

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

A decorative horizontal bar consisting of 18 squares of varying shades of blue and grey, located below the title and above the footer.

DOKUMENTATION DER ANHÖRUNG ZUM VORBERICHT

Projekt: D22-01

Version: 1.0

Stand: 31.05.2023

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll	2
2.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung	2
2.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung	2
2.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung	3
2.3.1 Begrüßung und Einleitung	3
2.3.2 Tagesordnungspunkt 1: Nutzen der sicheren Diagnose einer nicht- obstruktiven KHK: Welche Evidenz (z. B. klinische Studien) gibt es dafür?	4
2.3.3 Tagesordnungspunkt 2: Abhängigkeit des Nutzens der CCTA von der Vortestwahrscheinlichkeit: Welche Evidenz (z. B. klinische Studien) gibt es dafür?	12
2.3.4 Tagesordnungspunkt 3: Bedeutung und potenzielle Ursache eines erhöhten Auftretens von Myokardinfarkten unter CT-FFR-Diagnostik in Studien	16
2.3.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes	28
Anhang A Dokumentation der Stellungnahmen	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CCTA / CTA	Coronary Computed Tomography Angiography (kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie)
CT	Computertomografie
CT-FFR / FFR-CT	Computed Tomography-derived fractional Flow Reserve (Computertomografie-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve)
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V.
DGTHG	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e. V.
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft e. V.
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
FFR	fraktionelle Flussreserve
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICA	Invasive coronary Angiography (invasive Koronarangiografie)
INOCA	Ischemia with no obstructive coronary arteries (Ischämie ohne obstruktive Koronararterien)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHK	koronare Herzkrankheit
MACE	Major adverse cardiovascular Event (schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis)
MRT	Magnetresonanztomografie
NVL / NVL-KHK	Nationale VersorgungsLeitlinie („Chronische KHK“)
OP	Operation
PCI	perkutane Koronarintervention
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography (Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie)
TOP	Tagesordnungspunkt

1 Dokumentation der Anhörung

Am 17.02.2023 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 10.02.2023 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 17.03.2023 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 7 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang A abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 13.04.2023 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung befindet sich in Kapitel 2.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten wesentlichen Aspekte befindet sich im Kapitel „Kommentare“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

2.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Beer, Meinrad	Universitätsklinikum Ulm
Birker-Guillen, Suzanne	Dolmetscherin (Heartflow Inc.)
Doenst, Torsten	DGTHG
Fleer, Daniel	IQWiG
Forst, Thomas	GE Healthcare
Frankenstein, Lutz	DGK
Gutberlet, Matthias	DRG
Haasenritter, Jörg	DEGAM
Hofmann, Bernd	Siemens Healthcare
Hort, Michael	IQWiG
Korosoglou, Grigorios	DGK
Lange, Stefan	IQWiG
Lehmkuhl, Lukas	DRG
Messow, Claudia-Martina	IQWiG
Rogers, Campbell	Heartflow Inc
Rolf, Andreas	DGK
Rörtgen, Thilo	Protokollant
Scherer-Wiedmeyer, Birgit	Dolmetscherin (Heartflow Inc.)
Spieler, Christoph	GE Healthcare
Wandres, Valerie	IQWiG
Zorn, Barbara	GE Healthcare

2.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Nutzen der sicheren Diagnose einer nicht-obstruktiven KHK: Welche Evidenz (z. B. klinische Studien) gibt es dafür?
TOP 2	Abhängigkeit des Nutzens der CCTA von der Vortestwahrscheinlichkeit: Welche Evidenz (z. B. klinische Studien) gibt es dafür?
TOP 3	Bedeutung und potenzielle Ursache eines erhöhten Auftretens von Myokardinfarkten unter CT-FFR-Diagnostik in Studien
TOP 4	Verschiedenes

2.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 13.04.2023, 14:00 bis 15:36 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
Im Mediapark 8, 50670 Köln

Moderation: Stefan Lange

2.3.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Stefan Lange: Guten Tag, meine Damen und Herren! Mein Name ist Stefan Lange. Ich bin hier stellvertretender Institutsleiter. Ich darf Sie ganz herzlich zur Erörterung begrüßen.

Wir haben heute etwas für uns ungewöhnliche Bedingungen – so ungewöhnlich auch nicht –, dass wir das jetzt hybrid machen. Das ist etwas schwierig. Hinzu kommt, dass wir einen Gast aus den USA haben. Für den Herrn wird es eine Simultanübersetzung geben.

Hello Mr. Rogers, welcome to this meeting today. We are very happy, that you have the opportunity ... We will have this meeting in german language. But you should'nt have a problem, because you have translators with you.

Campell Rogers [*per Video zugeschaltet*]: Thank you for including me in the meeting. And thank you for compiling the translation.

Moderator Stefan Lange: Now I will proceed in german.

Zu Beginn ein paar formale Präliminarien. Die haben Sie zwar schon durch die Einladung erhalten und denen quasi dadurch, dass Sie jetzt gekommen sind, zugestimmt, aber ich sage es trotzdem noch einmal.

Diese Veranstaltung wird aufgezeichnet. Wir haben auch einen Protokollanten hier. Das heißt, bei solchen Erörterungen erstellen wir immer ein Wortprotokoll, das dann auch im Internet veröffentlicht wird, also nicht das Video, aber eben das Wortprotokoll der heutigen Erörterung. Sollte sich das jemand jetzt überlegt haben, dass er oder sie das nicht so toll findet, dann müsste ich Sie bitten, den Raum zu verlassen. Aber ich gucke mal so in die Runde und auch auf die Bildschirme und stelle fest: Das scheint nicht der Fall zu sein.

Wir haben ausnahmsweise diese Erörterung im Hybridformat. Deswegen sagte ich, es ist etwas ungewöhnlich, weil wir erstens einen Gast aus den USA haben und zweitens Kolleginnen und Kollegen von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, die diese Tage ihre Fachkonferenz haben, sodass nun die Möglichkeit besteht, dass sie trotzdem hier an der Erörterung teilnehmen können. Das ist ja eine für die Kardiologie – das können wir uns alle vorstellen – nicht ganz unwichtige Thematik, die wir heute besprechen.

Ich bitte Sie, wenn Sie eine Wortmeldung haben, das Mikrofon zu nutzen und immer Ihren Namen zu sagen. Dann ist das leichter zuzuordnen. Sie müssen nicht sozusagen ihre Affiliation nennen, sondern nur den Namen.

Diejenigen, die online zugeschaltet sind, bitte ich, falls sie eine Wortmeldung haben, ein „x“ im Chat zu machen. Das reicht. Sie müssen jetzt nicht „Wortmeldung“ oder so schreiben oder die Hand heben, sondern einfach nur ein „x“. Dann sehen wir das hier und geben Ihnen das Wort.

Wir haben eine Tagesordnung vorbereitet. Die ist Ihnen auch zugegangen. Falls Sie darüber hinaus noch irgendetwas anmerken möchten, dafür gibt es den TOP „Verschiedenes“. Sinn und Zweck dieser Veranstaltung ist, dass wir für uns noch nicht ganz abschließend geklärte Punkte oder unklare Punkte aus Ihren Stellungnahmen gerne mit Ihnen noch mal erörtern möchten, um möglichst diese Unklarheiten heute zu beseitigen. Wie gesagt, wenn Sie noch irgendetwas anderes auf dem Herzen haben, gerne unter „Verschiedenes“. Ich kann Ihnen aber nicht garantieren, dass wir Ihnen eine suffiziente Antwort geben. Dafür bitte ich um Verständnis. Aber ich habe den Eindruck, dass wir die wesentlichen Punkte jetzt hier aufgegriffen haben.

Hier sind Kolleginnen und Kollegen aus dem IQWiG, die das Projekt gemeinsam gestemmt haben. Die werden gleich durch die einzelnen Punkte führen, indem sie unsere Frage an Sie formulieren. Dann bitten wir diejenigen, die entweder eine entsprechende Stellungnahme abgegeben haben oder sich auch sonst berufen fühlen, etwas dazu zu sagen, uns eine Antwort zu geben.

Das sind, glaube ich, alle Präliminarien.

Haben Sie noch Fragen? – Das scheint nicht der Fall zu sein. Dann legen wir los. Wir haben etwa anderthalb Stunden eingeplant. Schauen wir mal, ob es vielleicht schneller geht oder auch ein bisschen länger dauert.

Michael Hort: Dann können wir direkt loslegen mit

2.3.2 Tagesordnungspunkt 1: Nutzen der sicheren Diagnose einer nicht-obstruktiven KHK: Welche Evidenz (z. B. klinische Studien) gibt es dafür?

Dazu haben wir eine Stellungnahme von der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie erhalten, die die Rolle der Heart-Teams in Bezug auf konservative Therapie der KHK herausgestellt hat. Die Heart-Teams gehören ja eher zu der Durchführung oder halt der Bildbetrachtung der CCTA-Bilder. Deswegen ist das jetzt nicht Gegenstand unseres Berichts, aber wir fanden den zweiten Teil interessant. Da wird begründet, dass in der Studie DISCHARGE, wo die ICA gegen die CCTA verglichen wird, der Anteil an Patientinnen und

Patienten, bei denen eine nicht-obstruktive KHK festgestellt wurde, wesentlich erhöht war in dem CCTA-Arm. Dieser Anteil wurde dann wahrscheinlich in dem ICA-Arm demjenigen zugeteilt, dem eine nicht-obstruktive oder obstruktive KHK diagnostiziert wurde. In diesem Zusammenhang würden wir gerne erörtern, welche Vorteile so eine gesicherte Diagnose einer nicht-obstruktiven KHK hat und welche Evidenz, zum Beispiel RCTs, dem dann zugrunde liegen, die wir halt in unseren Bericht einbringen könnten.

