lungenödem, höchstwahrscheinlich aufgrund einer Ischämie</li> <li>▪ Vorhofflimmern, unkontrollierte Tachykardie oder kein Sinusrhythmus</li> <li>▪ Herzfrequenz <math>\geq 70</math> Schläge/min und Kontraindikation gegen Betablocker</li> <li>▪ CK-MB &gt; 24 U/l</li> <li>▪ Niereninsuffizienz mit Dialyse</li> <li>▪ Unfähigkeit, den Atem für 5 Sekunden anzuhalten</li> <li>▪ zwei oder mehr positive funktionelle Tests</li> </ul>

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

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
CONSERVE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &gt;18 Jahre</li> <li>▪ stabile Pat. ohne bekannte KHK und Klasse-II-ACC/AHA-Indikation für nicht dringliche ICA</li> <li>▪ moderate oder schwere Angina Pectoris, die sich unter Medikamentengabe zu einer milden Form verbessert</li> <li>▪ milde oder moderate Angina, die gegenüber Medikamentengabe intolerant ist</li> <li>▪ jede Angina Pectoris, die nicht mittels NIST evaluiert werden kann</li> <li>▪ Herzinsuffizienz mit normaler Ejektionsfraktion unbekannter Ätiologie</li> <li>▪ symptomatisch (Brustschmerz) und abnormale NIST</li> <li>▪ asymptomatisch und 2 Risikofaktoren und abnormale NIST</li> <li>▪ verschlechternde NIST</li> <li>▪ Wiederkehrende Hospitalisierung aufgrund von Brustschmerz und abnormale/uneindeutige NIST</li> <li>▪ Niedrigrisiko-OP, stabile Angina Pectoris</li> <li>▪ Niedrigrisiko-OP, medikamentös stabilisierte moderate oder schwere stabile Angina Pectoris</li> <li>▪ Hochrisiko-OP mit uneindeutiger NIST</li> <li>▪ symptomatisch, Hochrisiko-Beruf</li> <li>▪ vaskuläre OP mit &gt; 2 Risikofaktoren</li> <li>▪ perioperativer MI</li> <li>▪ hohes Risiko für Koronarerkrankung während andere kardiale OP-Prozeduren geplant sind</li> <li>▪ potenzielle sofortige Herztransplantationsspender, deren Risikoprofil die Wahrscheinlichkeit einer Koronarerkrankung erhöht</li> <li>▪ asymptomatische Pat. mit Kawasaki-Syndrom, die in der Echokardiografie Koronararterien-Aneurysmen aufweisen</li> <li>▪ vor chirurgischen Eingriffen wegen Aortenaneurysma / -dissektion bei Pat. ohne bekannte Koronarerkrankung</li> <li>▪ kürzliches stumpfes Thoraxtrauma und Verdacht auf akuten MI, ohne Anzeichen einer vorbestehenden KHK</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bekannte KHK (einschließlich MI, PCI, CABG oder diagnostiziert durch Herzkatheter ohne Intervention)</li> <li>▪ ACS</li> <li>▪ geplante Intervention oder Bypass-OP</li> <li>▪ bekannte komplexe angeborene Herzerkrankung</li> <li>▪ Arrhythmie</li> <li>▪ Herzfrequenz <math>\geq 100</math> Schläge/min</li> <li>▪ systolischer Blutdruck <math>\leq 90</math> mmHg</li> <li>▪ geplante ICA aus anderen Gründen als KHK</li> <li>▪ nicht kardiale Erkrankung mit einer Lebenserwartung <math>&lt; 2</math> Jahre</li> <li>▪ Allergie gegen jodhaltiges Kontrastmittel</li> <li>▪ Serumkreatinin <math>&gt; 1,5</math> mg/dl oder GFR <math>&lt; 30</math> ml/min</li> <li>▪ Kontraindikation gegen Betablocker oder Nitroglycerin</li> <li>▪ BMI <math>&gt; 35</math> kg/m<sup>2</sup></li> </ul>

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

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
DISCHARGE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter <math>\geq</math> 30 Jahre</li> <li>▪ Verdacht auf KHK mit stabilem Brustschmerz und mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit (10–60 %) für KHK</li> <li>▪ Überweisung zur ICA aufgrund vorliegender Symptomatik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ aktueller oder ehemaliger Erhalt von Hämodialyse</li> <li>▪ fehlender Sinusrhythmus</li> <li>▪ jegliche medizinischen Konditionen, die eine Teilnahme als abträglich für die Gesundheit erscheinen lassen (z. B. umfangreiche Komorbiditäten)</li> </ul>

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

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Reis 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter <math>\geq</math> 18 Jahre</li> <li>▪ Überweisung zur ICA aufgrund des Verdachts auf stabile KHK</li> <li>▪ Abnormale NIST ohne hohes Risiko</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bekannte KHK (einschließlich MI, PCI oder Revaskularisation)</li> <li>▪ schwere Ischämie beim NIST, die im Laufband-Belastungstest wie folgt definiert ist: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Unfähigkeit eine Steigerung des systolischen Blutdrucks auf <math>&gt;</math> 120 mmHg zu erzielen oder persistierender Rückgang des systolischen Blutdrucks <math>&gt;</math> 10 mmHg während Belastung</li> <li>▫ ST-Streckensenkung <math>&gt;</math> 2 mm bei absteigendem Laufband <math>&lt;</math> 5 METs der Aufgabe</li> <li>▫ Einbezug von <math>&gt;</math> 5 Ableitungen oder persistierend für <math>&gt;</math> 5 min in der Erholungsphase</li> <li>▫ stress-induzierte ST-Hebung</li> <li>▫ <math>&gt;</math> 30 Sekunden anhaltende ventrikuläre Tachykardie</li> </ul> </li> <li>▪ schwere Ischämie beim NIST, die in der SPECT wie folgt definiert ist: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ ausgedehnte reversible Perfusionsstörungen (mit <math>\geq</math> 5 Segmenten)</li> <li>▫ transiente ischämische Dilatation des linken Ventrikels</li> <li>▫ reversible Perfusionsstörungen, die mit schwerer systolischer Dysfunktion assoziiert sind (LVEF <math>&lt;</math> 40 % oder Abnahme <math>&gt;</math> 5 % bei Anstrengung)</li> </ul> </li> <li>▪ ACS</li> <li>▪ Kardiomyopathie</li> <li>▪ Hämodynamische oder elektrische Instabilität</li> <li>▪ Vorangegangene Herztransplantation oder Herztransplantations-Kandidat</li> <li>▪ Komplexe angeborene Herzerkrankung</li> <li>▪ Vorhofflimmern</li> <li>▪ Unfähigkeit einen stabilen Sinusrhythmus zu erreichen (aufgrund von Ineffektivität oder Kontraindikation gegen Betablocker)</li> <li>▪ CCS-Angina-Score 3-4</li> <li>▪ chronische Nierenerkrankung oder vorherige Nierentransplantation</li> <li>▪ Indikation für nicht koronare Herz-OP</li> <li>▪ Kontrastmittelallergie oder andere CCTA-spezifische Kontraindikationen</li> </ul>

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

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
a. Diamond-Forrester-Score	ABI: Knöchel-Arm-Index; ACS: akutes Koronarsyndrom; BMI: Body-Mass-Index; CABG: Koronararterien-Bypasstransplantation; CCS: Canadian Cardiovascular Society; CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; COPD: chronisch obstructive Lungenerkrankung; EKG: Elektrokardiogramm; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; ICA: invasive Koronarangiografie; MET: metabolisches Äquivalent; MI: Myokardinfarkt; NIST: nicht invasiver Stresstest; NYHA: New York Heart Association; OP: Operation; Pat.: Patientinnen und Patienten; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; PCI: perkutane Koronarintervention; TIMI: Thrombolyse bei MI; VTW: Vortestwahrscheinlichkeit	

Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1: CCTA) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], %	BMI, MW (SD)	Vorstestwahrscheinlichkeit, MW (SD)	Hypertonie, n (%)	Diabetes mellitus, n (%)	Dyslipidämie, n (%)	Tabakkonsum, n (%) (ja / früher / nein)	Angina Pectoris, n (%) (typisch / atypisch / nicht-anginöse thorakale Symptomatik / andere)	Familiengeschichte zu KHK, n (%)
<b>CCTA vs. funktionelle Verfahren</b>											
<b>CAPP</b>											
Intervention	243	58 (10)	43 <sup>a</sup> / 57 <sup>a</sup>	27,8 (3,6)	47,8 (31,7) <sup>b</sup>	77 (32 <sup>a</sup> )	14 (6 <sup>a</sup> )	k. A.	46 / k. A. / k. A. (19 <sup>a</sup> / k. A. / k. A.)	84 / 16 / 143 / 0 <sup>a</sup> (35 / 7 / 59 / 0 <sup>a</sup> )	k. A.
Vergleich	243	59 (10)	46 <sup>a</sup> / 54 <sup>a</sup>	28,0 (3,6)	44,9 (30,2) <sup>b</sup>	73 (30 <sup>a</sup> )	12 (5 <sup>a</sup> )	k. A.	47 / k. A. / k. A. (19 <sup>a</sup> / k. A. / k. A.)	68 / 20 / 156 / k. A. (28 / 8 / 64 / k. A.)	k. A.
<b>CARE-CCTA</b>											
Intervention	460	64 (24)	60 <sup>a</sup> / 40	25,0 (10,1)	43,5 (23,6) <sup>b</sup>	312 (68)	215 (47)	319 (69)	32 / 57 / 369 (7 / 12 / 80)	k. A.	30 (7)
Vergleich	443	63 (9)	56 <sup>a</sup> / 44	24,7 (3,6)	45,3 (23,4) <sup>b</sup>	275 (62)	252 (55)	320 (72)	36 / 65 / 341 (8 / 15 / 77)	k. A.	31 (7)
<b>CATCH</b>											
Intervention	285	56 (12)	44 / 56 <sup>a</sup>	28 (24; 31) <sup>c</sup>	38 (27) <sup>b</sup>	135 (47)	35 (12)	117 (41)	172 (60) <sup>d</sup>	35 / 110 / 140 / 0 <sup>a</sup> (12 / 39 / 49 / 0 <sup>a</sup> )	69 (24)
Vergleich	291	55 (12)	42 / 58 <sup>a</sup>	28 (24; 31) <sup>c</sup>	36 (27) <sup>b</sup>	106 (36)	29 (10)	101 (35)	195 (67) <sup>d</sup>	34 / 116 / 141 / 0 <sup>a</sup> (12 / 40 / 49 / 0 <sup>a</sup> )	76 (26)

Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1: CCTA) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], %	BMI, MW (SD)	Vorstestwahrscheinlichkeit, MW (SD)	Hypertonie, n (%)	Diabetes mellitus, n (%)	Dyslipidämie, n (%)	Tabakkonsum, n (%) (ja / früher / nein)	Angina Pectoris, n (%) (typisch / atypisch / nich-anginöse thorakale Symptomatik / andere)	Familiengeschichte zu KHK, n (%)
<b>CT-STAT</b>											
Intervention	361	50 (10)	55 <sup>a</sup> / 45	28,1 (4,7)	k. A.	128 (36)	20 (6)	112 (31)	91 / k. A. / k. A. (25 / k. A. / k. A.)	k. A.	111 (31)
Vergleich	338	50 (10)	53 <sup>a</sup> / 47	28,7 (5,1)	k. A.	131 (39)	28 (8)	122 (36)	66 / k. A. / k. A. (20 / k. A. / k. A.)	k. A.	101 (30)
<b>Goldstein 2007</b>											
Intervention	99	48 (11)	57 <sup>a</sup> / 43	29 (5)	k. A.	38 (39)	8 (8)	33 (34)	15 / k. A. / k. A. (15 / k. A. / k. A.)	k. A.	39 (40)
Vergleich	98	51 (12)	43 <sup>a</sup> / 57	29 (5)	k. A.	37 (38)	12 (12)	37 (38)	20 / k. A. / k. A. (20 / k. A. / k. A.)	k. A.	43 (44)
<b>IAEA-SPECT/CTA</b>											
Intervention	152	59 (11)	51 <sup>a</sup> / 49	27,6 (4,4)	k. A.	97 (64)	43 (28)	89 (59)	36 / k. A. / k. A. (24 / k. A. / k. A.)	122 (80 <sup>a</sup> ) <sup>e</sup>	48 (32)
Vergleich	151	60 (12)	54 <sup>a</sup> / 46	29,0 (9,8)	k. A.	97 (64)	43 (29)	83 (55)	25 / k. A. / k. A. (17 / k. A. / k. A.)	121 (80 <sup>a</sup> ) <sup>e</sup>	45 (30)
<b>Min 2012</b>											
Intervention	91	56 (10)	42 <sup>a</sup> / 58	k. A.	18,3 (12,7) <sup>f</sup>	56 (62)	21 (23)	48 (53)	53 (58) <sup>d</sup>	29 / 21 / 25 / k. A. (32 / 23 / 28 / k. A.)	37 (41)

Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1: CCTA) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], %	BMI, MW (SD)	Vorstestwahrscheinlichkeit, MW (SD)	Hypertonie, n (%)	Diabetes mellitus, n (%)	Dyslipidämie, n (%)	Tabakkonsum, n (%) (ja / früher / nein)	Angina Pectoris, n (%) (typisch / atypisch / nicht-anginöse thorakale Symptomatik / andere)	Familiengeschichte zu KHK, n (%)
Vergleich	89	59 (10)	57 <sup>a</sup> / 43	k. A.	19,2 (13,7) <sup>f</sup>	61 (59)	19 (21)	54 (61)	38 (44) <sup>d</sup>	20 / 22 / 22 / k. A. (23 / 25 / 25 / k. A.)	43 (48)
<b>Nabi 2016</b>											
Intervention	288	54 (13)	55 / 45 <sup>a</sup>	30,5 (7,4)	n (%) <sup>f</sup> : niedrig: 219 (76) mittel: 56 (19) hoch: 13 (5)	144 (50)	42 (15)	113 (39)	77 / k. A. / k. A. (26 / k. A. / k. A.)	18 (6) <sup>g</sup>	71 (25)
Vergleich	310	53 (12)	56 / 44 <sup>a</sup>	31,8 (9,1)	n (%) <sup>f</sup> : niedrig: 239 (77) mittel: 57 (18) hoch: 14 (5)	157 (51)	48 (15)	115 (37)	85 / k. A. / k. A. (27 / k. A. / k. A.)	14 (5) <sup>g</sup>	66 (21)
<b>PERFECT</b>											
Intervention	206	59 (10)	54 <sup>a</sup> / 46	k. A.	k. A.	140 (68)	50 (24)	88 (43)	92 (45) <sup>h</sup>	41 / 66 / 99 / 0 <sup>a</sup> (20 / 32 / 48 / 0 <sup>a</sup> )	37 (18)
Vergleich	205	60 (10)	53 <sup>a</sup> / 47	k. A.	k. A.	142 (69)	68 (33)	109 (53)	93 (46) <sup>h</sup>	34 / 63 / 108 / 0 <sup>a</sup> (16 / 31 / 53 / 0 <sup>a</sup> )	51 (25)
<b>PROMISE</b>											
Intervention	4996	61 (8)	52 / 48 <sup>a</sup>	30,5 (6,1)	53,4 (21,4) <sup>i</sup>	3247 (65)	1065 (21)	3365 (67)	2533 (51) <sup>d</sup>	590 / 3873 / 533 / 0 <sup>a</sup> (12 / 78 / 11 / 0 <sup>a</sup> )	1624 (33)

Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1: CCTA) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], %	BMI, MW (SD)	Vorstestwahrscheinlichkeit, MW (SD)	Hypertonie, n (%)	Diabetes mellitus, n (%)	Dyslipidämie, n (%)	Tabakkonsum, n (%) (ja / früher / nein)	Angina Pectoris, n (%) (typisch / atypisch / nicht - anginöse thorakale Symptomatik / andere)	Familiengeschichte zu KHK, n (%)
Vergleich	5007	61 (8)	53 / 47 <sup>a</sup>	30,5 (6,1)	53,2 (21,4) <sup>i</sup>	3254 (65)	1079 (22)	3402 (68)	2571 (51) <sup>d</sup>	576 / 3900 / 531 / 0 <sup>a</sup> (12 / 78 / 11 / 0 <sup>a</sup> )	1578 (32)
<b>SCOT-HEART</b>											
Intervention	2073	57 (10)	44 <sup>a</sup> / 56	29,7 (5,8)	18 (11) <sup>j</sup>	712 (34)	223 (11)	1099 (53) <sup>k</sup>	1095 (53) <sup>d</sup>	737 / 502 / 833 / k. A. (36 / 24 / 40 / k. A.)	887 (43)
Vergleich	2073	57 (10)	44 <sup>a</sup> / 56	29,8 (6,0)	17 (12) <sup>j</sup>	683 (33)	221 (11)	1077 (52) <sup>k</sup>	1090 (53) <sup>d</sup>	725 / 486 / 859 / k. A. (35 / 23 / 41 / k. A.)	829 (40)
<b>CCTA vs. direkte ICA</b>											
<b>CAD-MAN</b>											
Intervention	167	60 (11)	53 / 47 <sup>a</sup>	27,5 (4,7)	31,3 (21,1) <sup>l</sup>	111 (67)	15 (9)	95 (57)	41 / 47 / k. A. (25 / 28 / k. A.)	0 <sup>a</sup> / 65 / 97 / 5 (0 <sup>a</sup> / 39 / 58 / 3)	24 (14)
Vergleich	162	60 (11)	48 / 52 <sup>a</sup>	27,0 (4,6)	37,3 (24,8) <sup>l</sup>	112 (69)	30 (19)	81 (51)	34 / 51 / k. A. (21 / 32 / k. A.)	0 <sup>a</sup> / 79 / 80 / 3 (0 <sup>a</sup> / 49 / 49 / 2)	16 (10)
<b>CONSERVE</b>											
Intervention	784	60 (12)	48 / 52 <sup>a</sup>	25,6 (4,0)	51 (30) <sup>m</sup>	446 (57)	203 (26)	259 (33)	108 / 126 / k. A. (14 / 16 / k. A.)	243 / 315 / 18 / 90 (31 / 40 / 2 / 12)	67 (9)
Vergleich	719	61 (12)	44 / 56 <sup>a</sup>	25,7 (4,0)	52 (30) <sup>m</sup>	424 (59)	212 (30)	249 (35)	98 / 124 / k. A. (14 / 17 / k. A.)	216 / 278 / 10 / 76 (30 / 39 / 1 / 11)	57 (8)

Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1: CCTA) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], %	BMI, MW (SD)	Vorstestwahrscheinlichkeit, MW (SD)	Hypertonie, n (%)	Diabetes mellitus, n (%)	Dyslipidämie, n (%)	Tabakkonsum, n (%) (ja / früher / nein)	Angina Pectoris, n (%) (typisch / atypisch / nicht - anginöse thorakale Symptomatik / andere)	Familiengeschichte zu KHK, n (%)
<b>DISCHARGE</b>											
Intervention	1808	61 (53; 68) <sup>c</sup>	56 / 44 <sup>a</sup>	28,3 (25,3; 31,6) <sup>c</sup>	36,6 (28,8; 46,2) <sup>b, c</sup>	1102 (61)	263 (15)	874 (49)	343 / 540 / 864 (20 / 31 / 50)	232 / 843 / 677 / 56 (13 / 47 / 37 / 3)	515 (29) <sup>a</sup>
Vergleich	1753	61 (53; 67) <sup>c</sup>	56 / 44 <sup>a</sup>	28,2 (25,1; 31,6) <sup>c</sup>	37,9 (29,5; 46,5) <sup>b, c</sup>	1020 (59)	294 (17)	832 (48)	300 / 584 / 814 (18 / 34 / 48)	275 / 805 / 634 / 39 (16 / 46 / 36 / 2)	548 (31) <sup>a</sup>
<b>Reis 2022</b>											
Intervention	115	69 (9)	45 <sup>a</sup> / 55	k. A.	34,4 (3,6) <sup>l</sup>	89 (77)	28 (24)	94 (82)	53 (46) <sup>d</sup>	36 (31) <sup>n</sup>	21 (18)
Vergleich	105	68 (10)	35 <sup>a</sup> / 65	k. A.	33,2 (3,2) <sup>l</sup>	87 (83)	39 (37)	86 (82)	44 (42) <sup>d</sup>	34 (32) <sup>n</sup>	29 (28)
<p>a. eigene Berechnung</p> <p>b. Diamond-Forrester-Score (mit einem Bereich von 0 bis 100, in dem höhere Werte eine größere Wahrscheinlichkeit für obstruktive KHK anzeigen)</p> <p>c. Median (1. Quartil; 3. Quartil)</p> <p>d. aktuelle und ehemalige Raucher und Raucherinnen gemeinsam berichtet</p> <p>e. Symptomatische Angina</p> <p>f. Framingham-Risk-Score (mit einem Bereich von 0 bis &gt; 20, in dem höhere Werte eine größere Wahrscheinlichkeit für obstruktive KHK anzeigen)</p> <p>g. schwere Angina innerhalb der letzten 24 Stunden</p> <p>h. keine Angabe, ob es sich um aktuelle Raucher und Raucherinnen oder um aktuelle und ehemalige Raucher und Raucherinnen gemeinsam handelt</p> <p>i. Kombiniertes Diamond-Forrester- und Coronary-Artery-Surgery-Study-Risiko-Score (mit einem Bereich von 0 bis 100, in dem höhere Werte eine größere Wahrscheinlichkeit für obstruktive KHK anzeigen)</p> <p>j. Der ASSIGN Score wurde für alle PatientInnen zentral berechnet, das Ergebnis aber nur in der Kontrollgruppe mitgeteilt (mit einem Bereich von 0 bis &gt;20, in dem höhere Werte eine größere Wahrscheinlichkeit für obstruktive KHK anzeigen)</p> <p>k. Hypercholesterinämie</p>											

Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1: CCTA) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], %	BMI, MW (SD)	Vorstestwahrscheinlichkeit, MW (SD)	Hypertonie, n (%)	Diabetes mellitus, n (%)	Dyslipidämie, n (%)	Tabakkonsum, n (%) (ja / früher / nein)	Angina Pectoris, n (%) (typisch / atypisch / nicht - anginöse thorakale Symptomatik / andere)	Familiengeschichte zu KHK, n (%)
<p>l. Duke Clinical Score (mit einem Bereich von -25 bis 15, in dem niedrigere Werte eine größere Wahrscheinlichkeit für obstruktive KHK anzeigen)</p> <p>m. k. A. zum verwendeten Testverfahren</p> <p>n. typische Angina</p> <p>Die Daten zu Studienabbrecherinnen und -abbrechern wurden nicht dargestellt, da die Art der Auswertungen zwischen den Studien zu heterogen und damit in Gänze nicht interpretierbar war. Die Werte bewegten sich zudem in einem niedrigen Bereich (0 %–14 %).</p> <p>ASSIGN: Assessing cardiovascular risk using SIGN; BMI: Body-Mass-Index; CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; ICA: invasive Koronarangiografie; k. A.: keine Angabe; KHK: koronare Herzkrankheit; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; Pat.: Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; w: weiblich</p>											

### **A3.2.1.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials**

Die Einschätzung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials ist in der folgenden Tabelle 21 dargestellt. Sobald sich aus der Bewertung der Kriterien „Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz“ und / oder „Verdeckung der Gruppenzuteilung“ ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse ergab, wurde auf eine Bewertung der übrigen Kriterien verzichtet.

Tabelle 21: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Fragestellung 1: CCTA)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial <sup>a</sup>
			Patientin oder Patient	Behandelnde Personen			
<b>CCTA vs. funktionelle Verfahren</b>							
CAPP	unklar	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
CARE-CCTA	unklar	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
CATCH	ja	ja	ja	nein	unklar <sup>b</sup>	ja	niedrig
CT-STAT	ja	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Goldstein 2007	ja	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
IAEA-SPECT/CTA	ja	ja	nein	nein	ja	nein <sup>c</sup>	niedrig
Min 2012	unklar	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Nabi 2016	unklar	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
PERFECT	unklar	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
PROMISE	ja	ja	nein	nein	unklar <sup>b</sup>	ja	niedrig
SCOT-HEART	ja	ja	nein	nein	unklar <sup>b</sup>	ja	niedrig
<b>CCTA vs. direkte ICA</b>							
CAD-MAN	ja	ja	nein	nein	unklar <sup>b</sup>	ja	niedrig
CONSERVE	ja	ja	nein	nein	unklar <sup>b</sup>	ja	niedrig
DISCHARGE	ja	ja	nein	nein	unklar <sup>b</sup>	ja	niedrig
Reis 2022	ja	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
<p>a. Sobald sich aus der Bewertung der Kriterien „Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz“ und / oder „Verdeckung der Gruppenzuteilung“ ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse ergibt, wird auf eine Bewertung der übrigen Kriterien verzichtet.</p> <p>b. Ergebnisse zu einzelnen geplanten sekundären Endpunkten und / oder einzelnen Auswertungszeitpunkten wurden nicht berichtet.</p> <p>c. Die Studie wurde aufgrund finanzieller Probleme vorzeitig beendet ohne die geplante Anzahl an Patientinnen und Patienten zu erreichen.</p>							
CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; ICA: invasive Koronarangiografie; n. b.: nicht bewertet							

## A3.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

### A3.2.2.1 Gesamtmortalität

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 22: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Gesamtmortalität (Fragestellung 1: CCTA)

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>CCTA vs. funktionelle Verfahren</b>						
CAPP	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
CARE-CCTA	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
CATCH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CT-STAT	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Goldstein 2007	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
IAEA-SPECT/CTA	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Min 2012	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
PERFECT	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
PROMISE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SCOT-HEART	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
<b>CCTA vs. direkte ICA</b>						
CAD-MAN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CONSERVE	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
DISCHARGE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Reis 2022	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie Koronarangiografie; ICA: invasive Koronarangiografie; ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet						

## Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 23: Ergebnisse – Gesamtmortalität (Fragestellung 1: CCTA) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Zeitpunkt	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		Odds Ratio	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
<b>CCTA vs. funktionelle Verfahren</b>									
<b>CAPP</b>									
12 Monate	243	1	0,4 <sup>a</sup>	245	1	0,4 <sup>a</sup>	k. A.	k. A.	k. A.
<b>CARE-CCTA</b>									
12 Monate	460	1	0,2	443	3	0,7	k. A.	k. A.	0,298
<b>CATCH</b>									
18,7 Monate <sup>b</sup>	285	2	0,7 <sup>a</sup>	291	1	0,3 <sup>a</sup>	k. A.	k. A.	k. A.
<b>CT-STAT</b>									
Periprozedural	361	0 <sup>c</sup>	0	338	0 <sup>c</sup>	0	–	–	–
6 Monate	361	0 <sup>c</sup>	0	337	0 <sup>c</sup>	0	–	–	–
<b>Goldstein 2007</b>									
Periprozedural	99	0 <sup>c</sup>	0	98	0 <sup>c</sup>	0	–	–	–
6 Monate	99	0 <sup>c</sup>	0	98	0 <sup>c</sup>	0	–	–	–
<b>IAEA-SPECT/CTA</b>									
12 Monate	148	1	0,7 <sup>a</sup>	149	0	0 <sup>a</sup>	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Min 2012</b>									
55±34 Tage <sup>d</sup>	86	0	0 <sup>a</sup>	87	0	0 <sup>a</sup>	–	–	–
<b>PERFECT</b>									
30 Tage nach Entlassung	206	0	0	205	0	0	–	–	–
12 Monate	206	0	0 <sup>a</sup>	205	0	0 <sup>a</sup>	–	–	–
<b>PROMISE</b>									
12 Monate	4996	21	0,4 <sup>a</sup>	5007	32	0,6 <sup>a</sup>	k. A.	k. A.	k. A.
25 Monate <sup>b</sup>	4996	74	1,5 <sup>a</sup>	5007	75	1,5 <sup>a</sup>	0,99 <sup>a</sup>	[0,72; 1,37] <sup>a</sup>	0,963 <sup>e</sup>
<b>SCOT-HEART</b>									
1,7 Jahre <sup>b</sup>	2073	17	0,8	2073	20	1,0	0,86 <sup>f, g</sup>	[0,45; 1,64]	0,647 <sup>g</sup>
4,8 Jahre <sup>b</sup>	2073	43	2,1	2073	43	2,1	1,02 <sup>f, g</sup>	[0,67; 1,55]	k. A.
<b>CCTA vs. direkte ICA</b>									
<b>CAD-MAN</b>									
48 Stunden	167	0	0	162	0	0	–	–	–
<b>CONSERVE</b>									
12,3 Monate <sup>b</sup>	784	2	0,3	719	1	0,1	1,79 <sup>h</sup>	[0,19; 17,27] <sup>a</sup>	0,712 <sup>e</sup>

Tabelle 23: Ergebnisse – Gesamtmortalität (Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

Studie Zeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	Odds Ratio	[95 %-KI]	p-Wert		
								n	%
<b>DISCHARGE</b>									
<b>48 Stunden</b>	1793	0	0	1728	0	0	–	–	–
<b>Reis 2022</b>									
<b>12 Monate</b>	109	0	0 <sup>a</sup>	105	0	0 <sup>a</sup>	–	–	–
a. eigene Berechnung b. Median c. Gesamtmortalität als Endpunkt wurde in den Studien [13,14] nicht präspezifiziert, es wurde jedoch berichtet, dass kein/e Patientin oder Patient gestorben ist. d. Angaben zum Zeitpunkt in der Publikation [16] nicht eindeutig. Es wird angenommen, dass die Patientinnen und Patienten im Mittel (SD) 55 (34) Tage nachbeobachtet worden sind. e. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [122]) f. HR g. Cox-Proportional-Hazards-Modell h. Peto-OR, eigene Berechnung CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; HR: Hazard Ratio; ICA: invasive Koronarangiografie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; SD: Standardabweichung; SPECT: Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie									

CCTA vs. funktionelle Verfahren (fVs) - mittelfristig  
Gesamtmortalität

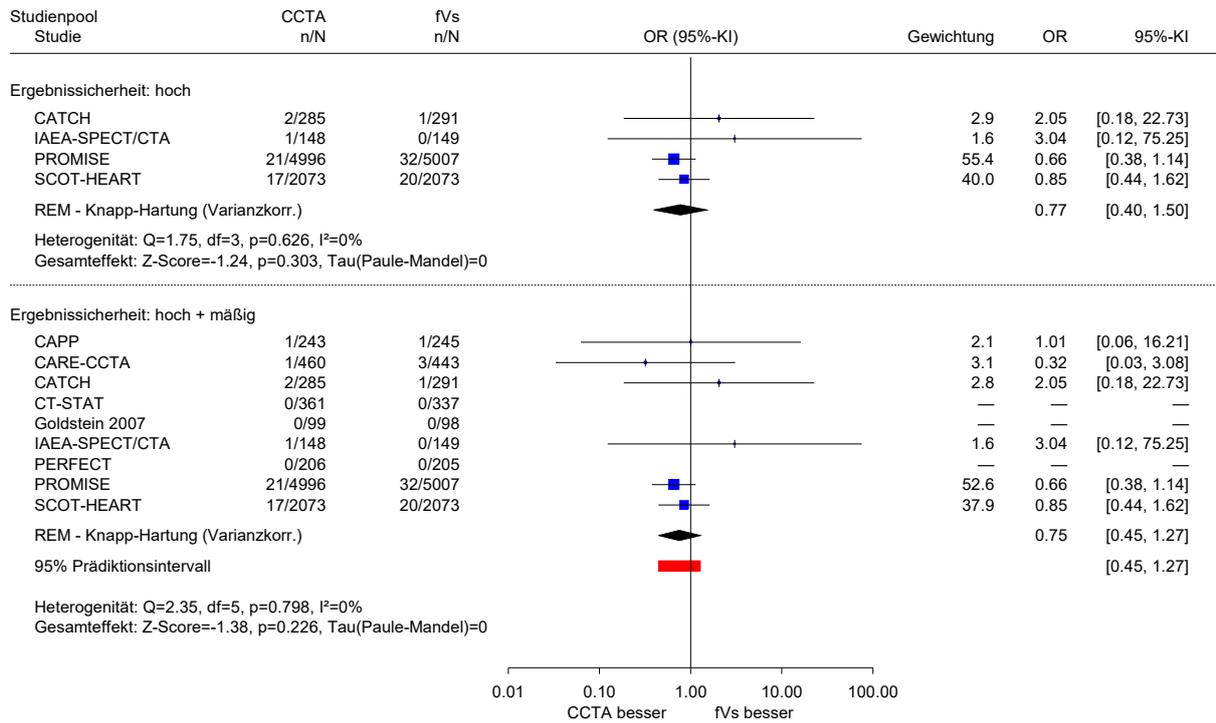
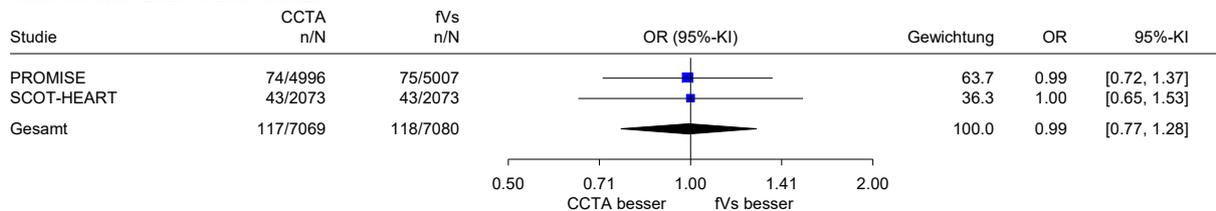


Abbildung 3: Forest Plot zum Endpunkt Gesamtmortalität; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren

CCTA vs. funktionelle Verfahren (fVs) - langfristig  
Gesamtmortalität

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität:  $Q=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=0.967$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{-Score}=-0.06$ ,  $p=0.956$

Abbildung 4: Forest Plot zum Endpunkt Gesamtmortalität; langfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren

### A3.2.2.2 Kardiovaskuläre Mortalität

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur kardiovaskulären Mortalität

Tabelle 24: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – kardiovaskuläre Mortalität (Fragestellung 1: CCTA)

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>CCTA vs. funktionelle Verfahren</b>						
CATCH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CT-STAT	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Goldstein 2007	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Min 2012	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Nabi 2016	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
PERFECT	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
SCOT-HEART	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
<b>CCTA vs. direkte ICA</b>						
CAD-MAN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DISCHARGE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Reis 2022	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie Koronarangiografie; ICA: invasive Koronarangiografie; ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet						

#### Ergebnisse zur kardiovaskulären Mortalität

Tabelle 25: Ergebnisse – kardiovaskuläre Mortalität (Fragestellung 1: CCTA) (mehreseitige Tabelle)

Studie Zeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	Hazard Ratio	[95 %-KI]	p-Wert		
								n	%
<b>CCTA vs. funktionelle Verfahren</b>									
<b>CATCH</b>									
18,7 Monate <sup>a</sup>	285	0	0	291	1	0	k. A.	k. A.	> 0,999 <sup>b</sup>

Tabelle 25: Ergebnisse – kardiovaskuläre Mortalität (Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

Studie Zeitpunkt	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		Hazard Ratio	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
<b>CT-STAT</b>									
periprozedural	361	0	0	338	0	0	–	–	–
6 Monate	361	0	0	337	0	0	–	–	–
<b>Goldstein 2007</b>									
periprozedural	99	0	0	98	0	0	–	–	–
6 Monate	99	0	0	98	0	0	–	–	–
<b>Min 2012</b>									
55±34 Tage <sup>c</sup>	86	0 <sup>d</sup>	0 <sup>e</sup>	87	0 <sup>d</sup>	0 <sup>e</sup>	–	–	–
<b>Nabi 2016</b>									
6,5 Monate <sup>a</sup>	283	0	0 <sup>e</sup>	300	0	0 <sup>e</sup>	–	–	–
<b>PERFECT</b>									
30 Tage nach Entlassung	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
12 Monate	206	0	0 <sup>e</sup>	205	0	0 <sup>e</sup>	–	–	–
<b>SCOT-HEART</b>									
1,7 Jahre <sup>a</sup>	2073	4	0,2	2073	7	0,3	0,57	[0,17; 1,97]	0,378 <sup>f</sup>
4,8 Jahre <sup>a</sup>	2073	5	0,2	2073	12	0,6	0,43	[0,15; 1,22]	k. A.
<b>CCTA vs. direkte ICA</b>									
<b>CAD-MAN</b>									
48 Stunden	167	0 <sup>d</sup>	0 <sup>e</sup>	162	0 <sup>d</sup>	0 <sup>e</sup>	–	–	–
3,3 Jahre <sup>a</sup>	167	0	0	162	1	0,6	k. A.	k. A.	k. A.
<b>DISCHARGE</b>									
48 Stunden	1808	0 <sup>d</sup>	0 <sup>e</sup>	1753	0 <sup>d</sup>	0 <sup>e</sup>	–	–	–
3,5 Jahre <sup>a</sup>	1808	7	0,4	1753	14	0,8	0,48	[0,20; 1,20]	k. A.
<b>Reis 2022</b>									
12 Monate	109	0 <sup>d</sup>	0 <sup>e</sup>	105	0 <sup>d</sup>	0 <sup>e</sup>	–	–	–
a. Median b. Log Rank Test c. Angaben zum Zeitpunkt in der Publikation [16] nicht eindeutig. Es wird angenommen, dass die Patienten im Mittel (SD) 55 (34) Tage nachbeobachtet worden sind. d. Übernommen aus dem Endpunkt Gesamtmortalität, falls dort keine Ereignisse vorlagen. e. eigene Berechnung f. Cox-Proportional-Hazards-Modell CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; HR: Hazard Ratio; ICA: invasive Koronarangiografie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung									

CCTA vs. funktionelle Verfahren (fVs) - mittelfristig  
 Kardiovaskuläre Mortalität

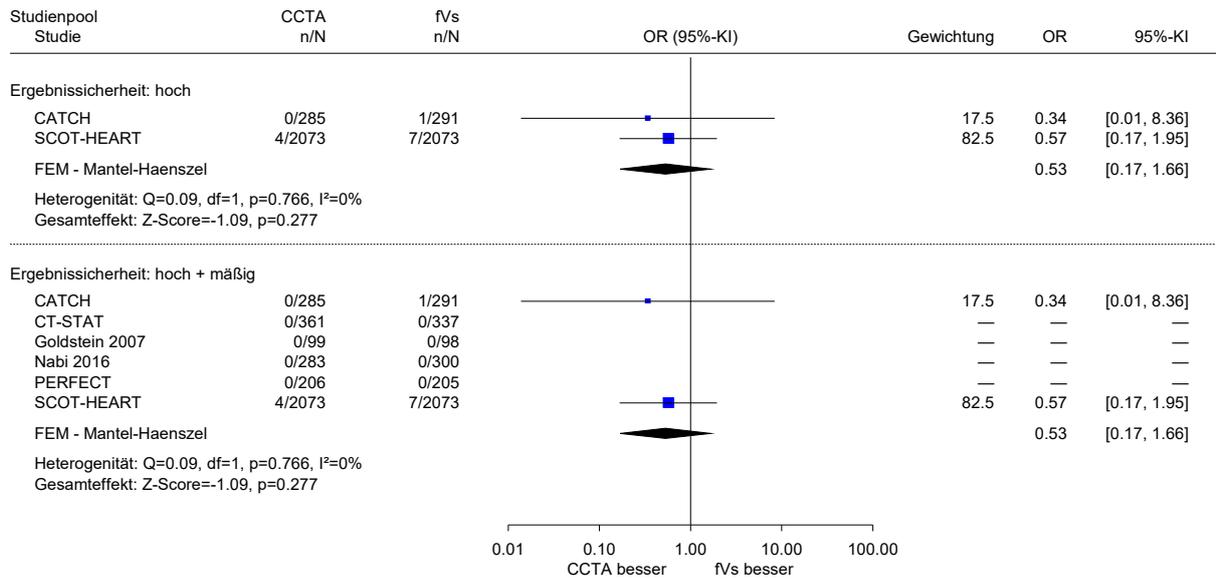
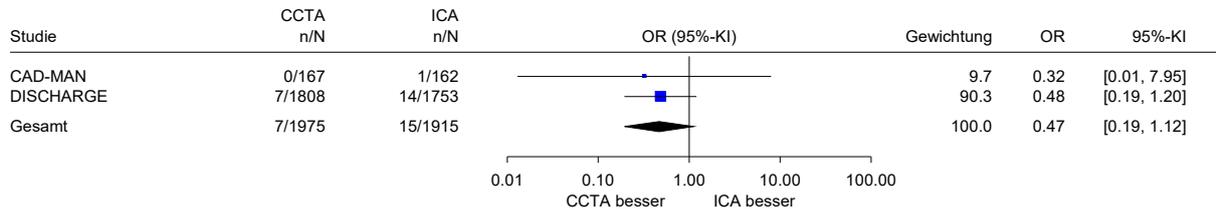


Abbildung 5: Forest Plot zum Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren

CCTA vs. ICA - langfristig  
 Kardiovaskuläre Mortalität

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität:  $Q=0.06$ ,  $df=1$ ,  $p=0.811$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt:  $Z\text{-Score}=-1.71$ ,  $p=0.088$

Abbildung 6: Forest Plot zum Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität; langfristig; CCTA versus ICA

### A3.2.2.3 MACE

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu MACE

Tabelle 26: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – MACE (Fragestellung 1: CCTA)

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>CCTA vs. funktionelle Verfahren</b>						
Goldstein 2007	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
PROMISE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SCOT-HEART	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
<b>CCTA vs. direkte ICA</b>						
DISCHARGE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie Koronarangiografie; ICA: invasive Koronarangiografie; ITT: Intention to treat; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; n. b.: nicht bewertet						

#### Ergebnisse zu MACE

Tabelle 27: Ergebnisse – MACE/kombinierte EPs (Fragestellung 1: CCTA) (mehreseitige Tabelle)

Studie Zeitpunkt	Definition des MACE/kombinierte EP	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		HR	[95 %-KI]	p-Wert
			n	%		n	%			
<b>CCTA vs. funktionelle Verfahren</b>										
<b>Goldstein 2007</b>										
Periprozedural 6 Monate	Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, instabile Angina Pectoris	99	0	0 <sup>a</sup>	98	0	0 <sup>a</sup>	–	–	–
		99	0	0 <sup>a</sup>	98	0	0 <sup>a</sup>	–	–	–
<b>PROMISE</b>										
12 Monate	Tod, Myokardinfarkt	4996	39	0,8 <sup>a</sup>	5007	57	1,1 <sup>a</sup>	0,66 <sup>b</sup>	[0,44; 1,00] <sup>b</sup>	0,049 <sup>b</sup>
25 Monate <sup>c</sup>		4996	104	2,1 <sup>a</sup>	5007	112	2,2 <sup>a</sup>	0,88 <sup>b</sup>	[0,67; 1,15] <sup>b</sup>	0,35 <sup>b</sup>
<b>SCOT-HEART</b>										
1,7 Jahre <sup>c</sup>	Kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall	2073	31	1,5	2073	48	2,3	0,64	[0,41; 1,01]	0,0561 <sup>d</sup>
4,8 Jahre <sup>c</sup>		2073	63	3,0	2073	97	4,7	0,65	[0,47; 0,89]	k. A.
<b>CCTA vs. direkte ICA</b>										
<b>DISCHARGE</b>										
3,5 Jahre <sup>c</sup>	Kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall	1808	38	2,1	1753	52	3,0	0,70	[0,46; 1,07]	0,10
<p>a. eigene Berechnung</p> <p>b. Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert für Alter, Geschlecht, KHK-Risikoäquivalent (Diabetes, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankung) und der Vorspezifizierung des vorgesehenen Funktionstests für Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe.</p> <p>c. im Median</p> <p>d. Cox-Proportional-Hazards-Modell</p>										

Tabelle 27: Ergebnisse – MACE/kombinierte EPs (Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

Studie Zeitpunkt	Definition des MACE/kombinierte EP	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich		
		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	HR	[95 %-KI]	p-Wert
CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; EP: Endpunkt; HR: Hazard Ratio; ICA: invasive Koronarangiografie; KHK: koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten								

### A3.2.2.4 Myokardinfarkt

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Myokardinfarkt

Tabelle 28: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Myokardinfarkt (Fragestellung 1: CCTA)

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>CCTA vs. funktionelle Verfahren</b>						
CAPP	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
CARE-CCTA	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
CATCH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CT-STAT	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Goldstein 2007	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Min 2012	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
PERFECT	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
PROMISE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SCOT-HEART	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
<b>CCTA vs. direkte ICA</b>						
CAD-MAN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CONSERVE	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
DISCHARGE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Reis 2022	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie Koronarangiografie; ICA: invasive Koronarangiografie; ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet						

## Ergebnisse zu Myokardinfarkt

Tabelle 29: Ergebnisse – Myokardinfarkt (Fragestellung 1: CCTA)  
(mehreseitige Tabelle)

Studie Zeitpunkt	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		Odds Ratio	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
<b>CCTA vs. funktionelle Verfahren</b>									
<b>CAPP</b>									
12 Monate	243	1	0,4 <sup>a</sup>	245	2	0,8 <sup>a</sup>	k. A.	k. A.	k. A.
<b>CARE-CCTA</b>									
12 Monate	460	0	0	443	0	0	–	–	–
<b>CATCH<sup>b</sup></b>									
18,7 Monate <sup>c</sup>	285	2	1	291	7	2	k. A.	k. A.	0,18
<b>CT-STAT</b>									
Periprozedural	361	1	0,3	338	5	1,5	0,19 <sup>a</sup>	[0,02; 1,59] <sup>a</sup>	0,095 <sup>d</sup>
6 Monate	330	1	0,3	297	5	1,7	k. A.	k. A.	0,11
<b>Goldstein 2007</b>									
Periprozedural	99	0	0	98	0	0	–	–	–
6 Monate	99	0	0	98	0	0	–	–	–
<b>Min 2012</b>									
55 ± 33 Tage <sup>e</sup>	86	0	0 <sup>a</sup>	87	0	0 <sup>a</sup>	–	–	–
<b>PERFECT</b>									
12 Monate	206	2	1,0 <sup>a</sup>	205	1	0,5 <sup>a</sup>	k. A.	k. A.	k. A.
<b>PROMISE</b>									
12 Monate	4996	18	0,4 <sup>a</sup>	5007	27	0,5 <sup>a</sup>	k. A.	k. A.	k. A.
25 Monate <sup>c</sup>	4996	30	0,6 <sup>a</sup>	5007	40	0,8 <sup>a</sup>	0,75 <sup>f</sup>	[0,47; 1,20] <sup>a</sup>	0,249 <sup>d</sup>
<b>SCOT-HEART</b>									
1,7 Jahre <sup>c</sup>	2073	22	1,1	2073	35	1,7	0,63 <sup>g, h</sup>	[0,37; 1,07]	0,086 <sup>g</sup>
4,8 Jahre <sup>c</sup>	2073	44	2,1	2073	73	3,5	0,60 <sup>g, h</sup>	[0,41; 0,87]	k. A.

