



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

Berichtsplan

Auftrag: D22-01
Version: 1.1
Stand: 28.06.2022

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 Auftragsnummer

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

Internet: www.iqwig.de

Schlagwörter

Koronararterienerkrankung, 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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	4
3 Projektverlauf	5
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	5
3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	5
4 Methoden	6
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien zu diagnostischen Strategien mit Anwendung einer CCTA in die Untersuchung (Fragestellung 1)	6
4.1.1 Population.....	6
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	6
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	6
4.1.4 Studientypen	6
4.1.5 Studiendauer	7
4.1.6 Publikationssprache.....	7
4.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	7
4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	7
4.2 Kriterien für den Einschluss von Studien zu diagnostischen Strategien mit Anwendung einer CCTA mit funktioneller Beurteilung in die Untersuchung (Fragestellung 2)	8
4.2.1 Population.....	8
4.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention	8
4.2.3 Patientenrelevante Endpunkte	8
4.2.4 Studientypen	8
4.2.5 Studiendauer	9
4.2.6 Publikationssprache.....	9
4.2.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	9
4.2.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	9
4.3 Informationsbeschaffung	10
4.3.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten.....	10
4.3.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien.....	10

4.3.3	Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene.....	11
4.3.4	Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung	12
4.4	Informationsbewertung und -synthese.....	13
4.4.1	Darstellung der Einzelstudien.....	13
4.4.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	13
4.4.3	Metaanalysen.....	14
4.4.4	Sensitivitätsanalysen	15
4.4.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	15
4.4.6	Aussagen zur Beleglage	16
5	Literatur	17
Anhang A	Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken	19

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Fragestellung 1: CCTA)	7
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung)	9
Tabelle 3: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACS	Acute coronary Syndrome(s) (akutes Koronarsyndrom)
CCS	Chronic coronary Syndrome(s) (chronisches Koronarsyndrom)
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)
CCTA	Coronary Computed Tomography Angiography (kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie)
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
FFR	fraktionelle Flussreserve
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HTA	Health Technology Assessment
ICA	Invasive coronary Angiography (invasive Koronarangiografie)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PET	Positron Emission Tomography (Positronenemissionstomografie)
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography (Single-Photon-Emissions-Computertomografie)
ITT	Intention to treat
KHK	koronare Herzkrankheit
MRT	Magnetresonanztomografie
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SÜ	systematische Übersichtsarbeit

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 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 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 Ruhe oder nach Medikamentengabe in der Regel wieder ab. Die instabile Angina Pectoris kann dem akuten Koronarsyndrom (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 Single-Photon-Emissions-Computertomografie (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 unterteilt werden. Während funktionelle Verfahren 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 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 Projektverlauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (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.

Auf Basis des Berichtsplans wird die vorläufige Bewertung vorgenommen. Diese wird in einem Vorbericht veröffentlicht, der zur Anhörung gestellt wird. Im Anschluss an die Anhörung zum Vorbericht erstellt das IQWiG einen Abschlussbericht. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und grundsätzlich 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An selber Stelle wird auch die Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht veröffentlicht.

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

3.2 Dokumentation der 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 4.2).

4 Methoden

Diese Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.1 [9] erstellt.

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

4.1.1 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.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Als Prüfintervention 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.

4.1.3 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.

4.1.4 Studientypen

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

Für alle in Abschnitt 4.1.2 genannten Interventionen und alle in Abschnitt 4.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar. Aus einem Vorgängerprojekt [10] 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.

4.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

4.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (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 4.1.1)
E2a	Prüfintervention: diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3a	Vergleichsintervention: diagnostische Strategien der gleichen Zielsetzung ohne Anwendung einer CCTA (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4a	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5a	Studientyp: RCTs (siehe auch Abschnitt 4.1.4)
E6a	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7a	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [11] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [12] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>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</p>	

4.1.8 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.

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

4.2.1 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.

4.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Als Prüfintervention gelten diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA mit der Option einer anschließenden 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.

4.2.3 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.

4.2.4 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 4.2.2 genannten Interventionen und alle in Abschnitt 4.2.3 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.

4.2.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

4.2.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.2.7 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 2: 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 einer CCTA die Indikation zur weiterführenden nicht invasiven Diagnostik besteht (siehe auch Abschnitt 4.2.1)
E2b	Prüfintervention: diagnostische Strategien mit Option einer CT-basierten funktionellen Beurteilung (siehe auch Abschnitt 4.2.2)
E3b	Vergleichsintervention: diagnostische Strategien der gleichen Zielsetzung ohne Option einer CT-basierten funktionellen Beurteilung (siehe auch Abschnitt 4.2.2)
E4b	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.2.3 formuliert
E5b	Studientyp: RCT (siehe auch Abschnitt 4.2.4)
E6b	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7b	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [11] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [12] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>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</p>	

4.2.8 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.

4.3 Informationsbeschaffung

4.3.1 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 Health Technology Assessment (HTA) Database, sowie auf den Websites des NICE und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Die Suche fand am 29.04.2022 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. 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 systematische Übersicht (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 zugrunde liegenden 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 Berichtplans anhand der darin festgelegten Kriterien. In jedem Fall werden die Referenzlisten der identifizierten systematischen Übersichten hinsichtlich relevanter Primärstudien gesichtet (siehe Abschnitt 4.3.2).

4.3.2 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 4.3.1), 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

4.3.3 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 [10]. Die MEDLINE-Suchstrategie enthält Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen [9] 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 [13] sowie Conference Abstract und Conference Review (Embase) [9]. Außerdem enthalten die Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen [9] 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.

4.3.4 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 1 und Tabelle 2) 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.

4.4 Informationsbewertung und -synthese

4.4.1 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 4.4.3 bis 4.4.5 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.

4.4.2 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.

4.4.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wird die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [14] 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 [15]. 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 schmaler 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 Nutzensaussage 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 4.4.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.5).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [16] angewendet werden.

4.4.4 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 eingestuft Effekt 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 4.4.6).

4.4.5 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 4.4.6).

4.4.6 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 3 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 3: 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 ^a	
			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 [9]).						

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.

5 Literatur

1. 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-5auf1-vers1-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.
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, Schonermack 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.
9. 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>.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. CT- oder MRT-Diagnostik bei Verdacht auf chronische koronare Herzkrankheit: eine Evidenzkartierung; Arbeitspapier [online]. 2020 [Zugriff: 30.06.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/GA20-01_Herz-CT-oder-MRT-bei-Verdacht-auf-KHK_Arbeitspapier_V1-0.pdf.

11. 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.
12. 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>.
13. 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>.
14. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
15. 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.
16. 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>.
17. 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.

Anhang A Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

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 [17] – 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
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