Moderator Stefan Lange: Gut. Ich glaube, wir fangen an, wenn der Vertreter der Fachgesellschaft ... Herr Doenst, wenn Sie freundlicherweise schon mal damit starten könnten.

Torsten Doenst: Der Punkt war, inwieweit die Erkennung der KHK tatsächlich eine Rolle spielt in Bezug auf die Therapie. Ich sage jetzt mal, aus herzchirurgischer Sicht ist das wahrscheinlich weniger relevant, weil es ja bei diesen Patienten eher nicht um die komplexen Erkrankungen geht, da es da nicht um die komplexen Erkrankungen geht, bei denen dann eine chirurgische Therapie auch nötig ist. Aber ich denke mal, aus medizinischer Betrachtung des Sachverhalts – so sind wir auf diesen Punkt gekommen – ist unsere Wahrnehmung, dass eine medikamentöse Therapie den Progress einer Erkrankung verlangsamen kann – so ist zumindest die Wahrnehmung, die ich persönlich habe –, sodass man denken könnte, das wäre ein Aspekt, den man betrachten kann, denn wenn man eine Therapie früher beginnt, kann man vielleicht die – in Anführungsstrichen – schlimmeren Verläufe damit verzögern. Das wäre der Punkt.

Ich glaube, die Datenlage zu dem, was die Therapie tatsächlich kann, da sind wir jetzt die falsche Fachgesellschaft. Da würde ich vielleicht auf Herrn Haasenritter verweisen wollen. Meine Wahrnehmung wäre, dass, wenn ich persönlich jetzt in einer Form der Diagnostik eine koronare Herzerkrankung diagnostiziert bekäme, dann würde ich wahrscheinlich ernsthaft darüber nachdenken, mich persönlich mit entsprechender in dem Fall Statin- und Aspirintherapie primär – das wäre jetzt meine Wahl, in meinem laienhaften Verständnis von diesem Themengebiet – zu behandeln. Das wäre der Gedanke. Das war die Idee hinter diesem Gedanken.

Moderator Stefan Lange: Okay. Vielen Dank. Nur damit wir uns nicht missverstehen: Hier ging es jetzt um den Terminus der nicht-obstruktiven KHK, der ja eben durch andere – wenn überhaupt – morphologische Kriterien gekennzeichnet ist. Deswegen die Frage von uns. Das ist ja eine Besonderheit.

Torsten Doenst: Vielleicht einen Aspekt an der Stelle, warum das auch ... Das ist ja immer wieder die Frage ... Am Ende hängt das alles miteinander zusammen, weil auch für die Entscheidung zur invasiven Therapie wird die Frage der obstruktiven, nicht-obstruktiven KHK immer wieder gestellt. Eine aktuelle Indikation für eine invasive Therapie, ob das jetzt ein Bypass oder ein Stent ist, sei jetzt mal dahingestellt, ist ja eigentlich nur dann da, wenn eine

obstruktive KHK entsprechend vorhanden ist. Es gibt aber Untersuchungen – das ist wieder radiologischer Bereich ... Das ist zum Beispiel Herr Mortensen, der vor einigen Jahren, ich glaube, 2020 – ich glaube, das ist auch zitiert –, nachgewiesen hat, dass das Risiko, einen Herzinfarkt zu erleiden, unabhängig davon ist, ob die KHK, die vorliegt, obstruktiv oder nicht-obstruktiv ist. Das ist natürlich eine interessante Information.

Wir aus chirurgischer Sicht sind deshalb daran interessiert, weil wir ein Konzept ... Ich habe das mit einer Gruppe von anderen Koautoren zusammen formuliert, dass eine Bypassoperation eine chirurgische Kollaterale darstellt und damit vor Herzinfarkten schützen kann. Wir haben also praktisch nachgewiesen, dass dieser Unterschied im Überleben ... Wenn es ein Überlebensvorteil durch eine Bypassoperation gibt, dann ist der immer assoziiert mit einer Verminderung in dem Arm, in der Anzahl an Herzinfarkten. Deshalb kommt die Idee auf, dass die prognostische Wirkung invasiver Therapie immer Infarktprävention ist und die symptomatische Therapie eben das ist. Die Behandlung der Obstruktion ist eine symptomatische Therapie. Damit nehmen wir dem Patienten die Symptome, aber wir verlängern nicht unbedingt das Überleben.

Das ist ein Konzept, das ich gerade aus den aktuellen Daten ... Das ist jetzt alles in dem Bereich, der Ihren Bereich in der Fragestellung eigentlich gar nicht so richtig betrifft, weil Sie sich ja um die mittlere, niedrige Prätestwahrscheinlichkeit und die Diagnostik der KHK gekümmert haben in Ihrer Fragestellung. Aber wenn man mal darüber hinaus gucken möchte, dann geht man eben in diesem Bereich und dann findet man diesen Zusammenhang, dass eine invasive Maßnahme im chronischen Koronarsyndrom, nicht in der akuten Phase – immer nur dann, wenn chronische Zustände da sind –, eigentlich nur dann das Leben verlängern kann, wenn eine Prävention eines Herzinfarktes bewirkt werden kann. Das kann der Bypass mit dieser Kollaterale eben besser, weil der nämlich alle Regionen bypassiert. Wir sind immer distal der Orte, wo die Herzinfarkte entstehen, oder meistens. Und ein Stent, der nur eine hochgradige Stenose oder eine flussrelevante Stenose behandelt – so soll es ja sein nach Leitlinien –, behandelt dann aber nur ungefähr 10 % der infarktverursachenden Läsionen. Damit kann der infarktprotektive Effekt nur klein sein. Deswegen ist die Chirurgie in so einem Fall besser. Und dann kommen Sie natürlich in dem Moment in diese Frage: Was machen Sie mit Läsionen oder mit Gefäßen, die erkrankt sind, aber wo die Stenosegrade nicht so hoch sind. Also, Sie haben eine Dreigeßäßerkrankung mit zwei hochgradigen Stenosen, die flussrelevant sind, und die dritte ist nicht flussrelevant. Machen Sie jetzt einen Bypass drauf, ja oder nein? Dann vermischt sich plötzlich das gesamte Themengebiet miteinander. Und dann muss man Entscheidungen treffen. Und dann kommen auch Punkte wie FFR-Messung ins Spiel, weil die natürlich dann auch wiederum Aussagen über die Langzeithaltbarkeit von Bypass-Grafts geben.

Ich könnte jetzt noch länger reden, ich beende das jetzt mal.

Moderator Stefan Lange: Genau, darum würde ich auch bitten, Herr Doerst. – Herr Haasenritter, Sie hatten sich jetzt gemeldet. Das ist ja schön. Herr Haasenritter, bitte.

Jörg Haasenritter: Ich bin völlig bei Herrn Doerst, wenn es darum geht, bei Patienten, die ja grundsätzlich mal eine obstruktive KHK haben – sonst würden die nicht bei Ihnen auf dem OP-Tisch landen –, dass da ... Die Argumentation, warum hier die Bypassoperation der PCI überlegen ist, warum sozusagen eine umfassende Therapie dem Aufdehnen einer einzelnen Stenose überlegen ist, da bin ich völlig bei Ihnen. Da haben Sie mich auch in der Vergangenheit überzeugt. Aber hier reden wir eigentlich davon, dass wir die Definition der Krankheit ausweiten, dass wir sagen ... Sie sagten eben, es ist völlig klar, wenn ich früher anfangen zu behandeln im Krankheitsverlauf, dann bringt das Vorteile. Wie groß diese Vorteile sind, wie sie genau aussehen, ich glaube, das ist die Frage, die hier offen ist. So gute und valide Informationen wir haben, wenn es um die stenosierende KHK geht, bei der nicht-stenosierenden KHK oder obstruktiven KHK frage ich mich tatsächlich: Worüber reden wir hier genau? Was ist überhaupt eine obstruktive KHK? Was subsumieren wir überhaupt alles darunter? Ich glaube, das ist relativ weit. Ich sehe tatsächlich allenfalls Datenfragmente, angefangen von ... Klar, wir sehen, dass ungefähr 10 % – die Zahlen variieren ein bisschen – aller, die die Kriterien für einen Myokardinfarkt erfüllen, tatsächlich keine obstruktive KHK haben im Sinne von keine höhergradige Stenose. Da gibt es ja einige Hinweise. Aber was wir auch sehen, ist, dass diese Patienten in der Regel eine bessere Prognose haben als diejenigen, die einen Myokardinfarkt auf Grundlage einer obstruktiven KHK haben. Es gibt Hinweise, Tendenzen, dass sie aber auch eine schlechtere Prognose haben als Leute ohne Myokardinfarkt. Aber da wird es schon spannend und ungenau. Das ist schon eine Gruppe, wo man sagen muss, das ist eine sehr indirekte Antwort auf Ihre Frage, denn das sind Leute, die haben immerhin schon mal einen Myokardinfarkt gehabt. Aber da ist die Datengrundlage noch am ehesten da. Und auch da sind wir uns schon unsicher, inwieweit die profitieren.

Von daher sehe ich tatsächlich die Datenlage für „wir dehnen das jetzt aus auch in der Versorgung“ sehr dünn. Das ist eine spannende Frage für die Zukunft. Darum muss man sich kümmern.

Moderator Stefan Lange: Danke. – Herr Lehmkuhl.