Tabelle 29: Ergebnisse – Myokardinfarkt (Fragestellung 1: CCTA)  
 (mehreseitige Tabelle)

Studie Zeitpunkt	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		Odds Ratio	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
<b>CCTA vs. direkte ICA</b>									
<b>CAD-MAN</b>									
<b>48 Stunden</b>	167	1	0,6	162	0	0	k. A.	k. A.	> 0,999
<b>3,3 Jahre<sup>c</sup></b>	167	1	0,6	162	0	0	k. A.	k. A.	k. A.
<b>CONSERVE</b>									
<b>12,3 Monate<sup>c</sup></b>	784	2	0,3	719	2	0,3	k. A.	k. A.	k. A.
<b>DISCHARGE</b>									
<b>48 Stunden</b>	1808	3	0,2	1753	10	0,6	k. A.	k. A.	k. A.
<b>3,5 Jahre<sup>c</sup></b>	1808	23	1,3	1753	20	1,1	1,11 <sup>g, h</sup>	[0,61; 2,03]	k. A.
<b>Reis 2022</b>									
<b>12 Monate</b>	109	0	0	105	1	1,0	k. A.	k. A.	0,491
a. eigene Berechnung b. In der Publikation [72] werden Myokardinfarkte nur als Komponente von 2 kombinierten Endpunkten dargestellt, wobei aber für jede Komponente jeweils nur die Ereignisse angegeben sind, die als erstes eingetretenes Ereignis in den kombinierten Endpunkt eingehen. Hier sind die Daten als Bestandteil des kombinierten Endpunkts MACE verwendet worden, weil in diese Kombination weniger konkurrierende Endpunktkomponenten eingehen. Somit könnten bei weiteren Patientinnen und Patienten Myokardinfarkte aufgetreten sein. c. Median d. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [122]) e. Angaben zum Zeitpunkt in der Publikation [16] nicht eindeutig. Es wird angenommen, dass die Patientinnen und Patienten im Mittel (SD) 55 (34) Tage nachbeobachtet worden sind. f. Peto-OR, eigene Berechnung g. Cox- Proportional-Hazards-Modell h. HR CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; HR: Hazard Ratio; ICA: invasive Koronarangiografie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; SD: Standardabweichung; SPECT: Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie									

CCTA vs. funktionelle Verfahren (fVs) - mittelfristig  
Myokardinfarkt

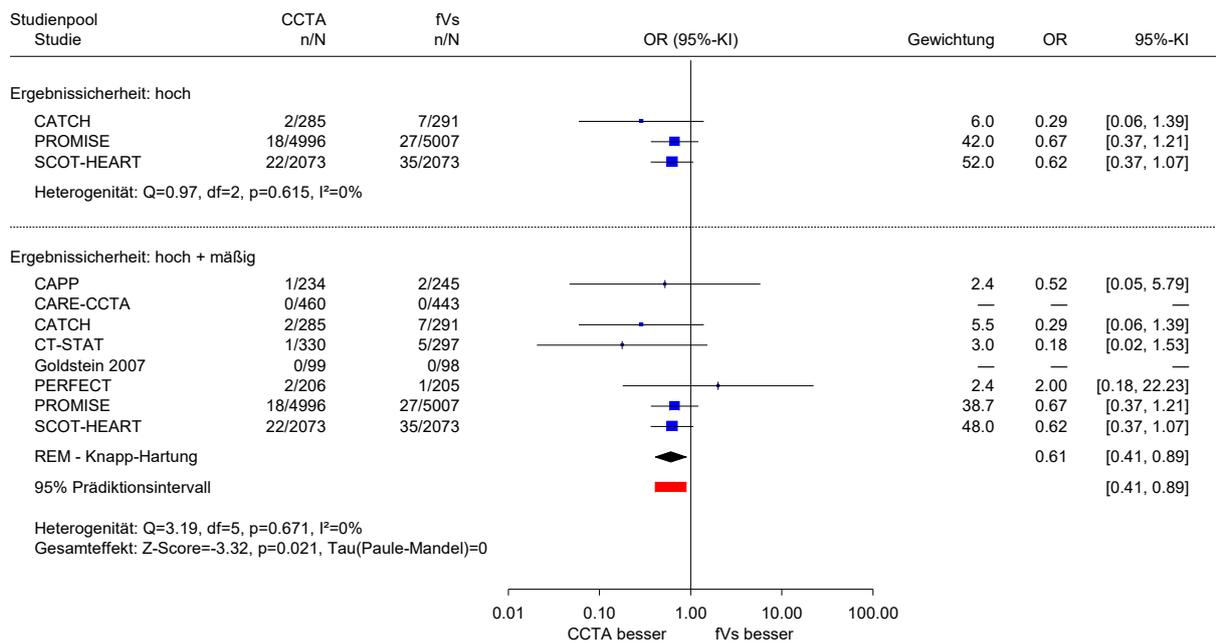


Abbildung 7: Forest Plot zum Endpunkt Myokardinfarkt; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren

CCTA vs. funktionelle Verfahren (fVs) - langfristig  
Myokardinfarkt

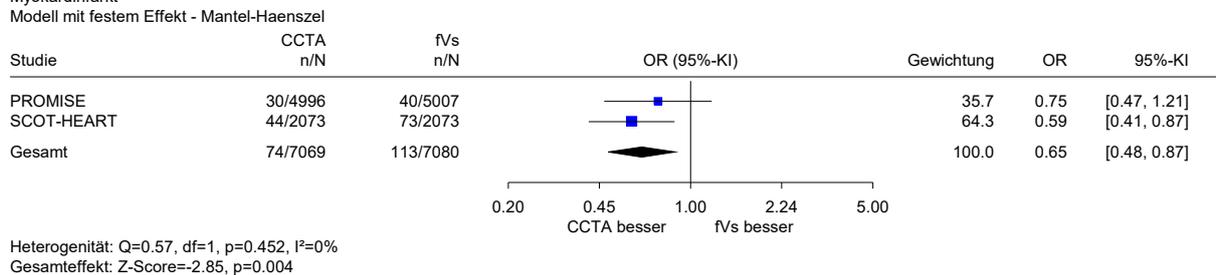


Abbildung 8: Forest Plot zum Endpunkt Myokardinfarkt; langfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren

CCTA vs. ICA - periprozedural  
Myokardinfarkt

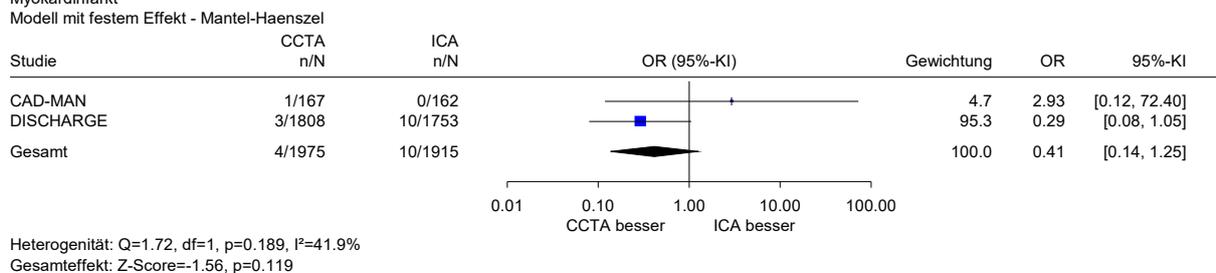


Abbildung 9: Forest Plot zum Endpunkt Myokardinfarkt; periprozedural; CCTA versus ICA

CCTA vs. ICA - mittelfristig

Myokardinfarkt

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

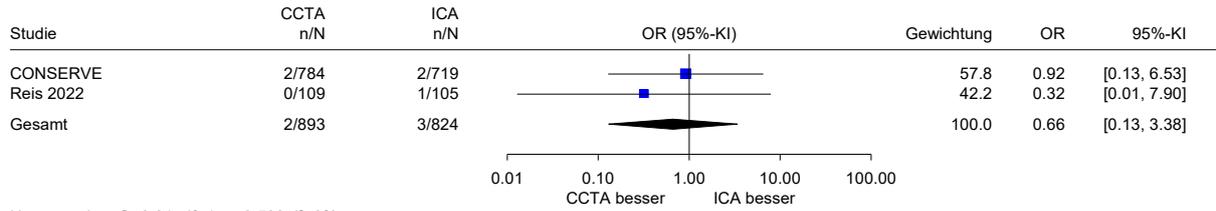


Abbildung 10: Forest Plot zum Endpunkt Myokardinfarkt; mittelfristig; CCTA versus ICA

CCTA vs. ICA - langfristig

Myokardinfarkt

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

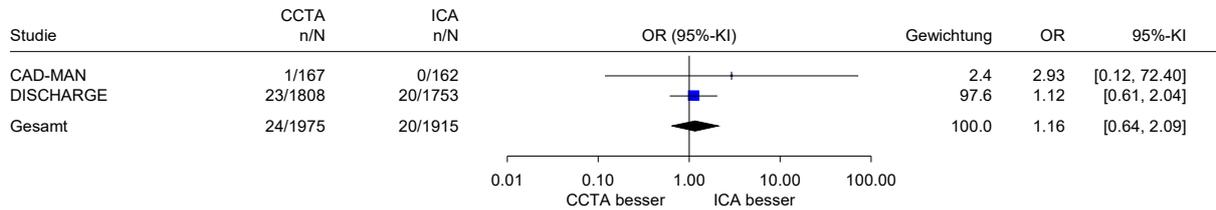


Abbildung 11: Forest Plot zum Endpunkt Myokardinfarkt; langfristig; CCTA versus ICA

### A3.2.2.5 Schlaganfall

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Schlaganfall

Tabelle 30: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Schlaganfall (Fragestellung 1: CCTA)

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>CCTA vs. funktionelle Verfahren</b>						
CARE-CCTA	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
PROMISE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SCOT-HEART	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
<b>CCTA vs. direkte ICA</b>						
CAD-MAN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CONSERVE	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
DISCHARGE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Reis 2022	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie Koronarangiografie; ICA: invasive Koronarangiografie; ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet						

## Ergebnisse zu Schlaganfall

Tabelle 31: Ergebnisse – Schlaganfall (Fragestellung 1: CCTA)

Studie Zeitpunkt	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		Odds Ratio	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
<b>CCTA vs. funktionelle Verfahren</b>									
<b>CARE-CCTA</b>									
12 Monate	460	3	0,7	443	4	0,9	0,72 <sup>a</sup>	[0,16; 3,19] <sup>b</sup>	0,721 <sup>c</sup>
<b>PROMISE</b>									
72 Stunden	4996	1	≤ 0,1	5007	2	≤ 0,1	0,51 <sup>a</sup>	[0,05; 4,95] <sup>b</sup>	0,681 <sup>c</sup>
<b>SCOT-HEART</b>									
1,7 Jahre <sup>d</sup>	2073	5	0,2 <sup>e</sup>	2073	7	0,3 <sup>e</sup>	0,73 <sup>e, f</sup>	[0,23; 2,32]	0,590 <sup>f</sup>
4,8 Jahre <sup>d</sup>	2073	15	0,7	2073	20	1,0	0,74 <sup>e, f</sup>	[0,38; 1,44]	k. A.
<b>CCTA vs. direkte ICA</b>									
<b>CAD-MAN</b>									
48 Stunden	167	0	0	162	0	0	–	–	–
3,3 Jahre <sup>d</sup>	167	0	0	162	1	0,6	k. A.	k. A.	k. A.
<b>CONSERVE</b>									
12,3 Monate <sup>d</sup>	784	2	0,3	719	2	0,3	k. A.	k. A.	k. A.
<b>DISCHARGE</b>									
48 Stunden	1808	0	0	1753	1	≤ 0,1	0,32 <sup>e</sup>	[0,01; 7,93] <sup>e</sup>	0,369 <sup>c</sup>
3,5 Jahre <sup>d</sup>	1808	10	0,6	1753	20	1,1	0,48 <sup>e, f</sup>	[0,23; 1,03]	k. A.
<b>Reis 2022</b>									
12 Monate	115	0	0	105	1	1,0	k. A.	k. A.	0,491
<p>a. Peto-OR, eigene Berechnung  b. eigene Berechnung  c. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [122])  d. Median  e. HR  f. Cox-Proportional-Hazards-Modell</p> <p>CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; EP: Endpunkt; HR: Hazard Ratio; ICA: invasive Koronarangiografie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio</p>									

CCTA vs. funktionelle Verfahren (fVs) - mittelfristig  
 Schlaganfall

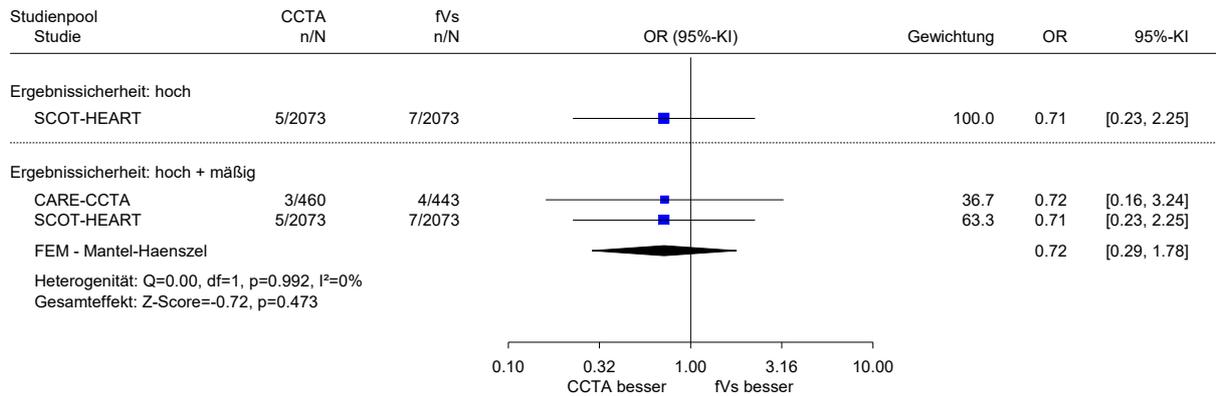


Abbildung 12: Forest Plot zum Endpunkt Schlaganfall; mittelfristig; CCTA versus Funktionelle Verfahren

CCTA vs. ICA - mittelfristig  
 Schlaganfall  
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

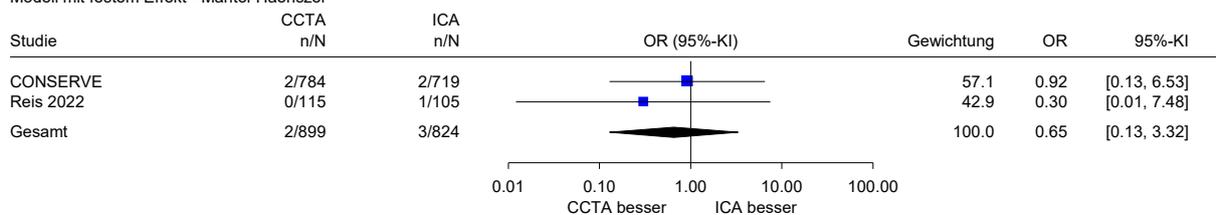


Abbildung 13: Forest Plot zum Endpunkt Schlaganfall; mittelfristig; CCTA versus ICA

CCTA vs. ICA - langfristig  
 Schlaganfall  
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

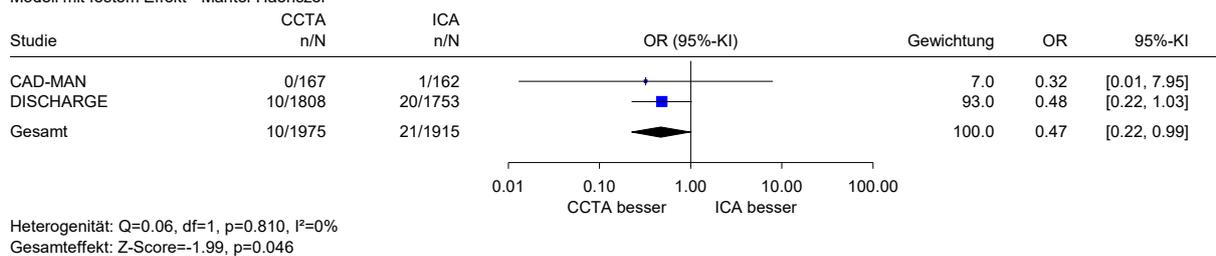


Abbildung 14: Forest Plot zum Endpunkt Schlaganfall; langfristig; CCTA versus ICA

### A3.2.2.6 Instabile Angina Pectoris

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur instabilen Angina Pectoris

Tabelle 32: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – instabile Angina Pectoris (Fragestellung 1: CCTA)

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>CCTA vs. funktionelle Verfahren</b>						
CAPP	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
CARE-CCTA	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
CATCH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CT-STAT	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Goldstein 2007	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
PERFECT	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
PROMISE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>CCTA vs. direkte ICA</b>						
CAD-MAN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CONSERVE	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
Reis 2022	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie Koronarangiografie; ICA: invasive Koronarangiografie; ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet						

#### Ergebnisse zur instabilen Angina Pectoris

Tabelle 33: Ergebnisse – instabile Angina Pectoris (Fragestellung 1: CCTA) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Zeitpunkt	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		Odds Ratio	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
<b>CCTA vs. funktionelle Verfahren</b>									
<b>CAPP</b>									
12 Monate	243	1	0,4 <sup>a</sup>	245	3	1,2 <sup>a</sup>	k. A.	k. A.	k. A.
<b>CARE-CCTA</b>									
12 Monate	460	9	2,0	443	4	0,9	k. A.	k. A.	0,273

Tabelle 33: Ergebnisse – instabile Angina Pectoris (Fragestellung 1: CCTA) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Zeitpunkt	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		Odds Ratio	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
<b>CATCH</b>									
<b>18,7 Monate<sup>bc</sup></b>	285	3	1	291	5	2	k. A.	k. A.	0,72
<b>CT-STAT</b>									
<b>periprozedural</b>	361	3	0,8	338	3	0,9	0,94 <sup>d</sup>	[0,19; 4,67] <sup>a</sup>	0,997 <sup>e</sup>
<b>6 Monate</b>	330	3	0,9 <sup>a</sup>	297	3	1,0 <sup>a</sup>	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Goldstein 2007</b>									
<b>6 Monate</b>	99	0	0	98	0	0	–	–	–
<b>PERFECT</b>									
<b>30 Tage nach Entlassung</b>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>12 Monate</b>	206	1	0,5 <sup>a</sup>	205	0	0 <sup>a</sup>	k. A.	k. A.	k. A.
<b>PROMISE</b>									
<b>12 Monate</b>	4996	49	1,0 <sup>a</sup>	5007	34	0,7 <sup>a</sup>	k. A.	k. A.	k. A.
<b>25 Monate<sup>c</sup></b>	4996	61	1,2 <sup>a</sup>	5007	41	0,8 <sup>a</sup>	1,50 <sup>a</sup>	[1,01; 2,23] <sup>a</sup>	0,046 <sup>e</sup>
<b>CCTA vs. direkte ICA</b>									
<b>CAD-MAN</b>									
<b>3,3 Jahre<sup>b</sup></b>	167	2	1,2	162	0	0	4,91 <sup>a</sup>	[0,23; 103,05] <sup>a</sup>	0,211 <sup>e</sup>
<b>CONSERVE</b>									
<b>12,3 Monate<sup>b</sup></b>	784	9	1,1	719	8	1,1	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Reis 2022</b>									
<b>12 Monate</b>	109	2	1,7	105	1	1,0	k. A.	k. A.	0,583
a. eigene Berechnung									
b. Median									
c. In der Publikation [72] wird die instabile Angina Pectoris nur als Komponente von 2 kombinierten Endpunkten dargestellt, wobei aber für jede Komponente jeweils nur die Ereignisse angegeben sind, die als erstes eingetretenes Ereignis in den kombinierten Endpunkt eingehen. Hier sind die Daten aus den Angaben zum kombinierten Endpunkts MACE verwendet worden, weil in diese Kombination nur die 2 konkurrierende Endpunktereignisse Tod und Myokardinfarkt eingehen. Somit könnten bei weiteren Patientinnen und Patienten Fälle von instabiler Angina Pectoris aufgetreten sein.									
d. Peto-OR, eigene Berechnung									
e. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [122])									
CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; ICA: invasive Koronarangiografie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio									

CCTA vs. funktionelle Verfahren (fVs) - mittelfristig  
 Instabile Angina Pectoris

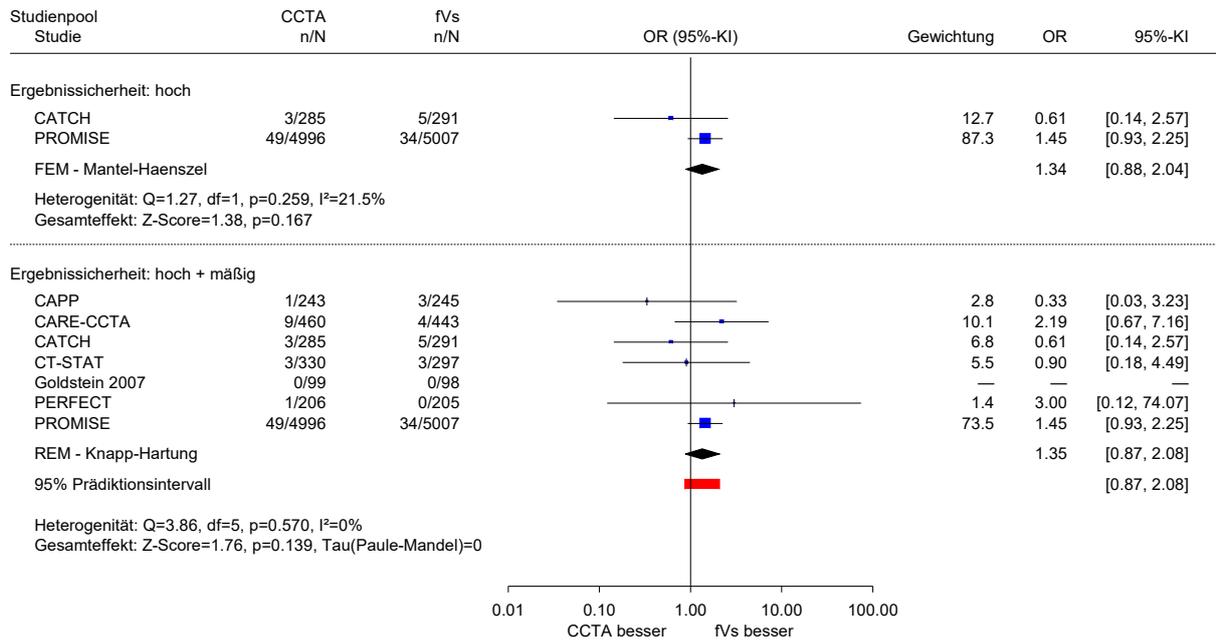
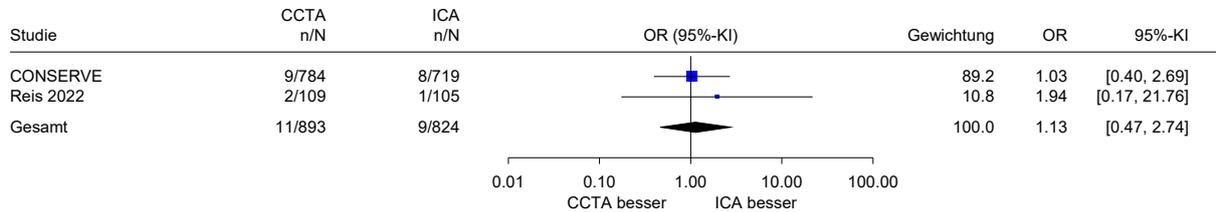


Abbildung 15: Forest Plot zum Endpunkt instabile Angina Pectoris; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren

CCTA vs. ICA - mittelfristig  
 Instabile Angina Pectoris

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität:  $Q=0.23$ ,  $df=1$ ,  $p=0.633$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt:  $Z\text{-Score}=0.27$ ,  $p=0.786$

Abbildung 16: Forest Plot zum Endpunkt instabile Angina Pectoris; mittelfristig; CCTA versus ICA

### A3.2.2.7 Angina Pectoris

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Angina Pectoris

Tabelle 34: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Angina Pectoris (Fragestellung 1: CCTA)

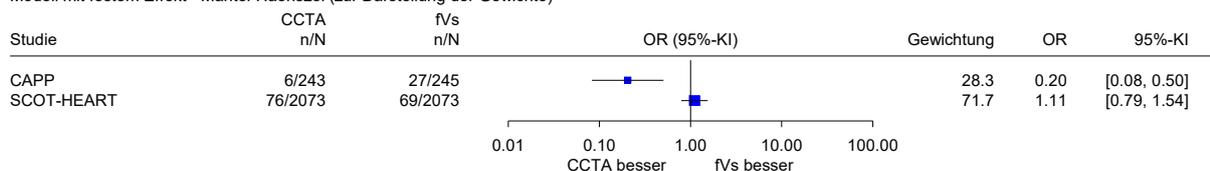
Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>CCTA vs. funktionelle Verfahren</b>						
CAPP	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
SCOT-HEART	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
<b>CCTA vs. direkte ICA</b>						
DISCHARGE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch <sup>a</sup>
Reis 2022	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
a. Fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie Koronarangiografie; ICA: invasive Koronarangiografie; ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet						

## Ergebnisse zu Angina Pectoris

Tabelle 35: Ergebnisse – Angina Pectoris (Fragestellung 1: CCTA)

Studie Zeitpunkt	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		Odds Ratio	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
<b>CCTA vs. funktionelle Verfahren</b>									
<b>CAPP</b>									
12 Monate	243	6 <sup>b</sup>	2,5	245	27 <sup>b</sup>	11,0 <sup>b</sup>	0,20 <sup>b</sup>	[0,08; 0,50] <sup>b</sup>	< 0,001 <sup>c</sup>
<b>SCOT-HEART</b>									
1,7 Jahre <sup>d</sup>	2073	76	3,7	2073	69	3,3	1,12 <sup>e</sup>	[0,81; 1,55] <sup>f</sup>	0,513 <sup>g</sup>
<b>CCTA vs. ICA</b>									
<b>DISCHARGE</b>									
In den vergangenen 4 Wochen nach 1 Jahr	1808	178	10,0	1753	145	8,4	1,20 <sup>h</sup>	[0,97; 1,49]	k. A.
In den vergangenen 4 Wochen nach 3,5 Jahren <sup>d</sup>	1808	152	8,8	1753	125	7,5	1,17 <sup>h</sup>	[0,92; 1,48]	k. A.
<b>Reis 2022</b>									
12 Monate	109	32	29,4	105	26	24,8	k. A.	k. A.	0,450
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [122])</p> <p>d. Median</p> <p>e. HR</p> <p>f. Wald-Konfidenzgrenzen</p> <p>g. Cox-Proportional-Hazards-Modell</p> <p>h. Logistische Regression mit multipler Imputation</p> <p>CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; HR: Hazard Ratio; ICA: invasive Koronarangiografie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten</p>									

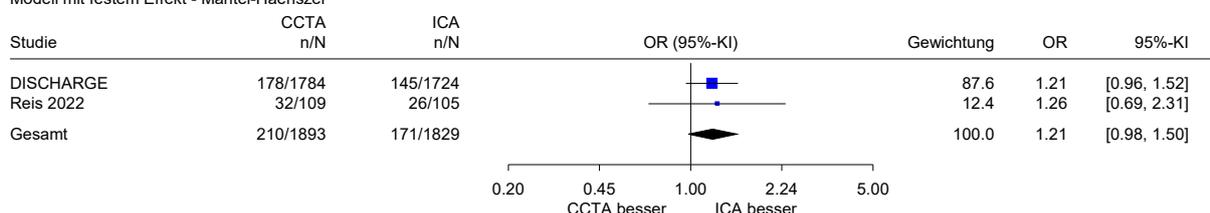
CCTA vs. funktionelle Verfahren (fVs) - mittelfristig  
Angina Pectoris  
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: Q=11.96, df=1, p<0.001, I<sup>2</sup>=91.6%

Abbildung 17: Forest Plot zum Endpunkt Angina Pectoris; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren

CCTA vs. ICA - mittelfristig  
Angina Pectoris  
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: Q=0.02, df=1, p=0.891, I<sup>2</sup>=0%  
Gesamteffekt: Z-Score=1.77, p=0.077

Abbildung 18: Forest Plot zum Endpunkt Angina Pectoris; mittelfristig; CCTA versus ICA

### A3.2.2.8 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Tabelle 36: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Fragestellung 1: CCTA)

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>CCTA vs. funktionelle Verfahren</b>						
CARE-CCTA	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
PROMISE	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch
<b>CCTA vs. direkte ICA</b>						
DISCHARGE	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

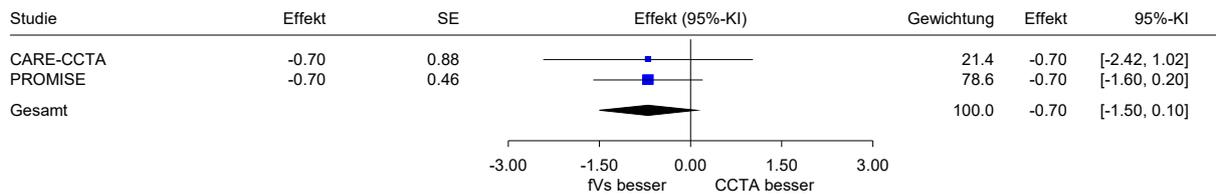
CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie Koronarangiografie; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions 3 Level Version; ICA: invasive Koronarangiografie; ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet; VAS: Visual analogue scale

## Ergebnisse zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Tabelle 37: Ergebnisse – Gesundheitszustand (EQ-5D VAS<sup>a</sup>) (Fragestellung 1: CCTA)

Studie Zeitpunkt Vergleich	N <sup>b</sup>	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MWD	[95 %-KI]	p-Wert
<b>CCTA vs. funktionelle Verfahren</b>								
<b>CARE-CCTA</b>								
<b>12 Monate</b>								
CCTA	441	65,0	14,5	69,0	13,8	-0,7 <sup>c</sup>	[-2,42; 1,02] <sup>d</sup>	0,425 <sup>d</sup>
SPECT	424	65,1	12,4	69,7	11,9			
<b>PROMISE</b>								
<b>12 Monate</b>								
CCTA	2679	72,0	19,5	74,7	20,3	-0,7 <sup>e</sup>	[-1,6; 0,2]	k. A.
fVs	2525	72,4	19,8	74,9	21,2			
<b>CCTA vs. direkte ICA</b>								
<b>DISCHARGE</b>								
<b>12 Monate</b>								
CCTA	1592	67,8	17,4	70,4	18,6	-0,20 <sup>f</sup>	[-1,25; 0,87]	k. A.
ICA	1521	66,5	17,5	69,9	18,1			
<b>3,5 Jahren<sup>g</sup></b>								
CCTA	1395	67,8	17,4	71,8	16,4	0,31 <sup>f</sup>	[-0,76; 1,38]	k. A.
ICA	1313	66,5	17,5	71,1	16,7			
<p>a. Die EQ-5D VAS bildet den Gesundheitszustand zwischen 0 (schlechtester Zustand) und 100 (optimaler Zustand) ab.</p> <p>b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. eigene Berechnung (t-Test)</p> <p>e. Mittelwertdifferenz aus gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM)</p> <p>f. Mittelwertdifferenz aus Linear Mixed Effects Regression Model mit multipler Imputation</p> <p>g. Median</p> <p>CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; EQ-5D-3L: European Quality of Life – 5 Dimensions 3 Level Version; fVs: funktionelle Verfahren; ICA: invasive Koronarangiografie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung; SPECT: Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie; VAS: Visual analogue scale</p>								

CCTA vs. funktionelle Verfahren (fVs) - mittelfristig  
EQ-5D VAS  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: Q=0.00, df=1, p=1.000, I<sup>2</sup>=0%  
Gesamteffekt: Z-Score=-1.72, p=0.086

Abbildung 19: Forest Plot zum Endpunkt EQ-5D VAS; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren

### A3.2.2.9 Depressivität (PHQ-9)

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Depressivität (PHQ-9)

Tabelle 38: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Depressivität (PHQ-9)

(Fragestellung 1: CCTA)

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>CCTA vs. funktionelle Verfahren</b>						
PROMISE	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie Koronarangiografie; ITT: Intention to treat; PHQ-9: Patient Health Questionnaire

## Ergebnisse zu Depressivität (PHQ-9<sup>a</sup>)

Tabelle 39: Ergebnisse – Depressivität (PHQ-9) – Dichotomer Endpunkt (Fragestellung 1: CCTA)

Studie Instrument Zeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	Odds Ratio	[95 %-KI]	p-Wert
		n		%			
<b>CCTA vs. funktionelle Verfahren</b>							
<b>PROMISE</b>							
<b>Patient Health Questionnaire</b>							
<b>12 Monate</b>	2585	k. A. 13,0	2392	k. A. 11,5	1,15 <sup>b</sup>	[0,97; 1,36] <sup>b</sup>	0,110 <sup>c</sup>
<p>a. Der Patient Health Questionnaire-9 ist das Depressionsmodul des Gesundheitsbogens für Patientinnen und Patienten und erfasst anhand von 9 Fragen die Depressivität. Ergebnisse können im Bereich von 0 und 27 liegen. Ein höheres Ergebnis zeigt eine stärker ausgeprägte Depressivität an.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [122])</p> <p>CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PHQ-9: Patient Health Questionnaire</p>							

Es wurden keine Metaanalysen für den Endpunkt Depressivität durchgeführt.

### A3.2.2.10 Gesundheitsbezogene Arbeitsproduktivität (SPS)

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Arbeitsproduktivität (SPS)

Tabelle 40: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – gesundheitsbezogene Arbeitsproduktivität (SPS) (Fragestellung 1: CCTA)

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt- erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>CCTA vs. funktionelle Verfahren</b>						
PROMISE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch <sup>a</sup>
<p>a. Fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung</p> <p>CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie Koronarangiografie; ITT: Intention to treat; SPS: Stanford Presenteeism Scale</p>						

### Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Arbeitsproduktivität

Tabelle 41: Ergebnisse – gesundheitsbezogene Arbeitsproduktivität (SPS<sup>a</sup>) – Stetiger Endpunkt (Fragestellung 1: CCTA)

Studie	n <sup>b, c</sup> / N <sup>d</sup>	Werte		Werte		Änderung		Intervention vs. Vergleich		
		Studienbeginn		Studienende		verglichen zu Studienbeginn		MWD	[95 %-KI]	p-Wert
Zeitpunkt		MW	SD	MW	SD	MW	SD			
Intervention										
Vergleich										
<b>CCTA vs. funktionelle Verfahren</b>										
<b>PROMISE</b>										
<b>12 Monate</b>										
CCTA	1208 / 2982	23,5	5,3	27,5	4,2	k. A.	k. A.			
fVs	1097 / 3003	23,3	5,4	27,4	4,2	k. A.	k. A.	0,10 <sup>e</sup>	[-0,24; 0,44] <sup>f</sup>	0,568 <sup>f</sup>
<p>a. Die Stanford Presenteeism Scale erfragt mittels 5-Punkt Likertskala in 6 Bereichen die gesundheitsbezogene Arbeitsproduktivität über die letzten Monate. Ergebnisse können im Bereich 6 bis 30 erzielt werden. Ein höheres Ergebnis stellt eine bessere Arbeitsproduktivität dar.</p> <p>b. Das Instrument ist konzipiert für Personen in Arbeit, wodurch nicht alle Patientinnen und Patienten der Studie [78] in die Auswertung eingeflossen sind.</p> <p>c. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und –beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>d. Insgesamt wurden nur 59,8 % der Patientinnen und Patienten der Studie PROMISE [19] in die Substudie [78] zur Lebensqualität eingeschlossen.</p> <p>e. eigene Berechnung</p> <p>f. eigene Berechnung (t-Test)</p> <p>CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; fVs: funktionelle Verfahren; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der ITT-Population; SD: Standardabweichung; SPS: Stanford Presenteeism Scale</p>										

Es wurden keine Metaanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Arbeitsproduktivität durchgeführt.