Lukas Lehmkuhl: Ich schließe mich dem im Grunde auch an. Ich sehe eine gewisse Evidenz dafür, dass, wenn wir uns zum Beispiel die PROMISE-Studie anschauen, es eben in den nicht-obstruktiven KHK-Fällen eine erhöhte MACE-Rate gibt und dass sich die Nicht-Obstruktiven auch von den ganz blanken Koronararterien unterscheiden. Aber es fehlt eben komplett die Abgrenzung nach unten: Was ist altersphysiologisch? Wo fängt eine KHK an? Die ESC-Definition ist nach unten offen, so wie ich die lese. Also, es gibt nicht irgendwie eine Perzentile, ab der man sagt, der Grad von Arteriosklerose ist dann krankhaft oder mit einem Risiko behaftet. Bei der Knochendichtemessung – als Beispiel – haben wir das ganz klar. Alle haben

abnehmende Knochendichten, und dann spricht man bei entsprechenden Perzentilen von Osteopenie oder Osteoporose. Das fehlt uns. Und ich sehe auch nicht eine Evidenz dafür, daraus eine Behandlungsrichtung abzuleiten. Die CT betreiben wir als Ausschlussdiagnostik für eben obstruktive Veränderungen. Ich denke, da macht sie Sinn. Der Rest ist offen.

Moderator Stefan Lange: Vielen Dank für die beiden Wortmeldungen. Genau, das war unsere Frage. Gibt es tatsächlich gegebenenfalls Interventionsstudien bei solchen Personen im Sinne der Erweiterung der Indikation? Ich entnehme jetzt Ihren Wortmeldungen, es gibt pathophysiologische Überlegungen, es gibt einen Punkt, dass es unter Umständen prognostisch bedeutsam sein könnte, aber vermutlich keine klinischen Studien dazu. Und dann stellt sich natürlich die Frage – das war ja die Anmerkung aus der Stellungnahme; das ist doch ein Vorteil, wenn die Nicht-Obstruktive auch noch diagnostiziert wird in einem höheren Ausmaß –, was dann die Betroffenen davon haben, wenn man augenblicklich jedenfalls keine tatsächliche gute Evidenz für eine Intervention hat.

Herr Doenst, bitte.

Torsten Doenst: Ich wollte nur noch mal nachfragen, persönlich. Sie hatten gerade gesagt, auch bei Patienten, die einen Myokardinfarkt hatten, ist es manchmal unklar, ob die medikamentös behandelt werden sollen. Oder habe ich das falsch verstanden? Das war wahrscheinlich ein Missverständnis, oder?

Jörg Haasenritter: Ich glaube, das war ein Missverständnis. Nein, wie gesagt, es ist ein Teil von dem, der tatsächlich keine Obstruktion hat, und dass wir aber sehen, dass diejenigen, die keine höhergradige Obstruktion haben, eine bessere Prognose haben als diejenigen, die einen Myokardinfarkt auf Grundlage einer Obstruktion haben. Das sind alles auch nur Beobachtungsdaten. Das ist ja letztlich diese MONICA-Geschichte. Auf der anderen Seite sehen wir aber natürlich, dass es eine gewisse Tendenz gibt, dass die eine schlechtere Prognose haben als diejenigen, die überhaupt keinen Myokardinfarkt haben, aber sie werden behandelt. Und wir wissen aus Beobachtungsstudien, dass die von der Behandlung – Beobachtungsstudien wohlgeerntet- profitieren, also speziell diese Gruppe. Wir reden jetzt wirklich von einer gesonderten Gruppe. Die haben ja in den letzten Jahren so ein bisschen die Aufmerksamkeit bekommen.

Torsten Doenst: Und dann dieses Konzept der Cholesterol life years, die ja die Braunwald-Schule ganz vehement vertritt? Die sagen ja, möglichst wenig Cholesterin ist insgesamt gut. Ist das dann alles basierend auf Beobachtungsstudien? Ich bin da jetzt nicht firm in der Literatur. Ich höre dieses Konzept. Das überzeugt mich, sage ich mal. Ist es denn basierend auf soliden Daten, oder ist das nicht solide? Die Ausweitung wäre ja nach dem, was der Herr Braunwald erzählt, hoch sinnvoll.

Moderator Stefan Lange: Herr Haasenritter, bitte.

Jörg Haasenritter: Zwischen diesen beiden Sachen, was ich gerade gesagt habe, und dem, was Sie jetzt gerade erwähnt haben, sehe ich den direkten Zusammenhang eigentlich noch gar nicht so sehr. Grundsätzlich sind mir keine klinischen Studien, wenn wir jetzt von randomisiert-kontrollierten Studien reden, bekannt, die sagen, dass, wenn wir Leute wirklich extrem frühzeitig behandeln, sie davon profitieren und dass wir die Grenze immer weiter nach unten verlegen.

Moderator Stefan Lange: Okay. – Herr Rolf.

Andreas Rolf [*per Video zugeschaltet*]: Ein bisschen möchte ich meinen Vorrednern widersprechen. Also, SCOT-HEART hat ja durchaus Hinweise darauf gegeben. SCOT-HEART – noch mal für alle – konnte ja zeigen, dass der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität und nicht tödlichen Myokardinfarkten mithilfe der CT als frühzeitiges Diagnostikum signifikant gesenkt werden konnte. Dazu gibt es auch Subanalysen. Eine davon zeigt, dass die frühzeitige präventive Therapie mit Statinen einen deutlichen Effekt gezeigt hat. Also, diese Evidenz ist da. Und es gibt auch kleinere Studien, die gezeigt haben, dass die Plaquemorphologie in der CT eine Abschätzung des Risikos der Plaqueruptur erlaubt. Da ist es übrigens so, dass der Stenosegrad sehr wohl eine Rolle spielt. Also, es sind nicht nur die Plaque Composition, die da eine Rolle spielt, sondern wenn gleichzeitig auch eine Obstruktion vorliegt, dann ist das Risiko der Plaqueruptur höher.

Moderator Stefan Lange: Okay. Danke. Dem entnehmen wir jetzt, dass es tatsächlich für solche Patienten – noch mal, wir reden über die nicht-obstruktive KHK ... Wenn die behandelt werden, gibt es Studienergebnisse aus randomisierten klinischen Studien.

Jetzt haben wir eine weitere Wortmeldung aus dem Chat. Herr Korosoglou.

Grigorios Korosoglou [*per Video zugeschaltet*]: Vielen Dank. Ich wollte kurz das Wort ergreifen.

Zwei Sachen. Das erste: Was der Herr Doenst erzählt hat, ist natürlich eine interessante Hypothese. Es ist aber auch gar nicht so das Thema der heutigen Veranstaltung, glaube ich. Eine Studie, die im kardiologischen Bereich das untersucht hat, war die ISCHEMIA-Studie, die quasi gezeigt hat, dass man bei obstruktiver KHK einen symptomatischen Vorteil hat beim Patienten, aber keinen prognostischen Vorteil, soweit das die Daten bisher hergeben. Die Hypothese ist natürlich interessant mit dem Kollateralen beim Bypass, aber dazu gibt es überhaupt keine Daten, dass es einen prognostischen Vorteil hat in dem Zusammenhang.

Jetzt will ich noch mal ganz kurz den Punkt bestärken mit der SCOT-HEART-Studie. Da gibt es in der Tat jetzt ein Bildgebungsverfahren, das das gezeigt hat, was viele Interventionsstudien

nicht zeigen konnten, weder der Bypass noch die PCI. Damit haben wir letztendlich das CT, womit es uns möglich ist, quasi zu graduieren zum ersten Mal. Hat der Patient gar nichts, dann braucht er auch kein Medikament, auch keine weitere Therapie. Hat er eine nicht-obstruktive Therapie, dann profitiert der Patient, wie wir es gerade gehört haben, von einer frühzeitigen Statin-Therapie. Das macht einen riesigen prognostischen Vorteil beim Patienten. Man muss sich das über die Zunge zergehen lassen: 40 % Reduktion an harten Endpunkten, nicht tödlicher Myokardinfarkt. Oder hat der Patient in der Tat eine obstruktive KHK, was jetzt, glaube ich, gar nicht so das Thema dieser Sitzung ist, wo man dann aber danach letztendlich die Fachdisziplin (Tonausfall) den Patienten auch klinisch begleiten, danach gucken muss, wie ich den Patienten am besten behandle? Braucht er eine Chemietestung? Muss ich die hämodynamische Signifikanz erörtern? Braucht er (Tonausfall) PCI, braucht er vielleicht eine Bypassoperation?

Moderator Stefan Lange: Okay. Vielen Dank. Wir hatten zwischendurch ein bisschen Tonprobleme bei Ihnen. Das war mal abgebrochen. Aber, ich glaube, das Wesentliche haben wir verstanden. – Herr Gutberlet.

Matthias Gutberlet: Ich kann dem auf der einen Seite voll und ganz zustimmen. Nichtsdestotrotz möchte ich noch mal den Finger dahingehend in die Wunde legen, dass tatsächlich für den Beginn einer Therapie der klare Cut-off in den Studien fehlt. Auch bei SCOT-HEART war das ja so. Die haben mit der Stenose kleiner 70 %, Kalziumscoring größer null. In diesem Riesenfeld waren das alles nicht-obstruktive KHKs. Es gibt in Studien sicher auch unterschiedliche Definitionen, aber das ist ein riesen Feld von Patienten, die dann potenziell behandelt werden müssten oder könnten. Ich glaube, da ist die Datenlage noch nicht klar genug, wirklich zu sagen: Ab wann muss ich das wirklich? Muss ich die behandeln bei einem Kalziumscoring von null und bei einer Diameterstenose kleiner 50 % oder 70 %? Das ist für mich momentan noch der kritischste Punkt.

Moderator Stefan Lange: Okay. Genau, das war für uns eben auch die Frage. Das führt vielleicht zu weit. Es wäre für mich die Frage: Statin-Therapie auch ohne Berücksichtigung des Cholesterinwertes vermutlich, ist das dann Off-Label? Das weiß ich nicht genau. Das wäre ja auch noch ein Thema und unter Umständen ein Problem. – Herr Frankenstein.

Lutz Frankenstein [*per Video zugeschaltet*]: Ich würde gerne ganz kurz ausführen, dass wir hier mehrere Dinge miteinander vermischen, von denen ich sehr unsicher bin, ob wir sie tatsächlich miteinander vermischen sollten. Wenn Sie davon reden, dass Sie bei nachgewiesener atherosklerotischer Erkrankung – die muss jetzt nicht zwingend an den Koronarien sein – therapieren wollen, dann sollten wir uns mal strikt darüber unterhalten, was wir mit Therapie meinen. Wenn Sie meinen, dass Sie mit einem simplen Nachweis einer atherosklerotischen Erkrankung eine wie auch immer geartete invasive Therapie begründen wollen, sei es ein Stent oder als Eskalationsstufe dazu, dass wir jemandem das Brustbein

aufsägen und dann einen Bypass legen, dann sind wir sicherlich an einer Stelle, die so nicht gerechtfertigt ist. Wenn Sie aber umgekehrt sagen, dass der Nachweis einer atherosklerotischen Erkrankung eine Therapie rechtfertigt, die dann medikamentös ist, dann sind wir in dem Bereich der primärpräventiven Maßnahmen. Für primärpräventive Maßnahmen gibt es sehr wohl ausreichend Evidenz, die darauf beruht, dass sie das gesamte atherosklerotische Risiko senken. Das atherosklerotische Risiko könnte dann ein Schlaganfall sein, das atherosklerotische Risiko könnte eine wie auch immer geartete mesenteriale Obstruktion sein, es könnte sich an den Arterien der Extremitäten abspielen, und, ja, es könnte sich auch an den Koronarien abspielen. Dafür ist es aber tatsächlich überhaupt nicht notwendig, dass wir das Ziel zu eng eingrenzen, denn für die Statin-Therapie zum Beispiel, ob Sie das jetzt als One-size-fits-all, also primäre Maximaltherapie, betreiben oder ob sie es als zielwert-orientierte Therapie betreiben, gibt es ja – gerade frisch neu rausgekommen – neuere Daten, die für beide eine durchaus sehr relevante Wertigkeit zeigen, aber zeigen, dass es den Patienten wahrscheinlich leichter zu erklären sein wird, wenn Sie eine zielwert-orientierte Therapie betreiben. Welchen atherosklerotischen Endpunkt Sie mit dieser medikamentösen Therapie verändern, das ist jetzt in der Gesamtbetrachtung schon fast egal, weil Sie den Patienten ja in jedem Fall nutzen. Und ob Sie den Nachweis dieser atherosklerotischen systemischen Last darüber führen, dass Sie zum Beispiel eine Arteria Carotis schallen oder in einer wie auch immer gearteten sonografischen Untersuchung den Nachweis einer Atherosklerose haben oder ob Sie im Rahmen einer koronaren CT-Angio eine nicht-obstruktive atherosklerotische koronare Herzerkrankung zeigen, rechtfertigt immer und in jedem Fall diese Form von primärpräventiver Maßnahme, deren Wirksamkeit zweifelsfrei belegt ist. Für nichts anderes gibt es auch tatsächlich Daten.

Wenn die Wertigkeit der CCTA jetzt darauf beruht, Menschen zu identifizieren, die einer Primärprophylaxe zuzuführen sind, dann würde ich mal in die Waagschale werfen wollen, dass Sie für eine Anwendung ionisierender Strahlen an Menschen auch immer eine rechtfertigende Indikation brauchen, die beinhaltet, ob Sie dasselbe diagnostische Ziel nicht auch mit anderen Mitteln erreichen können. Und das ist tatsächlich gegeben. Aber in jedem Fall sind Sie an einer Stelle, wenn Sie eine nicht-obstruktive koronare Herzerkrankung nachweisen, machen Sie eine medikamentöse Therapie und sind fertig. Diese Wertigkeit ist gegeben.

Aber Ziel – so habe ich das bisher verstanden – dieser heutigen Anhörung ist es ja, die Wertigkeit der koronaren CT-Angio herauszuarbeiten. Und die Wertigkeit der koronaren CT-Angio liegt doch ganz sicher nicht im primärprophylaktischen medikamentösen Bereich, sondern sie liegt an einer Stelle, wo wir uns entweder über zum Beispiel Infarkte unterhalten können oder aber wo wir uns patiententechnisch darüber unterhalten können, in einer Eskalationsstufe weiterführende Maßnahmen beschließen zu können, zum Beispiel der Frage nachgehen: Braucht der Patient oder braucht er nicht eine invasive Koronardiagnostik oder

eine weiterführende Therapie? Da liegt doch die eigentliche Wertigkeit der koronaren CT-Angio.

Moderator Stefan Lange: Vielen Dank für dieses Statement. Mir ist jetzt nicht ganz klar, ob wir über dasselbe sprechen, wenn Sie jetzt Primärprävention ansprechen bei Menschen, die einen erhöhten Cholesterinspiegel haben, oder generell, aber ich meine, ich habe den Punkt verstanden, wobei es natürlich schon ... Nein, noch mal: Der Punkt ist ja, es fällt sozusagen bei einer Indikation für ein Kardio-CT – die Indikation ist vorher gegeben; das ist völlig klar; das kann man ja nicht bei jedem Menschen machen – ... Dann fällt diese Diagnose praktisch mit ab. Das war das Argument von Herrn Doenst, zu sagen: Das ist doch ein Vorteil. – Das wollten wir gerne heute eruieren, was es dafür für Evidenz gibt. Jetzt sagen Sie, okay, Studien aus der Primärprävention. Da bin ich nicht ganz sicher, ob wirklich alle, die jetzt so erfasst werden mit einer nicht-obstruktiven KHK, mit einem solchen CT-Angio, tatsächlich die sind, die auch in Studien zur Primärprävention untersucht worden sind, aber das können wir gegebenenfalls noch mal klären – Noch mal Herr Korosoglou.

Grigorios Korosoglou [*per Video zugeschaltet*]: Vielleicht nur um kurz diesen Punkt zu erörtern: Bei der SCOT-HEART-Studie und bei den Studien, die es zu CTA gibt – ich denke, darüber sollten wir uns heute primär unterhalten –, reden wir über symptomatische Patienten. Wir reden jetzt nicht darüber, ich mache ein CT, um zu gucken, wie das Risiko ist. Das sind alles Patienten, die symptomatisch sind und letztendlich einen Verdacht auf obstruktive KHK hatten. Gerade in diesem Kollektiv konnte gezeigt werden, dass die CTA einen deutlichen prognostischen Vorteil hat.

Moderator Stefan Lange: Okay. Erst mal danke auch für diese Klarstellung. – Herr Hort.

Michael Hort: Dann kommen wir zu

2.3.3 Tagesordnungspunkt 2: Abhängigkeit des Nutzens der CCTA von der Vortestwahrscheinlichkeit: Welche Evidenz (z. B. klinische Studien) gibt es dafür?

Da haben wir eine Stellungnahme von der DEGAM, in der die Befürchtung geäußert wird, dass man in den Studien die Vorteile der CCTA in Bezug auf den Endpunkt Myokardinfarkt oder Schlaganfall sowie die Vermeidung unnötiger invasiver Diagnostik bei einer Population mit einer niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit nicht mehr realisieren kann, weil die Studien hauptsächlich solche Patientinnen und Patienten einschließen mit einer mittleren bis hohen Vortestwahrscheinlichkeit. Da haben wir uns dann gefragt, auf welcher Basis diese Annahme fußt, dass der Nutzen durch die Vortestwahrscheinlichkeit beeinflusst wird und bei welcher Vortestwahrscheinlichkeit Ihrer Meinung nach ein ausreichender Verdacht für eine nicht-invasive Diagnostik gegeben wird bzw. welche Schwelle man da nehmen sollte.

Moderator Stefan Lange: Die Frage richtet sich an die Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin, DEGAM-Vertreter. Bitte.

Jörg Haasenritter: Ich glaube, der Hinweis ist gar nicht etwas Besonderes. Das ist einfach etwas Selbstverständliches. Erstens. Wir wollen natürlich jetzt nicht in dieses Horn stoßen, dass wir sagen, diese RCTs sind irgendwie nicht repräsentativ für die klinische Praxis, weil die Patienten irgendwie andere waren. Darum geht es gar nicht. Wir gehen auch davon aus, dass natürlich relative Effekte relativ stabil sind. Wir würden jetzt noch nicht mal von vornherein bestreiten wollen, dass auch dieser relative Effekt bei Patientengruppen mit einer niedrigeren Vortestwahrscheinlichkeit tatsächlich so auch gegeben ist, aber der absolute Effekt wird halt einfach sinken. Je mehr ich mich mit der Vortestwahrscheinlichkeit gegen null bewege, desto geringer wird der absolute Effekt sein, den ich sehe, und der steht wiederum – einfach ganz banal – immer dem gleichen möglichen Schaden durch Strahlenbelastung, aber auch der Verunsicherung der Patienten gegenüber. Das ist noch mal der Hinweis, dass wir da tatsächlich sagen, es ist natürlich an der Stelle wichtig – Herr Lange hatte das eben schon mal nebenher eingeflochten –, dass es natürlich um Patienten geht, die aufgrund ihrer klinischen Wahrscheinlichkeit, Anamnese, körperliche Untersuchung, tatsächlich eine hinreichende Vortestwahrscheinlichkeit haben.