### A3.2.2.11 Unnötige invasive Diagnostik

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur unnötigen invasiven Diagnostik

Tabelle 42: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – unnötige invasive Diagnostik (Fragestellung 1: CCTA)

Studie <sup>a</sup>	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>CCTA vs. funktionelle Verfahren</b>						
CARE-CCTA	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
CATCH	niedrig	unklar	ja	ja	ja	niedrig
PROMISE	niedrig	unklar	ja	ja	ja	niedrig
SCOT-HEART	niedrig	nein	ja	unklar <sup>b</sup>	ja	hoch
<b>CCTA vs. direkte ICA</b>						
CAD-MAN	niedrig	unklar	ja	ja	ja	niedrig
CONSERVE	niedrig	unklar	nein	ja	ja	hoch
DISCHARGE	niedrig	unklar	ja	ja	ja	niedrig
Reis 2022	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
<p>a. Bewertung des Verzerrungspotenzials anhand des Anteils von Patientinnen und Patienten, bei denen mittels ICA keine obstruktive KHK festgestellt wurde, gemessen an allen mit ICA untersuchten Patientinnen und Patienten.</p> <p>b. Der Anteil von Patientinnen und Patienten, bei denen eine ICA durchgeführt wurde, wurde zum Zeitpunkt 4,8 Jahren und 1,7 Jahren (Median) berichtet, der Anteil von Patientinnen und Patienten, bei denen keine obstruktive KHK mittels ICA festgestellt wurde, jedoch nur für den Zeitpunkt 1,7 Jahre (Median).</p> <p>CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie Koronarangiografie; ICA: invasive Koronarangiografie; ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet</p>						

## Ergebnisse zur unnötigen invasiven Diagnostik

Tabelle 43: Ergebnisse – unnötige invasive Diagnostik (Fragestellung 1: CCTA)

Studie	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten ohne obstruktive KHK <sup>a</sup>		N	Patientinnen und Patienten ohne obstruktive KHK <sup>a</sup>		Odds Ratio	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
<b>CCTA vs. funktionelle Verfahren</b>									
<b>CARE-CCTA</b>	460	4	0,9 <sup>b</sup>	443	30	6,8 <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	k. A.
<b>CATCH</b>	285	14	4,9 <sup>b</sup>	291	23	7,9 <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	k. A.
<b>PROMISE</b>	4996	170	3,4	5007	213	4,3	k. A.	k. A.	0,02
<b>SCOT-HEART</b>	2073	20	1,0 <sup>b</sup>	2073	56	2,7 <sup>b</sup>	0,39 <sup>c</sup>	[0,23; 0,68]	< 0,001
<b>CCTA vs. direkte ICA</b>									
<b>CAD-MAN</b>	167	6 <sup>b</sup>	3,6 <sup>b</sup>	162	137 <sup>b</sup>	84,6 <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	k. A.
<b>CONSERVE</b>	784	24	3,1 <sup>b</sup>	719	439	61,1 <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	k. A.
<b>DISCHARGE</b>	1808	111 <sup>b</sup>	6,1 <sup>b</sup>	1753	1260 <sup>b</sup>	71,9 <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Reis 2022</b>	115	5 <sup>b</sup>	4,3 <sup>b</sup>	105	61 <sup>b</sup>	58,1 <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	k. A.
a. Diagnostiziert mittels ICA b. eigene Berechnung c. HR CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; HR: Hazard Ratio; ICA: invasive Koronarangiografie; k. A.: keine Angabe; KHK: koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten									

CCTA vs. funktionelle Verfahren (fVs)  
 unnötige ICAs

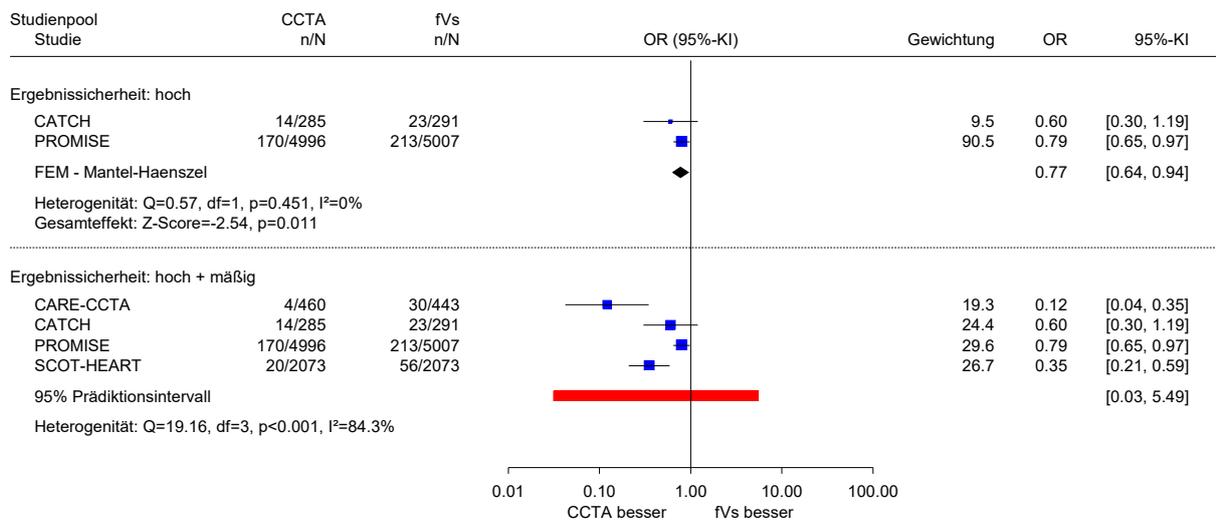


Abbildung 20: Forest Plot zum Endpunkt unnötige invasive Diagnostik; CCTA versus funktionelle Verfahren

CCTA vs. ICA  
 unnötige ICAs

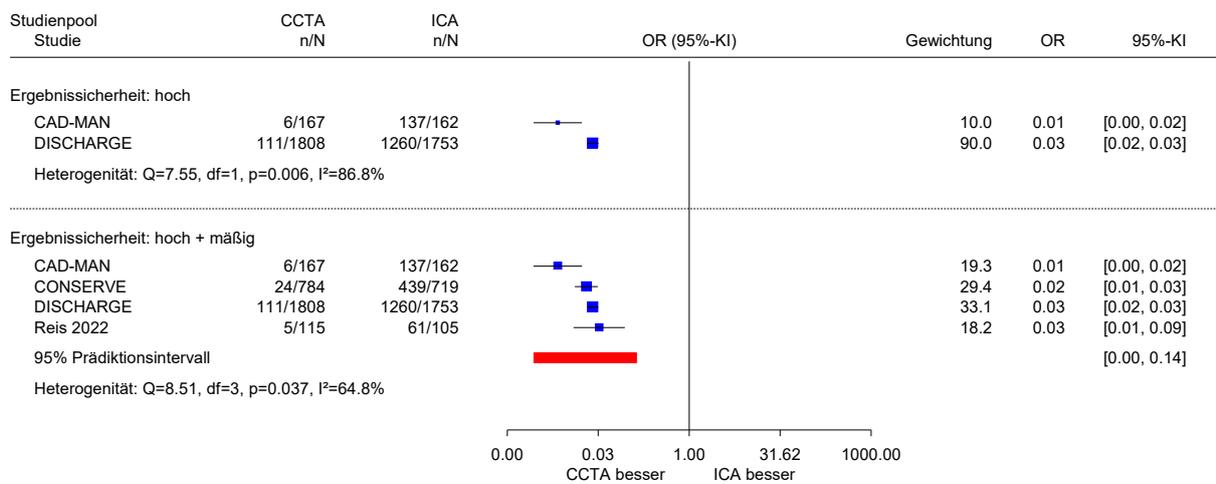


Abbildung 21: Forest Plot zum Endpunkt unnötige invasive Diagnostik; CCTA versus ICA

### A3.2.2.12 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 44: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-12 und SF-36) (Fragestellung 1: CCTA)

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>CCTA vs. funktionelle Verfahren</b>						
CATCH	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
SCOT-HEART	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch
<b>CCTA vs. direkte ICA</b>						
DISCHARGE	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch
CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie Koronarangiografie; ICA: invasive Koronarangiografie; ITT: Intention to treat; SF-12: 12-Item Short Form Health Survey; SF-36; 36-Item Short Form Health Survey						

## Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

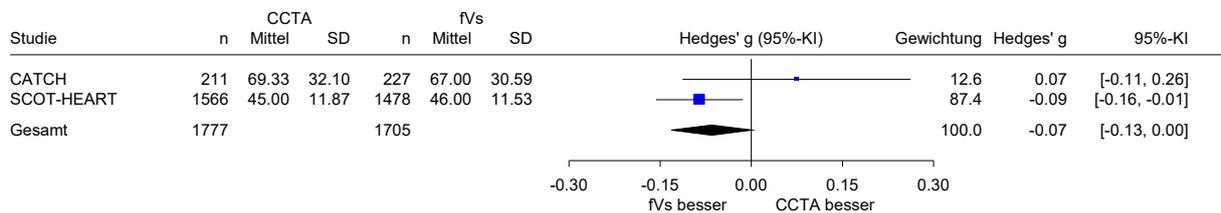
Tabelle 45: Ergebnisse – gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-12 und SF-36)  
(Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

Studie	N <sup>b</sup>	Werte		Werte		Intervention vs. Vergleich		
		Studienbeginn		Studienende		MWD	[95 %-KI]	p-Wert
Instrument		MW	SD	MW	SD			
Zeitpunkt								
Vergleich								
<b>CCTA vs. funktionelle Verfahren</b>								
<b>CATCH</b>								
<b>SF-36: Körperlicher Summenscore</b>								
<b>18,7 Monate<sup>c</sup></b>								
CCTA	211	k. A.	k. A.	71 <sup>c</sup>	(47-90 <sup>d</sup> )	k. A.	k. A.	0,28
fVs	227	k. A.	k. A.	70 <sup>c</sup>	(45-86 <sup>d</sup> )			
<b>SF-36: Psychischer Summenscore</b>								
<b>18,7 Monate<sup>c</sup></b>								
CCTA	211	k. A.	k. A.	77 <sup>c</sup>	(55-91 <sup>d</sup> )	k. A.	k. A.	0,18
fVs	227	k. A.	k. A.	76 <sup>c</sup>	(52-88 <sup>d</sup> )			
<b>SCOT-HEART</b>								
<b>SF-12: Körperlicher Summenscore</b>								
<b>6 Monate</b>								
CCTA	1566	44,2	0,2 <sup>e</sup>	45,0	0,3 <sup>e</sup>	-1,0	[-1,8; -0,2]	0,01
fVs	1478	44,0	0,2 <sup>e</sup>	46,0	0,3 <sup>e</sup>			
<b>SF-12: Psychischer Summenscore</b>								
<b>6 Monate</b>								
CCTA	1566	46,1	0,3 <sup>e</sup>	47,8	0,3 <sup>e</sup>	-0,8	[-1,6; -0,0]	0,05
fVs	1478	46,7	0,3 <sup>e</sup>	48,6	0,3 <sup>e</sup>			
<b>CCTA vs. direkte ICA</b>								
<b>DISCHARGE</b>								
<b>SF-12: Körperlicher Summenscore<sup>f</sup></b>								
<b>12 Monate</b>								
CCTA	1551	44,1	9,1	46,7	8,9	0,12 <sup>g</sup>	[-0,37; 0,61]	k. A.
ICA	1489	43,4	9,3	46,1	9,1			
<b>3,5 Jahre<sup>c</sup></b>								
CCTA	1392	44,1	9,1	48,4	8,7	0,26 <sup>g</sup>	[-0,27; 0,78]	k. A.
ICA	1310	43,4	9,3	47,8	8,7			
a. Der Short Form-36 Gesundheitsfragebogen ist ein krankheitsunspezifisches Messinstrument, der anhand von 36 Items und 8 Dimensionen die gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst. Der Short Form-12 umfasst eine Kurzform des SF-36, der anhand von 12 Items und 8 Dimensionen die gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst. Ein höheres Ergebnis zeigt eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität an.								

Tabelle 45: Ergebnisse – gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-12 und SF-36)  
 (Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

Studie Instrument Zeitpunkt Vergleich	N <sup>b</sup>	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MWD	[95 %-KI]	p-Wert
b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren. c. Median d. 1. und 3. Quartil e. SE f. Es wurde nur der PCS berichtet. Da nicht die komplette Skala vorhanden war, wurde der Endpunkt der Kategorie Mortalität zugeordnet. g. Mittelwertdifferenz aus Linear Mixed Effects Regression Model mit multipler Imputation CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; fVs: funktionelle Verfahren; ICA: invasive Koronarangiografie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; PCS: Körperlicher Summenscore; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-12: 12-Item Short Form Health Survey; SF-36; 36-Item Short Form Health Survey								

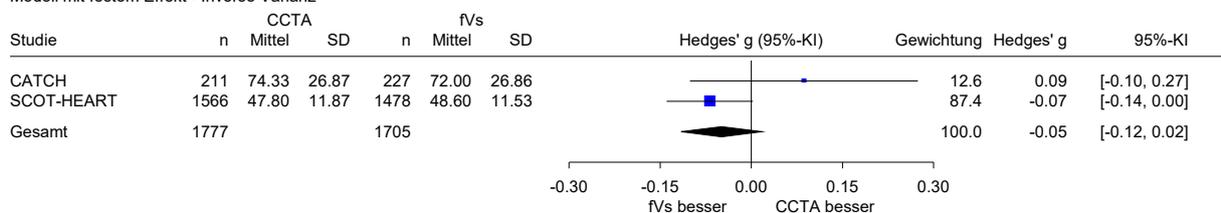
CCTA vs. funktionelle Verfahren (fVs) - mittelfristig  
 SF-12 oder SF-36 körperlicher Summenscore  
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: Q=2.44, df=1, p=0.118, I<sup>2</sup>=59.0%  
 Gesamteffekt: Z-Score=-1.92, p=0.054

Abbildung 22: Forest Plot zum Endpunkt SF-12 oder SF-36 körperlicher Summenscore; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren

CCTA vs. funktionelle Verfahren (fVs) - mittelfristig  
 SF-12 oder SF-36 psychischer Summenscore  
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: Q=2.30, df=1, p=0.130, I<sup>2</sup>=56.4%  
 Gesamteffekt: Z-Score=-1.44, p=0.150

Abbildung 23: Forest Plot zum Endpunkt SF-12 oder SF-36 psychischer Summenscore; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren

### A3.2.2.13 Krankheitsspezifische Lebensqualität (SAQ)

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur krankheitsspezifischen Lebensqualität (SAQ)

Tabelle 46: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – krankheitsspezifische Lebensqualität (SAQ) (Fragestellung 1: CCTA)

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>CCTA vs. funktionelle Verfahren</b>						
CAPP	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Min 2012	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
PROMISE	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch
SCOT-HEART	niedrig	nein	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
a. In der Auswertung wurden fehlende Werte ersetzt, jedoch ist das Verfahren dazu nicht beschrieben. CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie Koronarangiografie; ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet; SAQ: Seattle Angina Questionnaire						

#### Ergebnisse zur krankheitsspezifischen Lebensqualität (SAQ)

Tabelle 47: Ergebnisse – krankheitsspezifische Lebensqualität (SAQ) – Stetiger Endpunkt (Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

Studie Instrument Zeitpunkt Vergleich	n / N	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MWD	[95 %-KI]	p-Wert
<b>CAPP</b>										
<b>Physical Limitation<sup>a</sup></b>										
<b>12 Monate</b>										
CCTA	210 / 250	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,33 <sup>b</sup>	[-4,3; 5,0]	0,889
Belastungs-EKG	202 / 250	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.			
<b>Angina Stability<sup>a</sup></b>										
<b>12 Monate</b>										
CCTA	210 / 250	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	-6,8 <sup>b</sup>	[-12,8; -0,7]	0,028
Belastungs-EKG	202 / 250	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.			

Tabelle 47: Ergebnisse – krankheitsspezifische Lebensqualität (SAQ) – Stetiger Endpunkt (Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

Studie Instrument Zeitpunkt Vergleich	n / N	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MWD	[95 %-KI]	p-Wert
<b>Angina Frequency<sup>a</sup></b>										
<b>12 Monate</b>										
CCTA	210 / 250	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	-1,9 <sup>b</sup>	[-6,0; 2,2]	0,365
Belastungs- EKG	202 / 250	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.			
<b>Treatment Satisfaction<sup>a</sup></b>										
<b>12 Monate</b>										
CCTA	210 / 250	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	-1,4 <sup>b</sup>	[-5,2; 2,3]	0,446
Belastungs- EKG	202 / 250	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.			
<b>Disease Perception<sup>a, c</sup></b>										
<b>12 Monate</b>										
CCTA	210 / 250	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	-4,9 <sup>b</sup>	[-9,6; -0,19]	0,041
Belastungs- EKG	202 / 250	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.			
<b>Min 2012</b>										
<b>Physical Limitation<sup>a</sup></b>										
<b>55±34 Tage</b>										
CCTA	86 / 91	77,2	24,0	k. A.	k. A.	2,5	21,3	k. A.	k. A.	0,58 <sup>d</sup>
SPECT	87 / 89	71,9	24,2	k. A.	k. A.	4,1	19,0			
<b>Angina Stability<sup>a</sup></b>										
<b>55±34 Tage</b>										
CCTA	86 / 91	50,3	31,0	k. A.	k. A.	30,0	37,0	k. A.	k. A.	0,11 <sup>d</sup>
SPECT	87 / 89	59,8	32,1	k. A.	k. A.	22,9	30,1			
<b>Angina Frequency<sup>a</sup></b>										
<b>55±34 Tage</b>										
CCTA	86 / 91	79,8	16,4	k. A.	k. A.	10,2	16,4	k. A.	k. A.	0,31 <sup>d</sup>
SPECT	87 / 89	83,1	15,6	k. A.	k. A.	7,6	14,8			
<b>Treatment Satisfaction<sup>a</sup></b>										
<b>55±34 Tage</b>										
CCTA	86 / 91	84,6	19,9	k. A.	k. A.	4,5	17,8	k. A.	k. A.	0,26 <sup>d</sup>
SPECT	87 / 89	87,3	19,2	k. A.	k. A.	0,6	18,2			

Tabelle 47: Ergebnisse – krankheitsspezifische Lebensqualität (SAQ) – Stetiger Endpunkt (Fragestellung 1: CCTA) (mehreseitige Tabelle)

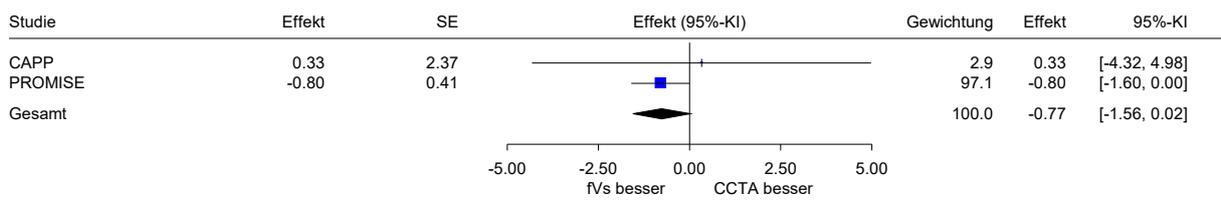
Studie Instrument Zeitpunkt Vergleich	n / N	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MWD	[95 %-KI]	p-Wert
<b>Disease Perception<sup>a, c</sup></b>										
<b>55±34 Tage</b>										
CCTA	86 / 91	57,9	24,2	k. A.	k. A.	13,5	22,6	k. A.	k. A.	0,80 <sup>d</sup>
SPECT	87 / 89	60,7	26,0	k. A.	k. A.	11,6	19,0			
<b>PROMISE</b>										
<b>Physical Limitation<sup>a</sup></b>										
<b>12 Monate</b>										
CCTA	2282 <sup>e</sup> / 2982	78,6	21,5	94,3	14,1	k. A.	k. A.	-0,8 <sup>f</sup>	[-1,6; 0,0]	k. A.
fVs	2141 <sup>e</sup> / 3003	79,1	22,0	95,0	12,4	k. A.	k. A.			
<b>Angina Stability<sup>a</sup></b>										
<b>12 Monate</b>										
CCTA	2666 <sup>e</sup> / 2982	44,2	23,9	52,2	14,5	k. A.	k. A.	-0,7 <sup>f</sup>	[-1,5; 0,1]	k. A.
fVs	2518 <sup>e</sup> / 3003	43,8	25,2	52,8	14,8	k. A.	k. A.			
<b>Angina Frequency<sup>a</sup></b>										
<b>12 Monate</b>										
CCTA	2672 <sup>e</sup> / 2982	78,5	16,9	94,0	11,8	k. A.	k. A.	-0,1 <sup>f</sup>	[-0,7; 0,5]	k. A.
fVs	2525 <sup>e</sup> / 3003	78,2	17,2	94,1	11,6	k. A.	k. A.			
<b>Treatment Satisfaction<sup>a</sup></b>										
<b>12 Monate</b>										
CCTA	2547 <sup>e</sup> / 2982	83,7	20,6	89,4	18,4	k. A.	k. A.	1,0 <sup>f</sup>	[-0,1; 2,1]	k. A.
fVs	2367 <sup>e</sup> / 3003	83,4	20,3	88,7	20,0	k. A.	k. A.			
<b>Disease Perception<sup>a, c</sup></b>										
<b>12 Monate</b>										
CCTA	2563 <sup>e</sup> / 2982	56,3	22,7	81,7	19,1	Kalzium m	Kalzium	-0,5 <sup>f</sup>	[-1,5; 0,6]	Kalzium m
fVs	2387 <sup>e</sup> / 3003	56,0	22,8	82,4	18,8	Kalzium m	Kalzium			

a. Wertebereich 0–100, niedrigere Werte zeigen eine höhere Einschränkung an.  
b. Mittelwertdifferenz über alle KalziumKalzium.  
c. In der Publikation ist die Skala als „Quality of Life“ bezeichnet.  
d. Within-person change ANOVA adjustiert für klinische Risikofaktoren.  
e. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und –beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren. Insgesamt wurden nur 59,8 % der Patientinnen und Patienten der Studie PROMISE [19] in die Substudie zur Lebensqualität [78] eingeschlossen.

Tabelle 47: Ergebnisse – krankheitsspezifische Lebensqualität (SAQ) – Stetiger Endpunkt (Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

Studie Instrument Zeitpunkt Vergleich	n / N	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MWD	[95 %-KI]	p-Wert
f. Mittelwertdifferenz aus Linear Mixed Effects Regression über alle KalziumKalzium, adjustiert für Baseline. ANOVA: Varianzanalyse; CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; EKG: Elektrokardiogramm; fVs: funktionelle Verfahren; Kalzium: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Population; SAQ: Seattle Angina Questionnaire; SD: Standardabweichung; SPECT: Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie										

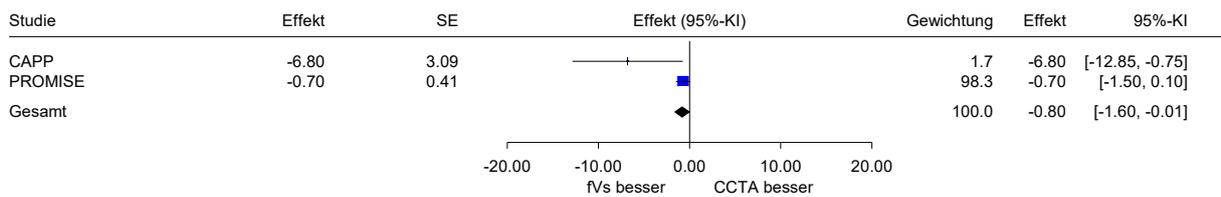
CCTA vs. funktionelle Verfahren (fVs) - mittelfristig  
 SAQ Physical Limitation  
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $Q=0.22$ ,  $df=1$ ,  $p=0.639$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt:  $Z\text{-Score}=-1.91$ ,  $p=0.056$

Abbildung 24: Kalzium zum Endpunkt SAQ Physical Limitation; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren

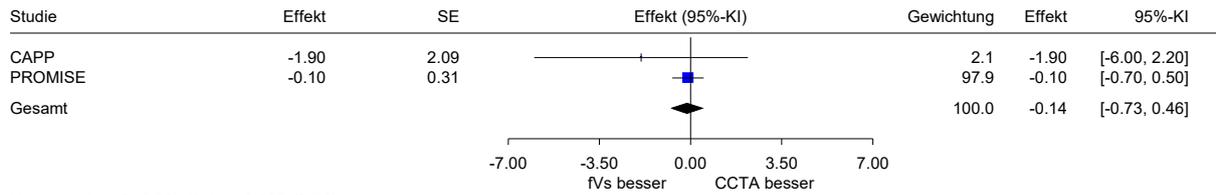
CCTA vs. funktionelle Verfahren (fVs) - mittelfristig  
 SAQ Angina Stability  
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $Q=3.84$ ,  $df=1$ ,  $p=0.050$ ,  $I^2=73.9\%$   
 Gesamteffekt:  $Z\text{-Score}=-1.99$ ,  $p=0.047$

Abbildung 25: Kalzium zum Endpunkt SAQ Angina Stability; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren

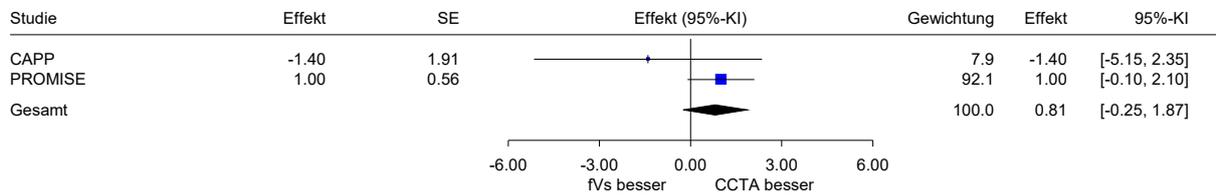
CCTA vs. funktionelle Verfahren (fVs) - mittelfristig  
 SAQ Angina Frequency  
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $Q=0.72$ ,  $df=1$ ,  $p=0.395$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt:  $Z\text{-Score}=-0.45$ ,  $p=0.649$

Abbildung 26: Kalzium zum Endpunkt SAQ Angina Frequency; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren

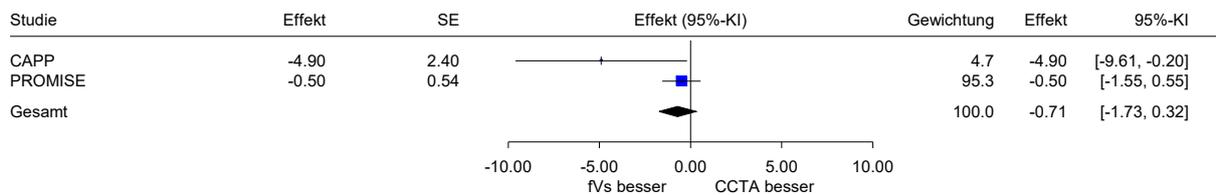
CCTA vs. funktionelle Verfahren (fVs) - mittelfristig  
 SAQ Treatment Satisfaction  
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $Q=1.45$ ,  $df=1$ ,  $p=0.229$ ,  $I^2=31.0\%$   
 Gesamteffekt:  $Z\text{-Score}=1.50$ ,  $p=0.133$

Abbildung 27: Kalzium zum Endpunkt SAQ Treatment Satisfaction; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren

CCTA vs. funktionelle Verfahren (fVs) - mittelfristig  
 SAQ Disease Perception  
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $Q=3.20$ ,  $df=1$ ,  $p=0.074$ ,  $I^2=68.8\%$   
 Gesamteffekt:  $Z\text{-Score}=-1.36$ ,  $p=0.175$

Abbildung 28: Kalzium zum Endpunkt SAQ Disease Perception; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren

Tabelle 48: Ergebnisse – krankheitsspezifische Lebensqualität (SAQ) – Responderanalyse (Fragestellung 1: CCTA)

Studie Instrument Zeitpunkt	Standard Care + CCTA			Standard Care			Intervention vs. Vergleich		
	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		Odds Ratio <sup>b</sup>	[Kalzium]	p-Wert
		n	%		n	%			
<b>SCOT-HEART</b>									
<b>Physical Limitation<sup>c</sup></b>									
<b>6 Monate</b>	2073	255	12,3	2073	233	11,2	1,12	[0,92; 1,35]	0,254
<b>Angina Stability<sup>d</sup></b>									
<b>6 Monate</b>	2073	664	32,0	2073	617	29,8	1,12	[0,98; 1,28]	0,086
<b>Angina Frequency<sup>c</sup></b>									
<b>6 Monate</b>	2073	1118	53,9	2073	1045	50,4	1,16	[1,02; 1,31]	0,022
<b>Treatment Satisfaction<sup>c</sup></b>									
<b>6 Monate</b>	2073	185	8,9	2073	178	8,6	1,04	[0,84; 1,29]	0,745
<b>Disease Perception<sup>d, e</sup></b>									
<b>6 Monate</b>	2073	794	38,3	2073	819	39,5	0,95	[0,84; 1,08]	0,431
a. Fehlende Werte wurden als Non-Responder ausgewertet. b. Logistische Regression adjustiert für die Variablen aus dem Minimisationsalgorithmus (Alter, Geschlecht, BMI, Kalzium, Vorhofflimmern, Vorgeschichte einer koronaren Herzkrankheit und Ausgangsdiagnose einer Kalzium aufgrund einer koronaren Herzkrankheit) und Studienzentrum c. Die Responseschwelle liegt unter 15 % der Skalenspannweite. Das Ergebnis wird deswegen nur ergänzend dargestellt. d. Die Responseschwelle entspricht mindestens 15 % der Skalenspannweite. Da nicht die komplette Skala ausgewertet werden konnte, wurde der Endpunkt der Kategorie Morbidität zugeordnet. e. In der Publikation ist die Skala als „Quality of Life“ bezeichnet. BMI: Body-Mass-Index; CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SAQ: Seattle Angina Questionnaire									

### A3.2.2.14 Unerwünschte Ereignisse

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Tabelle 49: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – unerwünschte Ereignisse (Fragestellung 1: CCTA)

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Kalzium	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>CCTA vs. funktionelle Verfahren</b>						
CAPP	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Goldstein 2007	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
PROMISE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SCOT-HEART	niedrig	nein	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	niedrig
<b>CCTA vs. direkte ICA</b>						
CAD-MAN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CONSERVE	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
DISCHARGE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a. geplanter Auswertungszeitpunkt ist unklar.						
CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie Koronarangiografie; ICA: invasive Koronarangiografie; ITT: Kalzium; n. b.: nicht bewertet						

#### Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Tabelle 50: Ergebnisse – unerwünschte Ereignisse<sup>a</sup> (Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Zeitpunkt	Intervention	Vergleich
<b>CCTA vs. funktionelle Verfahren</b>			
CAPP	12 Monate	Es traten in beiden Behandlungsgruppen keine „Komplikationen“ nach einer Untersuchung auf.	
Goldstein 2007	Periprozedural	Es traten in beiden Behandlungsgruppen keine „Komplikationen“ nach einer Untersuchung auf.	
	6 Monate	Es traten in beiden Behandlungsgruppen keine „Komplikationen“ nach einer Untersuchung auf.	

Tabelle 50: Ergebnisse – unerwünschte Ereignisse<sup>a</sup> (Fragestellung 1: CCTA) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Zeitpunkt	Intervention	Vergleich
<b>PROMISE</b>	<b>72 Stunden</b>	Es traten bei 3 Patientinnen und Patienten schwere Blutungen auf.	Es traten bei 3 Patientinnen und Patienten schwere Blutungen auf. Es traten 9 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse <sup>b</sup> auf (5 ventrikuläre Tachykardien und 4 Krankenhauseinweisungen aufgrund von symptomatischen Ereignissen wie Brustschmerz und Übelkeit).
<b>SCOT-HEART</b>	<b>6 Monate</b>	Es traten in beiden Behandlungsgruppen keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf.	
<b>CCTA vs. direkte ICA</b>			
<b>CAD-MAN</b>	<b>48 Stunden</b>	Es traten in beiden Behandlungsgruppen keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf.	
<b>CONSERVE</b>	<b>12,3 Monate<sup>c</sup></b>	In der Interventionsgruppe traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf.	Es traten bei 2 Patientinnen und Patienten schwere Blutungen auf, von denen eine Patientin oder ein Patient eine Transfusion benötigte.
<b>DISCHARGE</b>	<b>48 Stunden</b>	Es traten bei 6 Patientinnen und Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf (4 Patientinnen und Patienten mit einer Verlängerung des Krankenhausaufenthalts und 2 Patientinnen und Patienten mit einer Dissektion).	Es traten bei 22 Patientinnen und Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf (6 Patientinnen und Patienten mit einer kardialen Arrhythmie, 11 Patientinnen und Patienten mit einer Verlängerung des Krankenhausaufenthalts, 2 Patientinnen und Patienten mit einer Dissektion, 2 Patientinnen und Patienten mit einem Herzstillstand und 1 Patientin oder Patient mit einer kardialen Tamponade).
OR: 0,26; Kalzium [0,11; 0,64] <sup>d</sup> ; p = 0,002 <sup>e</sup>			
a. Es ist davon auszugehen ist, dass in allen eingeschlossenen Studien nur eine selektive Auswahl an Nebenwirkungen erfasst wurde. Die Darstellung in dieser Bewertung beschränkt sich auf die schwerwiegenden und schweren Ereignisse. b. Es wurden lediglich die Anzahl der Ereignisse dokumentiert, nicht aber die Anzahl von Patientinnen und Patienten mit Ereignis. c. im Median d. eigene Berechnung e. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [122]) CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; ICA: invasive Koronarangiografie; KI: Konfidenzintervall; OR: Kalzium			

### A3.2.2.15 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Unter den beschriebenen Subgruppenergebnissen der Studien lagen keine statistisch signifikanten Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05)

vor. Insgesamt wurden Analysen zu den Merkmalen Geschlecht (Endpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, MACE, Myokardinfarkt, Schlaganfall, instabile Kalzium, Kalzium und krankheitsspezifische Lebensqualität), Alter (Endpunkte MACE, Kalzium und krankheitsspezifische Lebensqualität) und Vortestwahrscheinlichkeit (Endpunkt MACE) durchgeführt.

### **A3.3 Diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA mit funktioneller Beurteilung (Fragestellung 2)**

#### **A3.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien**

##### **A3.3.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

Tabelle 51: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Patientenzahl N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Beobachtungsdauer	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
<b>CATCH-2 (CTP)</b>	RCT, multizentrisch (6 Zentren)	600	Dänemark, 10/2013–03/2017	18 Monate (Median)	<b>primär:</b> Revaskularisation (bei Pat., die zur ICA überwiesen wurden) <b>sekundär:</b> Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, instabile Kalzium, Kalzium, unnötige ICA
<b>FORECAST (CT-FFR)</b>	RCT, multizentrisch (11 Zentren)	1400	Großbritannien, 12/2017–07/2019	9 Monate	<b>primär:</b> kardiovaskuläre Kosten <b>sekundär:</b> Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall, unnötige ICA Krankheitsspezifische Lebensqualität (SAQ-7)
<b>PRECISE (CT-FFR)<sup>b</sup></b>	RCT, multizentrisch (65 Zentren)	2103	Nordamerika und Europa, 12/2018–05/2021	11,8 Monate (Median)	<b>primär:</b> Kombinierter Endpunkt (Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, unnötige ICA) <b>sekundär:</b> Kombinierter Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt), Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, instabile Kalzium, unnötige ICA

Tabelle 51: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Patientenzahl N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Beobachtungsdauer	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
<b>TARGET (CT-FFR)<sup>b</sup></b>	RCT, multizentrisch (6 Zentren)	1216	China, 05/2019–10/2022 <sup>c</sup>	12, 2 Monate (Median)	<b>primär:</b> unnötige ICA <b>sekundär:</b> kardiovaskuläre Mortalität; Myokardinfarkt; instabile Kalzium; Krankheitsspezifische Lebensqualität (SAQ-7)
<b>Yu 2020 (CTP)</b>	RCT, monozentrisch	250	China, 10/2016–03/2018	12 Monate	<b>primär:</b> ICA ohne Revaskularisation <b>sekundär:</b> Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt
<p>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.</p> <p>b. Diese Studie entspricht nicht in ausreichendem Maße den Einschlusskriterien dieser Bewertung. Daher werden die Angaben zu dieser Studie nur ergänzend berichtet.</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>CT-FFR: Computertomografie-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve; CTP: Computertomografie-basierte Messung der myokardialen Perfusion; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions 3 Level; ICA: invasive Koronarangiografie; N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Patientinnen und Patienten; Pat.: Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAQ: Seattle Angina Questionnaire; VAS: Kalzium</p>					

Tabelle 52: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
<b>CCTA mit funktioneller Beurteilung</b>		
<b>CATCH-2 (CTP)</b>	<p><b>Vorherige Diagnostik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stationäre Pat. mit akutem Brustschmerz, negativem EKG, zwei normalen Troponinwerten und Berechnung des Diamond-Forrester Score</li> </ul> <p><b>Vorbereitendes Kalzium-Scoring</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ja</li> </ul> <p><b>CCTA (Toshiba Aquilion One)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>320-Schicht-CCTA</li> <li>EKG-gesteuert</li> <li>Kontrastmittel Omnipaque (Iod) (insgesamt 70-90 ml) mit einer Flussrate von 5 ml pro s</li> <li>Nitroglycerin 0,4 mg (sublingual) vor CCTA</li> <li>Herzfrequenz &gt; 65 bpm: 50-150 mg Metoprolol (oral oder intravenös) vor CCTA</li> <li>Bildbearbeitung (Vital Images Vitrea 6.4)</li> <li>Bildinterpretation im Konsens durch zwei erfahrene, zertifizierte und verblindete CCTA-Leserinnen oder –Leser nach SCCT-Leitlinie [104]</li> </ul> <p><b>Statische CTP (Toshiba Aquilion One)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Durchgeführt bei 100 % der Pat.</li> <li>Untersuchung in Belastung mit Adenosin 0,14 mg/kg/min (intravenös) vor CTP</li> <li>Bildbearbeitung (Vital Images Vitrea 6.4)</li> <li>Bildinterpretation im Konsens durch zwei erfahrene, zertifizierte und verblindete CCTA-Leserinnen oder –Leser, basierend auf einem 16-Segment Modell nach AHA-Leitlinie [107]</li> </ul>	<b>CCTA (siehe Intervention)</b>
	<p><b>Weitere nachfolgende Diagnostik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bei positiven Ergebnissen wurde eine ICA durchgeführt</li> </ul>	

Tabelle 52: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
<b>FORECAST (CT-FFR)</b>	<p><b>Vorherige Diagnostik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ambulante Pat. mit stabilem Brustschmerz und Berechnung des Diamond-Forrester Score</li> </ul> <p><b>Vorbereitendes Kalzium-Scoring</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ja</li> </ul> <p><b>CCTA</b> (kein Hersteller angegeben)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Untersuchung basierend auf der klinischen Praxis im Studienzentrum</li> <li>Keine Angaben zum Kontrastmittel</li> <li>Keine Angaben zu Nitroglycerin</li> <li>Keine Angaben zu <math>\beta</math>-Blockern</li> <li>Bildinterpretation durch behandelnde Ärztin oder behandelnden Arzt</li> </ul> <p><b>CT-FFR</b> (HeartFlow FFR<sub>CT</sub>-Analysis)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Durchgeführt bei 31 % der Pat.</li> <li>CCTA-Bilder die eine Stenose von &gt;40 % in einer für einen Stent oder Bypass geeigneten Koronararterie zeigen, wurden zusätzlich durch CT-FFR analysiert</li> <li>Bildinterpretation durch behandelnde Ärztin oder behandelnden Arzt</li> </ul> <p><b>Weitere Diagnostik bei positivem CT-FFR Befund</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>In der Regel ICA (Untersuchung basierend auf der klinischen Praxis im Studienzentrum)</li> </ul>	<p><b>Behandlungsstandard nach NICE-Leitlinie [7]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Behandlungsstandard (vor Randomisierung festgelegt) enthält CCTA ohne CT-FFR (siehe Intervention; durchgeführt bei 63 % der Pat.), Stress-Echo (durchgeführt bei 15 % der Pat.), Belastungs-EKG (durchgeführt bei 10 % der Pat.), SPECT (durchgeführt bei 2 % der Pat.), Belastungs-MRT (durchgeführt bei 0,1 % der Pat.) und direkte ICA (durchgeführt bei 7 % der Pat.) (Untersuchung basierend auf der klinischen Praxis im Studienzentrum)</li> <li>Bildinterpretation durch behandelnde Ärztin oder behandelnden Arzt</li> </ul>
<b>PRECISE (CT-FFR)<sup>a</sup></b>	<p><b>Vorherige Diagnostik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ambulante und stationäre Pat. mit stabilem Brustschmerz und Einschätzung anhand des PROMISE Minimal-Risk Tools [33], dessen Ergebnis nur in der Interventionsgruppe (16 % erhielten keine weitere diagnostische Intervention) zur Diagnose-Entscheidung herangezogen wurden. Im Kontrollarm war eine CCTA nicht zugelassen (1 % erhielt eine CCTA und &lt; 1 % eine CCTA plus CT-FFR).</li> </ul>	

Tabelle 52: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p><b>Vorbereitendes Kalzium-Scoring</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ unklar</li> </ul> <p><b>CCTA</b> (kein Hersteller angegeben)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 64-Schicht-CCTA (oder größer)</li> <li>▪ Keine Angaben zum Kontrastmittel</li> <li>▪ Keine Angaben zu Nitroglycerin</li> <li>▪ Keine Angaben zu <math>\beta</math>-Blockern</li> <li>▪ Bildinterpretation durch eine erfahrene (COCATS Level 2) Ärztin oder erfahrenen (COCATS Level 2) Arzt</li> </ul> <p><b>CT-FFR</b> (HeartFlow FFR<sub>CT</sub>-Analysis)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Durchgeführt bei 31 % der Pat.</li> <li>▪ CCTA-Bilder, die mindestens 1 Stenose von 30 % bis 90 % in einem epikardialen Gefäß <math>\geq 2</math> mm zeigen, wurden zusätzlich durch CT-FFR analysiert</li> <li>▪ Bildinterpretation durch behandelnde Ärztin oder behandelnden Arzt</li> </ul> <p><b>Weitere invasive Diagnostik, wenn mindestens 1 der folgenden Kriterien erfüllt war</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mittels CCTA identifizierte Stenose <math>\geq 90</math> %</li> <li>▪ mittels CCTA identifizierte Hauptstammstenose <math>\geq 30</math> %</li> <li>▪ mittels CCTA identifizierte Plaqueruptur</li> <li>▪ lesionspezifischer CT-FFR-Wert <math>\leq 0,85</math> bei einem Referenzgefäßdurchmesser von <math>\geq 2,0</math> mm</li> </ul>	<p><b>Behandlungsstandard nach Leitlinien [104,114,115,123-125]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Behandlungsstandard (vor Randomisierung festgelegt) enthält Stress-Echo (durchgeführt bei 30 % der Pat.), Belastungs-EKG (durchgeführt bei 11 % der Pat.), SPECT (durchgeführt bei 30 % der Pat.), PET (durchgeführt bei 2 % der Pat.), Belastungs-MRT (durchgeführt bei 10 % der Pat.) und direkte ICA (durchgeführt bei 10 % der Pat.) (Untersuchung basierend auf der klinischen Praxis im Studienzentrum). MRT und PET sind derzeit nicht im Leistungsumfang der GKV enthalten und wurden in der Studie bei insgesamt 12 % der Pat. durchgeführt.</li> <li>▪ Bildinterpretation durch eine zertifizierte Ärztin oder zertifizierten Arzt</li> </ul>

Tabelle 52: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
<b>TARGET (CT-FFR)<sup>a</sup></b>	<b>Vorherige Diagnostik</b> Ambulante Pat mit stabilem Brustschmerz und Berechnung des CAD-Consortium-Score. Vor der Randomisierung wurden Pat. mit einer mittleren bis hohen Vortestwahrscheinlichkeit und einer mittels CCTA nachgewiesenen Stenose zwischen 30 % bis 90 % in einer Hauptarterie, selektiert.	
	<b>Vorbereitendes Calcium-Scoring</b> ▪ nein	<b>Stress-Echo</b> (kein Hersteller angegeben) ▪ Keine Angaben zur Durchführung ▪ Durchgeführt bei 9 % der Patientinnen und Patienten
	<b>CT-FFR</b> (Keya Medical Technology DEEPVESSEL FFR) ▪ Durchgeführt bei 100 % der Pat. ▪ Bildinterpretation im Konsens durch zwei erfahrene Ärztinnen oder Ärzte	<b>Belastungs-EKG</b> (kein Hersteller angegeben) ▪ Keine Angaben zur Durchführung ▪ Durchgeführt bei 87 % der Patientinnen und Patienten  <b>SPECT</b> (kein Hersteller angegeben) ▪ Keine Angaben zur Durchführung ▪ Durchgeführt bei 15 % der Patientinnen und Patienten
	<b>Weitere nachfolgende Diagnostik</b> Bei positiven Ergebnissen wurde eine ICA durchgeführt	
<b>Yu 2020 (CTP)</b>	<b>Vorherige Diagnostik</b> ▪ Ambulante Pat. mit stabilem Brustschmerz und Berechnung des Diamond-Forrester Score	

Tabelle 52: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p><b>Vorbereitendes Calcium-Scoring</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ja</li> </ul> <p><b>Dynamische CTP</b> (Siemens Healthineers Somatom Force)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kontrastmittel Ultravist 370 mg Iod/ml (insgesamt 50 ml) mit einer Flussrate von 6 ml pro s (und 40 ml Kochsalzlösung)</li> <li>▪ Untersuchung in Belastung mit Adenosin 0,16 mg/kg/min (intravenös) vor CTP</li> <li>▪ Nitroglycerin (sublingual) nach CTP</li> <li>▪ Bildbearbeitung (Siemens Healthineers SyngoVia VB10A)</li> <li>▪ Bildinterpretation im Konsens durch zwei erfahrene (mindestens 10 und 6 Jahre), verblindete Radiologinnen oder Radiologen</li> </ul> <p><b>CCTA</b> (Siemens Healthineers Somatom Force)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Durchgeführt bei 100 % der Pat.</li> <li>▪ 384-Schicht-CCTA nach dynamischer CTP</li> <li>▪ EKG-gesteuert (prospektiv)</li> <li>▪ Kontrastmittel Omnipaque (Iod) (insgesamt 70-90 ml) mit einer Flussrate von 4-5 ml pro s (und 40 ml Kochsalzlösung)</li> <li>▪ Nitroglycerin (sublingual) vor CCTA</li> <li>▪ Keine Verwendung von <math>\beta</math>-Blockern vor CCTA</li> <li>▪ Bildbearbeitung (Siemens Healthineers SyngoVia VB10A)</li> <li>▪ Bildinterpretation im Konsens durch zwei erfahrene (mindestens 10 und 6 Jahre), verblindete Radiologinnen oder Radiologen nach SCCT-Leitlinie [126]</li> </ul> <p><b>Weitere nachfolgende Diagnostik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bei positiven Ergebnissen wurde eine ICA durchgeführt</li> </ul>	<p><b>CCTA</b> (siehe Intervention)</p>

Tabelle 52: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung)  
(mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
a.	Diese Studie entspricht nicht in ausreichendem Maße den Einschlusskriterien dieser Bewertung. Daher werden die Angaben zu dieser Studie nur ergänzend berichtet.	
AHA: American Heart Association; bpm: Schläge pro Minute; CAD: koronare Herzkrankheit; CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; COCATS: Core Cardiology Training Symposium; CT-FFR: Computertomografie-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve; CTP: Computertomografie-basierte Messung der myokardialen Perfusion; Echo: Echokardiografie; EKG: Elektrokardiogramm; ICA: invasive Koronarangiografie; MRT: Magnetresonanztomografie; Pat.: Patientinnen und Patienten; PET: Positronenemissionstomografie; s: Sekunden; SCCT: Society of Cardiovascular Computed Tomography; SPECT: Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie		

Tabelle 53: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
<b>CATCH-2 (CTP)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter <math>\geq</math> 50 Jahre</li> <li>▪ Pat. mit kürzlich akut aufgetretenem Brustschmerz mit Verdacht auf KHK, mit Empfehlung einer nicht invasiven diagnostischen Untersuchung durch den behandelnden Arzt</li> <li>▪ Normale koronare Biomarker (Troponinwerte)</li> <li>▪ Keine oder unklare EKG-Veränderungen (linksventrikuläre Hypertrophie, Herzschrittmacher-Rhythmus, Rechtsschenkelblock)</li> <li>▪ Thorax-Röntgen ohne Veränderungen, die mit den Symptomen zusammenhängen könnten (Pneumonie, Lungenkrebs, Aortendissektion)</li> <li>▪ <math>\geq</math> 1 kardiovaskulärer Risikofaktor (familiäre Vorgeschichte von KHK, Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes, Rauchen) basierend auf einem Duke clinical score <math>\geq</math> 20 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pat. mit einer bekannten schweren Herzinsuffizienz</li> <li>▪ Vorangegangene CABG</li> <li>▪ Allergie gegen jodhaltiges Kontrastmittel</li> <li>▪ Geschätzte GFR <math>&lt;</math> 50 ml/min</li> <li>▪ Adenosinintoleranz</li> <li>▪ Pat., bei denen psychiatrische, physische oder geografische Umstände kein Langzeit-Follow-Up ermöglichen</li> <li>▪ Lebenserwartung <math>&lt;</math> 2 Jahre</li> </ul>
<b>FORECAST (CT-FFR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter <math>\geq</math> 18 Jahre</li> <li>▪ stabiler Brustschmerz (der den Besuch einer Brustschmerzambulanz erforderlich macht)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pat., bei denen nach erster Abklärung in einer Brustschmerzambulanz keine weitere kardiologische Untersuchung erforderlich ist</li> <li>▪ instabile Angina oder Hinweise auf ein ACS</li> <li>▪ Vorangegangenes ACS</li> <li>▪ Vorangegangene Revaskularisation</li> <li>▪ Ungeeignet eine CCTA zu erhalten</li> <li>▪ Lebenserwartung <math>&lt;</math> 12 Monate</li> <li>▪ Neu aufgetretenes Vorhofflimmern oder schwer zu kontrollierende Herzfrequenz</li> <li>▪ Bigeminus/Trigeminus</li> <li>▪ Kontraindikation einschließlich Herzschrittmacher oder implantierter Defibrillator</li> <li>▪ Bekannte Kontrastmittelallergie</li> <li>▪ Kontraindikation gegen intravenöse Betablocker</li> <li>▪ Kontraindikation gegen sublinguale Nitratgabe</li> <li>▪ Prothetische Herzklappe</li> <li>▪ Fortgeschritten eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin <math>&gt;</math>200 <math>\mu</math>mol/L)</li> <li>▪ Signifikante Herzklappenerkrankung</li> <li>▪ Komplexe angeborene Herzerkrankung</li> </ul>

Tabelle 53: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
<b>PRECISE (CT-FFR)<sup>a</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter <math>\geq</math> 18 Jahre</li> <li>▪ Stabile typische oder atypische Symptome, die auf eine mögliche signifikante KHK hindeuten; Empfehlung für weitere nicht notfallmäßige Diagnostik oder wahlweise ICA; stabiler Brustschmerz (oder Äquivalent) umfasst diejenigen, bei denen eine ACS ausgeschlossen wurde</li> <li>▪ Mögliche frühere kardiovaskuläre Diagnostik muss &gt; 1 Jahr vor Randomisierung stattgefunden haben und folgende Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ CCTA oder ICA mit Stenosen &lt; 50 %</li> <li>▫ Quantifizierendes Calcium-Scoring &lt; 100 AU</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Akuter Brustschmerz</li> <li>▪ Vorgeschichte einer bekannten KHK (mit vorherigem MI, CABG oder PCI, Stenose <math>\geq</math> 50 %)</li> <li>▪ Bekannte Ejektionsfraktion <math>\leq</math> 40 % oder andere moderate bis schwere valvuläre oder angeborene Herzerkrankung</li> <li>▪ Instabiler klinischer Status</li> <li>▪ Kontraindikation gegen die Durchführung einer CCTA einschließlich, aber nicht begrenzt auf Kreatinin-Clearance &lt; 45 ml/min bei letzter Messung innerhalb von 90 Tagen</li> <li>▪ Nicht kardiovaskuläre Komorbiditäten mit einer Lebenserwartung &lt; 2 Jahre</li> <li>▪ Überschreitung der Gewichts- oder Größenbeschränkung für CCTA oder ICA</li> <li>▪ Nicht invasive und invasive kardiovaskuläre Diagnostik zur Testung auf KHK innerhalb des letzten Jahres (jegliche Stress-Tests, ICA und CCTA [inklusive Calcium-Scoring]); Ruhe-EKG, Ruhe-Echokardiogramm und Ruhe-MRT waren keine Ausschlusskriterien)</li> <li>▪ Gründe, die die Einhaltung der Protokoll- bzw. Studien-Prozeduren und / oder die Nachbeobachtung beeinträchtigen</li> </ul>
<b>TARGET (CT-FFR)<sup>a</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neuer oder sich verschlimmernder Brustschmerz mit Verdacht auf eine klinisch signifikante KHK</li> <li>▪ CCTA Ergebnis zeigt eine Stenose mindestens einer Hauptarterie (Durchmesser größer als 2,5 mm) zwischen 30 % bis 90 %</li> <li>▪ Mittlere bis hohe Vortestwahrscheinlichkeit, basierend auf dem CAD-Consortium-Score</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diagnose oder Verdacht auf ACS</li> <li>▪ Hämodynamische oder klinisch instabiler Zustand mit einem systolischen Blutdruck &lt; 90 mmHg oder schwere atriale oder ventrikuläre Arrhythmien</li> <li>▪ Anhaltender Brustschmerz in Ruhe, der trotz adäquater Therapie als ischämisch eingestuft wird</li> <li>▪ Bekannte KHK mit vorangegangenem MI, PCI, CABG oder einem angiographischen Nachweis einer <math>\geq</math> 50 %-igen Stenose einer Hauptarterie</li> <li>▪ Invasive oder nicht invasive anatomische oder funktionelle kardiovaskuläre Untersuchungen zum Nachweis einer KHK in den letzten 12 Monaten</li> <li>▪ Pat. mit einer linken Hauptstammstenose <math>\geq</math> 50 % und / oder einer Dreifäßerkrankung</li> <li>▪ Bekannte schwere kongenitale, valvuläre oder kardiomyopathische Prozesse, die die kardialen Symptome erklären könnten</li> </ul>

Tabelle 53: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
<b>Yu 2020 (CTP)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pat. mit stabiler Angina oder Angina-ähnlichen Symptomen</li> <li>▪ Mittlere VTW für eine KHK basierend auf dem Diamond-Forrester Score</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACS oder klinische Instabilität</li> <li>▪ Vorgeschichte einer Revaskularisation</li> <li>▪ Vorangegangener MI</li> <li>▪ Kontraindikation gegen Adenosin oder jodhaltige Kontrastmittel</li> </ul>
<p>a. Diese Studie entspricht nicht in ausreichendem Maße den Einschlusskriterien dieser Bewertung. Daher werden die Angaben zu dieser Studie nur ergänzend berichtet.</p> <p>ACS: akutes Koronarsyndrom; AU: Angston Units; CABG: Koronararterien-Bypassstransplantation; CAD: koronare Herzkrankheit; CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; EKG: Elektrokardiogramm; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; ICA: invasive Koronarangiografie; KHK: koronare Herzkrankheit; MI: Myokardinfarkt; MRT: Magnetresonanztomografie; Pat.: Patientinnen und Patienten; PCI: perkutane Koronarintervention; VTW: Vortestwahrscheinlichkeit</p>		

Tabelle 54: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], %	BMI, MW (SD)	Vorstestwahrscheinlichkeit, MW (SD)	Hypertonie, n (%)	Diabetes mellitus, n (%)	Dyslipidämie, n (%)	Tabakkonsum, n (%) (ja / früher / nein)	Angina Pectoris, n (%) (typisch / atypisch / nicht-anginöse thorakale Symptomatik / andere)	Familiengeschichte zu KHK, n (%)
<b>CATCH-2 (CTP)</b>											
Intervention	300	63 (9)	49 <sup>a</sup> / 51	27,1 (4,5)	n (%) <sup>b</sup> niedrig: 28 (9) mittel: 270 (90) hoch: 2 (1)	172 (57)	33 (11)	180 (60) <sup>c</sup>	79 / 208 / k. A. (26 / 69 / k. A.)	145 / 135 / 20 / 0 <sup>a</sup> (48 / 45 / 7 / 0 <sup>a</sup> )	110 (37)
Vergleich	300	64 (9)	52 <sup>a</sup> / 48	27,1 (4,5)	n (%) <sup>b</sup> niedrig: 30 (10) mittel: 269 (90) hoch: 1 (< 1)	165 (55)	37 (12)	165 (55) <sup>c</sup>	70 / 205 / k. A. (23 / 68 / k. A.)	158 / 126 / 16 / 0 <sup>a</sup> (53 / 42 / 5 / 0 <sup>a</sup> )	86 (29)
<b>FORECAST (CT-FFR)</b>											
Intervention	699	60 (11)	49 / 51	k. A.	k. A.	266 (38)	91 (13)	231 (33)	92 / 259 / 348 (13 / 37 / 50)	k. A.	416 (60)
Vergleich	700	60 (11)	48 / 52	k. A.	k. A.	234 (33)	86 (12)	198 (28)	104 / 276 / 319 (15 / 39 / 46)	k. A.	426 (61)
<b>PRECISE (CT-FFR)<sup>d</sup></b>											
Intervention	1057	58 (12)	48 / 52 <sup>a</sup>	k. A.	16,0 (10,0; 26,0) <sup>b, e</sup>	642 (61)	176 (17)	668 (63)	554 544 (52) <sup>f</sup>	249 / k. A. / k. A. / k. A. (24 / k. A. / k. A. / k. A.)	404 (38)
Vergleich	1046	59 (12)	52 / 48 <sup>a</sup>	k. A.	16,0 (10,0; 26,0) <sup>b, e</sup>	606 (58)	197 (19)	681 (65)	(53) <sup>f</sup>	257 / k. A. / k. A. / k. A. (25 / k. A. / k. A. / k. A.)	395 (38)

Tabelle 54: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], %	BMI, MW (SD)	Vorstestwahrscheinlichkeit, MW (SD)	Hypertonie, n (%)	Diabetes mellitus, n (%)	Dyslipidämie, n (%)	Tabakkonsum, n (%) (ja / früher / nein)	Angina Pectoris, n (%) (typisch / atypisch / nicht-anginöse thorakale Symptomatik / andere)	Familiengeschichte zu KHK, n (%)
<b>TARGET (CT-FFR)<sup>d</sup></b>											
Intervention	608	60 (8)	35 / 65 <sup>a</sup>	26 (3)	75,1 (14,0) <sup>g</sup>	344 (57)	154 (25)	364 (60)	185 / k. A. / k. A. (30 / k. A. / k. A.)	127 / 316 / 165 / 0 <sup>a</sup> (21 / 52 / 27 / 0 <sup>a</sup> )	86 (14)
Vergleich	608	59 (12)	36 / 64 <sup>a</sup>	25 (3)	74,3 (13,2) <sup>g</sup>	313 (51 <sup>a</sup> )	134 (22)	376 (62)	203 / k. A. / k. A. (33 / k. A. / k. A.)	115 / 323 / 170 / 0 <sup>a</sup> (19 / 53 / 28 / 0 <sup>a</sup> )	78 (13)
<b>Yu 2020 (CTP)</b>											
Intervention	120	69 (13)	23 <sup>a</sup> / 78	22,3 (21,3; 23,2) <sup>e</sup>	64,5 (59,0; 76,5) <sup>b, e</sup>	55 (46)	31 (26)	34 (28)	18 / k. A. / k. A. (15 / k. A. / k. A.)	k. A.	k. A.
Vergleich	120	69 (11)	33 <sup>a</sup> / 67	22,6 (21,7; 23,6) <sup>e</sup>	63,2 (57,6; 74,3) <sup>b, e</sup>	51 (43)	26 (22)	39 (33)	15 / k. A. / k. A. (13 / k. A. / k. A.)	k. A.	k. A.
Die Daten zu Studienabbrecherinnen und -abbrechern wurden nicht dargestellt, da die Art der Auswertungen zwischen den Studien zu heterogen und damit in Gänze nicht interpretierbar war. Die Werte bewegten sich zudem in einem niedrigen Bereich (1 %–4 %).											
a. eigene Berechnung											
b. Diamond-Forrester Score (mit einem Bereich von 0 bis 100, in dem höhere Werte eine größere Wahrscheinlichkeit für obstruktive KHK anzeigen)											
c. Hypercholesterinämie											
d. Diese Studie entspricht nicht in ausreichendem Maße den Einschlusskriterien dieser Bewertung. Daher werden die Angaben zu dieser Studie nur ergänzend berichtet.											
e. Median (1. Quartil; 3. Quartil)											
f. Aktuelle und ehemaliger Raucherinnen und Raucher zusammen erfasst.											
g. CAD-Consortium-Score (mit einem Bereich von 0 bis 100, in dem höhere Werte eine größere Wahrscheinlichkeit für obstruktive KHK anzeigen)											

Tabelle 54: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], %	BMI, MW (SD)	Vorstestwahrscheinlichkeit, MW (SD)	Hypertonie, n (%)	Diabetes mellitus, n (%)	Dyslipidämie, n (%)	Tabakkonsum, n (%) (ja / früher / nein)	Angina Pectoris, n (%) (typisch / atypisch / nich - anginöse thorakale Symptomatik / andere)	Familiengeschichte zu KHK, n (%)
BMI: Body-Mass-Index; CAD: koronare Herzkrankheit; CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; CT-FFR: Computertomografie-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve; CTP: Computertomografie-basierte Messung der myokardialen Perfusion; ICA: invasive Koronarangiografie; k. A.: keine Angabe; KHK: koronare Herzkrankheit; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; Pat.: Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich											

### A3.3.1.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials ist in der folgenden Tabelle 55 dargestellt. Sobald sich aus der Bewertung der Kriterien „Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz“ und / oder „Verdeckung der Gruppenzuteilung“ ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse ergab, wurde auf eine Bewertung der übrigen Kriterien verzichtet.

Tabelle 55: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial <sup>a</sup>
			Patientin oder Patient	Behandelnde Personen			
CATCH-2	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
FORECAST	ja	ja	nein	nein	unklar <sup>b</sup>	ja	niedrig
PRECISE <sup>c</sup>	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
TARGET <sup>c</sup>	ja	ja	nein	nein	unklar <sup>b, d</sup>	ja	niedrig
Yu 2020	unklar	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
<p>a. Sobald sich aus der Bewertung der Kriterien „Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz“ und / oder „Verdeckung der Gruppenzuteilung“ ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse ergibt, wird auf eine Bewertung der übrigen Kriterien verzichtet.</p> <p>b. Ergebnisse zu einzelnen Auswertungszeitpunkten wurden nicht berichtet.</p> <p>c. Diese Studie entspricht nicht in ausreichendem Maße den Einschlusskriterien dieser Bewertung. Daher werden die Angaben zu dieser Studie nur ergänzend berichtet.</p> <p>d. Ergebnisse zu einzelnen geplanten sekundären Endpunkten wurden nicht berichtet.</p> <p>n. b.: nicht bewertet</p>							

### A3.3.2 Patientenrelevante Endpunkte

#### A3.3.2.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Tabelle 56: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung)

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial													
		Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Mortalität	MACE	Myokardinfarkt	Schlaganfall	Instabile Angina Pectoris	Angina Pectoris	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Depressivität (PHQ-9)	Gesundheitsbezogene Arbeitsproduktivität (SPS)	Unnötige invasive Diagnostik	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Krankheitsspezifische Lebensqualität (SAQ)	Unerwünschte Ereignisse
CATCH-2	niedrig	n.	n.	–	n.	–	n.	n.	–	–	–	n.	–	–	–
FORECAST	niedrig	n.	–	–	n.	n.	–	–	–	–	–	n.	–	h. <sup>a</sup>	–
PRECISE <sup>b</sup>	niedrig	n.	n.	n.	n	–	n.	–	–	–	–	n.	–	–	–
TARGET <sup>b</sup>	niedrig	–	n.	–	n.	–	n.	–	–	–	–	n.	–	h. <sup>a</sup>	–
Yu 2020 <sup>c</sup>	hoch	h.	h.	–	h.	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
–: Es wurden keine Daten berichtet / Der Endpunkt wurde nicht erhoben / Daten waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.															
<p>a. Fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung.</p> <p>b. Diese Studie entspricht nicht in ausreichendem Maße den Einschlusskriterien dieser Bewertung. Daher werden die Angaben zu dieser Studie nur ergänzend berichtet.</p> <p>c. Die Einstufung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials als hoch ergab sich aus einem hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. Es wurde daher keine Bewertung endpunktspezifischer Kriterien des Verzerrungspotenzials durchgeführt.</p>															
EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions 3 Level Version; h.: hoch; MACE: Major Adverse Cardiac Events; n.: niedrig; n. b.: nicht bewertet; PHQ-9: Patient Health Questionnaire; SAQ: Seattle Angina Questionnaire; SPS: Stanford Presenteeism Scale; VAS: Visual analogue scale															

### A3.3.2.2 Gesamtmortalität

#### Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 57: Ergebnisse – Gesamtmortalität (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung)

Studie Zeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		Odds Ratio	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
<b>CATCH-2<sup>a, b</sup></b>									
<b>18 Monate<sup>c, d</sup></b>	300	3	1,0	300	3	1,0	1,00 <sup>e</sup>	[0,20; 4,99] <sup>f</sup>	>0,999 <sup>g</sup>
<b>FORECAST<sup>h</sup></b>									
<b>9 Monate</b>	699	2	0,3	700	0	0	5,02 <sup>f</sup>	[0,24; 104,78] <sup>f</sup>	0,171 <sup>g</sup>
<b>PRECISE<sup>ij</sup></b>									
<b>11,8 Monate<sup>c</sup></b>	1057	5	0,5	1046	7	0,7	0,74 <sup>k</sup>	[0,24; 2,35]	k. A.
<b>Yu 2020<sup>b</sup></b>									
<b>12 Monate</b>	120	0	0	120	0	0	–	–	–

a. Todesfälle, die sich in Zusammenhang mit Hospitalisierungen ergeben.  
 b. CCTA mit CTP vs. CCTA  
 c. im Median  
 d. Die Follow-up-Zeit betrug in der Kontrollgruppe im Median 17 Monate.  
 e. Peto-OR, eigene Berechnung  
 f. eigene Berechnung  
 g. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [122])  
 h. CCTA mit der Option auf CT-FFR vs. Standardversorgung  
 i. CCTA mit der Option auf CT-FFR vs. funktionelle Verfahren  
 j. Diese Studie entspricht nicht in ausreichendem Maße den Einschlusskriterien dieser Bewertung. Daher werden die Angaben zu dieser Studie nur ergänzend berichtet.  
 k. HR aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert für Alter, Geschlecht und KHK-Risikoäquivalent.  
 CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; CT-FFR: Computertomografie-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve; CTP: Computertomografie-basierte Messung der myokardialen Perfusion; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KHK: koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio

### A3.3.2.3 Kardiovaskuläre Mortalität

#### Ergebnisse zur kardiovaskulären Mortalität

Tabelle 58: Ergebnisse – kardiovaskuläre Mortalität (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung)

Studie Zeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		Odds Ratio	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
<b>CATCH-2<sup>a, b</sup></b>									
<b>18 Monate<sup>c, d</sup></b>	300	0	0	300	0	0	–	–	–
<b>PRECISE<sup>e, f</sup></b>									
<b>11,8 Monate<sup>c</sup></b>	1057	1	0,1 <sup>g</sup>	1046	2	0,2 <sup>g</sup>	–	–	–
<b>TARGET<sup>f, h, i</sup></b>									
<b>12,2 Monate<sup>c</sup></b>	587	2	0,3	589	1	0,2	1,96 <sup>j</sup>	[0,20; 18,85] <sup>i</sup>	0,60 <sup>k</sup>
<b>Yu 2020<sup>b</sup></b>									
<b>12 Monate</b>	120	0 <sup>l</sup>	0	120	0 <sup>l</sup>	0	–	–	–

a. Kardiovaskuläre Todesfälle, die sich in Zusammenhang mit Hospitalisierungen ergeben.  
b. CCTA mit CTP vs. CCTA  
c. im Median  
d. Die Follow-up-Zeit betrug in der Kontrollgruppe im Median 17 Monate.  
e. CCTA mit der Option auf CT-FFR vs. funktionelle Verfahren  
f. Diese Studie entspricht nicht in ausreichendem Maße den Einschlusskriterien dieser Bewertung. Daher werden die Angaben zu dieser Studie nur ergänzend berichtet.  
g. eigene Berechnung  
h. CCTA mit CT-FFR vs. CCTA mit funktionellen Verfahren  
i. In der Studie wurden Todesfälle aufgrund unbekannter Ursachen sowie unbeobachtete Todesfälle zu dem Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität gezählt.  
j. Peto-OR, eigene Berechnung  
k. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [122])  
l. Übernommen aus dem Endpunkt Gesamtmortalität, falls dort keine Ereignisse vorlagen.

CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; CT-FFR: Computertomografie-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve; CTP: Computertomografie-basierte Messung der myokardialen Perfusion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio

**A3.3.2.4 MACE****Ergebnisse zu MACE**

Tabelle 59: Ergebnisse – MACE/kombinierter EP (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung)

Studie Definition EP Zeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	Hazard Ratio	[95 %-KI]	p-Wert
<b>PRECISE<sup>ab</sup></b> <b>Tod, Myokardinfarkt</b> <b>11,8 Monate<sup>c</sup></b>	1057	18 1,7	1046	12 1,1	1,57 <sup>d</sup>	[0,76; 3,27] <sup>d</sup>	k. A.
<p>a. Diese Studie entspricht nicht in ausreichendem Maße den Einschlusskriterien dieser Bewertung. Daher werden die Angaben zu dieser Studie nur ergänzend berichtet.</p> <p>b. CCTA mit der Option auf CT-FFR vs. funktionelle Verfahren</p> <p>c. im Median</p> <p>d. HR aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert für Alter, Geschlecht und KHK-Risikoäquivalent.</p> <p>CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; CT-FFR: Computertomografie-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve; EP: Endpunkt; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KHK: koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major adverse cardiovascular event; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten</p>							

### A3.3.2.5 Myokardinfarkt

#### Ergebnisse zu Myokardinfarkt

Tabelle 60: Ergebnisse – Myokardinfarkt (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung)

Studie Zeitpunkt	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		Odds Ratio	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
<b>CATCH-2<sup>a, b</sup></b>									
<b>18 Monate<sup>c, d</sup></b>	300	1	0,3	300	2	0,7	0,51 <sup>e</sup>	[0,05; 4,94] <sup>f</sup>	0,683 <sup>g</sup>
<b>FORECAST<sup>h</sup></b>									
<b>9 Monate</b>	699	9	1,3	700	3	0,4	3,03 <sup>f</sup>	[0,82; 11,24] <sup>f</sup>	0,084 <sup>g</sup>
<b>PRECISE<sup>ij</sup></b>									
<b>11,8 Monate<sup>c</sup></b>	1057	13	1,2	1046	5	0,5	2,67 <sup>k</sup>	[0,94; 7,52]	k. A.
<b>TARGET<sup>l</sup></b>									
<b>12,2 Monate<sup>c</sup></b>	587	7	1,2	589	9	1,5	0,78 <sup>f</sup>	[0,29; 2,10] <sup>f</sup>	0,683 <sup>g</sup>
<b>Yu 2020<sup>b</sup></b>									
<b>12 Monate</b>	120	0	0	120	0	0	–	–	–

a. Myokardinfarkte, die sich in Zusammenhang mit Hospitalisierungen ergeben.  
b. CCTA mit CTP vs. CCTA  
c. im Median  
d. Die Follow-up-Zeit betrug in der Kontrollgruppe im Median 17 Monate.  
e. Peto-OR, eigene Berechnung  
f. eigene Berechnung  
g. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [122])  
h. CCTA mit der Option auf CT-FFR vs. Standardversorgung  
i. Diese Studie entspricht nicht in ausreichendem Maße den Einschlusskriterien dieser Bewertung. Daher werden die Angaben zu dieser Studie nur ergänzend berichtet.  
j. CCTA mit der Option auf CT-FFR vs. funktionelle Verfahren  
k. HR aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert für Alter, Geschlecht und KHK-Risikoäquivalent.  
l. CCTA mit CT-FFR vs. CCTA mit funktionellen Verfahren

CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; CT-FFR: Computertomografie-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve; CTP: Computertomografie-basierte Messung der myokardialen Perfusion; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KHK: koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio

### A3.3.2.6 Schlaganfall

#### Ergebnisse zu Schlaganfall

Tabelle 61: Ergebnisse – Schlaganfall (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung)

Studie Zeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		Odds Ratio	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
<b>FORECAST<sup>a</sup></b>									
<b>9 Monate</b>	699	0	0	700	1	0,1	0,33 <sup>b</sup>	[0,01; 8,20] <sup>b</sup>	0,530 <sup>c</sup>

a. CCTA mit der Option auf CT-FFR vs. Standardversorgung  
 b. eigene Berechnung  
 c. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [122])

CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; CT-FFR: Computerbasierte Messung der fraktionellen Flussreserve; EP: Endpunkt; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten

### A3.3.2.7 Instabile Angina Pectoris

#### Ergebnisse zur instabilen Angina Pectoris

Tabelle 62: Ergebnisse – instabile Angina Pectoris (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung)

Studie Zeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		Odds Ratio	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
<b>CATCH-2<sup>a, b</sup></b>									
<b>18 Monate<sup>c, d</sup></b>	300	1	0,3	300	1	0,3	1,00 <sup>e</sup>	[0,06; 16,02] <sup>f</sup>	> 0,999 <sup>g</sup>
<b>PRECISE<sup>a, h, i</sup></b>									
<b>11,8 Monate<sup>c</sup></b>	1057	9	0,9 <sup>f</sup>	1046	5	0,5 <sup>f</sup>	–	–	0,30
<b>TARGET<sup>a, h, j</sup></b>									
<b>12,2 Monate<sup>c</sup></b>	587	39	6,6	589	44	7,5	0,88 <sup>f</sup>	[0,56; 1,38] <sup>f</sup>	0,683 <sup>g</sup>

a. Instabile Angina Pectoris-Fälle, die sich in Zusammenhang mit Hospitalisierungen ergeben.  
 b. CCTA mit CTP vs. CCTA  
 c. im Median  
 d. Die Follow-up-Zeit betrug in der Kontrollgruppe im Median 17 Monate.  
 e. Peto-OR, eigene Berechnung  
 f. eigene Berechnung  
 g. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [122])  
 h. Diese Studie entspricht nicht in ausreichendem Maße den Einschlusskriterien dieser Bewertung. Daher werden die Angaben zu dieser Studie nur ergänzend berichtet.  
 i. CCTA mit der Option auf CT-FFR vs. funktionelle Verfahren  
 j. CCTA mit CT-FFR vs. CCTA mit funktionellen Verfahren

CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; CT-FFR: Computerbasierte Messung der fraktionellen Flussreserve; CTP: Computertomografie-basierte Messung der myokardialen Perfusion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio

### A3.3.2.8 Angina Pectoris

#### Ergebnisse zu Angina Pectoris

Tabelle 63: Ergebnisse – Angina Pectoris (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung)

Studie Zeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	Odds Ratio	[95 %-KI]	p-Wert
<b>CATCH-2<sup>a, b</sup></b>							
<b>18 Monate<sup>c, d</sup></b>	300	18 6,0	300	24 8,0	0,73 <sup>e</sup>	[0,39; 1,38] <sup>e</sup>	0,530 <sup>f</sup>

a. Angina Pectoris-Fälle, die sich in Zusammenhang mit Hospitalisierungen ergeben.  
 b. CCTA mit CTP vs. CCTA  
 c. im Median  
 d. Die Follow-up Zeit betrug in der Kontrollgruppe im Median 17 Monate.  
 e. eigene Berechnung  
 f. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [122])  
 CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; CTP: Computertomografie-basierte Messung der myokardialen Perfusion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten

### A3.3.2.9 Unnötige invasive Diagnostik

#### Ergebnisse zur unnötigen invasiven Diagnostik

Tabelle 64: Ergebnisse – unnötige invasive Diagnostik (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung)

Studie	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten ohne obstruktive KHK <sup>a</sup>	N	Patientinnen und Patienten ohne obstruktive KHK <sup>a</sup>	Odds Ratio	[95 %-KI]	p-Wert
<b>CATCH-2<sup>b</sup></b>	300	13 <sup>c</sup> 4,3 <sup>d</sup>	300	35 <sup>c</sup> 11,7 <sup>d</sup>	0,34 <sup>d</sup>	[0,18; 0,66] <sup>d</sup>	< 0,001 <sup>e</sup>
<b>FORECAST<sup>f</sup></b>	699	30 4,3 <sup>d</sup>	700	62 8,9 <sup>d</sup>	0,46 <sup>d</sup>	[0,29; 0,72] <sup>d</sup>	< 0,001 <sup>e</sup>
<b>PRECISE<sup>g, h</sup></b>	1057	27 2,6	1046	107 10,2	0,18 <sup>i</sup>	[0,12; 0,30]	< 0,001 <sup>j</sup>
<b>TARGET<sup>g</sup></b>	608	88 14,5 <sup>d</sup>	608	184 30,3 <sup>d</sup>	0,39 <sup>d</sup>	[0,29; 0,52] <sup>d</sup>	< 0,001 <sup>e</sup>

a. Diagnostiziert mittels ICA  
b. CCTA mit CTP vs. CCTA  
c. Werte basieren auf Autorenanfrage  
d. eigene Berechnung  
e. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [122])  
f. CCTA mit der Option auf CT-FFR vs. Standardversorgung  
g. Diese Studie entspricht nicht in ausreichendem Maße den Einschlusskriterien dieser Bewertung. Daher werden die Angaben zu dieser Studie nur ergänzend berichtet.  
h. CCTA mit der Option auf CT-FFR vs. funktionelle Verfahren  
i. HR aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert für Alter, Geschlecht und KHK-Risikoäquivalent.  
j. eigene Berechnung aus Konfidenzintervall  
k. CCTA mit CT-FFR vs. CCTA mit funktionellen Verfahren

CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; CT-FFR: Computertomografie-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve; CTP: Computertomografie-basierte Messung der myokardialen Perfusion; EP: Endpunkt; HR: Hazard Ratio; ICA: invasive Koronarangiografie; KHK: koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten

**A3.3.2.10 Krankheitsspezifische Lebensqualität (SAQ)****Ergebnisse zur krankheitsspezifischen Lebensqualität**

Tabelle 65: Ergebnisse – krankheitsspezifische Lebensqualität (SAQ-7) (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) (mehreseitige Tabelle)

Studie Instrument Zeitpunkt Vergleich	n <sup>a</sup> / N	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MWD	[95 %-KI]	p-Wert
<b>FORECAST</b>										
<b>SAQ-7 Gesamtscore<sup>b</sup></b>										
<b>9 Monate</b>										
CCTA + CT- FFR	591 / 698	63,6	18,5 <sup>c</sup>	86,7	18,2 <sup>c</sup>	23,1	k. A.	-1,9 <sup>c</sup>	[-4,93; 1,13] <sup>c</sup>	0,22
CCTA / fVs	586 / 694	63,0	18,5 <sup>c</sup>	87,9	15,7 <sup>c</sup>	25,0	k. A.			
<b>TARGET<sup>d</sup></b>										
<b>Physical Limitation<sup>b</sup></b>										
<b>12,2 Monate<sup>e</sup></b>										
CCTA + CT- FFR	587 / 608	58,0	13,3	k. A.	k. A.	29,9	14,7	-1,2 <sup>c</sup>	[-2,75; 0,35] <sup>c</sup>	0,16
CCTA + fVs	589 / 608	56,9	12,1	k. A.	k. A.	31,1	12,3			
<b>Angina Frequency<sup>b</sup></b>										
<b>12,2 Monate<sup>e</sup></b>										
CCTA + CT- FFR	587 / 608	52,0	10,8	k. A.	k. A.	30,4	15,6	-1,3 <sup>c</sup>	[-3,00; 0,40] <sup>c</sup>	0,13
CCTA + fVs	589 / 608	53,1	11,2	k. A.	k. A.	31,7	14,1			
<b>Disease Perception<sup>b, f</sup></b>										
<b>12,2 Monate<sup>e</sup></b>										
CCTA + CT- FFR	587 / 608	61,0	11,3	k. A.	k. A.	25,8	12,4	-0,3 <sup>c</sup>	[-1,65; 1,05] <sup>c</sup>	0,79
CCTA + fVs	589 / 608	62,0	9,7	k. A.	k. A.	26,1	11,1			
<b>SAQ-7 Gesamtscore<sup>b</sup></b>										
<b>12,2 Monate<sup>e</sup></b>										
CCTA + CT- FFR	587 / 608	58,1	15,3	k. A.	k. A.	28,8	11,4	-0,8 <sup>c</sup>	[-1,99; 0,39] <sup>c</sup>	0,15
CCTA + fVs	589 / 608	56,8	13,1	k. A.	k. A.	29,6	9,2			