Wo die dann genau liegt – das ist Ihre nächste Frage –, ist noch nicht mal eine Frage, die man, glaube ich, empirisch belegen kann. Das ist ja auch immer ein Werturteil, das zu treffen. In der NVL-KHK haben wir zuletzt die Schwelle bei 15 % gelegt. Die Begründung ist vielleicht noch nicht mal die Beste gewesen. Das werden wir sicherlich noch mal überdenken müssen. Aber es sind ja durchaus Vortestwahrscheinlichkeiten von 5 % im Raum. Ob es das wert ist, ein Koronar-CT zu machen, um diese Wahrscheinlichkeit dann noch mal ein bisschen zu reduzieren, das ist dahingestellt.

Aber das ist der Hintergrund unseres Hinweises gewesen.

Moderator Stefan Lange: Okay. Vielen Dank. Da, glaube ich, können wir Ihnen zustimmen. Klar, wenn wir uns der null nähern, geht dann irgendwann auch der absolute Vorteil gegen null. Für uns war tatsächlich die Frage: Wo würden Sie es denn, wenn Sie es denn entscheiden könnten, festmachen? Ich glaube, da ist wahrscheinlich ein bisschen die Schwierigkeit – Sie haben es gerade gesagt –, dass es dann – in Anführungsstrichen – ein Aushandeln oder ein – „Werturteil“ ist vielleicht falsch ... Also, es ist vielleicht auch ein Stück weit Ihre Erfahrung oder sonst etwas, aber das kann man möglicherweise schlecht operationalisieren.

Jörg Haasenritter: Natürlich hat es auch etwas mit Präferenzen zu tun. Überlegen Sie mal, ich sitze Ihnen gegenüber, man stellt sich diese Frage, und es sitzt Ihnen jemand gegenüber, der 20 Jahre älter ist. Über die Frage der diagnostischen Schwelle reden wir ja hier letztlich in dem Fall. Die Frage der diagnostischen Schwelle ist schon eine, die etwas mit Präferenzen und auch

tatsächlich mit einem Abwägen von Nutzen und Schaden zu tun hat und nicht nur etwas ist, was man jetzt irgendwie durch Evidenz oder wenn, dann überhaupt nur entsprechende Kosten-Nutzen-Analysen herleiten könnte.

Moderator Stefan Lange: Okay. Jetzt hat sich Herr Rolf gemeldet.

Andreas Rolf [*per Video zugeschaltet*]: Wir reden hier über Patienten, die vor uns sitzen. Ich glaube, das ist ein ganz entscheidender Punkt. Es macht keinen Sinn, im Internet einen Vortestkalkulator herunterzuladen, da drei Parameter einzugeben und dann zu glauben, man hat die richtige Antwort, sondern es geht darum, dass man den Patienten kennt, dass man seine Beschwerden evaluiert, dass man auch Begleiterkrankungen berücksichtigt, die übrigens in diesen gängigen Kalkulatoren ja gar nicht abgefragt werden. Zum Beispiel jemand, der eine schwere Niereninsuffizienz hat, der kann nach dem Kalkulator eine relativ niedrige Vortestwahrscheinlichkeit haben, hat aber trotzdem ein hohes Risiko einer starken Verkalkung. Also, Kalkulatoren alleine bringen uns nicht weiter, sondern es gehört immer auch der klinische Blick dazu. Deswegen ist es wichtig, dass die Kardiologie bei dieser Indikationsstellung eine tragende Rolle spielt.

Moderator Stefan Lange: Alles klar. Danke für dieses Statement. – Jetzt Herr Lehmkuhl.

Lukas Lehmkuhl: Ich wollte eigentlich nur das untermauern, was Herr Haasenritter sagt. Wenn man also an niedrige Vortestwahrscheinlichkeiten denkt, dann fällt mir die ROMICAT-Studie ein, die eben keinen Benefit gebracht hat, dagegen DISCHARGE oder SCOT HEART mit intermediärer Vortestwahrscheinlichkeit haben einen Benefit gebracht. Also, es gibt sicherlich die Abhängigkeit von der Vortestwahrscheinlichkeit, wobei der rein fokussierte Blick natürlich nicht ausreicht.

Moderator Stefan Lange: Danke für den Hinweis. – Jetzt haben wir wieder eine Meldung aus dem Chat. Herr Korosoglou, bitte.

Grigorios Korosoglou [*per Video zugeschaltet*]: Ich wollte das noch mal bestärken. Wenn wir uns Richtung null bewegen, dann ist der Vorteil nicht bei null, sondern dann haben wir eventuell einen Nachteil, denn je niedriger das Risiko ist beim Kollektiv, desto niedriger ist die Spezifität, und da generiert man falsch-positive Befunde.

Das gesagt zu haben möchte ich auch den Punkt des Kollegen Rolf untermauern. Wir brauchen letztendlich nicht nur eine reine Vortestwahrscheinlichkeit, die man anhand von Geschlecht, klinischer Charakteristika und Alter des Patienten rechnen kann, wir brauchen die klinische Einschätzung einer Wahrscheinlichkeit einer obstruktiven KHK. Da gehören andere Zeichen dazu wie zum Beispiel Q-Zacken im EKG, regionale Wandbewegungsstörungen im Echo, die wir im Rahmen der Basisdiagnostik erörtern, und zum Beispiel auch, dass man über Differenzialdiagnosen nachdenkt, also allgemeininternistisch oder allgemeinmedizinisch: Ist

es vielleicht doch muskuloskelettaler Schmerz? Ist es ein Reflux? Bei Patienten, die wirklich eine niedrige Vortestwahrscheinlichkeit haben, keine speziellen klinischen Zeichen, die auf eine obstruktive KHK hinweisen wie die Zeichen, die ich gerade genannt habe, da reicht in meinen Augen der klinische Ausschluss einer KHK. Da braucht man gar keine Bildgebung.

Moderator Stefan Lange: Okay. Vielen Dank für diese klare Aussage. – Jetzt Herr Gutberlet, bitte.

Matthias Gutberlet: Ich kann das alles nur unterstreichen. Weil es hier konkret um Studienlagen geht: Bei DISCHARGE lag es zwischen 10 und 60 %. Allerdings wurde da Diamond Forrester verwendet, genauso wie in der Nationalen Versorgungsleitlinie, die ja zwischen 15 und 85 % liegt. Wenn man jetzt hart auf diese Zahlen schaut ... Mit den neuen ESC-Guidelines von 2019 ist man ja von den 2013er-Zahlen, die dem zugrunde liegen, weggegangen. Insgesamt ist die Vortestwahrscheinlichkeit aufgrund der Daten aus diversen auch CT-Studien, Gomez, SCOT HEART, runterdividiert worden. Deswegen kommen wir in den Bereich, der unter 15 % liegt, aber jetzt halt zwischen 5 und 15 % mit einer niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit, der schon mit reingekommen ist. Und, wie Sie schön gesagt haben, man braucht natürlich klinische Informationen. Das ist ganz wichtig. Da ist man von 2013 zu 2019 wieder zu dem allgemeinen ärztlichen Handeln zurückgekommen, dass man entweder allgemeinmedizinisch oder auch durch andere ärztliche Kollegen und natürlich kardiologische Expertise diese Vortestwahrscheinlichkeit mit den absoluten Zahlen entweder nach oben oder nach unten definiert.

Nichtsdestotrotz halte ich es für falsch, jetzt so ein bisschen ein Zahlenbashing zu machen. Ich glaube, das ist erst mal eine wichtige Grundlage, dass man den Patienten grob und schematisiert, standardisiert einordnen kann, egal, ob man das jetzt über allgemeinmedizinische Scores macht oder über den Score, der bei den ESC-Guidelines vorliegt, oder eine NVL und dann zusätzlich natürlich die klinischen Daten nimmt, um das feinzustimmen und den Finger nach oben oder nach unten zeigt. Ich glaube, das ist etwas, was eine allgemeinärztliche Expertise sein sollte, die solche Patienten betreuen, und natürlich die Kardiologie hat da eine besondere Expertise, aber ich denke, dass das was Allgemeinärztliches ist, was jetzt Gott sei Dank wieder stärker Einzug gehalten hat und nicht nur die absoluten Zahlen, aber die absoluten Zahlen sind trotzdem wichtig.

Moderator Stefan Lange: Vielen Dank. – Herr Rolf.

Andreas Rolf [*per Video zugeschaltet*]: Ich wollte noch mal auf die Evidenz eingehen, die die Posttestwahrscheinlichkeit betrachtet. Da gibt es eine sehr schöne Metaanalyse von Knuuti et al., die im Wesentlichen die aktuelle Leitlinie der ESC beeinflusst hat. Da kann man genau nachlesen, in welcher Prätestwahrscheinlichkeit ein Verfahren sinnvoll ist, damit nach seiner Durchführung die Posttestwahrscheinlichkeit dann entweder über 85 % oder unter 15 %

gekommen ist, um dann entscheiden zu können, man braucht weitere invasive Diagnostik oder nicht. Wenn man diese Studie anguckt, dann zeigt sich da, dass die CT der Koronararterien vor allen Dingen ein rule-out tool ist. Und die Wahrscheinlichkeit, in der man es sinnvoll einsetzen kann, geht da sogar noch etwas über die 50 % hinaus, aber nicht viel.

Moderator Stefan Lange: Okay. – Gibt es weitere Wortmeldungen zu dieser Frage? Ist unsere Frage damit erschöpfend beantwortet? – Schaut so aus. Dann sind wir ja schnell.

Dann kommen wir zum nächsten Tagesordnungspunkt.

2.3.4 Tagesordnungspunkt 3: Bedeutung und potenzielle Ursache eines erhöhten Auftretens von Myokardinfarkten unter CT-FFR-Diagnostik in Studien

Valerie Wandres: Hier wurden zwei Stellungnahmen eingereicht, einmal der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin und der Deutschen Röntgengesellschaft. Da wurde auf die erhöhte Zahl von Myokardinfarkten in der CT-FFR-Gruppe hingewiesen im Vergleich zu der Vergleichsgruppe, in der funktionelle Verfahren angewendet wurden, und zwar in der Studie PRECISE, die in unserem Bericht ergänzend berichtet wurde. Ähnliche Tendenzen zeigen sich auch in der Studie FORECAST, in der mit der CCTA verglichen wurde. Von unserer Seite aus besteht die Frage, wodurch sich diese Tendenzen erklären lassen und inwieweit sich in dem Zusammenhang erklären lässt, dass in der TARGET, die wir jetzt nachträglich noch einschließen werden, weil die Ergebnisse im März publiziert wurden, diese Tendenzen nicht zu sehen sind.

Moderator Stefan Lange: Das richtet sich einmal an Herrn Haasenritter. Bitte.

Jörg Haasenritter: Das muss man natürlich klar vorwegschicken, dass die Anzahl der Myokardinfarkte dazu oder die Anzahl der Studien so niedrig ist, dass das sehr fragil ist. Das ist, glaube ich, allen bewusst. Wenn Sie mich sozusagen nach einer plausiblen Erklärung fragen: Letztlich haben wir schon in wesentlich simpleren Fällen eine medikamentöse Intervention, wo wir letztlich glauben, klare Vorstellungen zu haben, was da genau passiert und was da wie wirkt. Da erleben wir immer wieder, dass solche plausiblen Erklärungen geprüft werden und dann offensichtlich irgendwie nicht funktionieren. Die Situation ist jetzt wesentlich komplexer. Wir kriegen vom diagnostischen Testen Informationen, die dann irgendwie in Entscheidungen von Therapeuten einerseits und Patienten andererseits einfließen. Was da wie wirkt und das jetzt plausibel zu machen, man könnte jetzt ... Wenn Sie einfach sagen, was denn eine ist. Eine mögliche Erklärung – ich sage nicht, dass sie plausibel ist – wäre, seit FAME 1 wissen wir, dass Patienten tatsächlich Nachteile haben, wenn man Stenosen initiiert, die eben nicht ischämisch relevant sind. Es könnte ganz simpel sein, dass irgendwie die CT die falschen Informationen liefert und dann falsche Entscheidungen getroffen werden. Wenn Sie mich jetzt fragen, ob ich bereit bin, darauf zu wetten, dass das die Erklärung ist, dann würde ich nicht bieten. Aber ich glaube, dass diese Idee, dass wir da

jetzt irgendwie etwas Plausibles generieren, schwierig ist. Vielleicht ist es einfach an der Stelle der Moment, zu sagen, die Datenlage ist da noch sehr dünn, und wir wissen tatsächlich vielleicht einfach noch zu wenig über den zusätzlichen Nutzen der FFR-Messungen an der Stelle über die CT.

Moderator Stefan Lange: Okay. – Will eventuell noch jemand von der Röntgengesellschaft etwas dazu sagen? – Herr Lehmkuhl.

Lukas Lehmkuhl: Ich kann dazu nichts Vernünftiges ergänzen. Ich denke, die Datenlage ist zu dünn, um das zu erklären. Ich habe auch nichts außer spekulativer Ansätze, die sich da nicht unterscheiden.

Moderator Stefan Lange: Das ist deshalb für uns schon ein Punkt, weil wir ja, wenn ich das richtig in Erinnerung habe, für diese funktionelle Diagnostik im Rahmen des Kardio-CTs eben mehr einen Vorteil sehen. Dann ist schon die Frage: Wird der dadurch sozusagen aufgehoben? Wenn ich das richtig in Erinnerung habe, war das numerisch eine Auffälligkeit, kann man sagen, aber hat halt die berühmte statistische Signifikanzschwelle nicht gerissen sozusagen. Das hatten Sie auch schon gesagt. Das sind niedrige Ereigniszahlen. Da haben wir uns so ein bisschen gefragt, wenn wir jetzt vielleicht andere Anhaltspunkte noch dafür fänden, ob das gegebenenfalls unser Fazit beeinflussen könnte. – Herr Lehmkuhl.

Lukas Lehmkuhl: Vielleicht muss man da die Veröffentlichung der Daten erst abwarten. Das Problem, das ich bei der CT-FFR sehe, ist: Es ist ein Tool, das auf die Ischämie zählt. Wir haben ja gerade in den Vordiskussionen gelernt, dass es eigentlich die Wandbeschaffenheit oder die Morphologie Artherosklerose, die da im Gefäß ist, die das Risiko darstellt. Also, zielen wir da auf das richtige, was wir untersuchen? Das ging ja aus unserer Stellungnahme auch hervor, dass wir denken, dass die CT-FFR da überbewertet ist und wahrscheinlich am Ende zumindest im Moment keinen belegbaren Benefit in diesem Punkt bietet.

Moderator Stefan Lange: Danke. – Jetzt haben wir wieder Herrn Korosoglou.

Grigorios Korosoglou [*per Video zugeschaltet*]: Eigentlich kann ich die Punkte, die schon gesagt wurden, wiederholen im Wesentlichen. Wir reden über eine Studie, die noch nicht veröffentlicht ist, die sich gerade in der Revision befindet. Ich habe gerade die Zahlen vor mir. Wir haben jetzt bezüglich des nicht fatalen Myokardinfarktes einen numerischen Trend von 13 versus 5 und eine Hazard Ratio von 0,94 bis 7,5. Das heißt, das ist gerade an der Signifikanzgrenze vorbei. Also, es ist formal nicht statistisch signifikant. Trotzdem macht uns und mir persönlich das natürlich Sorge. Das ist, glaube ich, ein Punkt, den wir alle in Erwägung ziehen müssen.

Ich will aber eine oder zwei Sachen klarstellen. Wir reden nicht von Entscheidungen, die aufgrund einer CTA gemacht worden sind, sondern von potenziell falschen Entscheidungen,

die aufgrund einer CT-FFR so gefallen sind. Wir sehen schon die CT-FFR ein bisschen unabhängig von der CTA, die sich letztendlich auf die Anatomie beschränkt oder fokussiert.

Andererseits würde ich bitten: Das CT-FFR ist ein Verfahren, das auf Kalkulationen basiert. Das sollte man nicht verwechseln mit der echten Real-Life-FFR-Messung, die wir im Katheterlabor durchführen, wo wir uns quasi auf die echte Physiologie fokussieren.

Das gesagt zu haben, es ist bisher eine Studie, die numerisch vielleicht in die falsche Richtung geht, aber das macht uns Sorge. Wir müssen die Publikation abwarten, und wir müssen natürlich weiter Studien dafür abwarten.

Noch mal der Punkt: Wir reden von der CT-FFR und nicht von der CTA in diesem Zusammenhang.

Moderator Stefan Lange: Okay. – Herr Rolf.

Andreas Rolf [*per Video zugeschaltet*]: Ich möchte das unterstreichen, was Herr Korosoglou gesagt hat. Man muss natürlich diesen Effekt beobachten, ob er sich in anderen Studien wiederholt, und man muss vorsichtig sein, auf Basis einer CT-FFR Therapieentscheidungen zu treffen. Ich glaube, das ist ein ganz entscheidender Punkt. Die CT-FFR soll uns helfen, im Bereich intermediärer Stenosen Patienten nach Hause zu schicken und zu sagen: Das ist zwar eine intermediäre Stenose, aber du brauchst dir keine Sorgen zu machen, weil sie nicht zu einer Flussreduktion führt. – Die CT-FFR reicht nach meiner jetzigen Einschätzung und der Datenlage, die es gibt, auf gar keinen Fall aus, zu entscheiden: Dieser Patient braucht jetzt genau an der Stelle einen Stent oder eine Bypassoperation. – Das gibt die Datenlage noch nicht her.

Moderator Stefan Lange: Okay. Danke. – Möchte dazu noch jemand etwas sagen? – Herr Frankenstein.

Lutz Frankenstein [*per Video zugeschaltet*]: Ich möchte auf zwei, drei Punkte hinweisen, nämlich den Unterschied zwischen Numerik und Statistik.

Ich beginne mit dem einfachsten. Sie haben selber ausgeführt, dass Sie in einer Studie Beobachtungen in die eine Richtung hatten, die in einer anderen so nicht reproduzierbar waren. Das ist ein deutlicher Hinweis darauf, dass wir unter Umständen tatsächlich im Wesentlichen mehr von Statistik als von Zahlen reden. Bedenken Sie, was eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %, also ein 95%-Konfidenzintervall, bedeutet. Das bedeutet vor allem aber auch, dass wir in einem Bereich, wo wir mit sehr, sehr niedrigen Zahlen arbeiten – das haben alle Vorredner herausgestellt –, an einer Stelle sind, wo bereits eine Verschiebung um 1 eine relevante Verschiebung der Wahrscheinlichkeiten provoziert, eben weil wir in diesem niedrigen Zahlenbereich sind. Das ist das eine.

Das andere ist: In einer Welt, wo die Studien einander widersprechen könnten, sind wir noch viel mehr an einer Stelle, wo es eben nicht sinnvoll ist, irgendeine kausale Inferenz zu treffen, also zu sagen, dass die Anwendung einer Methode an etwas schuld sei oder etwas in irgendeiner Form ursächlich beeinflusst hat. Das ist bis hierhin nichts weiter als eine Assoziation, denn all die Studien waren ja überhaupt nicht darauf ausgelegt, diese Art von kausalem Zusammenhang auszuleben, sodass wir uns auch hier wieder sehr vorsichtig auf das beschränken sollten, was wir tatsächlich sicher sagen können. Und sicher sagen können wir, dass es bis heute oder Stand jetzt keine Daten gibt, dass es einen signifikanten Unterschied gäbe.