Tabelle 65: Ergebnisse – krankheitsspezifische Lebensqualität (SAQ-7) (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) (mehrseitige Tabelle)

Studie Instrument Zeitpunkt Vergleich	n <sup>a</sup> / N	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MWD	[95 %-KI]	p-Wert
a. Anzahl Patienten, die zum Zeitpunkt 12 Monate nachbeobachtet wurden. Die Anzahl Patienten mit Daten zur Änderung des SAQ-7 gegenüber Baseline ist nicht angegeben. b. Wertebereich 0–100, niedrigere Werte zeigen eine höhere Einschränkung an. c. eigene Berechnung d. Diese Studie entspricht nicht in ausreichendem Maße den Einschlusskriterien dieser Bewertung. Daher werden die Angaben zu dieser Studie nur ergänzend berichtet. e. im Median f. In der Publikation ist die Skala als „Quality of Life“ bezeichnet. CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; CT-FFR: Computertomografie-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve; fVs: funktionelle Verfahren; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Population; SAQ: Seattle Angina Questionnaire; SD: Standardabweichung										

### A3.3.2.11 Sensitivitätsanalysen

Die Studie FORECAST untersucht den Vergleich CCTA + CT-FFR vs. CCTA oder fVs. Dabei erhielten 27% der Patientinnen und Patienten der Vergleichsgruppe eine Diagnose mithilfe funktioneller Verfahren. Diese Aufteilung innerhalb des Vergleichsarms basiert auf der Anwendung der NICE-Leitlinie für die Vergleichsgruppe und ist der technischen Ausstattung und Kapazitäten der involvierten Studienzentren geschuldet. Es ist entsprechend davon auszugehen, dass die Strukturgleichheit zwischen Patientinnen und Patienten der Vergleichsgruppe, die eine CCTA als initialen Test erhielten und denjenigen die ein fV als initialen Test erhielten, nicht systematisch verletzt ist. Weitere 10 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten eine direkte ICA oder keinen initialen Test. Aus den Ergebnissen zu Fragestellung 1 geht hervor, dass die Diagnose mithilfe funktioneller Verfahren zu einem höheren Anteil an Patientinnen und Patienten mit unnötiger invasiver Diagnostik führt als die Diagnose mittels CCTA. Um auszuschließen, dass der ermittelte Unterschied in der Studie FORECAST zwischen den Behandlungsgruppen ausschließlich auf die Patientinnen und Patienten zurückzuführen ist, die in der Vergleichsgruppe mittels fVs diagnostiziert wurden, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

Der Anteil unnötiger Diagnostik innerhalb der Vergleichsgruppe differenziert nach Diagnose mittels fVs und Diagnose nicht mittels fVs war unbekannt, und eine entsprechende Autorenanfrage blieb unbeantwortet. Daher wurde berechnet, wie hoch der Anteil unnötiger invasiver Diagnostik bei den Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe, die keine fVs

erhalten haben, maximal sein dürfte, damit sich weiterhin ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der CCTA + CT-FFR ergibt. Dies bildet die Annahme ab, dass in dieser Studie in der Gruppe der CCTA ergänzt um die Option einer CT-FFR weniger unnötige invasive Diagnostik erfolgte im Vergleich zu der Gruppe in der lediglich eine CCTA zur Verfügung stand. Diese Aufteilung führt zu einem möglichst nahe an der Grenze der statistischen Signifikanz gelegenen OR von 0,59 (95 %-KI: [0,36; 0,97]) mit einem p-Wert von 0,038 zugunsten der CCTA + CT-FFR im Vergleich zu CCTA. Diese Abschätzung ergibt für den hypothetischen Vergleich der 511 (73%) Patientinnen und Patienten der FORECAST-Vergleichsgruppe, die eine CCTA (bzw. eine ICA oder keinen initialen Test) erhalten haben, im Vergleich zu den 189 (27%) Patientinnen und Patienten, die mit funktionellen Verfahren diagnostiziert wurden, ein OR von 0,48 (95 %-KI: [0,28; 0,81]) mit einem p-Wert von 0,006. Dieses OR bildet somit den maximal möglichen Effektunterschied zwischen den beiden Subgruppen der Vergleichsgruppe der Studie FORECAST ab, bei dem die oben genannte Annahme (weniger unnötige invasive Diagnostik für CCTA plus CT-FFR vs. CCTA) erfüllt ist. Für diese Rechnung wurde der Anteil an Patientinnen und Patienten mit direkter ICA als initialen Test und solche ohne initialen Test innerhalb der Vergleichsgruppe den Patientinnen und Patienten, die mit CCTA diagnostiziert wurden, zugerechnet. Eine Zuordnung dieser Patientinnen und Patienten zu denen mit fVs-Diagnose wurde als nicht adäquat eingeschätzt, da jeglicher Verzicht auf weitere Diagnostik darauf hinweist, dass auf eine Diagnostik, also auch auf eine unnötige invasive verzichtet wurde (Patientinnen und Patienten ohne Test) oder eine unnötige invasive Diagnostik für unwahrscheinlich gehalten wurde (direkte ICA). Will man diesen rein rechnerisch ermittelten Effekt für den Vergleich CCTA vs. fVs mit einem OR von 0,48 (95 %-KI: [0,28; 0,81]) mit den in Fragestellung 1 ermittelten Effekten vergleichen, stehen dafür die Ergebnisse aus den Studien CARE-CCTA, CATCH, PROMISE und SCOT-HEART zur Verfügung. Ausgewählt wurden zu diesem Zweck die Studien CATCH und PROMISE, da die beiden anderen Studien aufgrund der mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit und der geografischen Lokalisation der Studienzentren (CARE-CCTA) sowie der eingeschlossenen Vergleichsintervention (SCOT-HEART) weniger geeignet sind. Die beiden Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zeigen mit einem OR von 0,6 (95 %-KI: [0,30; 1,19] [CATCH]) und 0,79 (95 %-KI: [0,65; 0,97] [PROMISE]) schwächere Effektschätzungen als das berechnete OR von 0,48 (95 %-KI: [0,28; 0,81]). Dies ist, übertragen auf die Studie FORECAST, gleichbedeutend mit stärkeren Effektschätzungen als dem rechnerischen Wert eines OR von 0,59 (95 %-KI: [0,36; 0,97]; p = 0,038) für den interessierenden Vergleich CCTA + CT-FFR vs. CCTA. Es ist folglich nicht davon auszugehen, dass sich der in der Studie FORECAST ermittelte statistisch signifikante Unterschied hinsichtlich des Endpunkts unnötige invasive Diagnostik ausschließlich aufgrund der Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe, die fVs erhalten haben, ergibt.

### **A3.3.2.12 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

In den Studien lagen für keinen der relevanten Endpunkte entsprechende Analysen oder Ergebnisse getrennt nach Subgruppen oder anderen Effektmodifikatoren vor.

## **A4 Kommentare**

### **A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten**

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden 6 SÜs [47,127-131] zu Fragestellung 1 identifiziert, deren Ergebnisse insgesamt im Hinblick auf die Endpunkte Mortalität und Myokardinfarkt mit diesem Bericht übereinstimmen. Des Weiteren wurde in den SÜs Hwang 2017 und Siontis 2020 berichtet, dass im Rahmen einer diagnostischen Strategie mit CCTA ein erhöhter Einsatz an ICAs und Revaskularisationen erfolgte. In Abschnitt A4.3 wird erläutert, weshalb Revaskularisationen in der vorliegenden Nutzenbewertung keinen geeigneten patientenrelevanten Endpunkt darstellen. Ebenso wird in dem Abschnitt dargelegt, weshalb die invasive Diagnostik in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht im Allgemeinen als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet wurde, sondern nur beschränkt auf unnötige invasive Diagnostik. Daher sind die Ergebnisse diesbezüglich nicht vergleichbar.

In der systematischen Übersichtsarbeit von Bittencourt 2016 wurde die CCTA mit der Standardversorgung verglichen. Insgesamt wurden 4 RCTs analysiert, die alle in dem Studienpool des vorliegenden Berichts enthalten sind. Eingeschlossen wurden in Bittencourt 2016 ausschließlich Patientinnen und Patienten mit stabilem Brustschmerz, weshalb die Population enger gefasst wurde als in der vorliegenden Bewertung. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen des vorliegenden Berichts zeigen die Ergebnisse dieser Übersichtsarbeit eine Reduktion der Myokardinfarkte zugunsten der CCTA – ohne eine Veränderung der Gesamtmortalität.

Die SÜ von Hwang 2017, in der die CCTA mit der Standardversorgung bei Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf eine KHK verglichen wurde, zeigte ebenfalls eine Reduktion der Myokardinfarkte zugunsten der CCTA. In der Übersichtsarbeit ging diese mit einer Zunahme an ICAs einher. Anders als in Hwang 2017 wird in diesem Bericht nicht die Anzahl an durchgeführten ICAs, sondern die Anzahl an unnötiger invasiver Diagnostik bewertet. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen dieser Bewertung zeigte sich auch in der Übersichtsarbeit von Hwang 2017 keine Reduktion der Gesamtmortalität.

In der Übersichtsarbeit von Nudi 2016 wurde ebenfalls die CCTA mittels Standardversorgung bei Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf eine KHK oder mit einer bereits manifestierten KHK verglichen. Da für die Beantwortung der Fragestellung in dem vorliegenden Bericht Patientinnen und Patienten mit einer bereits manifestierten KHK ausgeschlossen wurden, sind die Ergebnisse nur bedingt vergleichbar. Es zeigte sich jedoch – konform mit den Ergebnissen dieses Berichts – für den Vergleich der CCTA mit der Standardversorgung, die einem fV entspricht, eine Reduktion an Myokardinfarkten zugunsten der CCTA.

In der Übersichtsarbeit von Siddiqui 2020 wurde die CCTA mit Stresstests verglichen. Auch in dieser Arbeit zeigte sich eine Reduktion an Myokardinfarkten zugunsten der CCTA, ohne dass damit eine Reduktion der Gesamtmortalität einhergeht. Auch in dieser Übersichtsarbeit war die Population breiter gefasst, sodass die Ergebnisse nur begrenzt mit denen dieser Bewertung vergleichbar sind.

Siontis 2020, die Arbeit, die auch als Basis für die Informationsbeschaffung zu Fragestellung 1 des vorliegenden Berichts diente, verglich nicht invasive morphologische mit funktionellen Diagnosestrategien bei Patientinnen und Patienten ohne bekannte KHK mit Verdacht auf ein ACS mit geringem Risiko oder mit Verdacht auf eine stabile KHK. In der systematischen Übersichtsarbeit wurden insgesamt 18 Studien zur Population mit Verdacht auf ein ACS mit niedrigem Risiko und 12 RCTs zur Population mit Verdacht auf eine stabile KHK eingeschlossen. In beiden Studienpopulationen zeigten sich Tendenzen zugunsten der CCTA, jedoch keine statistisch signifikanten Effekte. Da in dieser Bewertung beim Einschluss der Studien keine strikte Trennung zwischen akuten und stabilen Symptomen vorgenommen wurde, sind der Studienpool und die Ergebnisse nur bedingt vergleichbar.

Während in der vorliegenden Bewertung auch der Vergleich der CCTA versus direkte ICA adressiert wurde, war die ICA in keiner der vorliegenden Übersichtsarbeiten eine direkte Vergleichsintervention.

Zu Fragestellung 2 wurden ausschließlich systematische Übersichtsarbeiten zur diagnostischen Güte identifiziert. In der jüngsten identifizierten Übersichtsarbeit von Lou 2021 [132] wurde die CT-FFR mit der invasiven CT-FFR verglichen. Die Autoren stellten basierend auf 23 eingeschlossenen Studien eine hohe diagnostische Güte der CT-FFR fest und schlussfolgerten daraus, dass die CT-FFR eine gute Alternative zur invasiven FFR-Messung darstellen könnte, verwiesen jedoch auf den Bedarf weiterer Forschungsarbeiten. In einer weiteren identifizierten Übersichtsarbeit von Celeng 2019 [130] zeigte sich durch eine Ergänzung der CCTA um eine CTP oder eine CT-FFR anhand von 54 eingeschlossenen Studien eine Verbesserung der Diagnostik von hämodynamisch signifikanter KHK im Vergleich zur reinen CCTA. Die Autorin und die Autoren schlussfolgerten daher auch hier, dass eine CCTA mit funktioneller Beurteilung anhand der CTP oder CT-FFR als zwischengeschaltete Diagnostik – nach der CCTA und vor einer invasiven Diagnostik oder Intervention – empfohlen sei. Eine weitere Übersichtsarbeit von Pontone 2020 [133] befasste sich ebenso mit der diagnostischen Güte der CT-FFR und man kam zu dem Schluss, dass die CT-FFR nach einem positiven Befund bei der CCTA Patientinnen und Patienten identifiziert, die von einer weiteren invasiven Diagnostik profitieren. Da sich diese Übersichtsarbeiten rein auf die diagnostische Güte beziehen, ist ein Vergleich mit dem vorliegenden Bericht nicht möglich. Die Empfehlungen, nach einer CCTA mit positivem Befund und vor einer invasiven Diagnostik eine funktionelle Beurteilung zwischenzuschalten und so die Genauigkeit des Einsatzes einer ICA zu erhöhen,

zeigt sich jedoch auch anhand der Ergebnisse des vorliegenden Berichts am Endpunkt der unnötigen invasiven Diagnostik.

#### **A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien**

Die Aussagen der drei Leitlinien ESC 2019 [3], NICE 2016 [7] und NVL 2019 [134] (als Vorgängerversion der aktuell gültigen Version von 2022 [1]) beziehen sich auf die Fragestellung 1 des Berichts. Dabei empfiehlt die ESC-Leitlinie ein nicht invasives Verfahren als ersten Test zur Diagnose einer KHK, wobei funktionelle Bildgebung und CCTA als gleich gut erachtet werden. Im Gegensatz dazu empfiehlt die NICE-Leitlinie die CCTA als diagnostischen Test erster Wahl für alle Patientinnen und Patienten mit typischer oder atypischer Angina Pectoris. Die NVL empfiehlt (sowohl in der alten als auch in der neuen Version) ein nicht invasives Verfahren als ersten Test zur Eingrenzung des Verdachts auf eine stenosierende KHK, wobei nicht zwischen morphologischen und funktionellen Verfahren unterschieden wird. Insgesamt ergibt sich aus den Empfehlungen der Leitlinien kein Widerspruch zu den Ergebnissen zu Fragestellung 1 dieses Berichts.

Die CT-FFR, Bestandteil der Fragestellung 2 dieser Bewertung, ist Gegenstand in der Leitlinie NICE 2017 [135] und wird als Option für Patientinnen und Patienten mit stabilem neuerlich auftretendem Brustschmerz, die eine CCTA erhalten haben, empfohlen. Diese Aussagen gründen auf den Ergebnissen der Studien PROMISE und FORECAST, die beide auch im Studienpool des vorliegenden Berichts enthalten sind. In der Leitlinie wird entsprechend die Reduktion unnötiger invasiver Prozeduren zugunsten der CT-FFR adressiert. Anders als in diesem Bericht wurde in der NICE-Leitlinie [135] zusätzlich eine Kohortenstudie berücksichtigt, die ebenfalls Effekte zugunsten der CT-FFR gezeigt hatte.

#### **A4.3 Kritische Reflexion des Vorgehens**

##### **Bewertung auf Basis der diagnostischen Güte**

Laut Auftrag des G-BA sollte – soweit erforderlich – in dieser Bewertung auch die diagnostische Güte betrachtet werden. Da zu den Fragestellungen ausreichende Evidenz zu den Vergleichen der interessierenden diagnostischen Strategien im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte aus RCTs vorlag, konnte auf eine Bewertung auf Basis der diagnostischen Güte verzichtet werden.

##### **Studienpopulation**

Die eingeschlossene Population umfasst Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf eine chronische KHK, bei denen nach Durchführung der Basisdiagnostik die Indikation zur weiterführenden nicht invasiven Diagnostik bestand. Die aktuelle NVL empfiehlt die Anwendung der CCTA bei einer niedrigen bis mittleren Vortestwahrscheinlichkeit von 15% bis 85% für eine stenosierende KHK. In diesem Bereich besteht dementsprechend eine Indikation für eine weiterführende nicht invasive Diagnostik. Von der für den Bericht relevanten

Population sind somit Patientinnen und Patienten ausgenommen, bei denen bereits eine Stenose diagnostiziert wurde und eine Indikation für eine invasive Diagnostik besteht. Neben der chronischen Form existiert auch das ACS. Dabei treten zum Teil schwerwiegende Ereignisse auf, wie die instabile Angina Pectoris, der Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod. Laut ESC-Leitlinie [3] können sich instabile und stabile Angina Pectoris überschneiden, und Patientinnen und Patienten mit stabiler Angina Pectoris können auch instabile Episoden erfahren. Eine klare Trennung der Populationen auf Basis der Symptomatik ist aus diesem Grund in der Praxis nur bedingt möglich. In der eingeschlossenen Studie CAD-MAN [21] bestanden beispielsweise bis zu 18 % der Population aus Patientinnen und Patienten, die auch in Ruhe oder mittels Nitroglycerin keine Symptomlinderung erfuhren. Zudem ist die weitere Diagnostik solcher Patientinnen und Patienten mit einer atypischen oder instabilen Angina Pectoris, ohne akut lebensbedrohliche Ereignisse, mit der des klassischen stabilen Brustschmerzes identisch, was auch in der aktuellen NVL adressiert wird [1]. Daher wurden auch solche Studien in die vorliegende Bewertung aufgenommen, bei denen es sich um Patientinnen und Patienten mit einem akuten Brustschmerz oder zum Teil instabiler Angina Pectoris handelt. Es wurde jedoch darauf geachtet, dass eingeschlossene Studien nicht explizit Patientinnen und Patienten mit ACS einschlossen und dass ein normales Ruhe-EKG sowie normale Troponinwerte (beides Indikative für den Ausschluss eines akuten Myokardinfarkts) innerhalb der Basisdiagnostik, vor Randomisierung, gefordert wurde.

### **Unnötige invasive Diagnostik**

Die ICA geht in seltenen Fällen mit UEs einher. In schwerwiegenden Fällen sind dies Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall [136,137]. Wenngleich deren Gesamtrate mit < 1 % angegeben wird, ist deren Vermeidung dennoch aufgrund der Schwere der Ereignisse unmittelbar von Relevanz. Der Endpunkt unnötige invasive Diagnostik stellt insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Anzahl an ICAs in Deutschland seit Jahren steigt und ungeklärt ist, ob diese Eingriffe alle indiziert sind [8], einen wichtigen Endpunkt dar. Das Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) hat für das Jahr 2019 beispielsweise berechnet, dass der Anteil an ICAs ohne pathologischen Befund bei 31 % lag [8].

Die Operationalisierung von notwendiger bzw. unnötiger invasiver Diagnostik erfolgte in den eingeschlossenen Studien auf unterschiedliche Art und Weise. Im Allgemeinen wurde in den Studien eine obstruktive KHK definiert als eine > 50%ige Stenose im Hauptstamm der linken Koronararterie oder eine > 70%ige Stenose in anderen Koronararterien oder ein FFR-Messwert von < 0,8. In der Studie Reis 2022 wurde beispielsweise der „ICA yield“ dargestellt. Dieser wurde definiert als Anteil von Patientinnen und Patienten mit Diagnose einer obstruktiven KHK an derjenigen Subgruppe, die eine ICA erhalten hat. In der PROMISE-Studie hingegen erfolgte die Operationalisierung im Sinne einer unnötigen invasiven Diagnostik. Es wurde der Anteil von Patientinnen und Patienten mit einem Ausschluss einer obstruktiven

KHK, d. h. mit unnötiger ICA, ermittelt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde einheitlich die Operationalisierung in Anlehnung an die PROMISE-Studie gewählt und – sofern nicht in den Studien berichtet und möglich – für alle Studien berechnet. Zum einen bringt die Operationalisierung „unnötige invasive Diagnostik“ zum Ausdruck, dass die Absicht bei Anwendung der invasiven Diagnostik sein sollte, sie nur so viel wie nötig einzusetzen. Zum anderen trägt die Ermittlung des Anteils an der Grundgesamtheit statt an einer Subgruppe dem ITT-Prinzip Rechnung. Diese Operationalisierung anhand der Grundgesamtheit macht den Endpunkt zudem vergleichbarer mit den anderen in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen patientenrelevanten Endpunkten.

Bei der endpunktübergreifenden Nutzen-Schaden-Abwägung wurden numerische Unterschiede zwischen den Gruppen berücksichtigt, die darauf hinweisen, dass eine Reduktion der Diagnostik mittels ICA mit einer Verschlechterung anderer Endpunkte einhergehen könnte.

### **Revaskularisation**

Die Zahl durchgeführter Revaskularisationen wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht als Endpunkt betrachtet. Diesem Vorgehen lagen mehrere Aspekte zugrunde. Zum einen war keine eindeutige Interpretation möglich, ob die Revaskularisation tatsächlich ein Zeichen für Morbidität war. Ein Mehr an Revaskularisationen in einem Studienarm könnte beispielsweise eine höhere Morbidität bedeuten. Ebenso wäre möglich, dass in diesem Studienarm mehr Überdiagnosen und folglich Übertherapien vorlagen. Andererseits könnte dies ebenso als Zeichen für weniger falsch-negative Befunde in diesem Studienarm und eine entsprechende Untertherapie im anderen Studienarm gedeutet werden. Zum anderen ist davon auszugehen, dass die Betrachtung der Revaskularisationen keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung gebracht hätte. Dem liegt zugrunde, dass einer Revaskularisation nahezu immer eine invasive Diagnostik vorangeschaltet ist. Da diese mittels des Endpunkts unnötige invasive Diagnostik im Bericht adressiert wird, war aus einer Darstellung der Revaskularisationen – insbesondere vor dem Hintergrund der zuvor genannten Aspekte – kein Mehrwert zu erwarten.

### **Hospitalisierungen**

Hospitalisierungen wurden nicht als Morbiditätsendpunkt für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, da die Operationalisierung des Endpunkts fragestellungübergreifend in den eingeschlossenen Studien zu heterogen erfolgte. Beispielsweise wurden in der Studie PROMISE, in der die CCTA mit fVs verglichen wurde, nur Hospitalisierungen aufgrund einer instabilen Angina Pectoris betrachtet. Da eine instabile Angina Pectoris regelhaft zu einer Hospitalisierung führt, wurde diese Operationalisierung von Hospitalisierungen im vorliegenden Bericht dem Endpunkt instabile Angina Pectoris zugeordnet und im Rahmen dessen verwertet. In der Studie CATCH zum selben Vergleich

wurden dagegen Hospitalisierungen aufgrund von nicht näher definierten Brustschmerz betrachtet. Zum Vergleich CCTA versus ICA wurde wiederum in der Studie CAD-MAN der Endpunkt Hospitalisierung nicht eingegrenzt, wobei der größte Anteil der Patientinnen und Patienten aufgrund einer ICA, also zu diagnostischen Zwecken, hospitalisiert wurde.

Der Endpunkt Hospitalisierungen aufgrund einer Angina Pectoris wurde dem Endpunkt Angina Pectoris zugeordnet und als solcher verwertet, sofern in beiden Vergleichsgruppen nur hospitalisierte Fälle erfasst wurden. Es kann davon ausgegangen werden, dass dabei vornehmlich schwerwiegende Fälle von Angina Pectoris erfasst wurden.

### **Strahlenbelastung**

Die kumulative Strahlenexposition steht in einem linearen Verhältnis zu einem erhöhten Krebsrisiko, sodass eine Diagnostik mit möglichst geringer Belastung erfolgen sollte [39]. Da aktuelle Geräte mit etwa 1–2 mSv jedoch im Vergleich zur durchschnittlichen kumulativen jährlichen Strahlenexposition in Deutschland von 3–4 mSv pro Jahr eine relativ geringe Belastung durch die CCTA erzeugen, ist ein patientenrelevantes Risiko schwer zu quantifizieren [39,138]. Entsprechend fand sich in keiner der eingeschlossenen Studien eine Diskussion bzw. Daten zu potenziellen strahlenbedingten Schäden. Darüber hinaus erschwert auch die Diversität der eingeschlossenen Studien eine vergleichende Betrachtung der Strahlenbelastung. Diese ist unter anderem abhängig von den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, der angewandten Methodik sowie dem Geräte- und Softwaretyp. Schließlich hat auch die weitere bzw. vorgeschaltete Diagnostik einen Effekt auf die kumulative Strahlenbelastung der Patientinnen und Patienten. So wird die relative Gesamtstrahlenbelastung auch durch die Art der Vergleichsdiagnostik (z. B. SPECT) und die Notwendigkeit einer ICA bestimmt. Entsprechend führen Unterschiede im Diagnosepfad der Studien unweigerlich zu einer geringeren studienübergreifenden Vergleichbarkeit. Aufgrund der oben beschriebenen Argumente wurde eine differenziert quantitative Betrachtung der Strahlenbelastung in diesem Bericht als nicht sinnvoll durchführbar erachtet. Daher wurde die Strahlenbelastung nur bei der Nutzen-Schaden-Abwägung von Strategien mit Strahlenbelastung gegenüber solchen ohne bzw. prozedural eindeutig geringerer Strahlenbelastung als potenzieller Schadensaspekt berücksichtigt.

#### **A4.4 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht**

Insgesamt wurden 7 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente überprüft.

Die wesentlichen Argumente der Stellungnahmen werden in der nachfolgenden Tabelle 66 gewürdigt. Literaturzitate aus dem Wortlaut der Stellungnahmen finden sich im separaten Dokument „Dokumentation der Anhörung“.

Zusätzliche Aspekte aus der wissenschaftlichen Erörterung zu Argumenten aus schriftlichen Stellungnahmen werden an den jeweils passenden Stellen gewürdigt.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 dargestellt.

Tabelle 66: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme) (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
<b>Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)</b>		
1)	<p>Für den Vergleich CCTA vs. funktionelle Verfahren sind 11 Studien ausgewertet worden. Dabei ist beim Endpunkt Myokardinfarkt die CCTA mittel- und langfristig funktionellen Verfahren überlegen im Sinn eines Nutzenbeleges. Diese Auswertung wird von der SCOT-HEART Studie 8 -dominiert. Die dort eingeschlossenen 4.146 Patient*innen sind von hausärztlichen Praxen an sog. rapid access chest-pain clinics überwiesen worden (24*7 verfügbar). Sie wiesen ein hohes Risiko für eine KHK auf (2/3 arteriosklerotische Veränderungen in den Koronarien, ¼ koronare Stenose). Dies ist ein wesentlich höheren Anteil als in der Primärversorgung in Deutschland (Risiko für jegliche KHK 10-15% in der Allgemeinpraxis, für die ambulante Kardiologie liegen uns keine Zahlen vor).</p> <p>Für den Vergleich CCTA vs. ICA Verfahren sind 4 Studien ausgewertet worden. Dabei ist beim Endpunkt Schlaganfall die CCTA mittelfristig der ICA überlegen im Sinn eines Nutzenbeleges. Diese Auswertung wird von der DISCHARGE dominiert.</p> <p>Die dort eingeschlossenen Patient*innen sind größtenteils ambulant von hausärztlichen Praxen überwiesen und dann zu CCTA bzw. ICA randomisiert worden. Die Prävalenz ist mit 26% vergleichbar zu SCOT-HEART. Neben der Reduktion der Schlaganfall zeigt sich eine signifikante Reduktion von relevanten prozeduralen Komplikationen um den Faktor 4 durch die Nutzung der CCTA.</p> <p>Wird die CCTA an einer Population mit einer niedrigeren Vortest-Wahrscheinlichkeit durchgeführt, ist zu befürchten, dass sich der Benefit in Bezug auf eine Reduktion der Myokardinfarkte (im Vergleich zu funktionellen Verfahren), Reduktion von Schlaganfällen (im Vergleich zur ICA) sowie der Vermeidung unnötiger invasiver Untersuchungen nicht realisieren lässt.</p> <p>Es kommt bei der Einführung der CCTA als Regelleistung also darauf an, eine gute Vorselektion sicherzustellen. Nur bei einer ausreichend hohen Vortest-Wahrscheinlichkeit dürfte sich der oben skizzierte Nutzen ergeben.</p>	<p>Keine Änderung des Berichts.</p> <p>Eine Untersuchung auf mögliche Effektmodifikation hinsichtlich des Faktors Vortestwahrscheinlichkeit wurde durchgeführt. Es lag jedoch keine statistisch signifikante Interaktion vor (siehe Abschnitt A3.2.2.15).</p> <p>Der in diesem Argument formulierte Hinweis auf die Notwendigkeit einer bestimmten Mindest-Vortestwahrscheinlichkeit wurde in der mündlichen Erörterung des Vorberichts diskutiert. Dabei wurden keine zusätzlichen Argumente oder Schätzungen für eine Mindest-Vortestwahrscheinlichkeit genannt,</p>

Tabelle 66: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme) (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
2)	Allerdings kann die DEGAM die Schlussfolgerungen des Berichtes zur CT-FFR nicht nachvollziehen. Die eine der beiden dazu zitierten Studien (PRECISE) ist nicht publiziert und damit nicht ausreichend einzuschätzen. Das Verzerrungs-Potenzial wird als hoch angesehen, ein Einfluss von Hersteller-Interessen kann nicht ausgeschlossen werden. Die Vortest-Wahrscheinlichkeit der eingeschlossenen Pateinten ist vergleichsweise niedrig (16%). Vor allem wurde hier nicht die CT-FFR gegen die CCTA getestet, letztere war im Kontrollarm ausgeschlossen. Außerdem findet sich in PRECISE ein Hinweis für einen Anstieg der Myokardinfarkte in der CT-FFR Gruppe: 1,2% (13/1057) versus 0,5% (5/1046, OR 2,67, KI: 0,94-7,52).	Änderung des Berichts. Der in diesem Argument enthaltene Hinweis auf den Anstieg der Myokardinfarkte in der CT-FFR Gruppe der Studie PRECISE wurde in der mündlichen Erörterung des Vorberichts diskutiert. Dieser Gruppenunterschied wurde im Abschlussbericht in der Nutzen-Schaden-Abwägung berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.4).
3)	Der primäre Endpunkt der FORECAST Studie <sup>12</sup> war die Höhe der kardiovaskulären Kosten (der mit einem Anstieg dokumentiert worden war!), die klinischen Endpunkte wurden nur sekundär ausgewertet. Die klinischen Ereignisse traten selten auf mit dem Resultat sehr weiter Konfidenzintervalle.	Änderung des Berichts. Die Bewertung von Kosten gemäß Auftrag des G-BA nicht vorgesehen. Numerisch auffällige Unterschiede bei den Endpunkten zu klinischen Ereignissen in der Studie FORECAST wurden bei der Nutzen-Schaden-Abwägung berücksichtigt. (siehe Abschnitt 4.4).
4)	Eine aktuelle Studie (TARGET Trial) berichtet von Patientinnen mit intermediären koronaren Stenosen in der CCTA, die in einen Behandlungspfad auf der Basis einer CT-FFR oder in eine Usual-Care-Kontrollgruppe randomisiert wurden.	Änderung des Berichts. Da die Studie TARGET nicht ganz den Einschlusskriterien dieser Bewertung entspricht, wird die Studie nur ergänzend dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1).
5)	Im Ergebnis konnte die CT-FFR zwar den Endpunkt (ICA mit negativem Befund oder Stenose ohne Intervention innerhalb von 90 Tage nach Randomisierung) reduzieren; insgesamt wurden jedoch die Revaskularisationen erhöht, ohne dass sich Vorteile in Bezug auf Symptomatik, Lebensqualität oder kardiovaskuläre Ereignisse gezeigt hätten. <sup>13</sup>	Keine Änderung des Berichts. Revaskularisationen werden als nicht interpretierbarer Endpunkt eingeschätzt (siehe Abschnitt A4.3). Numerisch auffällige Unterschiede aufseiten harter patientenrelevanter Endpunkte wurden bei der Nutzen-Schaden-Abwägung berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.4).
6)	Der aktuelle Bericht fokussiert auf Patient*innen, bei denen bisher keine KHK festgestellt worden ist. Ein relevanter Anteil invasiver koronarer Diagnostik und Interventionen wird jedoch an Patient*innen mit bekannter KHK durchgeführt, also bei V.a. auf den sog. „Progress“. Eine Stellungnahme zu diesem Szenario ist dringend erforderlich.	Keine Änderung des Berichts. Patientinnen und Patienten mit bekannter KHK entsprechen nicht dem Auftrag des G-BA und damit nicht den Einschlusskriterien des Berichts (siehe Kapitel 2). Somit lassen die eingeschlossenen Studien ohnehin keine Aussage zu dem Szenario zu.

Tabelle 66: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme) (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
<b>Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)</b>		
7)	Der IQWiG Vorbericht nimmt allerdings keine Stellung zu Qualitätskriterien der Durchführung der CCTA, insbesondere nicht in Bezug auf die Qualifikation zur Indikationsstellung, Durchführung, Befundung und vor allem Befundinterpretation derselben. Es gibt in den zitierten Studien und im klinischen Versorgungsalltag mehr als deutliche Hinweise, dass eine Beteiligung der Kardiologie essenziell ist, um eine vermeidbare Leistungsausweitung zu verhindern. Auf diese Hinweise soll im folgenden Abschnitt Bezug genommen werden.	Keine Änderung des Berichts. Angaben zur Durchführung der CCTA sowie der Qualifikation zur Indikationsstellung, Durchführung, Befundung und Bildinterpretation wurden aus den Studien in den Bericht aufgenommen (siehe Tabelle 17). Die Formulierung von Qualitätskriterien der Durchführung einer Intervention ist nicht durch den G-BA-Auftrag abgedeckt.
8)	Die Analyse des IQWiG beschränkt sich auf den Indikationsbereich der stabilen Angina Pectoris bei Patienten mit de novo KHK. In den zitierten Studien finden sich allerdings Hinweise, die Methode auch im Setting instabiler Patienten einzusetzen, wenn keine Zeichen eines Myokardschadens vorliegen (negativer Troponin-Test).	Keine Änderung des Berichts. Im Bericht wird im Rahmen der kritischen Reflexion die Aufnahme von Studien mit Patientinnen und Patienten mit einer atypischen oder instabilen Angina Pectoris begründet. Es wurde darauf geachtet, dass die eingeschlossenen Studien nicht explizit Patientinnen und Patienten mit ACS einschlossen und im Rahmen der Basisdiagnostik, vor Randomisierung, ein normales Ruhe-EKG sowie normale Troponinwerte vorlagen (siehe Abschnitt A4.3). Mit dieser Definition wurde sichergestellt, dass möglichst umfassend alle Patientinnen und Patienten berücksichtigt wurden, bei denen der Verdacht einer KHK vorlag.
9)	Zudem waren in den zitierten Studien zu einem gewissen Prozentsatz auch Patienten mit bekannter KHK eingeschlossen. Auf diese beiden Aspekte soll im nächsten Abschnitt Bezug genommen werden.	Keine Änderung des Berichts. In den Studien CATCH und SCOT-HEART wurden auch solche mit bekannter KHK eingeschlossen. Der Anteil lag jedoch unter 15% (CATCH) bzw. 10 % (SCOT-HEART). Damit entsprechen die Studien den Einschlusskriterien des Berichts. In allen anderen zitierten Studien zu Fragestellung 1 wurden Patientinnen und Patienten mit bekannter KHK explizit ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.2.1).