Das Nächste ist: Wir sollten tatsächlich mal abwarten, was in den Publikationen letztlich stehen wird, ob und in welchem Umfang dort zum Beispiel möglicherweise Erklärungen zu finden sind oder aber auch Ansätze, geostatistische Ansätze, verschiedene Perspektiven auf diese Konstellation zu werfen.

Das Dritte ist – da unterstreiche ich noch einmal das, was meine beiden Vorredner gesagt haben –: Wir sollten uns auch darüber unterhalten, in welche Richtung wir ein Tool benutzen. Wenn wir ein Tool zum rule-in benutzen, dann müssen wir daran ganz andere Anforderungen stellen, als wenn wir ein Tool zum rule-out benutzen. Und wenn wir sagen, wir benutzen wie zum Beispiel in der PRESICE-Studie eine FFR-CT-Angio dazu, darzustellen, dass wir rule-out betreiben und eine Therapiestrategie in dem Sinne als nicht notwendig betrachten und alle anderen, die damit ja eine Gemengelage aus falsch-positiven und richtig-positiven Patienten darstellen, demjenigen zu überlassen, der an dieser Stelle die meiste Detailkenntnis zum Patienten hat, nämlich dem behandelnden Kardiologen, der in Gesamtschau des Kontextes, Gesamtschau des EKGs und vor allem der Echokardiografie vor und nach dem Testen den Patienten weiter betreut, sich dann überlegt, ob oder ob nicht zum Beispiel eine weiterführende invasive Diagnostik notwendig wäre oder, oder, oder ... In einem solchen Szenario sind wir an einer ganz anderen Stelle. Wenn wir, wie gesagt, es zum Rule-out benutzen würden, dann ist diese ganze Sache noch mit viel weniger Sorge in dem Sinne zu betrachten, weil das dann die Effekte sind, die eben nicht eintreten werden.

Aber lassen Sie uns doch einfach abwarten, ob das etwas ist, was nichts weiter ist als ein statistischer Zufall in einem Niedrigfallzahlbereich oder ob das ein Effekt ist, der unter Umständen persistiert. Aber in jedem Fall müssen wir diese Patienten sehr differenziert danach betrachten, wie es danach weitergeht. Das kann nur mit klinischer Expertise erfolgen.

Moderator Stefan Lange: Idealerweise dann auch mit klinischen Studien. Wir haben ja jetzt offenbar die eine, wo dieses Signal ein wenig geleuchtet hat, und offensichtlich jetzt eine weitere Studie, wo das nicht so sichtbar ist. Okay. Für uns war einfach – das hatten wir ja schon gesagt – die Frage: Kann man dafür eventuell eine Erklärung finden? – Jetzt Mr. Rogers, please.

Campbell Rogers [*per Video zugeschaltet*] [*Simultanübersetzung*]: Die MACE-Raten waren viel prävalenter im Arm mit der normalen Betreuung. In der Präzision war die Todesrate höher, aber, wie gesagt, ganz kleine Zahlen. Das wurde ja eben schon hervorgehoben.

Der letzte Punkt, den ich hervorheben möchte, etwas, was wir auch in unsere Stellungnahme aufgenommen haben: Wenn es darum geht, Patienten aufzuschieben ... Die langfristigen Ergebnisse, die letzten Sommer vorgelegt wurden – die waren, wie gesagt, auch in unseren Bemerkungen –, zeigen ganz, ganz kleine negative Auswirkungen, also Herzinfarkt oder kardiovaskuläre Todesfälle in drei Jahren mit negativen FFR-Ergebnissen. Also, es besteht ein Wert darin, Patienten aufzuschieben.

Ich hoffe, dass diese Bemerkungen hilfreich sind.

Moderator Stefan Lange: Okay. Vielen Dank. Ich denke schon, dass die hilfreich sind. – Bitte, Herr Forst.

Thomas Forst: Für wen sprach Herr Rogers jetzt?

Moderator Stefan Lange: Herr Rogers ist von der Firma Heartflow.

Thomas Forst: Danke.

Moderator Stefan Lange: Bitte, Herr Fleer.

Daniel Fleer: Ich habe noch eine Frage an die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, die eben darüber berichtet hat, dass sie einen Unterschied machen würde, ob es jetzt rule-out oder rule-in ist. Habe ich Sie richtig verstanden, dass Sie gemeint haben, wenn es zum rule-out verwendet wird die CT-FFR, sei die Gefahr geringer, dass da Probleme entstehen?

Andreas Rolf [*per Video zugeschaltet*]: Aus unserer Sicht ist die Gefahr deswegen geringer, weil die FFR ein numerisches Tool ist, das auf Fluid-Dynamical-Berechnungen beruht, wie Herr Korosoglou ausgeführt hat. Das heißt, das kann uns helfen, bei intermediären Stenosen eher den Daumen hoch zu heben oder zu senken, um zu sagen, das ist wahrscheinlich relevant oder eben nicht, und damit den Patienten mit einem sicheren Gefühl für Behandler und Patienten nach Hause zu schicken. Aber wenn die FFR relevant ist, dann muss es in jedem Fall noch mal überprüft werden. Man kann nicht einfach einen Stent an die Stelle setzen, ohne zum Beispiel noch mal intrakoronare Physiologie zu machen. Man kann nicht einfach einen Bypass auf das distale Gefäßsegment nähen, ohne diese Methode überprüft zu haben, denn es ist keine direkte Messung der koronaren Physiologie, sondern es ist eine Approximation durch einen Fluid Dynamical Model. Wenn man allein darauf basierend allein Therapieentscheidungen trifft, dann ist theoretisch natürlich schon denkbar, dass man dort bei falsch-positiven Befunden die falschen Patienten versorgt.

Moderator Stefan Lange: Okay. – Herr Gutberlet.

Matthias Gutberlet: Ich kann das nur unterstreichen, aber die CT-FFR alleine als rule-out zu nehmen, ist dahingehend gefährlich, weil bewiesen, dass sie einen Stellenwert hat, hat sie wenn überhaupt nur bei den intermediären Stenosen, und so wurde sie in den Studien auch eingesetzt. Wenn ich mir nicht sicher war, ob das eine relevante Stenose ist, dann setze ich die CT-FFR ein. Wenn ich die nämlich bei Gefäßen in der CTA einsetze, die entweder keine Stenose oder eine eindeutig morphologisch nicht hämodynamisch relevante Stenose ist, dann kriege ich – zumindest gibt es dazu einige Daten – auch falsch-positive, und dann ist es als rule-out gefährlich. Also, ich muss die CT-FFR schon sehr gezielt einsetzen, und so ist sie auch in allen Studien, die einen Effekt gezeigt haben, eingesetzt worden. Also, als rule-out-Methode funktioniert die CTA, aber die CT-FFR nur als Ergänzung im Falle einer wahrscheinlich hämodynamisch relevanten morphologischen Stenose.

Andreas Rolf *[per Video zugeschaltet]*: Genau so wollte ich auch verstanden werden.

Moderator Stefan Lange: Herr Doenst.

Torsten Doenst: Nur zur Klarstellung: Die Frage, ob die FFR-Messung – in welcher Form auch immer, ob die jetzt invasiv oder auch mit CT gemessen ist oder bestimmt ist – für die Auswahl eines Bypass-Grafts und das Anlageziel geeignet ist, ist momentan noch ein großer Gegenstand der Diskussion. Da gibt es noch keine Einigkeit. Ich glaube, man sollte noch keine Aussage dazu treffen, ob diese Methodik dafür direkt verwendet werden kann.

Moderator Stefan Lange: Okay. – Herr Frankenstein.

Lutz Frankenstein *[per Video zugeschaltet]*: Lassen Sie mich noch auf einen Punkt eingehen. Wenn Sie eine potenziell gute Methode methodisch falsch anwenden, dann wird das – egal, welche Methode – mit hoher Wahrscheinlichkeit eher schaden als nutzen. Eine FFR ist – egal, in welcher Form – dazu gedacht, die hämodynamische Relevanz von vorhandenen Stenosen zu zeigen. Es ist also komplett sinnbefreit, in einer im Wesentlichen normalen Angiografie eine wie auch immer geartete FFR zu machen, egal, ob das jetzt invasiv mit dem Druckdraht oder über eine Rechenmatrix erfolgt. Dafür ist die Methode ja gar nicht vorhanden. Wir müssen uns auch gar nicht darüber unterhalten, ob eine FFR-CT-Angio in solchen Patienten Sinn macht. Diese Patienten sind ja fertig. Die sind mit der einfachen Untersuchung der CT-Angio bereits vollständig diagnostiziert. Wir reden nur davon, ob oder ob nicht eine FFR-CT-Angio, also die zusätzliche Verwendung der FFR, bei dem Verdacht auf hämodynamische Relevanz einer vorhandenen Stenose in irgendeiner Form eine Wertigkeit hat. An der Stelle müssen wir sehr wohl davon trennen, ob wir es zum rule-in oder zum rule-out verwenden. Denn wenn wir es zum rule-in verwenden würden, würden wir eine therapeutische Konsequenz auf ein mathematisches Modell basieren. Das wäre falsch. Diese therapeutische Konsequenz kann

nur den klinischen Blick des Kollegen angehängt werden, der den Patienten auch betreut. Da darf die CT-FFR gerne eine additive Information darstellen, mehr aber auch nicht. Wenn wir es aber als rule-out verwenden, also sagen, um diese Patienten müssen wir uns eben gerade nicht mehr kümmern, dann sind wir an einer ganz anderen Stelle und dann ist die Wertigkeit der FFR-CT-Angio eine ganz andere und vor allem eine wesentlich höhere.