Tabelle 66: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme) (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
10)	<p>Kapitel 4.2, Seite 8-10</p> <p>„Eingeschlossen wurden 600 Patientinnen und Patienten über 18 Jahre mit Verdacht auf ACS, die jedoch zwei normale Troponinwerte und ein normales Ruhe-EKG aufwiesen und nach 24 Stunden aus dem Krankenhaus entlassen werden konnten ohne erneutes Auftreten von Brustschmerz.</p> <p>und</p> <p>„Es wurden 598 Patientinnen und Patienten über 18 Jahre mit akutem Brustschmerz, die jedoch einen normalen Troponinwert aufwiesen“ [...] eingeschlossen.“</p> <p>und</p> <p>„Insgesamt wurden 411 Patientinnen und Patienten über 45 Jahre mit akutem Brustschmerz, die jedoch einen normalen Troponinwert und ein normales Ruhe-EKG aufwiesen, eingeschlossen.“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Das Indikationsgebiet sollte auch auf Patientin mit instabiler AP, negativem Troponintest und niedriger Risikogruppe gemäß ESC-Leitlinie erweitert werden.</p>	<p>Siehe Würdigung in Zeile 8).</p>
11)	<p>Kapitel 4.1, Seite 8 und Seite 1</p> <p>CATCH – Studie:</p> <p>„Dabei wurden auch solche mit einer bekannten KHK eingeschlossen, jedoch betrug deren Anteil weniger als 15% der Gesamtpopulation“.</p> <p>In der CATCH Studie war der Anteil der Patienten mit bekannter KHK (und damit das Risiko Stenosen zu überschätzen) in der CCTA Gruppe höher als in der Standard Care Gruppe (15 vs. 12%) und trotzdem war der Anteil unnötiger ICAs in der CCTA Gruppe geringer.</p> <p>SCOT – Heart – Studie:</p> <p>„...mit einer bekannten KHK eingeschlossen, jedoch betrug deren Anteil weniger als 10 % der Gesamtpopulation.“</p>	<p>Keine Änderung des Berichts.</p> <p>Die Bewertung umfasst gemäß Auftrag des G-BA lediglich Patienten mit Verdacht auf chronische KHK. Siehe dazu auch die Würdigung in Zeile 6).</p>

Tabelle 66: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme) (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>In der SCOT Heart Studie war der Anteil von Patienten mit bereits bekannter KHK in beiden Studiengruppen (CCTA vs. Standard Care) gleich, die Rate unnötiger ICAs numerisch niedriger und der Anteil an PCIs numerisch höher.</p> <p>Die falsch positive Rate wurde durch den Einschluss von Patienten mit bekannter KHK also in beiden Studien nicht erhöht.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Das Indikationsgebiet sollte auch um selektierte Patienten mit bekannter KHK erweitert werden.</p>	

Tabelle 66: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme) (mehrsseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
<b>Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)</b>		
12)	<p>Der Vorbericht beschreibt im einleitenden Hintergrund (Absatz 1, Seite 1) die Pathophysiologie der KHK und beschreibt die Einteilung in zwei Stadien. Es wird jedoch hier nicht deutlich, ob es sich bei den zwei Stadien um akutes und chronisches Koronarsyndrom handelt oder um die obstruktive vs. die nicht-obstruktive KHK. Die in dem Kontext erwähnte Ischämie, die als Missverhältnis von Sauerstoffangebot und Bedarf definiert wird, kann praktisch in jedem Stadium zu jeder Zeit auftreten.<sup>1</sup> Liegt sie in Ruhe vor, spricht man von einem akuten Koronarsyndrom (ACS), tritt sie bei Belastung auf, spricht man von einer obstruktiven KHK bzw. einem chronischen Koronarsyndrom (CCS). Der erste Absatz des Hintergrunds suggeriert, dass auch in Ruhe bei CCS eine Ischämie vorliegen kann. Diese Suggestion findet man in vielen Veröffentlichungen, die Aussage ist aber höchstwahrscheinlich nicht korrekt, denn die große Mehrheit der in der Klinik angewendeten Ischämiediagnostik (SPECT, Echo, MRT, etc.) verwendet stress-induzierende Protokolle und weist daher eine belastungsinduzierte Ischämie und keine Ruheischämie nach.<sup>2</sup> In der Praxis wird leider meist nur von Ischämie gesprochen, was daher möglicherweise ursächlich für dieses Missverständnis ist.</p> <p><u>Änderungsvorschlag:</u> Zur Klärung wäre die klinisch symptomatische Unterteilung der KHK in ACS und CCS und die morphologische Unterteilung in obstruktive und nicht-obstruktive KHK am klarsten.</p>	<p>Änderung des Berichts</p> <p>Das Krankheitsbild der nicht-obstruktiven KHK wurde im Kapitel 1 ergänzt. Zudem wurde klarer dargestellt, dass bei dem CCS (in Abgrenzung zum ACS) die Ischämie nur unter Belastung auftritt.</p>

Tabelle 66: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme) (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
13)	<p>Stellungnahme zu spezifischen Aspekten:</p> <p>Kapitel 2: Fragestellung und Kapitel 3 Methodik</p> <p>Anmerkung: Fragestellung 1 zielt auf die Evaluation der CCTA gegenüber der ICA ab. In der Methodik wurden dann randomisierte Studien, die bei Patienten mit Verdacht auf KHK durchgeführt wurden, herangezogen und es sollte die diagnostische Güte bewertet werden. In die Analyse wurden aber nur Studien an Patienten mit geringer bis moderater Prätestwahrscheinlichkeit eingeschlossen.</p> <p>Studien zum Vergleich von CCTA und ICA bei höherer Prätestwahrscheinlichkeit einer KHK bzw. bekannter KHK wurden bisher nicht durchgeführt bzw. noch nicht berücksichtigt, würden aber die Wertigkeit des Vergleichs der beiden Verfahren verbessern. Die Bildgebung von Koronararterien spielt schließlich für invasive Therapieverfahren (PCI und CABG) eine entscheidende Rolle. Hinzu kommt, dass sie eine wichtige diagnostische Grundlage für fast alle herzchirurgischen Eingriffe ist.</p>	<p>Keine Änderung des Berichts</p> <p>Es wurde keine Einschränkung beim Einschluss von Studien hinsichtlich der Prätestwahrscheinlichkeit vorgenommen. Der Bericht untersuchte den Nutzen der CCTA gegenüber der ICA ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf eine KHK, nicht mit einer bereits bekannten KHK (siehe Abschnitt 63A2.2.1, Tabelle 4). Der Vergleich mit einer ICA bei Patienten mit bereits diagnostizierter KHK, z. B. hinsichtlich des Nutzens zur Vorbereitung einer Intervention, war nicht Gegenstand der Bewertung</p>

Tabelle 66: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme) (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
14)	<p>Für den Bereich der KHK gibt es eine prospektiv randomisierte Studie, die die Wertigkeit der CCTA bei Patienten mit einer Indikation zur invasiven Behandlung für die Entscheidung über die Art der invasiven Therapie evaluiert hat. Die SYNTAX 3 Studie<sup>3</sup> verglich die ICA mit der CCTA bei Patienten mit Indikation zur invasiven Therapie einer relevanten KHK. Bei 223 Patienten mit sowohl ICA als auch CCTA wurden zwei Heart Teams randomisiert. Diese schlugen einen invasiven Behandlungspfad (PCI oder CABG) entweder primär anhand der ICA oder primär anhand der CCTA vor. Die Empfehlungen der Heart Teams mit primärer CCTA-Bewertung waren identisch zu den Empfehlungen des Heart Teams mit primärer ICA. Die zusätzlich verfügbaren Informationen zu nicht invasiver funktioneller Flussbewertung (CT-FFR) führte nur in 7% der Fälle zu einer leichten Modifikation der Empfehlungen. Diese Studie illustriert damit die Perspektive einer direkten Operation basierend auf einer CCTA. Eine entsprechende Studie zu diesem Sachverhalt befindet sich aktuell in der Durchführung (Fast Track CABG Studie, clinicaltrials.gov: NCT04142021).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Berücksichtigung der randomisierten SYNTAX 3 Studie für die Beantwortung von Fragestellung 1.</p>	<p>Keine Änderung des Berichts.</p> <p>Für die Beantwortung der Fragestellung 1 ist die Studie SYNTAX3 nicht geeignet, da diese nicht die für den Bericht relevante Population von Patientinnen und Patienten mit Indikation zur weiterführenden nicht invasiven Diagnostik umfasst (siehe Abschnitt A2.2.1, Tabelle 4) Siehe auch Würdigung in Zeile 13).</p>
15)	<p>Tabelle 17: CAD Man und DISCHARGE</p> <p>Anmerkung: Die Tabelle 17 führt die wesentlichen Charakteristika der Studien, die ICA mit CCTA verglichen, auf. Ein dort angedeuteter aber nicht explizit beschriebener Punkt, der jedoch für die Qualität der Patientenversorgung relevant erscheint, ist die Art, wie Entscheidungen für das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen nach CCTA oder ICA getroffen werden. Kardiovaskuläre Guidelines beschreiben hierfür sowohl im Bereich der KHK als auch für die Therapie von Herzklappen die Wichtigkeit der gemeinsamen Entscheidung im sog. Heart Team oder Heart Valve Team.<sup>4,5</sup></p>	<p>Keine Änderung des Berichts.</p> <p>Siehe Würdigung Zeilen 7) und 13).</p>

Tabelle 66: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme) (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
16)	<p>Der Vorbericht beschreibt in Tabelle 17 die Art der Bildinterpretation und damit auch dem weiteren Vorgehen. Dies ist in CAD-Man und DISCHARGE laut Studienprotokoll durch zertifizierte Radiologen (im CCTA Arm) oder durch zertifizierte interventionelle Kardiologen (ICA-Arm) erfolgt. Diese Aussage reflektiert die Art der Entscheidungsfindung nach der Diagnostik aber nur unzureichend.</p> <p>Die DISCHARGE Studie erwähnt z.B. auf S. 20 Abschnitt 10.0 des Supplementary Appendix der NEJM Publikation die Rolle des Heart Teams für die Entscheidungsfindung entsprechend den damals gültigen Leitlinien.<sup>6</sup> Es ist hierbei wichtig zu betonen, dass sich durch das Design in diesen Studien und die Möglichkeit der ad hoc PCI-Versorgung im ICA-Arm wesentliche Unterschiede in der Entscheidungsfindung ergeben, die mitentscheidend für die Erklärung der gefundenen Unterschiede in den Studien sein könnten. So wurde z. B. in der DISCHARGE Studie im CCTA Arm ca. 50% mehr zusätzliche nicht-invasive funktionelle Diagnostik (Belastungs-EKG, Stress-Echo, Szintigraphie) nach der initialen anatomischen Diagnostik mit der CT im Vergleich zum ICA-Arm durchgeführt. Daher ist die Aussage in Tabelle 17 für DISCHARGE, dass alle Patienten bei positivem Befund eine ICA bekommen hätten, nicht korrekt. Die Rate an ICA im CCTA Arm lag nur bei 22% und die der invasiven Therapie im CCTA Arm (PCI und CABG) lag um 25% niedriger als im ICA-Arm.<sup>6</sup></p>	<p>Änderung des Berichts.</p> <p>Die Charakterisierung der Intervention im CCTA-Arm der Studie DISCHARGE wurde im Bericht angepasst (siehe Abschnitt 4.2.1 und Tabelle 18).</p>
17)	<p>Diese Unterschiede belegen ein Replacement für die invasive Diagnostik und Therapie mit dem Herzkatheter und sind nicht anhand der Bildgebung zu erklären, da bei fraglichem CCTA-Befund jederzeit eine ICA hätte durchgeführt werden können. Es ist vielmehr wahrscheinlicher, dass im CCTA-Arm in allen Fällen eine (Heart Team-) Besprechung (in diesem Fall mit einem Facharzt für Radiologie) erfolgte und möglicherweise hierdurch im Rahmen der Diskussion im Team weniger leicht zu invasiven Maßnahmen gegriffen wurde. Diese Teambesprechung ist bei Möglichkeit der ad hoc PCI nicht immer gegeben, da bei ad hoc PCI die Therapieentscheidung allein durch den die PCI durchführenden interventionellen Kardiologen erfolgt.</p>	<p>Die Anzahl an durchgeführten Interventionen wurde nicht als Endpunkt betrachtet, da unklar ist, ob ein Effekt patientenrelevant ist. Siehe dazu auch den Text „Unnötige invasive Diagnostik“ im Abschnitt A4.3.)</p>

Tabelle 66: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme) (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
18)	<p>Aus Patientensicht erscheint basierend auf den aktuellen Daten eine konsequente Durchführung von Heart Team-Besprechungen (in klassischer Form oder durch einen Facharzt für Radiologie ergänzt) sinnvoll zu sein. Die Rolle derartiger Heart Team-Besprechungen ist besonders auch für die konservative Therapie der KHK relevant. Diese Aussage findet erneut die Begründung in der DISCHARGE Studie, da der Anteil der Patienten, bei denen eine nicht-obstruktive KHK entdeckt wurde im CCTA-Arm mit 36% um mehr als die Hälfte höher war als im ICA-Arm (22%, Tabelle 2 der Originalpublikation<sup>6</sup>). Mit anderen Worten, da es sich um eine randomisierte Studie handelt, wurden 14% der Patienten mit nicht-obstruktiver KHK im ICA-Arm übersehen. Dieses Ergebnis und der daraus entstehende Vorteil durch die medikamentöse Behandlung nach der sicheren Diagnostik einer nicht-obstruktiven KHK mit der CCTA ist im bisherigen Vorbericht nicht erwähnt. Patienten mit bekannter KHK erfordern medikamentöse Therapie, die einen lebensverlängernden Effekt durch Verlangsamung der KHK-Progression und Verminderung von Myokardinfarkten aufweist.<sup>2</sup> Die Unterschiede aus DISCHARGE deuten an, dass ohne CCTA 14% der untersuchten Patientenpopulation im ICA-Arm diese Therapie nicht oder in nicht optimaler Form erhalten hat, weil vom Ausschluss einer KHK ausgegangen wurde.</p>	<p>Änderung des Berichts.</p> <p>Die in diesem Argument formulierte These wurde in der mündlichen Erörterung des Vorberichts diskutiert. In Kapitel 5 wurde ein Abschnitt zum Wert einer Diagnose einer nicht-obstruktiven KHK ergänzt.</p>

Tabelle 66: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme) (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
<b>Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)</b>		
19)	Zertifizierte Radiolog*innen in zertifizierten Zentren für kardiovaskuläre Bildgebung stellen die Basis des CCTA-Arms der CAD-MAN und DISCHARGE Studie da, wie korrekt in Tabelle 17 des Vorberichts dargestellt. Das Patientenmanagement im CCTA-Arm von DISCHARGE erfolgte im Gegensatz zur Angabe in Tabelle 17 jedoch so, dass nicht alle Patient*innen mit obstruktiver KHK in der CCTA eine ICA erhalten und wie im ICA-Arm behandelt wurden. Das CCTA-basierte Management erfolgte an Hand eines vor Studienbeginn definierten evidenzbasierten Protokolls mit Empfehlungen in Abhängigkeit von den CCTA-Befunden. Dieses Managementprotokoll ist in Method Fig 5 auf S. 22 des Appendix von DISCHARGE [23] dargestellt. Das CCTA-Management in DISCHARGE erfolgte also nach Befundung durch die zertifizierten Radiolog*innen in den zertifizierten Zentren anhand eines CCTA-basierten Untersuchungs- und Befundungsprotokolls. Dieses Protokoll sah vor einer ICA weitere funktionelle Test vor, um die Notwendigkeit einer möglichen PCI oder CABG patient*innenindividuell einschätzen zu können. Die einzige Ausnahme stellt hier das Vorliegen einer KHK-3 oder Hauptstammstenose vor (klassifiziert als high-risk CAD), bei der eine ICA nach CCTA empfohlen wurde.	Änderung des Berichts. Siehe Würdigung in Zeile 16).
20)	Dieses Management auf Basis der CCTA als nicht-invasives diagnostisches Verfahren, durchgeführt von der Radiologie als einer Fachdisziplin ohne Beteiligung an der unmittelbaren KHK-Behandlung, führte in der DISCHARGE Studie zu einer signifikant häufigeren Nutzung von ergänzenden funktionellen Tests (HR 1,49) und einer signifikanten Reduktion von koronaren Revaskularisation (HR 0,76) bei gleicher Anginareduktion und Lebensqualität nach 3,5 Jahren. Somit ermöglicht die CCTA, die in der klinischen Routine häufig beobachtete Adhoc PCI zu vermeiden.	Keine Änderung des Berichts. Siehe Würdigung in Zeile 5).

Tabelle 66: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme) (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
21)	Dieses CCTA-basierte Management unterscheidet sich somit maßgeblich vom bisherigen Vorgehen im ICA-Arm. Durch dieses Vorgehen auf Basis der radiologischen CCTA-Befundung ergeben sich mehrere in DISCHARGE beobachtete Vorteile für die Patient*innen im Vergleich zum ICA-basierten Management. Diese sind in Ergänzung zur signifikanten Reduktion von koronaren Revaskularisationen (HR 0,76) bei gleicher Anginareduktion und Lebensqualität und einer Reduktion von Komplikationen im initialen Management (HR 0,26) die bisher nicht im Vorbericht aufgenommene signifikante Reduktion von erweiterten MACE (HR 0,60, kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall plus TIA und Komplikationen) nach 3,5 Jahren.	Keine Änderung des Berichts. Revaskularisationen werden als nicht interpretierbarer Endpunkt eingeschätzt (siehe Abschnitt A4.3). Da sich bereits auf Ebene der Einzelendpunkte Effekte zeigten, wurde auf eine Analyse des kombinierten Endpunkts MACE verzichtet (siehe Abschnitt 4.2.4.3). Für den Vergleich CCTA vs. ICA zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der CCTA beim Endpunkt Schlaganfall ( $p = 0,046$ ) (siehe Abschnitt 4.2.4.5).
22)	Die bisher größte Managementstudie der KHK – die ISCHEMIA Studie [139] – hat sowohl Patient*innen nach direktem (z.B. Stress-MRT oder Myokardszintigraphie) und indirektem Ischämienachweis (z.B. Belastungs-EKG ohne Bildgebung) eingeschlossen und zeigt, dass der Nachweis der Myokardischämie als Basis für eine PCI (75% aller invasiven Therapien in ISCHEMIA) nicht zu einer Reduktion von MACE führt. Auch die Raten von Todesfällen waren in der PCI Gruppe in ISCHEMIA nach 5,7 Jahren nicht geringer als in der konservativen Behandlungsgruppe (HR 1,00, 95% KI: 0,85-1,18) [140]. Deshalb sind Verfahren wie die CT-FFR als Basis für die Verbesserung zentraler klinischer Outcomes nicht geeignet, da sie nur indirekt die Ischämie darstellen und deren Therapie sich nicht positiv auf die Outcomes der Patient*innen im Vergleich zu einer konservativen Therapie auswirkt.	Keine Änderung des Berichts. Die Fragestellung der Studie ISCHEMIA entspricht nicht der des Berichts. Zum Nutzen der CT-FFR siehe auch die Würdigung in Zeile 6).

Tabelle 66: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme) (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
23)	Das zentrale bildgebende Element als Basis für die Therapie der KHK ist somit die Darstellung der koronaren Atherosklerose (wie nachgewiesen in SCOT-HEART und DISCHARGE) und nicht die indirekte Darstellung einer möglichen Myokardischämie durch eine CT-FFR. Dieser Paradigmenwechsel in der Diagnostik und Therapie der KHK führt dazu, dass die der CCTA nachfolgende CT-basierte funktionelle Beurteilung von geringer klinischer Relevanz ist [141]. Dieser Nachteil eines Vorgehens mit Fokus auf die Ischämie stellt sich auch in der bisher nicht publizierten PRECISE Studie dar. Die unpublizierten Daten von PRECISE wurden in den Vorbericht aufgenommen und zeigen, dass der Managementarm von CCTA plus CT-FFR zu einer Zunahme der Myokardinfarkte im Vergleich zum Kontrollarm führt (1,2% in der CT-FFR Gruppe [13/1057] und 0,5% in der Kontrollgruppe [5/1046], OR 2,67, 95% KI: 0,94-7,52). Diese Erkenntnis wiegt aus klinischer Sicht schwer und ist, auch wenn Signifikanz hier knapp nicht erreicht wurde, von hoher klinischer Relevanz und sollte in die Gesamtbewertung der CT-FFR mit einfließen.	Änderung des Berichts. Siehe Würdigung in Zeile 2).
24)	Aus unserer Sicht ist es außerdem relevant, dass stärker als bisher darauf hingewiesen wird, dass die einzige bisher publizierte randomisierte Studie zur CT-FFR (FORECAST) für den primären Endpunkt (kardiovaskuläre Kosten, siehe die korrekte Darstellung in Tabelle 50 des Vorberichts) den erwarteten Unterschied einer Kostenreduktion durch die CT-FFR von 20% im Vergleich zum Kontrollarm nicht nachweisen konnte. FORECAST zeigte, dass die durchschnittlichen kardialen Kosten um 8% höher waren als in der Kontrollgruppe. Eine Kostenreduktion als primäre Hypothese der Studie musste also verworfen werden. Das Ergebnis zum primären Endpunkt sollte neben den im Bericht aufgenommen sekundären Endpunkten in Tabelle 2 dargestellt werden.	Keine Änderung des Berichts. Siehe Würdigung in Zeile 3).

Tabelle 66: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme) (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
25)	<p>Der Vorbericht weist außerdem darauf hin, dass die CT-FFR möglicherweise die Rate von unnötigen ICA (ohne Nachweis einer obstruktiven KHK) reduzieren kann. Diese Darstellung erfolgt auf der Basis der jeweiligen Studienkohorten und erfolgte ebenso für die randomisierten Studien von CCTA versus ICA. Um eine vergleichbare Analyse zum Reduktionspotenzial unnötige ICA durchzuführen, ist eine Adjustierung für die Prävalenz der KHK in den jeweiligen Kohorten notwendig. Dies wurde auf Basis der Daten aus den Tabellen 42 und 63 des Vorberichts in der u.a. Tabelle vergleichend vorgenommen. Hieraus ist ersichtlich, dass die CCTA mit CT-FFR kein größeres Potenzial als die alleinige CCTA aufweist, unnötige ICA zu reduzieren (23,2% Ratio unnötige ICA/KHK-Prävalenz versus 19,6%). Direkte Vergleichsstudien von CCTA versus CCTA plus CT-FFR existieren bisher nicht. Diese zusammenfassende tabellarische Darstellung zum Potenzial der CT-FFR im Vergleich zur alleinigen CCTA für die Reduktion von ICA ohne Nachweis einer obstruktiven KHK sollte in den Bericht aufgenommen und die Schlussfolgerung entsprechend modifiziert werden.</p> <p><b>Tabelle.</b> Reduktion von ICA ohne obstruktive KHK durch die alleinige CCTA und die CCTA plus CT-FFR in den existierenden randomisierten Studien (adjustiert für die KHK-Prävalenz in den Studien)</p>	<p>Keine Änderung des Berichts</p> <p>Der Vergleich einzelner Arme aus unterschiedlichen Studien ist grundsätzlich problematisch, da dadurch die Vorteile der Randomisierung verloren gehen. Dadurch ist eine Strukturgleichheit der Arme hinsichtlich beobachteter und nichtbeobachteter, ggf. unbekannter Confounder nicht mehr gegeben. Eine Adjustierung beschränkt auf die Anzahl Patienten mit obstruktiver KHK, wie sie in der mitgelieferten Tabelle vorgenommen wurde, kann dieses Problem nicht beheben, da sich die Studienpopulationen in weit mehr Kriterien unterscheiden als nur in der Prävalenz der obstruktiven KHK. Ein solcher nicht adjustierter indirekter Vergleich ist daher nicht aussagekräftig.</p> <p>Für eine Annäherung an den Vergleich CCTA+CT-FFR vs. CCTA wurde eine entsprechende Sensitivitätsanalyse durchgeführt (siehe Abschnitt A3.3.2.11.)</p>

Tabelle 66: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme) (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme							Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<b>Alleinige CCTA</b>							
	<i>Studien</i>	n	<u>Unnötige ICA</u>	%	<u>Prävalenz</u>	%	<u>Ratio Unnötige ICA/Prävalenz (%)</u>	
	CAD-MAN	167	6	3,6	21	12,6	28,6	
	CONSERVE	784	24	3,1	219	27,9	11,0	
	DISCHARGE	1808	111	6,1	465	25,7	23,9	
	Reis 2022	115	5	4,3	39	33,9	12,8	
	Summe	2874	146	<b>5,1</b>	744	<b>25,9</b>	<b>19,6</b>	
	<b>CCTA plus CT-FFR</b>							
	<i>Studien</i>	n	<u>Unnötige ICA</u>	%	<u>Prävalenz*</u>	%	<u>Ratio Unnötige ICA/Prävalenz (%)</u>	
	FORECAST*	699	30	4,3	106	15,2	28,3	
	PRECISE*	1057	27	2,6	140	13,2	19,3	
	Summe	1756	57	<b>3,2</b>	246	<b>14,0</b>	<b>23,2</b>	
	<p>*KHK Prävalenz in FORECAST abgeschätzt an Hand der ICA KHK Prävalenz und in PRECISE abgeschätzt basierend auf Folie 13 der Kongresspräsentation, eine Publikation liegt nicht vor. Die Ratio (in %) von unnötigen ICA/KHK-Prävalenz beträgt für die alleinige CCTA 19,6% und für die CCTA mit CT-FFR 23,2% (letzte Spalte der oben aufgeführten Tabelle). Ohne diese Adjustierung für die KHK-Prävalenz in den Studien wird bei reiner Angabe der Rate von unnötigen ICA (3 Spalte) der Eindruck erweckt als ob diese mit CCTA plus CT-FFR geringer wäre (3,2% versus 5,1%) wobei dieser Unterschied stark durch die Prävalenz der KHK beeinflusst. Zusammengefasst kann nicht geschlussfolgert werden, dass die CT-FFR in Ergänzung zur CCTA die Rate unnötiger ICA reduziert. Die oben aufgeführten Daten weisen darauf hin, dass die alleinige CCTA mindestens im selben Ausmaß (wenn nicht höher) die Ratio unnötiger ICA in Bezug auf die KHK-Prävalenz reduziert.</p>							

Tabelle 66: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme) (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
<b>GE HealthCare</b>		
26)	Die CT-Perfusion zur funktionellen Beurteilung der klinischen Relevanz bei der KHK ist differenzierter zu betrachten als im vorliegenden Vorbericht geschehen. Dieser führt nur Untersuchungen zur dynamischen KM-Perfusion (CTP) ohne Stressbelastung auf. Sowohl eine dynamische als auch statische Perfusionsdarstellung mit pharmakologischer Stressbelastung (sCTP) (z.B. mit Regadenoson, das EU-weit für diese Indikation auch zugelassen ist) sind möglich, und somit kann im gleichen Scan die Koronararterie und die Myokarddurchblutung beurteilt werden. Die sCTP ist im Vergleich zur CTP mit geringeren Einsatz von iodierten Kontrastmittel bei akzeptabler Strahlendosis durchführbar. Um Strahlen- und Kontrastmittel-Dosis einzusparen, sind in Studien verschiedene Ansätze untersucht worden.	Keine Änderung des Berichts Sowohl Studien zur dynamischen als auch zur statischen Perfusionsdarstellung mit pharmakologischer Stressbelastung sind durch die Kriterien für den Studieneinschluss abgedeckt (siehe Abschnitt A2.3.7). In den eingeschlossenen Studien wurde sowohl die dynamische, als auch die statische CTP jeweils mit pharmakologischer Stressbelastung eingesetzt (Tabelle 52).
27)	Bereits 2011 publizierten Patel et al. <sup>1</sup> einen Vergleich von sCTP unter Regadenoson nach 2 technischen Protokollen: Gruppe 1 mit konventionellen Parametern und Kontrastmittelvolumen und Gruppe 2 mit 100 kVp und geringem Kontrastmittelvolumen. In beiden Gruppen war die Myokardattenuierung in den Segmenten, die von erkrankten Arterien versorgt werden, gleichermaßen reduziert (Gruppe 1: 119 ± 19 vs. 103 ± 14 HU, p <0,05; Gruppe 2: 108 ± 20 vs. 97 ± 16 HU, p <0,05), trotz der um 74 % reduzierten Strahlung (von 7,4 ± 2,8 auf 1,9 ± 0,45 mSv) und der um 28 % reduzierten Kontrastmitteldosis (von 84 ± 7 auf 60 ± 7 mL) (beide p <0,05). Mit der Regadenoson-Stress-MDCT-Bildgebung (Multidetektor Computertomographie) kann ein hypoperfundiertes Myokard auch dann erkannt werden, wenn die Bildgebungseinstellungen so optimiert werden, dass die Strahlen- und Kontrastmitteldosen deutlich reduziert werden. In den letzten Jahren haben sich die Möglichkeiten der CT-Geräte verbessert. Das Scannen bei sehr niedriger Spannung und hohem Strom ermöglichen es, mit niedrigeren Strahlungsdosen und geringen Kontrastmittelmengen zu untersuchen.	Siehe Würdigung in Zeile 26).

Tabelle 66: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme) (mehrsseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
28)	<p>In dieser prospektiven Studie, an der 150 Patient*innen mit Brustschmerzen teilnahmen, untersuchten Patel et al.<sup>2</sup> die Übereinstimmung zwischen CTA plus Regadenoson-induzierter Stress-CT-Perfusion vs. CTA plus daraus abgeleiteter CT-FFR. Eine signifikante Stenose wurde entweder durch eine Kombination aus Stenose &gt;50 % und einem Perfusionsdefekt oder einer CT-FFR <math>\leq 0,80</math> bestimmt. Die Patient*innen wurden <math>36 \pm 25</math> Monate lang hinsichtlich Tod, Myokardinfarkt oder Revaskularisierung nachbeobachtet. In die endgültige Analyse wurden 76 Patienten einbezogen. Eine signifikante Stenose nach CT-FFR <math>\leq 0,80</math> wurde in 41/224 Arterien gefunden, nach CTA plus Stress-CTP in 31/224 Arterien. Die Konkordanz zwischen den Techniken lag bei 89 %. Trotz der hohen Inzidenz abnormaler CT-FFR (30/76 Patienten) traten nur bei 7 Patienten unerwünschte Folgen auf; 6/7 hatten auch Stressperfusionsdefekte. Nur bei 1/9 Patienten mit einer CT-FFR <math>\leq 0,80</math>, aber normaler Perfusion kam es zu einem Ereignis. Mikrovaskuläre Erkrankungen könnten die Diskrepanzen zwischen CT-FFR und Stressperfusion teilweise erklären. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine zusätzliche Stress-CT-Perfusionsanalyse zur Risikostratifizierung von Patienten mit abnormaler CT-FFR beitragen könnte.</p> <p>Zur Minimierung der Strahlenexposition wurde die Dosis moduliert (600-1000 mAs; 100-120 kV ,je nach Körpergewicht). Die resultierende effektive Strahlendosis betrug <math>5,5 \pm 4,6</math> mSv, einschließlich der CT-Angiographie in Ruhe und der Stress-Perfusionsbildgebung. Die Patienten erhielten einen Bolus mit jodhaltigem Kontrastmittel (~ 65 ml, 5 ml/s).</p>	Siehe Würdigung in Zeile 26).
<b>HeartFlow</b>		
29)	Wir regen an, die Daten der SYNTAX 3-Studie[142] bezüglich Aufnahme in den Bericht in Erwägung zu ziehen. SYNTAX 3 rekrutierte 223 Patienten mit einer koronaren DreifäÙerkrankung oder einer Erkrankung des linken Hauptstammes und randomisierte entweder zu je einem Heart-Teams, das die Revaskularisierungsstrategie entweder anhand einer CCTA/CT-FFR oder einer Koronarangiographie entwickelten.	Keine Änderung des Berichts. Siehe Würdigung in den Zeilen 14) und 15).

Tabelle 66: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme) (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
30)	<p>Der primäre Endpunkt - die Übereinstimmung zwischen CCTA/CT-FFR und Koronarangiographie-basierten Behandlungsplänen – war hoch (Cohen's Kappa 0,82 (95% Konfidenzintervall 0,74-0,91)). Die Heart-Teams stimmten in 80% der Koronarsegmente überein, die revaskularisiert werden sollen. Verglichen mit der CCTA alleine veränderte die CT-FFR die Behandlungsentscheidung zwischen PCI und ACVB in 7% der Patienten und beeinflusste die Auswahl der Gefäße für die Revaskularisierung in weiteren 12% der Patienten. Somit zeigte SYNTAX 3, dass bei Patienten mit einer ausgeprägten koronaren Herzerkrankung eine Behandlungsentscheidung und -planung alleine auf der Grundlage von CCTA und CT-FFR möglich ist und dass die CT-FFR dabei eine kritische Ergänzung ist – weswegen überlegt werden sollte, ob die die CT-FFR ein wesentlicher Bestandteil des CCTA basierten Diagnosepfades sein sollte.</p>	<p>Siehe Würdigung Zeile 14).</p>
31)	<p>Wir regen an, die Daten des Berichts auch vor dem Hintergrund zusätzlicher nicht-randomisierter Daten zu evaluieren.</p> <p>Eine kürzlich publizierte Metaanalyse [143] von nicht-randomisierten Studien an über 5.000 Patienten mit nachgewiesener stabiler koronarer Herzerkrankung zeigte über einen Zeitraum von zwölf Monaten, dass das Risiko von Tod, eines Herzinfarktes, eines MACE oder einer ungeplanten Revaskularisierung signifikant niedriger war, wenn die CT-FFR innerhalb des Normbereichs war (&gt;0,80). Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass bei schrittweiser Reduktion des CT-FFR-Wertes das Risiko eines Herzinfarktes oder von Tod immer weiter steigt. Diese Metaanalyse zeigt einen klaren prognostischen Nutzen der CT-FFR, welcher über den der CCTA alleine hinausgeht und dass die CT-FFR eine entscheidende Ergänzung ist. Auch deswegen sollte überlegt werden, die CT-FFR zu einem wesentlichen Bestandteil des CCTA basierten Diagnosepfades zu machen.</p>	<p>Die Anwendung der CT-FFR bei Patient*innen mit bekannter KHK war kein Gegenstand des G-BA-Auftrags.</p>

Tabelle 66: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme) (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
32)	<p>Tab. 55 (S. 175)</p> <p><u>Anmerkung:</u> In der Studie FORECAST wird nach unserer Interpretation die Lebensqualität (EQ-5D) angegeben (s. Ref. 28 des Bericht D22-01). Die Endpunkte, welche den Gesundheitszustand abbilden, waren in der Studie FORECAST ähnlich zwischen den beiden Vergleichsgruppen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es gab keine Verringerung der Lebensqualität in der Gruppe mit CCTA + CT-FFR im Vergleich zu der Standardbehandlung.</p>	<p>Die vorliegende Auswertung der Nutzwerte wird als nicht patientenrelevant bewertet, da der zugrunde liegende Tarif nicht auf Basis einer für die Fragestellung geeigneten Patientenpopulation generiert wurde.</p>
33)	<p>Tab. 55 (S. 175)</p> <p><u>Anmerkung:</u> In der Studie FORECAST wird nach unserer Interpretation eine krankheitsspezifische Lebensqualität (SAQ) angegeben (s. Ref. 28 des Bericht D22-01). Die Endpunkte, welche die krankheitsspezifische Lebensqualität abbilden, waren in der Studie FORECAST ähnlich zwischen den beiden Vergleichsgruppen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es gab keine Verringerung der krankheitsspezifischen Lebensqualität in der Gruppe mit CCTA + CT-FFR im Vergleich zu der Standardbehandlung.</p>	<p>Änderung des Berichts</p> <p>Die Ergebnisse zum SAQ-7 der Studie FORECAST wurden in den Abschlussbericht aufgenommen und berichtet.</p>
34)	<p>Tab. 56 (S. 176)</p> <p><u>Anmerkung:</u> Numerische Korrektur für die Studie FORECAST bzgl. p-Wert der Gesamtmortalität (s. Ref 28 des Bericht D22-01).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Korrektur von 0,171 (falsch) auf 0,157 (korrekt) des p-Wertes der Gesamtmortalität aus der Studie FORECAST.</p>	<p>Der p-Wert aus der Publikation (0,157) wurde mit dem Chi-Quadrat-Test berechnet. Beim Chi-Quadrat-Test handelt es sich um einen asymptotischen Test, der insbesondere bei kleinen Fallzahlen in mindestens einer Zelle der Vierfeldertafel nicht valide ist. Der im Bericht angegebene p-Wert von 0,171 wurde, wie im Bericht spezifiziert, mit dem CSZ-Test berechnet, einem unbedingten exakten Test.</p>

Tabelle 66: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme) (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
35)	<p>Tab. 58 (S. 176)</p> <p><u>Anmerkung:</u> In der Studie FORECAST wird die MACE-Rate (bestehend aus Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, kardiovaskuläre Hospitalisation) gezeigt (s. Ref. 28 des Bericht D22-01). Hierbei wurden bei 10,2% Patienten ein MACE in der experimentellen Gruppe und bei 10,6% in der Gruppe mit der Standardtherapie berichtet (p-Wert: 0,80)</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es gibt keinen Anstieg der MACE-Häufigkeit nach 9 Monaten in der Gruppe mit dem CCTA + CT-FFR Behandlungspfad.</p>	<p>Keine Änderung des Berichts</p> <p>Der Endpunkt MACE der Studie FORECAST war nicht verwertbar, da die Einzelkomponenten nicht von vergleichbarer klinischen Schwere waren (s. Abschnitt 4.3.2.).</p>
36)	<p>Tab. 59 (S. 178)</p> <p><u>Anmerkung:</u> Numerische Korrektur für die Studie FORECAST bzgl. p-Wert der Herzinfarkte (s. Ref. 28 des Bericht D22-01).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Korrektur von 0,084 (falsch) auf 0,082 (korrekt) des p-Wertes der Herzinfarkte aus der Studie FORECAST</p>	<p>Siehe Würdigung in Zeile 34).</p>

Tabelle 66: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme) (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
37)	<p>Tab. 60 (S. 179)</p> <p><u>Anmerkung:</u> Numerische Korrektur für die Studie FORECAST bzgl. p-Wert der Schlaganfälle (s. Ref. 28 des Bericht D22-01).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Korrektur von 0,530 (falsch) auf 0,317 (korrekt) des p-Wertes der Schlaganfälle aus der Studie FOREAST.</p>	Siehe Würdigung in Zeile 34).
38)	<p>5 (S. 50)</p> <p><u>Anmerkung:</u> Wir geben für die Interpretation der Daten des Berichts zu bedenken, dass obwohl eine Funktionsdiagnostik nicht explizit in allen Studien geplant war, sie relevant häufig als Ergänzung genutzt wurde, wenn z.B. die CCTA-Auswertung unklar war. Dieser Ansatz ist in Einklang mit den Empfehlungen der aktuellen ESC-Leitlinien. Dies zeigt z.B. FORECAST für beide Arme über ein Follow-up von neun Monaten mit 60 vs. 90 Stress-Tests in der experimentellen Gruppe vs. Standardtherapiegruppe (vergleiche Tabelle 3 aus Ref. 28 des Bericht D22-01).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Während nicht selten eine zusätzliche nicht-invasive Funktionsdiagnostik im Anschluss an eine CCTA zum Nachweis der klinischen bzw. funktionellen Relevanz einer anatomischen Stenose durchgeführt wird, reduziert die CT-FFR gleichzeitig die Notwendigkeit der nicht-invasiven Funktionsdiagnostik und die Notwendigkeit für einer invasiven Angiographie.</p>	<p>Keine Änderung des Berichts</p> <p>Die Notwendigkeit einer zusätzlichen nicht-invasiven Diagnostik sowie der Diagnostik mittels invasiven Koronarangiografie stellen keine patientenrelevanten Endpunkte dar. Als patientenrelevanter Endpunkt wurde hingegen die unnötige invasive Diagnostik bewertet (siehe Abschnitt A4.3).</p>

Tabelle 66: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme) (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
<b>Siemens Healthcare GmbH</b>		
	Mit dieser Stellungnahme möchten wir als Hersteller auf den neuesten Stand der Technik hinweisen (s. Stellungnahme zu spezifischen Aspekten), der zu einer Reduktion der Strahlenbelastung für den Patienten, einer Ausweitung der Einschlusskriterien (z.B. Tachykardie, Arrhythmie, hoher Ca-Score) sowie einer Verbesserung der Bildqualität und somit der Vermeidung unnötiger Leistungsausweitungen beitragen kann. Diese technischen Anforderungen sollten nach unserer Meinung bei der Erstellung von Qualitätssicherungsanforderungen berücksichtigt und im Rahmen zukünftiger Berichte des IQWiG evaluiert werden.	Die Formulierung von Qualitätssicherungsanforderungen war kein Gegenstand des G-BA-Auftrages zu diesem Bericht.

## A5 Literatur

1. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie: Chronische KHK; Langfassung; Version 6.0 [online]. 2022 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/khk/pdf/khk-vers6-0-lang.pdf>.
2. Statistisches Bundesamt (Destatis), Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung (WZB), Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (BiB). Datenreport 2021; ein Sozialbericht für die Bundesrepublik Deutschland, Gesamtausgabe [online]. 2021 [Zugriff: 25.02.2022]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Service/Statistik-Campus/Datenreport/Downloads/datenreport-2021.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Service/Statistik-Campus/Datenreport/Downloads/datenreport-2021.pdf?__blob=publicationFile).
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020; 41(3): 407-477. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.
4. Peper J, Sucha D, Swaans M et al. Functional cardiac CT-Going beyond Anatomical Evaluation of Coronary Artery Disease with Cine CT, CT-FFR, CT Perfusion and Machine Learning. Br J Radiol 2020; 93(1113): 20200349. <https://dx.doi.org/10.1259/bjr.20200349>.
5. Baumann S, Overhoff D, Tesche C et al. Morphologische und funktionelle Diagnostik der koronaren Herzkrankheit mittels Computertomographie. Herz 2022. <https://dx.doi.org/10.1007/s00059-022-05098-7>.
6. Gorenoi V, Schonermark MP, Hagen A. CT coronary angiography vs. invasive coronary angiography in CHD. GMS Health Technol Assess 2012; 8: Doc02. <https://dx.doi.org/10.3205/hta000100>.
7. National Guideline Centre. Recent-onset chest pain of suspected cardiac origin: assessment and diagnosis; NICE guideline CG95; methods, evidence and recommendations [online]. 2016 [Zugriff: 01.03.2022]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg95/evidence/full-guideline-pdf-245282221>.
8. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. Qualitätsreport [online]. 2020 [Zugriff: 17.01.2022]. URL: [https://iqtig.org/downloads/berichte/2019/IQTIG\\_Qualitaetsreport-2020\\_2021-02-11.pdf](https://iqtig.org/downloads/berichte/2019/IQTIG_Qualitaetsreport-2020_2021-02-11.pdf).
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. CT- oder MRT-Diagnostik bei Verdacht auf chronische koronare Herzkrankheit; eine Evidenzkartierung; Arbeitspapier [online]. 2020 [Zugriff: 25.10.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/GA20-01\\_Herz-CT-oder-MRT-bei-Verdacht-auf-KHK\\_Arbeitspapier\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/GA20-01_Herz-CT-oder-MRT-bei-Verdacht-auf-KHK_Arbeitspapier_V1-0.pdf).

10. McKavanagh P, Lusk L, Ball PA et al. A comparison of cardiac computerized tomography and exercise stress electrocardiogram test for the investigation of stable chest pain: the clinical results of the CAPP randomized prospective trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16(4): 441-448. <https://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jeu284>.
11. Lee SP, Seo JK, Hwang IC et al. Coronary computed tomography angiography vs. myocardial single photon emission computed tomography in patients with intermediate risk chest pain: a randomized clinical trial for cost-effectiveness comparison based on real-world cost. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019; 20(4): 417-425. <https://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jev099>.
12. Linde JJ, Kofoed KF, Sogaard M et al. Cardiac computed tomography guided treatment strategy in patients with recent acute-onset chest pain: results from the randomised, controlled trial: CARDiac cT in the treatment of acute CHEst pain (CATCH). *Int J Cardiol* 2013; 168(6): 5257-5262. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.08.020>.
13. Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A et al. The CT-STAT (Coronary Computed Tomographic Angiography for Systematic Triage of Acute Chest Pain Patients to Treatment) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(14): 1414-1422. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.03.068>.
14. Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW et al. A randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(8): 863-871. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2006.08.064>.
15. Karthikeyan G, Guzik Salobir B, Jug B et al. Functional compared to anatomical imaging in the initial evaluation of patients with suspected coronary artery disease: An international, multi-center, randomized controlled trial (IAEA-SPECT/CTA study). *J Nucl Cardiol* 2017; 24(2): 507-517. <https://dx.doi.org/10.1007/s12350-016-0664-3>.
16. Min JK, Koduru S, Dunning AM et al. Coronary CT angiography versus myocardial perfusion imaging for near-term quality of life, cost and radiation exposure: a prospective multicenter randomized pilot trial. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2012; 6(4): 274-283. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcct.2012.06.002>.
17. Nabi F, Kassi M, Muhyieddeen K et al. Optimizing evaluation of patients with low-to-intermediate-risk acute chest pain: A randomized study comparing stress myocardial perfusion tomography incorporating stress-only imaging versus cardiac CT. *J Nucl Med* 2016; 57(3): 378-384. <https://dx.doi.org/10.2967/jnumed.115.166595>.
18. Uretsky S, Argulian E, Supariwala A et al. Comparative effectiveness of coronary CT angiography vs stress cardiac imaging in patients following hospital admission for chest pain work-up: The Prospective First Evaluation in Chest Pain (PERFECT) Trial. *J Nucl Cardiol* 2017; 24(4): 1267-1278. <https://dx.doi.org/10.1007/s12350-015-0354-6>.

19. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2015; 372(14): 1291-1300.  
<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1415516>.
20. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet* 2015; 385(9985): 2383-2391. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60291-4](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60291-4).
21. Dewey M, Rief M, Martus P et al. Evaluation of computed tomography in patients with atypical angina or chest pain clinically referred for invasive coronary angiography: randomised controlled trial. *BMJ* 2016; 355: i5441. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.i5441>.
22. Chang HJ, Lin FY, Gebow D et al. Selective Referral Using CCTA Versus Direct Referral for Individuals Referred to Invasive Coronary Angiography for Suspected CAD: A Randomized, Controlled, Open-Label Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12(7 Pt 2): 1303-1312.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.09.018>.
23. Group DT, Maurovich-Horvat P, Bossert M et al. CT or Invasive Coronary Angiography in Stable Chest Pain. *N Engl J Med* 2022; 386(17): 1591-1602.  
<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2200963>.
24. Reis JF, Ramos RB, Marques H et al. Cardiac computed tomographic angiography after abnormal ischemia test as a gatekeeper to invasive coronary angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2022. <https://dx.doi.org/10.1007/s10554-021-02426-6>.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 24.01.2022]. URL:  
<https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
26. Sogaard MH, Linde JJ, Kuhl JT et al. Value of Myocardial Perfusion Assessment With Coronary Computed Tomography Angiography in Patients With Recent Acute-Onset Chest Pain. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11(11): 1611-1621.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.09.022>.
27. Yu M, Shen C, Dai X et al. Clinical Outcomes of Dynamic Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging Combined With Coronary Computed Tomography Angiography Versus Coronary Computed Tomography Angiography-Guided Strategy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020; 13(1): e009775.  
<https://dx.doi.org/10.1161/circimaging.119.009775>.
28. Curzen N, Nicholas Z, Stuart B et al. Fractional flow reserve derived from computed tomography coronary angiography in the assessment and management of stable chest pain: the FORECAST randomized trial. *Eur Heart J* 2021; 42(37): 3844-3852.  
<https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab444>.

29. Nanna MG, Vemulapalli S, Fordyce CB et al. The prospective randomized trial of the optimal evaluation of cardiac symptoms and revascularization: Rationale and design of the PRECISE trial. *Am Heart J* 2022; 245: 136-148. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2021.12.004>.
30. Yang J, Shan D, Wang X et al. On-Site Computed Tomography-Derived Fractional Flow Reserve to Guide the Management of Patients with Stable Coronary Artery Disease: the TARGET Randomized Trial. *Circulation* 2023; 147(18): 1369-1381. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.063996>.
31. Gutberlet M, Krieghoff C, Gohmann R. [Is FFR(CT) a game changer in coronary CT angiography?]. *Herz* 2020; 45(5): 431-440. <https://dx.doi.org/10.1007/s00059-020-04944-w>.
32. Nanna MG, Vemulapalli S, Fordyce CB et al. The prospective randomized trial of the optimal evaluation of cardiac symptoms and revascularization: Rationale and design of the PRECISE trial. *Am Heart J* 2022; 245: 136-148. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2021.12.004>.
33. Fordyce CB, Douglas PS, Roberts RS et al. Identification of Patients With Stable Chest Pain Deriving Minimal Value From Noninvasive Testing: The PROMISE Minimal-Risk Tool, A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology* 2017; 2(4): 400-408. <https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2016.5501>.
34. Walter Reed Army Medical Center. CT-FIRST: Cardiac Computed Tomography Versus Stress Imaging For Initial Risk Stratification (CT-FIRST) [online]. 2012 [Zugriff: 15.02.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01061398>.
35. Women's College Hospital. Risk Evaluation and Stratification of Low Risk for Cardiovascular Disease in Women (RESOLVE) [online]. 2019 [Zugriff: 15.02.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03929341>.
36. The Queen Elizabeth Hospital. In patient groups with an intermediate probability of coronary artery disease is there a difference between computer tomography coronary angiography and myocardial perfusion imaging in ruling out significant coronary artery disease [online]. [Zugriff: 15.02.2023]. URL: <https://anzctr.org.au/ACTRN12608000386336.aspx>.
37. Centro Cardiologico Monzino. Impact of Stress CT Myocardial Perfusion on Downstream Resources and Prognosis [online]. 2019 [Zugriff: 15.02.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03976921>.
38. Pontone G, De Cecco C, Baggiano A et al. Design of CTP-PRO study (impact of stress Cardiac computed Tomography myocardial Perfusion on downstream resources and PROgnosis in patients with suspected or known coronary artery disease: A multicenter international study). *Int J Cardiol* 2019; 292: 253-257. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.06.012>.

39. Tesche C, Ebersberger U, Hoffmann E et al. Aktueller Stellenwert der kardialen Computertomographie in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung. *Der Kardiologe* 2018; 12(3): 217-230. <https://dx.doi.org/10.1007/s12181-018-0251-8>.
40. Lubbers M, Dedic A, Coenen A et al. Calcium imaging and selective computed tomography angiography in comparison to functional testing for suspected coronary artery disease: the multicentre, randomized CRESCENT trial. *Eur Heart J* 2016; 37(15): 1232-1243. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv700>.
41. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 25.11.2020]. URL: [https://database.ich.org/sites/default/files/E3\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf).
42. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.
43. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. *Res Synth Methods* 2020; 11(5): 617-626. <https://dx.doi.org/10.1002/jrsm.1425>.
44. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
45. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1): 25-27.
46. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events: add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097-1116. <https://dx.doi.org/10.1002/sim.6383>.
47. Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP et al. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ* 2018; 360: k504. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.k504>.
48. Ulster Hospital. Cardiac computed tomography (CT) for the Assessment of chest Pain and Plaque: a randomised controlled trial [online]. [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN52480460>.
49. Seoul National University Hospital. Comparison of the Cost-Effectiveness of Coronary CT Angiography Versus Myocardial SPECT in Patients With Intermediate Risk of Coronary Heart Disease (CARE-CCTA) [online]. 2012 [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01542086>.

50. Hvidovre University Hospital. Cardiac-CT in the Treatment of Acute Chest Pain (CATCH) [online]. 2014 [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01534000>.
51. William Beaumont Hospitals. Coronary Computed Tomography for Systematic Triage of Acute Chest Pain Patients to Treatment (CT-STAT) (CTSTAT) [online]. 2009 [Zugriff: 20.09.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00468325>.
52. William Beaumont Hospitals. Study of Coronary Artery Computed Tomography to Diagnose Emergency Chest Pain [online]. 2006 [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00273832>.
53. All India Institute of Medical Sciences. Stress Testing Compared to Coronary Computed Tomographic Angiography in Patients With Suspected Coronary Artery Disease [online]. 2015 [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01368770>.
54. International Atomic Energy Agency laea. Stress-rest MIBI-SPECT compared to Coronary CT Angiography as the initial test in the evaluation of patients at intermediate risk of coronary events - A Pilot Randomized Controlled Trial (IAEA SPECT/CT CAD) [online]. [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001384>.
55. St. Luke's-Roosevelt Hospital Center. Prospective First Evaluation in Chest Pain Trial [online]. 2016 [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01604655>.
56. Duke University. PROspective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain (PROMISE) [online]. 2016 [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174550>.
57. University of Edinburgh. Scottish COmputed Tomography of the HEART Trial (SCOT-HEART) [online]. 2017 [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01149590>.
58. Charite University. Coronary Artery Disease Management Using Multislice Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging (CAD-Man) [online]. 2021 [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00844220>.
59. MDDX LLC. Coronary Computed Tomographic Angiography for Selective Cardiac Catheterization (CONSERVE) [online]. 2017 [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01810198>.
60. Charite University. Diagnostic Imaging Strategies for Patients With Stable Chest Pain and Intermediate Risk of Coronary Artery Disease (DISCHARGE) [online]. 2021 [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02400229>.
61. Rigshospitalet Denmark. CArdiac cT in the Treatment of Acute CHest Pain 2 - Myocardial CT Perfusion (CATCH2) [online]. 2021 [Zugriff: 07.10.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02014311>.

62. University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. Fractional Flow Reserve Derived From Computed Tomography Coronary Angiography in the Assessment and Management of Stable Chest Pain (FORECAST) [online]. 2020 [Zugriff: 29.06.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03187639>.
63. HeartFlow. The PRECISE Protocol: Prospective Randomized Trial of the Optimal Evaluation of Cardiac Symptoms and Revascularization [online]. 2022 [Zugriff: 29.06.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03702244>.
64. Chinese PLA General Hospital. Role of On-site CT-derived FFR in the Management of Suspect CAD Patients (TARGET) [online]. 2019 [Zugriff: 15.02.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03901326>.
65. Douglas P. The PRECISE protocol - prospective randomized trial of the optimal evaluation of cardiac symptoms and revascularization - v1.5 [unveröffentlicht]. 2019.
66. Douglas P, Nanna M, Kelsey M et al. PRECISE - Comparison of a precision care strategy with usual testing to guide management of stable patients with suspected coronary artery disease (unveröffentlicht). 2022.
67. Douglas P, Nanna M, Kelsey M et al. Comparison of an Initial Risk-Based Testing Strategy vs Usual Testing in Stable Symptomatic Patients With Suspected Coronary Artery Disease: The PRECISE Randomized Trial; Risk-Based Strategy vs Usual Testing for Suspected Coronary Artery Disease [unveröffentlicht]. 2023.
68. Newby DE, Adamson PD, Berry C et al. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2018; 379(10): 924-933. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1805971>.
69. Douglas PS, Hoffmann U, Lee KL et al. PROspective Multicenter Imaging Study for Evaluation of chest pain: rationale and design of the PROMISE trial. *Am Heart J* 2014; 167(6): 796-803.e1. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2014.03.003>.
70. Newby DE, Williams MC, Flapan AD et al. Role of multidetector computed tomography in the diagnosis and management of patients attending the rapid access chest pain clinic, The Scottish computed tomography of the heart (SCOT-HEART) trial: study protocol for randomized controlled trial. *Trials* 2012; 13: 184. <https://dx.doi.org/10.1186/1745-6215-13-184>.
71. Agus AM, McKavanagh P, Lusk L et al. The cost-effectiveness of cardiac computed tomography for patients with stable chest pain. *Heart* 2016; 102(5): 356-362. <https://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308247>.

72. Linde JJ, Hove JD, Sogaard M et al. Long-Term Clinical Impact of Coronary CT Angiography in Patients With Recent Acute-Onset Chest Pain: The Randomized Controlled CATCH Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8(12): 1404-1413. <https://dx.doi.org/10.1016/j.icmg.2015.07.015>.
73. Litwin SE, Coles A, Pagidipati N et al. Effects of obesity on noninvasive test results in patients with suspected cardiac ischemia: Insights from the PROMISE trial. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2019; 13(4): 211-218. <https://dx.doi.org/10.1016/j.icct.2019.03.010>.
74. Sharma A, Sekaran NK, Coles A et al. Impact of Diabetes Mellitus on the Evaluation of Stable Chest Pain Patients: Insights From the PROMISE (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain) Trial. *Journal of the American Heart Association* 2017; 6(11). <https://dx.doi.org/10.1161/jaha.117.007019>.
75. Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE et al. Prognostic Value of Noninvasive Cardiovascular Testing in Patients With Stable Chest Pain: Insights From the PROMISE Trial (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation* 2017; 135(24): 2320-2332. <https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.116.024360>.
76. Lowenstern A, Alexander KP, Hill CL et al. Age-Related Differences in the Noninvasive Evaluation for Possible Coronary Artery Disease: Insights From the Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain (PROMISE) Trial. *JAMA Cardiology* 2020; 5(2): 193-201. <https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2019.4973>.
77. Lu MT, Douglas PS, Udelson JE et al. Safety of coronary CT angiography and functional testing for stable chest pain in the PROMISE trial: A randomized comparison of test complications, incidental findings, and radiation dose. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2017; 11(5): 373-382. <https://dx.doi.org/10.1016/j.icct.2017.08.005>.
78. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S et al. Quality-of-Life Outcomes With Anatomic Versus Functional Diagnostic Testing Strategies in Symptomatic Patients With Suspected Coronary Artery Disease: Results From the PROMISE Randomized Trial. *Circulation* 2016; 133(21): 1995-2007. <https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.115.020259>.
79. Pagidipati NJ, Coles A, Hemal K et al. Sex differences in management and outcomes of patients with stable symptoms suggestive of coronary artery disease: Insights from the PROMISE trial. *Am Heart J* 2019; 208: 28-36. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2018.11.002>.
80. Pagidipati NJ, Hemal K, Coles A et al. Sex Differences in Functional and CT Angiography Testing in Patients With Suspected Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(22): 2607-2616. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.523>.
81. Sharma A, Coles A, Sekaran NK et al. Stress Testing Versus CT Angiography in Patients With Diabetes and Suspected Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(8): 893-902. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.056>.

82. Adamson PD, Hunter A, Williams MC et al. Diagnostic and prognostic benefits of computed tomography coronary angiography using the 2016 National Institute for Health and Care Excellence guidance within a randomised trial. *Heart* 2018; 104(3): 207-214. <https://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311508>.
83. Adamson PD, Williams MC, Dweck MR et al. Guiding Therapy by Coronary CT Angiography Improves Outcomes in Patients With Stable Chest Pain. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(16): 2058-2070. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.085>.
84. Mangion K, Adamson PD, Williams MC et al. Sex associations and computed tomography coronary angiography-guided management in patients with stable chest pain. *Eur Heart J* 2020; 41(13): 1337-1345. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz903>.
85. Williams MC, Hunter A, Shah A et al. Symptoms and quality of life in patients with suspected angina undergoing CT coronary angiography: a randomised controlled trial. *Heart* 2017; 103(13): 995-1001. <https://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310129>.
86. Williams MC, Hunter A, Shah ASV et al. Use of Coronary Computed Tomographic Angiography to Guide Management of Patients With Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(15): 1759-1768. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.026>.
87. Bosserdt M, Feger S, Rief M et al. Performing Computed Tomography Instead of Invasive Coronary Angiography: Sex Effects in Patients With Suspected CAD. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13(3): 888-889. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.10.014>.
88. Lee SE, Lin FY, Lu Y et al. Rationale and design of the Coronary Computed Tomographic Angiography for Selective Cardiac Catheterization: Relation to Cardiovascular Outcomes, Cost Effectiveness and Quality of Life (CONSERVE) trial. *Am Heart J* 2017; 186: 48-55. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2016.12.007>.
89. Napp AE, Haase R, Laule M et al. Computed tomography versus invasive coronary angiography: design and methods of the pragmatic randomised multicentre DISCHARGE trial. *Eur Radiol* 2017; 27(7): 2957-2968. <https://dx.doi.org/10.1007/s00330-016-4620-z>.
90. Sogaard M, Linde JJ, Hove JD 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: 127-135. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2016.05.016>.
91. Mahmoudi M, Nicholas Z, Nuttall J et al. Fractional Flow Reserve Derived from Computed Tomography Coronary Angiography in the Assessment and Management of Stable Chest Pain: Rationale and Design of the FORECAST Trial. *Cardiovasc Revasc Med* 2020; 21(7): 890-896. <https://dx.doi.org/10.1016/j.carrev.2019.12.009>.

92. Yang J, Shan D, Dong M et al. The effect of on-site CT-derived fractional flow reserve on the management of decision making for patients with stable chest pain (TARGET trial): objective, rationale, and design. *Trials [Electronic Resource]* 2020; 21(1): 728. <https://dx.doi.org/10.1186/s13063-020-04649-9>.
93. Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA). Clinical Outcomes and Cost-effectiveness of a Diagnostic and Treatment Strategy of Upfront CTCA Plus Selective Non-invasive Functional Imaging Compared With Standard Care in Patients With Chest Pain and Suspected Coronary Artery Disease [online]. 2022 [Zugriff: 15.02.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05344612>.
94. Aristotle University Of Thessaloniki. CCTA, CACS and ECG Stress Testing in Patients With Suspected CAD: Precision Phenotyping and Financial Evaluation (DATASET) [online]. 2020 [Zugriff: 15.02.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04424121>.
95. Karolinska Institutet. Coronary Computed Tomographic Angiography in Intermediate-risk Chest Pain Patients (FAST-CCTA) [online]. 2021 [Zugriff: 15.02.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04748237>.
96. University of Edinburgh. Computed Tomography Coronary Angiography for the Prevention of Myocardial Infarction (The SCOT-HEART 2 Trial) [online]. 2022 [Zugriff: 15.02.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03920176>.
97. University Hospital Grenoble. Screening Of CoRONary ArTery diSease (SOCRATES) [online]. 2022 [Zugriff: 15.02.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05369728>.
98. University of Edinburgh. Troponin in Acute Chest Pain to Risk Stratify and Guide Effective Use of Computed Tomography Coronary Angiography (TARGET-CTCA) [online]. 2022 [Zugriff: 15.02.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03952351>.
99. Erasmus Medical Center. Addition of FFRct in the Diagnostic Pathway of Patients With Stable Chest Pain [online]. 2021 [Zugriff: 15.02.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05174247>.
100. St. Antonius Hospital. Safety and Cost-efficiency of New Imaging Techniques in Patients Suspected of Coronary Artery Disease (iCORONARY) [online]. 2022 [Zugriff: 15.02.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04939207>.
101. St. Antonius Hospital. Improving the Cost-effectiveness Of Coronary Artery Disease Diagnosis [online]. [Zugriff: 15.02.2023]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL9492>.
102. Austen WG, Edwards JE, Frye RL et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 1975; 51(4 Suppl): 5-40. <https://dx.doi.org/10.1161/01.cir.51.4.5>.

103. Fox K, Garcia MA, Ardissino D et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27(11): 1341-1381.  
<https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehl001>.
104. Leipsic J, Abbara S, Achenbach S et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2014; 8(5): 342-358.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.icct.2014.07.003>.
105. Guidelines for cardiac exercise testing. ESC Working Group on Exercise Physiology, Physiopathology and Electrocardiography. *Eur Heart J* 1993; 14(7): 969-988.
106. Hesse B, Tagil K, Cuocolo A et al. EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32(7): 855-897.  
<https://dx.doi.org/10.1007/s00259-005-1779-y>.
107. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Int J Cardiovasc Imaging* 2002; 18(1): 539-542.
108. Raff GL, Abidov A, Achenbach S et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary computed tomographic angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2009; 3(2): 122-136. <https://dx.doi.org/10.1016/j.icct.2009.01.001>.
109. Henzlova MJ, Cerqueira MD, Hansen CL et al. ASNC Announcement. *J Nucl Cardiol* 2009; 16(2): 331-331. <https://dx.doi.org/10.1007/s12350-009-9062-4>.
110. Tilkemeier PL, Cooke CD, Grossman GB et al. Standardized Reporting of Radionuclide Myocardial Perfusion and Function. *J Nucl Cardiol* 2009; 16(4): 650-650.  
<https://dx.doi.org/10.1007/s12350-009-9095-8>.
111. Hendel RC, Budoff MJ, Cardella JF et al. ACC/AHA/ACR/ASE/ASNC/HRS/NASCI/RSNA/SAIP/SCAI/ SCCT/SCMR/SIR 2008 Key Data Elements and Definitions for Cardiac Imaging: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Clinical Data Standards for Cardiac Imaging). *Circulation* 2009; 119(1): 154-186. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191393>.
112. Hansen CL, Goldstein RA, Akinboboye OO et al. Myocardial perfusion and function: single photon emission computed tomography. *J Nucl Cardiol* 2007; 14(6): e39-60.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.nuclcard.2007.09.023>.

113. Abbara S, Arbab-Zadeh A, Callister TQ et al. SCCT guidelines for performance of coronary computed tomographic angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2009; 3(3): 190-204. <https://dx.doi.org/10.1016/j.icct.2009.03.004>.
114. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA et al. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20(9): 1021-1041. <https://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2007.07.003>.
115. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 2002; 106(14): 1883-1892. <https://dx.doi.org/10.1161/01.cir.0000034670.06526.15>.
116. Nichols KJ, Bacharach SL, Bergmann SR et al. Instrumentation quality assurance and performance. *J Nucl Cardiol* 2007; 14(6): e61-e78. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nuclcard.2007.09.024>.
117. National Guideline Centre. Chest pain of recent onset: assessment and investigation of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin; NICE guideline; draft for consultation [online]. 2009 [Zugriff: 14.10.2022]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg95/update/CG95/documents/chest-pain-nice-guideline-for-consultation2>.
118. Pryor DB, Shaw L, McCants CB et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993; 118(2): 81-90. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-118-2-199301150-00001>.
119. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(6): 1756-1824. [https://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00126-6](https://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00126-6).
120. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24(11): 987-1003. [https://dx.doi.org/10.1016/s0195-668x\(03\)00114-3](https://dx.doi.org/10.1016/s0195-668x(03)00114-3).
121. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE Jr et al. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1987; 106(6): 793-800. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-106-6-793>.

122. 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.  
[https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
123. Henzlova MJ, Duvall WL, Einstein AJ et al. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers. *J Nucl Cardiol* 2016; 23(3): 606-639.  
<https://dx.doi.org/10.1007/s12350-015-0387-x>.
124. Dilsizian V, Bacharach SL, Beanlands RS et al. ASNC imaging guidelines/SNMMI procedure standard for positron emission tomography (PET) nuclear cardiology procedures. *J Nucl Cardiol* 2016; 23(5): 1187-1226. <https://dx.doi.org/10.1007/s12350-016-0522-3>.
125. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(23): 2614-2662. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.011>.
126. Cury RC, Abbara S, Achenbach S et al. CAD-RADS: Coronary Artery Disease - Reporting and Data System: An Expert Consensus Document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Radiology (ACR) and the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). Endorsed by the American College of Cardiology. *J Am Coll Radiol* 2016; 13(12 Pt A): 1458-1466 e9.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2016.04.024>.
127. Siddiqui WJ, Rawala MS, Abid W et al. Is Physiologic Stress Test with Imaging Comparable to Anatomic Examination of Coronary Arteries by Coronary Computed Tomography Angiography to Investigate Coronary Artery Disease? - A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus* 2020; 12(2): e6941. <https://dx.doi.org/10.7759/cureus.6941>.
128. Nudi F, Lotrionte M, Biasucci LM et al. Comparative safety and effectiveness of coronary computed tomography: systematic review and meta-analysis including 11 randomized controlled trials and 19,957 patients. *Int J Cardiol* 2016; 222: 352-358.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.269>.
129. Hwang IC, Choi SJ, Choi JE et al. Comparison of mid- to long-term clinical outcomes between anatomical testing and usual care in patients with suspected coronary artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Cardiol* 2017; 40(11): 1129-1138.  
<https://dx.doi.org/10.1002/clc.22799>.
130. Celeng C, Leiner T, Maurovich-Horvat P et al. Anatomical and Functional Computed Tomography for Diagnosing Hemodynamically Significant Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12(7 Pt 2): 1316-1325.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.07.022>.

131. Bittencourt MS, Hulten EA, Murthy VL et al. Clinical outcomes after evaluation of stable chest pain by coronary computed tomographic angiography versus usual care: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; 9(4): e004419.  
<https://dx.doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.004419>.
132. Luo Y, Mao M, Xiang R et al. Diagnostic performance of computed tomography-based fraction flow reserve in identifying myocardial ischemia caused by coronary artery stenosis: A meta-analysis. *Hellenic J Cardiol* 2022; 63: 1-7.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.hjc.2021.05.004>.
133. Pontone G, Guaricci AI, Palmer SC et al. Diagnostic performance of non-invasive imaging for stable coronary artery disease: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2020; 300: 276-281.  
<https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.10.046>.
134. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie: Chronische KHK; Langfassung; Version 1 [online]. 2019 [Zugriff: 17.01.2022]. URL:  
<https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-5aufl-vers1-lang.pdf>.
135. National Guideline Centre. HeartFlow FFRCT for estimating fractional flow reserve from coronary CT angiography [online]. 2017 [Zugriff: 21.10.2022]. URL:  
<https://www.nice.org.uk/guidance/mtg32/resources/heartflow-ffrct-for-estimating-fractional-flow-reserve-from-coronary-ct-angiography-pdf-64371991952581>.
136. Hamm CW, Albrecht A, Bonzel T et al. Diagnostische Herzkatheteruntersuchung. *Clin Res Cardiol* 2008; 97: 476-512. <https://dx.doi.org/10.1007/s00392-008-0686-1>.
137. Ammann P, Brunner-La Rocca HP, Angehrn W et al. Procedural complications following diagnostic coronary angiography are related to the operator's experience and the catheter size. *Catheterization & Cardiovascular Interventions* 2003; 59(1): 13-18.  
<https://dx.doi.org/10.1002/ccd.10489>.
138. Madaj P, Li D, Nakanishi R et al. Lower Radiation Dosing in Cardiac CT Angiography: The CONVERGE Registry. *J Nucl Med Technol* 2020; 48(1): 58-62.  
<https://dx.doi.org/10.2967/jnmt.119.229500>.
139. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds S et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1395-1407.  
<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1915922>.
140. Hochman JS, Anthopolos R, Reynolds HR et al. Survival After Invasive or Conservative Management of Stable Coronary Disease. *Circulation* 2023; 143(1): 8-19.  
<https://dx.doi.org/DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062714>.

141. Neumann FJ, Uva-Sousa M, Ahlsson A et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40: 87–165.  
<https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>.
142. Andreini D, Modolo R, Katagiri Y et al. Impact of Fractional Flow Reserve Derived From Coronary Computed Tomography Angiography on Heart Team Treatment Decision-Making in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease: Insights From the SYNTAX III REVOLUTION Trial *Circulation* 2023; 12(12).  
<https://dx.doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007607>.
143. Norgaard BL, Gaur S, Fairbairn TA et al. Prognostic value of coronary computed tomography angiographic derived fractional flow reserve: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2022; 108(3): 194-202. <https://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2021-319773>.
144. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007; 7: 10. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2288-7-10>.
145. Wong SS, 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.
146. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.2; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies* [online]. 2021 [Zugriff: 27.05.2021]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6.1/chapter-4-tech-suppl>.

## A6 Studienlisten

### A6.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Bittencourt MS, Hulten EA, Murthy VL et al. Clinical outcomes after evaluation of stable chest pain by coronary computed tomographic angiography versus usual care: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; 9(4): e004419.  
<https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.004419>.
2. Hwang IC, Choi SJ, Choi JE et al. Comparison of mid- to long-term clinical outcomes between anatomical testing and usual care in patients with suspected coronary artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Cardiol* 2017; 40(11): 1129-1138.  
<https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1002/clc.22799>.
3. Nudi F, Lotrionte M, Biasucci LM et al. Comparative safety and effectiveness of coronary computed tomography: systematic review and meta-analysis including 11 randomized controlled trials and 19,957 patients. *Int J Cardiol* 2016; 222: 352-358.  
<https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.269>.
4. Siddiqui WJ, Rawala MS, Abid W et al. Is Physiologic Stress Test with Imaging Comparable to Anatomic Examination of Coronary Arteries by Coronary Computed Tomography Angiography to Investigate Coronary Artery Disease? - A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus* 2020; 12(2): e6941. <https://dx.doi.org/10.7759/cureus.6941>.
5. Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP et al. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ* 2018; 360: k504.  
<https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1136/bmj.k504>.
6. Celeng C, Leiner T, Maurovich-Horvat P et al. Anatomical and Functional Computed Tomography for Diagnosing Hemodynamically Significant Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12(7 Pt 2): 1316-1325.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.07.022>.

### A6.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der fokussierten Informationsbeschaffung

#### Publikationen aus der Autorenanfrage zur Basis-SÜ

Nachfolgend aufgeführt finden sich weitere Publikationen aus der Basis-SÜ, die über die Autorenanfrage, siehe Tabelle 8, zur Verfügung gestellt wurden, aber nicht die Einschlusskriterien des Berichts erfüllen.

## Nicht E6

1. Candell-Riera J, Oller-Martinez G, Pereztol-Valdes O et al. [Early myocardial perfusion gated-SPECT in patients with chest pain and non-diagnostic ECG in the emergency department]. Rev Esp Cardiol 2004; 57(3): 225-233.
2. deFilippi CR, Rosanio S, Tocchi M et al. Randomized comparison of a strategy of pre-discharge coronary angiography versus exercise testing in low-risk patients in a chest pain unit: in-hospital and long-term outcomes. J Am Coll Cardiol 2001; 37(8): 2042-2049. [https://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01300-6](https://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01300-6).
3. Farkouh ME, Smars PA, Reeder GS et al. A clinical trial of a chest-pain observation unit for patients with unstable angina. Chest Pain Evaluation in the Emergency Room (CHEER) Investigators. N Engl J Med 1998; 339(26): 1882-1888. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJM199812243392603>.
4. Ramakrishna G, Milavetz JJ, Zinsmeister AR et al. Effect of exercise treadmill testing and stress imaging on the triage of patients with chest pain: CHEER substudy. Mayo Clin Proc 2005; 80(3): 322-329. <https://dx.doi.org/10.4065/80.3.322>.
5. Sharples L, Hughes V, Crean A et al. Cost-effectiveness of functional cardiac testing in the diagnosis and management of coronary artery disease: a randomised controlled trial. The CECaT trial. Health Technol Assess 2007; 11(49): iii-iv, ix-115. <https://dx.doi.org/10.3310/hta11490>.
6. Stowers SA, Eisenstein EL, Th Wackers FJ et al. An economic analysis of an aggressive diagnostic strategy with single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging and early exercise stress testing in emergency department patients who present with chest pain but nondiagnostic electrocardiograms: results from a randomized trial. Ann Emerg Med 2000; 35(1): 17-25. [https://dx.doi.org/10.1016/S0196-0644\(00\)70100-4](https://dx.doi.org/10.1016/S0196-0644(00)70100-4).

## Nicht E7

1. Chang H-J, Szymonifka J, Gebow D et al. The CONSERVE Trial: COronary Computed Tomographic ANgiography for SElective Cardiac Catheterization Relation to CardioVascular Outcomes and Economics [online]. 2016 [Zugriff: 17.10.2022]. URL: [https://www.escardio.org/static\\_file/Escardio/Press-media/Press%20releases/2016/ESC%20Congress/Hot%20Line%20-%20Coronary%20Artery%20Disease%20and%20Imaging/CONSERVE.pdf](https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press-media/Press%20releases/2016/ESC%20Congress/Hot%20Line%20-%20Coronary%20Artery%20Disease%20and%20Imaging/CONSERVE.pdf).

## **A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche**

### **A6.3.1 Fragestellung 1 (Diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA)**

#### **Nicht E1**

1. Chang AM, Litt HI, Snyder BS et al. Impact of Coronary Computed Tomography Angiography Findings on Initiation of Cardioprotective Medications. *Circulation* 2017; 136(22): 2195-2197. <https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.117.029994>.
2. Dedic A, Lubbers MM, Schaap J et al. Coronary CT Angiography for Suspected ACS in the Era of High-Sensitivity Troponins: Randomized Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(1): 16-26. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.045>.
3. Ferencik M, Lu MT, Mayrhofer T et al. Non-invasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in patients with acute chest pain: Subgroup analysis of the ROMICAT II trial. *Journal of cardiovascular computed tomography* 2019; 13(4): 196-202. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcct.2019.05.009>.
4. Goehler A, Mayrhofer T, Pursnani A et al. Long-term health outcomes and cost-effectiveness of coronary CT angiography in patients with suspicion for acute coronary syndrome. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography* 2020; 14(1): 44-54. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcct.2019.06.008>.
5. Heggie R, Briggs A, Stanley B et al. Stratified medicine using invasive coronary function testing in angina: A cost-effectiveness analysis of the British Heart Foundation CorMicA trial. *Int J Cardiol* 2021; 337: 44-51. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.05.016>.
6. Levsky JM, Haramati LB, Spevack DM et al. Coronary Computed Tomography Angiography Versus Stress Echocardiography in Acute Chest Pain: A Randomized Controlled Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11(9): 1288-1297. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.03.024>.
7. Levsky JM, Haramati LB, Taub CC et al. Rationale and design of a randomized trial comparing initial stress echocardiography versus coronary CT angiography in low-to-intermediate risk emergency department patients with chest pain. *Echocardiography* 2014; 31(6): 744-750. <https://dx.doi.org/10.1111/echo.12464>.
8. Levsky JM, Spevack DM, Travin MI et al. Coronary Computed Tomography Angiography Versus Radionuclide Myocardial Perfusion Imaging in Patients With Chest Pain Admitted to Telemetry: a Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2015; 163(3): 174-183. <https://dx.doi.org/10.7326/m14-2948>.
9. Lubbers M, Coenen A, Bruning T et al. Sex Differences in the Performance of Cardiac Computed Tomography Compared With Functional Testing in Evaluating Stable Chest Pain: Subanalysis of the Multicenter, Randomized CRESCENT Trial (Calcium Imaging and Selective CT Angiography in Comparison to Functional Testing for Suspected Coronary Artery Disease). *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; 10(2). <https://dx.doi.org/10.1161/circimaging.116.005295>.

10. Rudzinski PN, Kruk M, Demkow M et al. Coronary artery computed tomography as the first-choice imaging diagnostics in patients with high pre-test probability of coronary artery disease (CAT-CAD). *Postepy w Kardiologii Interwencyjnej* 2015; 11(4): 281-284. <https://dx.doi.org/10.5114/pwki.2015.55597>.
11. Rudzinski PN, Kruk M, Demkow M et al. Efficacy and safety of coronary computed tomography angiography in patients with a high clinical likelihood of obstructive coronary artery disease. *Kardiol Pol* 2022; 80(1): 56-63. <https://dx.doi.org/10.33963/KP.a2021.0185>.
12. Rudzinski PN, Kruk M, Kepka C et al. The value of Coronary Artery computed Tomography as the first-line anatomical test for stable patients with indications for invasive angiography due to suspected Coronary Artery Disease: CAT-CAD randomized trial. *Journal of cardiovascular computed tomography* 2018; 12(6): 472-479. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcct.2018.08.004>.
13. Rudzinski PN, Kruk M, Kepka C et al. Assessing the value of coronary artery computed tomography as the first-line anatomical test for stable patients with indications for invasive angiography due to suspected coronary artery disease. Initial cost analysis in the CAT-CAD randomized trial. *Journal of cardiovascular computed tomography* 2020; 14(1): 75-79. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcct.2019.07.008>.
14. Smulders MW, Kietselaer B, Wildberger JE et al. Initial Imaging-Guided Strategy Versus Routine Care in Patients With Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(20): 2466-2477. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.027>.
15. Stillman AE, Gatsonis C, Lima JA et al. Rationale and design of the Randomized Evaluation of patients with Stable angina Comparing Utilization of noninvasive Examinations (RESCUE) trial. *Am Heart J* 2016; 179: 19-28. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2016.06.003>.
16. Stillman AE, Gatsonis C, Lima JAC et al. Coronary Computed Tomography Angiography Compared With Single Photon Emission Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging as a Guide to Optimal Medical Therapy in Patients Presenting With Stable Angina: The RESCUE Trial. *Journal of the American Heart Association* 2020; 9(24): e017993. <https://dx.doi.org/10.1161/jaha.120.017993>.
17. Tegn N, Eek C, Abdelnoor M et al. Patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris randomised to an invasive versus conservative strategy: angiographic and procedural results from the After Eighty study. *Open Heart* 2020; 7(2). <https://dx.doi.org/10.1136/openhrt-2020-001256>.
18. Truong QA, Schulman-Marcus J, Zakrofsky P et al. Coronary CT Angiography Versus Standard Emergency Department Evaluation for Acute Chest Pain and Diabetic Patients: Is There Benefit With Early Coronary CT Angiography? Results of the Randomized Comparative Effectiveness ROMICAT II Trial. *Journal of the American Heart Association* 2016; 5(3): e003137. <https://dx.doi.org/10.1161/jaha.115.003137>.

19. Wang KL, Roobottom C, Smith JE et al. Presentation cardiac troponin and early computed tomography coronary angiography in patients with suspected acute coronary syndrome: a pre-specified secondary analysis of the RAPID-CTCA trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2022; 11(7): 570-579. <https://dx.doi.org/10.1093/ehjacc/zuac057>.

#### **Nicht E2**

1. Ford TJ, Stanley B, Good R et al. Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina: The CorMicA Trial. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(23 Pt A): 2841-2855. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.006>.

2. Lubbers M, Coenen A, Kofflard M et al. Comprehensive Cardiac CT With Myocardial Perfusion Imaging Versus Functional Testing in Suspected Coronary Artery Disease: The Multicenter, Randomized CRESCENT-II Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11(11): 1625-1636. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.10.010>.

3. Nanna MG, Vemulapalli S, Fordyce CB et al. The prospective randomized trial of the optimal evaluation of cardiac symptoms and revascularization: Rationale and design of the PRECISE trial. *Am Heart J* 2022; 245: 136-148. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2021.12.004>.

4. Rasmussen LD, Nissen L, Westra J et al. Validation and update of the minimal risk tool in patients suspected of chronic coronary syndrome. *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 2021; 37(2): 699-706. <https://dx.doi.org/10.1007/s10554-020-01982-7>.

5. Spoormans EM, Lemkes JS, Janssens GN et al. Sex differences in patients with out-of-hospital cardiac arrest without ST-segment elevation: A COACT trial substudy. *Resuscitation* 2021; 158: 14-22. <https://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.10.026>.

6. Wu Q, You J, Zhou J et al. Single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging for early detection and location of stable angina pectoris. *Int J Clin Exp Med* 2018; 11(5): 4794-4800.

#### **Nicht E3**

1. Chen HL, Chen TW, Qiu LH et al. Application of flash dual-source CT at low radiation dose and low contrast medium dose in triple-rule-out (tro) examination. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(11): 21898-21905.

2. Sidik NP, McEntegart M, Roditi G et al. Rationale and design of the British Heart Foundation (BHF) Coronary Microvascular Function and CT Coronary Angiogram (CorCTCA) study. *Am Heart J* 2020; 221: 48-59. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2019.11.015>.

3. Sogaard M, Linde JJ, Hove JD 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: 127-135.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2016.05.016>.

#### **Nicht E4**

1. Celeng C, Leiner T, Maurovich-Horvat P et al. Anatomical and Functional Computed Tomography for Diagnosing Hemodynamically Significant Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; Part 2. 12(7): 1316-1325.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.07.022>.

2. Goldman LH, Lerer R, Shabrang C et al. Clinical significance of incidental findings on coronary CT angiography: Insights from a randomized controlled trial. *J Nucl Cardiol* 2020; 27(6): 2306-2315. <https://dx.doi.org/10.1007/s12350-019-01647-6>.

3. Laskowski D, Feger S, Bossert M et al. Detection of relevant extracardiac findings on coronary computed tomography angiography vs. invasive coronary angiography. *Eur Radiol* 2022; 32(1): 122-131. <https://dx.doi.org/10.1007/s00330-021-07967-x>.

4. Mincarone P, Bodini A, Tumolo MR et al. Discrimination capability of pretest probability of stable coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis suggesting how to improve validation procedures. *BMJ Open* 2021; 11(7): e047677.  
<https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047677>.

#### **Nicht E5**

1. Bamberg F, Mayrhofer T, Ferencik M et al. Age- and sex-based resource utilisation and costs in patients with acute chest pain undergoing cardiac CT angiography: pooled evidence from ROMICAT II and ACRIN-PA trials. *Eur Radiol* 2018; 28(2): 851-860.  
<https://dx.doi.org/10.1007/s00330-017-4981-y>.

2. Bittencourt MS, Hulten EA, Murthy VL et al. Clinical Outcomes after Evaluation of Stable Chest Pain by Coronary Computed Tomographic Angiography Versus Usual Care: A Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; 9(4).  
<https://dx.doi.org/10.1161/circimaging.115.004419>.

3. Budoff MJ, Li D, Kazerooni EA et al. Diagnostic Accuracy of Noninvasive 64-row Computed Tomographic Coronary Angiography (CCTA) Compared with Myocardial Perfusion Imaging (MPI): The PICTURE Study, A Prospective Multicenter Trial. *Acad Radiol* 2017; 24(1): 22-29.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2016.09.008>.

4. Carpeggiani C, Picano E, Brambilla M et al. Variability of radiation doses of cardiac diagnostic imaging tests: the RADIO-EVINCI study (RADiationDose subproject of the EVINCI study). *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17(1): 63. <https://dx.doi.org/10.1186/s12872-017-0474-9>.
5. De Campos D, Teixeira R, Saleiro C et al. Computed tomography coronary angiography as the noninvasive in stable coronary artery disease? Long-term outcomes meta-analysis. *Future Cardiol* 2022; 18(5): 407-416. <https://dx.doi.org/10.2217/fca-2021-0103>.
6. Foy AJ, Dhruva SS, Peterson B et al. Coronary computed tomography angiography vs functional stress testing for patients with suspected coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017; 177(11): 1623-1631. <https://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.4772>.
7. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D et al. 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography* 2022; 16(1): 54-122. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcct.2021.11.009>.
8. Hwang IC, Choi SJ, Choi JE et al. Comparison of mid- to long-term clinical outcomes between anatomical testing and usual care in patients with suspected coronary artery disease: A meta-analysis of randomized trials. *Clin Cardiol* 2017; 40(11): 1129-1138. <https://dx.doi.org/10.1002/clc.22799>.
9. Kaymaz C, Tokgozoglu L. Highlights from ACC 15 scientific sessions: Part 1. *Anatolian Journal of Cardiology* 2015; 15(6): 516-522. <https://dx.doi.org/10.5152/akd.2015.153201>.
10. Liu T, Maurovich-Horvat P, Mayrhofer T et al. Quantitative coronary plaque analysis predicts high-risk plaque morphology on coronary computed tomography angiography: results from the ROMICAT II trial. *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 2018; 34(2): 311-319. <https://dx.doi.org/10.1007/s10554-017-1228-6>.
11. Nissen L, Winther S, Schmidt M et al. Implementation of coronary computed tomography angiography as nationally recommended first-line test in patients with suspected chronic coronary syndrome: impact on the use of invasive coronary angiography and revascularization. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020; 21(12): 1353-1362. <https://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jeaa197>.
12. Nudi F, Lotrionte M, Biasucci LM et al. Comparative safety and effectiveness of coronary computed tomography: Systematic review and meta-analysis including 11 randomized controlled trials and 19,957 patients. *Int J Cardiol* 2016; 222: 352-358. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.269>.

13. Ohman EM. Chronic stable angina. *N Engl J Med* 2016; 374(12): 1167-1176. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp1502240>.
14. Pursnani A, Chou ET, Zakroysky P et al. Use of coronary artery calcium scanning beyond coronary computed tomographic angiography in the emergency department evaluation for acute chest pain: the ROMICAT II trial. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; 8(3). <https://dx.doi.org/10.1161/circimaging.114.002225>.
15. Reinhardt SW, Lin CJ, Novak E et al. Noninvasive cardiac testing vs clinical evaluation alone in acute chest pain: A secondary analysis of the ROMICAT-II randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2018; 178(2): 212-219. <https://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.7360>.
16. Rizvi A, Hartaigh BO, Knaapen P et al. Rationale and Design of the CREDENCE Trial: computed Tomographic evaluation of atherosclerotic Determinants of myocardial Ischemia. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16(1): 190. <https://dx.doi.org/10.1186/s12872-016-0360-x>.
17. Schulz-Menger J. [Cardiovascular magnetic resonance helps to prevent unnecessary angiographies]. *Dtsch Med Wochenschr* 2016; 141(23): 1666. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0042-119059>.
18. Siontis GCM, Mavridis D, Greenwood JP et al. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: Network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ (Online)* 2018; 360: k504. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.k504>.
19. Thomas DM, Branch KR, Cury RC. PROMISE of coronary CT angiography: Precise and accurate diagnosis and prognosis in coronary artery disease. *South Med J* 2016; 109(4): 242-247. <https://dx.doi.org/10.14423/smj.0000000000000436>.

#### **Nicht E8**

1. Adamson PD, Fordyce CB, McAllister DA et al. Identification of patients with stable chest pain deriving minimal value from coronary computed tomography angiography: An external validation of the PROMISE minimal-risk tool. *Int J Cardiol* 2018; 252: 31-34. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.09.033>.
2. Adamson PD, Hunter A, Madsen DM et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin I and the Diagnosis of Coronary Artery Disease in Patients With Suspected Angina Pectoris. *Circulation Cardiovascular Quality & Outcomes* 2018; 11(2): e004227. <https://dx.doi.org/10.1161/circoutcomes.117.004227>.
3. Adamson PD, Newby DE, Hill CL et al. Comparison of International Guidelines for Assessment of Suspected Stable Angina: insights From the PROMISE and SCOT-HEART. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11(9): 1301-1310. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.06.021>.

4. Anonymous. Erratum: Exercise electrocardiography and computed tomography coronary angiography for patients with suspected stable angina pectoris: A post hoc analysis of the randomized SCOT-HEART trial (JAMA Cardiology (2020) DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1567). JAMA Cardiology 2020; 5(8): 968.  
<https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3050>.
5. Baskaran L, Danad I, Gransar H et al. A Comparison of the Updated Diamond-Forrester, CAD Consortium, and CONFIRM History-Based Risk Scores for Predicting Obstructive Coronary Artery Disease in Patients With Stable Chest Pain: The SCOT-HEART Coronary CTA Cohort. JACC Cardiovasc Imaging 2019; 12(7 Pt 2): 1392-1400.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.icmg.2018.02.020>.
6. Baskaran L, Ying X, Xu Z et al. Machine learning insight into the role of imaging and clinical variables for the prediction of obstructive coronary artery disease and revascularization: An exploratory analysis of the CONSERVE study. PLoS One 2020; 15(6): e0233791.  
<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0233791>.
7. Bing R, Henderson J, Hunter A et al. Clinical determinants of plasma cardiac biomarkers in patients with stable chest pain. Heart 2019; 105(22): 1748-1754.  
<https://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2019-314892>.
8. Bing R, Singh T, Dweck MR et al. Validation of European Society of Cardiology pre-test probabilities for obstructive coronary artery disease in suspected stable angina. European Heart Journal Quality of Care & Clinical Outcomes 2020; 6(4): 293-300.  
<https://dx.doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa006>.
9. Bittner DO, Ferencik M, Douglas PS et al. Coronary CT Angiography as a Diagnostic and Prognostic Tool: Perspective from a Multicenter Randomized Controlled Trial: PROMISE. Curr Cardiol Rep 2016; 18(5): 40. <https://dx.doi.org/10.1007/s11886-016-0718-9>.
10. Bittner DO, Mayrhofer T, Budoff M et al. Prognostic Value of Coronary CTA in Stable Chest Pain: CAD-RADS, CAC, and Cardiovascular Events in PROMISE. JACC Cardiovasc Imaging 2020; 13(7): 1534-1545. <https://dx.doi.org/10.1016/j.icmg.2019.09.012>.
11. Budoff MJ, Mayrhofer T, Ferencik M et al. Prognostic Value of Coronary Artery Calcium in the PROMISE Study (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). Circulation 2017; 136(21): 1993-2005.  
<https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.117.030578>.
12. De Rubeis G, Napp AE, Schlattmann P et al. Pilot study of the multicentre DISCHARGE Trial: image quality and protocol adherence results of computed tomography and invasive coronary angiography. Eur Radiol 2020; 30(4): 1997-2009.  
<https://dx.doi.org/10.1007/s00330-019-06522-z>.

13. Feger S, Elzenbeck L, Rieckmann N et al. Effect of Computed Tomography Versus Invasive Coronary Angiography on Statin Adherence: A Randomized Controlled Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021; 14(7): 1480-1483. <https://dx.doi.org/10.1016/j.icmg.2021.01.032>.
14. Feger S, Ibes P, Napp AE et al. Clinical pre-test probability for obstructive coronary artery disease: insights from the European DISCHARGE pilot study. *Eur Radiol* 2021; 31(3): 1471-1481. <https://dx.doi.org/10.1007/s00330-020-07175-z>.
15. Ferencik M, Mayrhofer T, Bittner DO et al. Use of High-Risk Coronary Atherosclerotic Plaque Detection for Risk Stratification of Patients With Stable Chest Pain: A Secondary Analysis of the PROMISE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology* 2018; 3(2): 144-152. <https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2017.4973>.
16. Foldyna B, Udelson JE, Karady J et al. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019; 20(5): 574-581. <https://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jev182>.
17. Foldyna B, Zeleznik R, Eslami P et al. Small whole heart volume predicts cardiovascular events in patients with stable chest pain: insights from the PROMISE trial. *Eur Radiol* 2021; 31(8): 6200-6210. <https://dx.doi.org/10.1007/s00330-021-07695-2>.
18. Fordyce CB, Douglas PS, Roberts RS et al. Identification of Patients With Stable Chest Pain Deriving Minimal Value From Noninvasive Testing: The PROMISE Minimal-Risk Tool, A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology* 2017; 2(4): 400-408. <https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2016.5501>.
19. Fordyce CB, Hill CL, Mark DB et al. Physician judgement in predicting obstructive coronary artery disease and adverse events in chest pain patients. *Heart* 2022; 108(11): 860-867. <https://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2021-320275>.
20. Genders TSS, Coles A, Hoffmann U et al. The External Validity of Prediction Models for the Diagnosis of Obstructive Coronary Artery Disease in Patients With Stable Chest Pain: Insights From the PROMISE Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11(3): 437-446. <https://dx.doi.org/10.1016/j.icmg.2017.02.020>.
21. Goyal A, Pagidipati N, Hill CL et al. Clinical and Economic Implications of Inconclusive Noninvasive Test Results in Stable Patients With Suspected Coronary Artery Disease: Insights From the PROMISE Trial. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020; 13(4): e009986. <https://dx.doi.org/10.1161/circimaging.119.009986>.
22. Haase R, Dodd JD, Kauczor HU et al. Developing a lung nodule management protocol specifically for cardiac CT: Methodology in the DISCHARGE trial. *European Journal of Radiology Open* 2020; 7: 100235. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejro.2020.100235>.

23. Jang JJ, Bhapkar M, Coles A et al. Predictive Model for High-Risk Coronary Artery Disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019; 12(2): e007940. <https://dx.doi.org/10.1161/circimaging.118.007940>.
24. Januzzi JL, Jr., Suchindran S, Coles A et al. High-Sensitivity Troponin I and Coronary Computed Tomography in Symptomatic Outpatients With Suspected CAD: Insights From the PROMISE Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12(6): 1047-1055. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.01.021>.
25. Karady J, Mayrhofer T, Foldyna B et al. Left Ventricular Intramyocardial Fat Detected on Cardiac Computed Tomography in Patients With Stable Chest Pain. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13(5): 1282-1284. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.12.012>.
26. Kolossvary M, Mayrhofer T, Ferencik M et al. Are risk factors necessary for pretest probability assessment of coronary artery disease? A patient similarity network analysis of the PROMISE trial. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2022; 16(5): 397-403. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcct.2022.03.006>.
27. Ladapo JA, Hoffmann U, Lee KL et al. Changes in Medical Therapy and Lifestyle After Anatomical or Functional Testing for Coronary Artery Disease. *Journal of the American Heart Association* 2016; 5(10). <https://dx.doi.org/10.1161/jaha.116.003807>.
28. Lowenstern A, Alexander KP, Pagidipati NJ et al. Presenting Symptoms in Patients Undergoing Coronary Artery Disease Evaluation: Association With Noninvasive Test Results and Clinical Outcomes in the PROMISE Trial. *Circulation Cardiovascular Quality & Outcomes* 2022; 15(5): e008298. <https://dx.doi.org/10.1161/circoutcomes.121.008298>.
29. Lu MT, Ferencik M, Roberts RS et al. Noninvasive FFR Derived From Coronary CT Angiography: Management and Outcomes in the PROMISE Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; 10(11): 1350-1358. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.11.024>.
30. Lu MT, Meyersohn NM, Mayrhofer T et al. Central Core Laboratory versus Site Interpretation of Coronary CT Angiography: Agreement and Association with Cardiovascular Events in the PROMISE Trial. *Radiology* 2018; 287(1): 87-95. <https://dx.doi.org/10.1148/radiol.2017172181>.
31. Mark DB, Federspiel JJ, Cowper PA et al. Economic Outcomes With Anatomical Versus Functional Diagnostic Testing for Coronary Artery Disease. *Ann Intern Med* 2016; 165(2): 94-102. <https://dx.doi.org/10.7326/m15-2639>.
32. McKavanagh P, Lusk L, Ball PA et al. A comparison of Diamond Forrester and coronary calcium scores as gatekeepers for investigations of stable chest pain. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013; 29(7): 1547-1555. <https://dx.doi.org/10.1007/s10554-013-0226-6>.

33. McLenachan S, Camilleri F, Smith M et al. Breast arterial calcification on mammography and risk of coronary artery disease: a SCOT-HEART sub-study. *Clin Radiol* 2019; 74(6): 421-428. <https://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2019.01.014>.
34. Newman JD, Douglas PS, Zhbannikov I et al. Associations of a Polygenic Risk Score with Coronary Artery Disease Phenotypes in The Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain (PROMISE) Trial. *Am Heart J* 2022; 252: 12-15. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2022.05.012>.
35. Oikonomou EK, Van Dijk D, Parise H et al. A phenomapping-derived tool to personalize the selection of anatomical vs. functional testing in evaluating chest pain (ASSIST). *Eur Heart J* 2021; 42(26): 2536-2548. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab223>.
36. Oikonomou EK, Williams MC, Kotanidis CP et al. A novel machine learning-derived radiotranscriptomic signature of perivascular fat improves cardiac risk prediction using coronary CT angiography. *Eur Heart J* 2019; 40(43): 3529-3543. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz592>.
37. Osborne-Grinter M, Kwiecinski J, Doris M et al. Association of coronary artery calcium score with qualitatively and quantitatively assessed adverse plaque on coronary CT angiography in the SCOT-HEART trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021; 23(9): 1210-1221. <https://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jeab135>.
38. Pursnani A, Taron J, Mayrhofer T et al. Guideline-Based Statin Eligibility, Coronary Artery Stenosis and Cardiovascular Events in Patients with Stable Chest Pain: A Secondary Analysis of the PROMISE Randomized Clinical Trial. *Journal of Clinical Medicine* 2020; 9(10). <https://dx.doi.org/10.3390/jcm9103076>.
39. Rieckmann N, Neumann K, Feger S et al. Health-related quality of life, angina type and coronary artery disease in patients with stable chest pain. *Health & Quality of Life Outcomes* 2020; 18(1): 140. <https://dx.doi.org/10.1186/s12955-020-01312-4>.
40. Shah R, Foldyna B, Hoffmann U. Outcomes of anatomical vs. functional testing for coronary artery disease: Lessons from the PROMISE trial. *Herz* 2016; 41(5): 384-390. <https://dx.doi.org/10.1007/s00059-016-4451-3>.
41. Shah R, Yow E, Jones WS et al. Comparison of visual assessment of coronary stenosis with independent quantitative coronary angiography: Findings from the Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain (PROMISE) trial. *Am Heart J* 2017; 184: 1-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2016.10.014>.
42. Singh T, Bing R, Dweck MR et al. Exercise Electrocardiography and Computed Tomography Coronary Angiography for Patients With Suspected Stable Angina Pectoris: A Post Hoc Analysis of the Randomized SCOT-HEART Trial. *JAMA Cardiology* 2020; 5(8): 920-928. <https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1567>.

43. Steurer J. Praxis 2017; 106(4): 221-222. <https://dx.doi.org/10.1024/1661-8157/a002609>.
44. Turgeon RD, Sedlak T. Use of Preventive Medications in Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease: Analysis of the PROMISE Trial. CJC Open 2021; 3(2): 159-166. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cico.2020.09.022>.
45. Tzolos E, McElhinney P, Williams MC et al. Repeatability of quantitative pericoronary adipose tissue attenuation and coronary plaque burden from coronary CT angiography. Journal of cardiovascular computed tomography 2021; 15(1): 81-84. <https://dx.doi.org/10.1016/j.icct.2020.03.007>.
46. Voora D, Coles A, Lee KL et al. An age- and sex-specific gene expression score is associated with revascularization and coronary artery disease: Insights from the Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain (PROMISE) trial. Am Heart J 2017; 184: 133-140. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2016.11.004>.
47. Williams MC, Hunter A, Shah ASV et al. Impact of noncardiac findings in patients undergoing CT coronary angiography: a substudy of the Scottish computed tomography of the heart (SCOT-HEART) trial. Eur Radiol 2018; 28(6): 2639-2646. <https://dx.doi.org/10.1007/s00330-017-5181-5>.
48. Williams MC, Kwiecinski J, Doris M et al. Low-Attenuation Noncalcified Plaque on Coronary Computed Tomography Angiography Predicts Myocardial Infarction: Results From the Multicenter SCOT-HEART Trial (Scottish Computed Tomography of the HEART). Circulation 2020; 141(18): 1452-1462. <https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.119.044720>.
49. Williams MC, Kwiecinski J, Doris M et al. Sex-Specific Computed Tomography Coronary Plaque Characterization and Risk of Myocardial Infarction. JACC Cardiovasc Imaging 2021; 14(9): 1804-1814. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.03.004>.
50. Williams MC, Moss A, Dweck M et al. Standardized reporting systems for computed tomography coronary angiography and calcium scoring: A real-world validation of CAD-RADS and CAC-DRS in patients with stable chest pain. Journal of cardiovascular computed tomography 2020; 14(1): 3-11. <https://dx.doi.org/10.1016/j.icct.2019.07.010>.
51. Williams MC, Moss A, Nicol E et al. Cardiac CT Improves Outcomes in Stable Coronary Heart Disease: Results of Recent Clinical Trials. Curr Cardiovasc Imaging Rep 2017; 10(5): 14. <https://dx.doi.org/10.1007/s12410-017-9411-7>.
52. Williams MC, Moss AJ, Dweck M et al. Coronary Artery Plaque Characteristics Associated With Adverse Outcomes in the SCOT-HEART Study. J Am Coll Cardiol 2019; 73(3): 291-301. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.066>.

### **A6.3.2 Fragestellung 2 (Diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA mit funktioneller Beurteilung)**

#### **Nicht E1**

1. Cury RC, Kitt TM, Feaheny K et al. A randomized, multicenter, multivendor study of myocardial perfusion imaging with regadenoson CT perfusion vs single photon emission CT. *Journal of cardiovascular computed tomography* 2015; 9(2): 103-12.e1-2.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.icct.2015.01.002>.

2. Ferencik M, Lu MT, Mayrhofer T et al. Non-invasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in patients with acute chest pain: Subgroup analysis of the ROMICAT II trial. *Journal of cardiovascular computed tomography* 2019; 13(4): 196-202. <https://dx.doi.org/10.1016/j.icct.2019.05.009>.

#### **Nicht E2**

1. Alama M, Labos C, Emery H et al. Diagnostic and prognostic significance of transient ischemic dilation (TID) in myocardial perfusion imaging: A systematic review and meta-analysis. *J Nucl Cardiol* 2018; 25(3): 724-737. <https://dx.doi.org/10.1007/s12350-017-1040-7>.

2. Douglas PS, Hoffmann U, Lee KL et al. PROspective Multicenter Imaging Study for Evaluation of chest pain: rationale and design of the PROMISE trial. *Am Heart J* 2014; 167(6): 796-803.e1. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2014.03.003>.

3. Duarte A, Llewellyn A, Walker R et al. Non-invasive imaging software to assess the functional significance of coronary stenoses: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2021; 25(56): 1-230. <https://dx.doi.org/10.3310/hta25560>.

4. Foy AJ, Dhruva SS, Peterson B et al. Coronary computed tomography angiography vs functional stress testing for patients with suspected coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017; 177(11): 1623-1631. <https://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.4772>.

5. Goldman LH, Lerer R, Shabrang C et al. Clinical significance of incidental findings on coronary CT angiography: Insights from a randomized controlled trial. *J Nucl Cardiol* 2020; 27(6): 2306-2315. <https://dx.doi.org/10.1007/s12350-019-01647-6>.

6. Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A et al. The CT-STAT (Coronary Computed Tomographic Angiography for Systematic Triage of Acute Chest Pain Patients to Treatment) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(14): 1414-1422. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.03.068>.

7. Hwang IC, Choi SJ, Choi JE et al. Comparison of mid- to long-term clinical outcomes between anatomical testing and usual care in patients with suspected coronary artery disease: A meta-analysis of randomized trials. *Clin Cardiol* 2017; 40(11): 1129-1138. <https://dx.doi.org/10.1002/clc.22799>.

8. Karthikeyan G, Guzik Salobir B, Jug B et al. Functional compared to anatomical imaging in the initial evaluation of patients with suspected coronary artery disease: An international, multi-center, randomized controlled trial (IAEA-SPECT/CTA study). *J Nucl Cardiol* 2017; 24(2): 507-517. <https://dx.doi.org/10.1007/s12350-016-0664-3>.
9. Levsky JM, Spevack DM, Travin MI et al. Coronary Computed Tomography Angiography Versus Radionuclide Myocardial Perfusion Imaging in Patients With Chest Pain Admitted to Telemetry: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2015; 163(3): 174-183. <https://dx.doi.org/10.7326/m14-2948>.
10. Levsky JM, Travin MI, Spevack DM et al. Rationale and design of a randomized controlled trial comparing stress myocardial perfusion imaging with coronary CT angiography as the initial imaging study for intermediate-risk patients admitted with chest pain. *Journal of cardiovascular computed tomography* 2009; 3(4): 264-271. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcct.2009.05.006>.
11. Linde JJ, Hove JD, Sorgaard M et al. Long-Term Clinical Impact of Coronary CT Angiography in Patients With Recent Acute-Onset Chest Pain: The Randomized Controlled CATCH Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8(12): 1404-1413. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.07.015>.
12. Litwin SE, Coles A, Pagidipati N et al. Effects of obesity on noninvasive test results in patients with suspected cardiac ischemia: Insights from the PROMISE trial. *Journal of cardiovascular computed tomography* 2019; 13(4): 211-218. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcct.2019.03.010>.
13. Mehta P, McDonald S, Hirani R et al. Major adverse cardiac events after emergency department evaluation of chest pain patients with advanced testing: Systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2021. <https://dx.doi.org/10.1111/acem.14407>.
14. Muheim L. Kardio-MRI verhindert unnötige Koronarangiografien bei Angina pectoris. *Praxis* 2016; 105(22): 1337-1338. <https://dx.doi.org/10.1024/1661-8157/a002519>.
15. Nous FMA, Budde RPJ, Lubbers MM et al. Impact of machine-learning CT-derived fractional flow reserve for the diagnosis and management of coronary artery disease in the randomized CRESCENT trials. *Eur Radiol* 2020; 30(7): 3692-3701. <https://dx.doi.org/10.1007/s00330-020-06778-w>.
16. Panjer M, Dobrolinska M, Wagenaar NRL et al. Diagnostic accuracy of dynamic CZT-SPECT in coronary artery disease. A systematic review and meta-analysis. *J Nucl Cardiol* 2021. <https://dx.doi.org/10.1007/s12350-021-02721-8>.

17. Siontis GCM, Mavridis D, Greenwood JP et al. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: Network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ (Online)* 2018; 360: k504.  
<https://dx.doi.org/10.1136/bmj.k504>.

18. Verardi R, Fioravanti F, Barbero U et al. Network meta-analysis comparing iFR versus FFR versus coronary angiography to drive coronary revascularization. *Journal of Interventional Cardiology* 2018; 31(6): 725-730. <https://dx.doi.org/10.1111/joic.12551>.

#### **Nicht E3**

1. Dai X, Yu Y, Yu L et al. Design and rationale of randomized CT-PRECISION study. *Cardiovascular Diagnosis & Therapy* 2021; 11(3): 760-767. <https://dx.doi.org/10.21037/cdt-21-57>.

2. Lubbers M, Coenen A, Kofflard M et al. Comprehensive Cardiac CT With Myocardial Perfusion Imaging Versus Functional Testing in Suspected Coronary Artery Disease: The Multicenter, Randomized CRESCENT-II Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11(11): 1625-1636. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.10.010>.

#### **Nicht E4**

1. Celeng C, Leiner T, Maurovich-Horvat P et al. Anatomical and Functional Computed Tomography for Diagnosing Hemodynamically Significant Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; Part 2. 12(7): 1316-1325.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.07.022>.

2. Cury RC, Kitt TM, Feaheny K et al. Regadenoson-stress myocardial CT perfusion and single-photon emission CT: rationale, design, and acquisition methods of a prospective, multicenter, multivendor comparison. *Journal of cardiovascular computed tomography* 2014; 8(1): 2-12. <https://dx.doi.org/10.1016/j.icct.2013.09.004>.

3. Geindreau D, Guittet L, Bauters C et al. Additional diagnostic value of new CT imaging techniques for the functional assessment of coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2019; 29(6): 3044-3061. <https://dx.doi.org/10.1007/s00330-018-5919-8>.

4. Hlatky MA, Saxena A, Koo BK et al. Projected costs and consequences of computed tomography-determined fractional flow reserve. *Clin Cardiol* 2013; 36(12): 743-748.  
<https://dx.doi.org/10.1002/clc.22205>.

5. Liu K, Diao K, Hu S et al. Achieving Low Radiation Dose in "One-Stop" Myocardial Computed Tomography Perfusion Imaging in Coronary Artery Disease Using 16-cm Wide Detector CT. *Acad Radiol* 2020; 27(11): 1531-1539.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2019.11.018>.

6. Lu M, Wang S, Sirajuddin A et al. Dynamic stress computed tomography myocardial perfusion for detecting myocardial ischemia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2018; 258: 325-331. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.095>.

#### **Nicht E5**

1. Chinnaiyan KM, Safian RD, Gallagher ML et al. Clinical Use of CT-Derived Fractional Flow Reserve in the Emergency Department. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13(2 Pt 1): 452-461. <https://dx.doi.org/10.1016/j.icmg.2019.05.025>.

2. Colleran R, Douglas PS, Hadamitzky M et al. An FFRCT diagnostic strategy versus usual care in patients with suspected coronary artery disease planned for invasive coronary angiography at German sites: one-year results of a subgroup analysis of the PLATFORM (Prospective Longitudinal Trial of FFRCT: Outcome and Resource Impacts) study. *Open Heart* 2017; 4(1): e000526. <https://dx.doi.org/10.1136/openhrt-2016-000526>.

3. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography* 2022; 16(1): 54-122. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcct.2021.11.009>.

4. Karady J, Mayrhofer T, Ivanov A et al. Cost-effectiveness Analysis of Anatomic vs Functional Index Testing in Patients With Low-Risk Stable Chest Pain. *JAMA Network Open* 2020; 3(12): e2028312. <https://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.28312>.

5. Kim SH, Kang SH, Chung WY et al. Validation of the diagnostic performance of 'HeartMedi V.1.0', a novel CT-derived fractional flow reserve measurement, for patients with coronary artery disease: a study protocol. *BMJ Open* 2020; 10(7): e037780. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-037780>.

6. Kumar N, Sinha AK, Kumar P et al. Systemic review and meta-analysis of diagnostic efficacy of fractional flow reserve using computed tomography angiography for first-time diagnosis of coronary artery disease. *Research in Cardiovascular Medicine* 2018; 7(4): 159-164. [https://dx.doi.org/10.4103/rcm.rcm\\_28\\_18](https://dx.doi.org/10.4103/rcm.rcm_28_18).

7. Norgaard BL, Terkelsen CJ, Mathiassen ON et al. Coronary CT Angiographic and Flow Reserve-Guided Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(18): 2123-2134. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.043>.

8. Qiao HY, Tang CX, Schoepf UJ et al. One-year outcomes of CCTA alone versus machine learning-based FFRCT for coronary artery disease: a single-center, prospective study. *Eur Radiol* 2022; 32(8): 5179-5188. <https://dx.doi.org/10.1007/s00330-022-08604-x>.

9. Rief M, Chen MY, Vavere AL et al. Coronary Artery Disease: Analysis of Diagnostic Performance of CT Perfusion and MR Perfusion Imaging in Comparison with Quantitative Coronary Angiography and SPECT-Multicenter Prospective Trial. *Radiology* 2018; 286(2): 461-470. <https://dx.doi.org/10.1148/radiol.2017162447>.

10. Zhou T, Wang X, Wu T et al. Clinical application of computed tomography angiography and fractional flow reserve computed tomography in patients with coronary artery disease: A meta-analysis based on pre- and post-test probability. *Eur J Radiol* 2021; 139: 109712. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.109712>.

#### **Nicht E7**

1. Pontone G, De Cecco C, Baggiano A et al. Design of CTP-PRO study (impact of stress Cardiac computed Tomography myocardial Perfusion on downstream resources and PROgnosis in patients with suspected or known coronary artery disease: A multicenter international study). *Int J Cardiol* 2019; 292: 253-257. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.06.012>.

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

Es wurden keine aus den durch den G-BA übermittelten Dokumente im Volltext als nicht relevant ausgeschlossen.

## A7 Bewertung der Qualität der Basis-SÜ

Die Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung der Basis-SÜ erfolgte in Anlehnung an AMSTAR, Item 3 [144].

Tabelle 67: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht Siontis et al., 2018

<b>Siontis et al, 2018 [47]</b>	<b>Bewertung</b>	<b>Erläuterung</b>
1. Wurden mindestens 2 verschiedene Informationsquellen durchsucht (z. B. bibliografische Datenbanken und Studienregister)?	ja	1. Bibliografische Datenbanken 2. Studienregister
2. Wurden mindestens 2 verschiedene bibliografische Datenbanken durchsucht?	ja	Medline, Medline in process, Embase, Cochrane Library, PubMed, Web of Science, SCOPUS
3. Werden Suchzeitraum oder Suchdatum genannt?	ja	2005 bis November 2015, eine weitere Update Recherche, die nur in Pubmed durchgeführt wurde, deckt den Zeitraum vor 2005 und von 2015 bis November 2016 ab.
4. Werden zumindest die wichtigsten Freitextbegriffe oder Schlagwörter der Suchstrategie genannt?	ja	Darstellung aller Suchstrategien in Appendix 1.
Frage 1.–4. mit ja: umfassend; mindestens 1 Frage mit nein: fraglich	umfassend	

## A8 Suchstrategien

### A8.1 Bibliografische Datenbanken

#### A8.1.1 Suche nach systematischen Übersichten

##### 1. MEDLINE

*Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to April 28, 2022

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [145] – High specificity strategy

#	Searches
1	Coronary Artery Disease/
2	Angina Stable/
3	(coronary* adj1 artery* adj1 disease*).ti,ab.
4	(angina* adj1 (stable* or pectoris*).ti,ab.
5	(angina* adj3 (coronary* adj1 heart* adj1 disease*).ti,ab.
6	or/1-5
7	Computed Tomography Angiography/
8	Coronary Angiography/
9	((coronary* or CT) adj3 angiography*).ti,ab.
10	or/7-9
11	and/6,10
12	..l/ 11 yr=2020-Current
13	Fractional Flow Reserve, Myocardial/
14	fractional flow reserve*.ti,ab.
15	or/13-14
16	and/6,15
17	Myocardial Perfusion Imaging/
18	perfusion*.ti,ab.
19	or/17-18
20	and/6,19
21	or/16,20
22	..l/ 21 yr=2017-Current
23	or/12,22
24	Cochrane database of systematic reviews.jn.
25	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
26	meta analysis.pt.
27	or/24-26

#	Searches
28	27 not (exp animals/ not humans.sh.)
29	and/23,28
30	29 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

## 2. International HTA Database

*Suchoberfläche: INAHTA*

#	Searches
1	coronary disease

### A8.1.2 Suche nach Primärstudien

#### Fragestellung 1 (Diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA)

##### 1. MEDLINE

*Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to June 02, 2022

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Cochrane HSSS: sensitivity-maximizing version (2008 revision) Lefebvre [146] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	exp Coronary Stenosis/
2	Coronary Artery Disease/
3	Angina, Stable/
4	(coronary* adj1 artery* adj1 disease*).ti,ab.
5	(coronary* adj3 stenosis*).ti,ab.
6	(angina* adj1 (stable* or pectoris*)).ti,ab.
7	(angina* adj3 (coronary* adj1 heart* adj1 disease*)).ti,ab.
8	or/1-7
9	Computed Tomography Angiography/
10	Coronary Angiography/
11	((coronary* or CT* or (computed adj1 tomograph*)) adj3 angiography*).ti,ab.
12	or/9-11
13	and/8,12
14	Randomized Controlled Trial.pt.
15	Controlled Clinical Trial.pt.

#	Searches
16	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
17	drug therapy.fs.
18	or/14-17
19	exp animals/ not humans/
20	18 not 19
21	and/13,20
22	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
23	hi.fs. or case report.mp.
24	or/22-23
25	21 not 24
26	25 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
27	26 and 201511:3000.(dt).

#### *Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations June 02, 2022

#	Searches
1	(coronary* adj3 artery* adj3 disease*).ti,ab.
2	(coronary* adj5 stenosis*).ti,ab.
3	(angina* adj3 (stable* or pectoris*)).ti,ab.
4	(angina* and (coronary* adj3 heart* adj3 disease*)).ti,ab.
5	or/1-4
6	((coronary* or CT* or (computed adj3 tomograph*)) and angiography*).ti,ab.
7	and/5-6
8	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
9	trial.ti.
10	or/8-9
11	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
12	hi.fs. or case report.mp.
13	or/11-12
14	10 not 13
15	and/7,14
16	15 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
17	16 and 201511:3000.(dt).

## 2. Embase

*Suchoberfläche: Ovid*

- Embase 1974 to 2022 June 02

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [145] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp Coronary artery disease/
2	angina pectoris/
3	stable angina pectoris/
4	*ischemic heart disease/
5	(coronary* adj1 artery* adj1 disease*).ti,ab.
6	(coronary* adj3 stenosis*).ti,ab.
7	(angina* adj1 (stable* or pectoris*)).ti,ab.
8	(angina* adj3 (coronary* adj1 heart* adj1 disease*)).ti,ab.
9	or/1-8
10	computed tomographic angiography/
11	coronary angiography/
12	*computer assisted tomography/
13	((coronary* or CT* or (computed adj1 tomograph*)) adj3 angiography*).ti,ab.
14	or/10-13
15	and/9,14
16	(random* or double-blind*).tw.
17	placebo*.mp.
18	or/16-17
19	and/15,18
20	19 not medline.cr.
21	20 not (exp animal/ not exp human/)
22	21 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
23	22 not ((afrikaans or albanian or arabic or armenian or azerbaijani or basque or belorussian or bosnian or bulgarian or catalan or chinese or croatian or czech or danish or dutch or english or esperanto or estonian or finnish or french or gallegan or georgian or german or greek or hebrew or hindi or hungarian or icelandic or indonesian or irish gaelic or italian or japanese or korean or latvian or lithuanian or macedonian or malay or norwegian or persian or polish or polyglot or portuguese or pushto or romanian or russian or scottish gaelic or serbian or slovak or slovene or spanish or swedish or thai or turkish or ukrainian or urdu or uzbek or vietnamese) not (english or german)).lg.
24	23 and 201511:3000.(dc).

### 3. The Cochrane Library

*Suchoberfläche: Wiley*

4) Cochrane Central Register of Controlled Trials, Issue 5 of 12, May 2022

#	Searches
1	[mh "Coronary Stenosis"]
2	[mh ^"Coronary Artery Disease"]
3	[mh ^"Angina, Stable"]
4	(coronary* NEAR/1 artery* NEAR/1 disease*):ti,ab
5	(coronary* NEAR/3 stenosis*):ti,ab
6	(angina* NEAR/1 (stable* or pectoris*)):ti,ab
7	(angina* NEAR/3 (coronary* NEAR/1 heart* NEAR/1 disease*)):ti,ab
8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7
9	[mh ^"Computed Tomography Angiography"]
10	[mh ^"Coronary Angiography"]
11	((coronary* or CT* or (computed NEAR/1 tomograph*)) NEAR/3 angiography*):ti,ab
12	#9 or #10 or #11
13	#8 and #12
14	#13 not (*clinicaltrial*gov* or *trialssearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
15	#14 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown)))
16	#15 with Cochrane Library publication date Between Nov 2015 and Dec 2022, in Trials

### Fragestellung 2 (Diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA mit funktioneller Beurteilung)

#### 1. MEDLINE

*Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to June 24, 2022

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Cochrane HSSS: sensitivity-maximizing version (2008 revision) Lefebvre [146] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	exp Coronary Stenosis/
2	Coronary Artery Disease/
3	Angina, Stable/
4	(coronary* adj1 artery* adj1 disease*).ti,ab.
5	(coronary* adj3 stenosis*).ti,ab.
6	(angina* adj1 (stable* or pectoris*)).ti,ab.
7	(angina* adj3 (coronary* adj1 heart* adj1 disease*)).ti,ab.
8	or/1-7
9	Computed Tomography Angiography/
10	Coronary Angiography/
11	((coronary* or CT* or (computed adj1 tomograph*)) adj3 angiography*).ti,ab.
12	or/9-11
13	exp Perfusion Imaging/
14	((myocardial* or tomograph*) adj3 perfusion*).ti,ab.
15	or/13-14
16	and/8,12,15
17	Fractional Flow Reserve, Myocardial/
18	fractional flow reserve*.ti,ab.
19	FFR*.ti,ab.
20	or/17-19
21	and/12,20
22	or/16,21
23	Randomized Controlled Trial.pt.
24	Controlled Clinical Trial.pt.
25	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
26	drug therapy.fs.
27	or/23-26
28	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
29	hi.fs. or case report.mp.
30	or/28-29
31	27 not 30
32	and/22,31
33	32 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

### *Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations June 24, 2022

#	Searches
1	(coronary* adj3 artery* adj3 disease*).ti,ab.
2	(coronary* adj5 stenosis*).ti,ab.
3	(angina* adj3 (stable* or pectoris*)).ti,ab.
4	(angina* and (coronary* adj3 heart* adj3 disease*)).ti,ab.
5	or/1-4
6	((coronary* or CT* or (computed adj3 tomograph*)) and angiography*).ti,ab.
7	((myocardial* or tomograph*) and perfusion*).ti,ab.
8	and/5-7
9	fractional flow reserve*.ti,ab.
10	FFR*.ti,ab.
11	or/9-10
12	and/6,11
13	or/8,12
14	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
15	trial.ti.
16	or/14-15
17	and/13,16
18	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
19	hi.fs. or case report.mp.
20	or/18-19
21	17 not 20
22	21 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

## 2. Embase

*Suchoberfläche: Ovid*

- Embase 1974 to 2022 June 24

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [145] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp Coronary artery disease/
2	angina pectoris/
3	stable angina pectoris/
4	*ischemic heart disease/
5	(coronary* adj1 artery* adj1 disease*).ti,ab.
6	(coronary* adj3 stenosis*).ti,ab.
7	(angina* adj1 (stable* or pectoris*)).ti,ab.
8	(angina* adj3 (coronary* adj1 heart* adj1 disease*)).ti,ab.
9	or/1-8
10	computed tomographic angiography/
11	coronary angiography/
12	*computer assisted tomography/
13	((coronary* or CT* or (computed adj1 tomograph*)) adj3 angiography*).ti,ab.
14	or/10-13
15	Myocardial Perfusion Imaging/
16	heart muscle perfusion/
17	((myocardial* or tomograph*) adj3 perfusion*).ti,ab.
18	or/15-17
19	and/9,14,18
20	fractional flow reserve/
21	fractional flow reserve*.ti,ab.
22	FFR*.ti,ab.
23	or/20-22
24	and/14,23
25	or/19,24
26	(random* or double-blind*).tw.
27	placebo*.mp.
28	or/26-27
29	and/25,28
30	29 not medline.cr.
31	30 not (exp animal/ not exp human/)
32	31 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
33	32 not ((afrikaans or albanian or arabic or armenian or azerbaijani or basque or belorussian or bosnian or bulgarian or catalan or chinese or croatian or czech or danish or dutch or english or esperanto or estonian or finnish or french or gallegan or georgian or german or greek or hebrew or hindi or hungarian or icelandic or indonesian or irish gaelic or italian or japanese or korean or latvian or lithuanian or macedonian or malay or norwegian or persian or polish or polyglot or portuguese or pushto or romanian or russian or scottish gaelic or serbian or slovak or slovene or spanish or swedish or thai or turkish or ukrainian or urdu or uzbek or vietnamese) not (english or german)).lg.

### 3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials Issue 6 of 12, June 2022

#	Searches
#1	[mh "Coronary Stenosis"]
#2	[mh ^"Coronary Artery Disease"]
#3	[mh ^"Angina, Stable"]
#4	(coronary* NEAR/1 artery* NEAR/1 disease*):ti,ab
#5	(coronary* NEAR/3 stenosis*):ti,ab
#6	(angina* NEAR/1 (stable* or pectoris*)):ti,ab
#7	(angina* NEAR/3 (coronary* NEAR/1 heart* NEAR/1 disease*)):ti,ab
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7
#9	[mh ^"Computed Tomography Angiography"]
#10	[mh ^"Coronary Angiography"]
#11	((coronary* or CT* or (computed NEAR/1 tomograph*)) NEAR/3 angiography*):ti,ab
#12	#9 or #10 or #11
#13	[mh "Perfusion Imaging"]
#14	((myocardial* or tomograph*) NEAR/3 perfusion*):ti,ab
#15	#13 or #14
#16	#8 and #12 and #15
#17	[mh ^"Fractional Flow Reserve, Myocardial"]
#18	fractional flow reserve*:ti,ab
#19	FFR*:ti,ab
#20	#17 or #18 or #19
#21	#12 and #20
#22	#16 or #21
#23	#22 not (*clinicaltrial*gov* or *trialssearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#24	#23 not ((language next (afz or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown)))
#25	#24 in Trials

## A8.2 Studienregister

### Fragestellung 1 (Diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA)

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

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

Suchstrategie
AREA[ConditionSearch] ( coronary artery disease OR angina stable OR angina pectoris OR coronary stenosis ) AND AREA[InterventionSearch] (coronary angiography OR cardiac computed tomography)

#### 2. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

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

Suchstrategie
(coronary artery disease OR angina stable OR angina pectoris OR coronary stenosis) AND (coronary angiography OR CT angiography OR cardiac CT OR cardiac computed tomography)

### Fragestellung 2 (Diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA mit funktioneller Beurteilung)

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

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

Suchstrategie
(AREA[ConditionSearch] ( coronary artery disease OR angina stable OR angina pectoris OR coronary stenosis ) AND AREA[InterventionSearch] ( perfusion OR CTP )) OR ((( computed tomography OR CT ) AND ( FFR OR fractional flow reserve )) OR FFRCT)

## **2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

*Anbieter: World Health Organization*

- URL: <https://trialssearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
----------------------

((coronary artery disease OR angina stable OR angina pectoris OR coronary stenosis) AND (perfusion OR CTP)) OR ((( computed tomography OR CT ) AND ( FFR OR fractional flow reserve )) OR FFRCT)
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## **A9 Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen und der externen Reviewerinnen und Reviewer**

Im Folgenden sind die Beziehungen des externen Sachverständigen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

### **Externer Sachverständiger**

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>
Beer, Meinrad	ja	nein	ja	ja	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich 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 für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?