Ein allerletzter Punkt: An dieser Stelle möchte ich etwas klarstellen, was immer wieder in dieser Anhörung zur Sprache kam. Es stimmt keineswegs, dass hämodynamisch relevante Stenosen für den Patienten keine Auswirkungen hätten. Das stimmt ja so nicht. Auch an hämodynamisch relevanten Stenosen können Infarkte entstehen. Hämodynamisch relevanten Stenosen können perioperative Komplikationen machen. Hämodynamisch relevante Stenosen sind symptomatisch. Hämodynamisch relevante Stenosen stellen ja eine hohe Morbiditätslast für den Patienten dar. Auch darüber muss man sich durchaus über kurz oder lang mal unterhalten. Wenn wir uns ausschließlich über die Verhinderung von Todesfällen unterhalten, dann sind wir an einer anderen Stelle, als wenn wir sagen, dass wir dem Patienten auch in seiner Morbiditätslast etwas Gutes tun wollen. Auch da sind wir dann an der Stelle, wo man sagen muss, die Darstellung einer möglichen hämodynamischen Relevanz der Stenosen macht aus patientenzentrierter Sicht einen Unterschied.

Zusammengefasst: Wir würden doch überhaupt nicht auf die Idee kommen, eine FFR – egal, in welcher Form – bei einer nicht vorhandenen Stenose anzuwenden. Das wäre grundfalsch. Und in allen anderen Fällen würden wir es aus kardiologischer Perspektive zum rule-out verwenden, weil zum rule-in nur die Aggregation sämtlicher klinischer Daten durch den behandelnden Kardiologen erfolgen sollte.

Moderator Stefan Lange: Okay. Das war jetzt, glaube ich, teilweise noch mal auf den ersten TOP zurückgegriffen, habe ich jetzt so verstanden.

Ich muss gestehen, dass ich noch nicht so ganz verstanden habe, wenn Sie sagen, weil das nur eine mathematische Kalkulation ist, dann muss man aufpassen mit der therapeutischen Konsequenz. Aber die geht doch in beide Richtungen. Therapeutische Konsequenz heißt ja, ich werde irgendwie therapeutisch aktiv oder ich lasse es bleiben, und das ist auch eine Konsequenz. Da habe ich tatsächlich noch ein Verständnisproblem. Vielleicht kann mir das noch jemand erklären. – Herr Korosoglou, bitte.

Grigorios Korosoglou *[per Video zugeschaltet]*: Ich glaube, die Sorge, um das zusammenzufassen, wobei, ich kann das jetzt nicht auf Evidenz basieren, komplett ist ja auch die Sorge bei dieser PRECISE-Studie, das waren jetzt nicht Patienten, die aufgeschoben wurden, die diese höhere Rate an Infarkten hatten. Möglicherweise waren es Patienten in dieser Studie, aber, wie gesagt, das ist ein bisschen zu weit gegriffen, weil wir die Publikation nicht haben. Möglicherweise waren es Patienten, die einen Stent bekommen haben aufgrund

einer positiven CT-FFR. Deswegen, zum rule-out haben wir kein Problem, was mein Kollege Frankenstein gerade sagte, aber wenn es darum geht, auf einem Computerprogramm eine klinische Entscheidung zu basieren, dann haben wir natürlich ein Problem.

Ich hoffe, dass das Ihre Frage ein bisschen beantworten konnte.

Moderator Stefan Lange: Ich könnte jetzt eine Ahnung eventuell entwickeln. – Bitte.

Daniel Fleer: Um das noch mal auf den Punkt zu bringen: Wenn ich Sie richtig verstehe, halten Sie es für weniger gefährlich, dass ich einen Patienten nicht behandle, als dass ich ihn falsch behandle aufgrund eines reinen CT-FFR-Bildes. Ist das das, was Sie meinen?

Moderator Stefan Lange: Herr Rolf.

Andreas Rolf *[per Video zugeschaltet]*: Wenn ich eine positive CT-FFR habe, dann muss ich natürlich in jedem Fall dieser Information nachgehen. Das Nachgehen heißt, eine invasive Koronarangiografie durchführen und auf deren Basis und möglicherweise der intrakoronaren Physiologie kann ich dann meine endgültige Entscheidung treffen. Das ist der Punkt, den wir machen wollen. Man kann nicht nur die FFR nehmen und an die Stelle einen Stent setzen oder auf die Gefäßsegmente einen Bypass nähen. Umgekehrt, wenn wir eine intermediäre Stenose haben und die CT-FFR zeigt uns an, dass es nicht hämodynamisch relevant ist, dann schicken wir den Patienten nach Hause. Das machen wir natürlich mit allen diagnostischen Verfahren, die ein negatives Ergebnis liefern. Das ist ja der Sinn von diagnostischen Verfahren. Natürlich hat auch das eine gewisse Fehlerwahrscheinlichkeit – das ist keine Frage –, aber die sind ja mit jedem diagnostischen Verfahren verbunden. Nur, eine Therapie auf die CT-FFR alleine zu fußen, ohne das durch invasive Diagnostik zu erhärten, das scheint uns gefährlich. Das ist möglicherweise – das ist reine Spekulation – ein Grund für das, was man bei PRECISE gesehen hat.

Moderator Stefan Lange: Herr Gutberlet.

Matthias Gutberlet: Wenn man aufgrund einer positiven CT-FFR bei einer fraglichen Stenose in der CT nicht automatisch, sondern erst nach Kontrolle mit einer invasiven FFR diese Stenose behandeln würde, wie sähe es denn aus, wenn man anstelle der CT-FFR bei diesen Patienten eine Myokardszintigraphie, ein Stress-MRT machen würde und würde dann in dem entsprechenden Versorgungsgebiet einen relevanten Perfusionsdefekt sehen? Würde man dann ohne weitere Kontrolle diese Stenose behandeln?

Moderator Stefan Lange: Okay. Jetzt machen wir einen kleinen Expertendiskurs. – Herr Rolf, vielleicht direkt dazu.

Andreas Rolf *[per Video zugeschaltet]*: Ich gebe Ihnen erst einmal recht, Herr Gutberlet. Natürlich haben wir dann eine valide Information durch ein zusätzliches Verfahren, ob tatsächlich eine Ischämie vorliegt oder nicht. Also, so gesehen kann man den Weg sicherlich gehen. Trotzdem ist die Entscheidung über die Therapie natürlich immer eine Entscheidung, die im Heart-Team getroffen werden muss. Insofern sehe ich im Moment keine Evidenz, die besagt, dass man dann auf eine invasive Koronarangiografie verzichten soll, weil die Frage, ob das interventionell behandelbar ist oder nicht, setzt einfach ganz klar voraus, dass man die koronare Morphologie mindestens und eventuell Koronarphysiologie auch einmal invasiv dargestellt hat.

Moderator Stefan Lange: Okay. Danke. Wir haben noch eine Meldung aus dem Chat, mehrere Meldungen. Herrn Doenst habe ich auch gesehen.

Der Sinn unserer Frage war, zu eruieren: Kann es irgendeine Erklärung geben, dass man in der Gruppe, die eine zusätzliche funktionelle Diagnostik erhalten hat, einen Myokardinfarkt sieht? Jetzt habe ich den Eindruck, das kann doch eigentlich eher nur dadurch passieren, dass man unter Umständen etwas übersieht, was man hätte behandeln müssen. Oder bin ich da völlig auf dem falschen Dampfer? Oder induziere ich durch die invasive Diagnostik irgendetwas, was nicht so erfreulich ist? Wenn ich das jetzt so verstanden habe mit dem rule-out, dann würde ich ja eher auf Therapie verzichten, und es wäre das Risiko, dass ich etwas übersehe, und das wäre dann für mich plausibel, das könnte ja etwas Relevantes gewesen sein. Deswegen kriegen sie dann doch einen Infarkt. Das wäre das ruleout-Prinzip, das ein Problem machte. Aber vielleicht habe ich das auch völlig falsch verstanden.

Jetzt haben wir erst mal Herrn Rogers.

Campbell Rogers *[per Video zugeschaltet]* *[Simultanübersetzung]*: Ich möchte noch eine Information hinzufügen im Zusammenhang mit der Verzögerung der Patienten oder für invasives Management. Die veröffentlichten Daten beim IQWiG im vorläufigen Register sind wie folgt: Unter den Patienten, deren FFR-CT negativ war trotz koronaren Stenosen, die meisten wurden zum Management weitergeleitet. Unter denen waren die Raten der Myokardinfarkte sehr, sehr gering.

Was gesagt wurde über die Nichtbenutzung von CT-FFR als Grund für invasives Management: In unseren Studien ist nur die Hälfte der Patienten, die positive FFR-CTs gehabt haben, ins Katheterlabor gegangen und wurden behandelt, entweder mit Stent oder Bypass. Die Informationen aus dem FFR-CTs, wie die Ärzte in diesem Meeting gesagt haben, sind Teil der Gleichung. Die Medizin nimmt diese Informationen mit der Anatomie der medizinischen Geschichte usw. und entscheidet, ob weiterhin invasiv behandelt wird. Mit den veröffentlichten Daten ist die Weiterleitung von Patienten mit negativen Ergebnissen trotz Stenosen ... hat letztendlich sehr gute Outcomes gezeigt. In der Praxis können wir nicht sagen:

Die FFR sind positiv. Ich bin nicht sicher, ob ich diesen Patienten ins Katheterlabor schicken sollte. – So funktioniert das in der klinischen Praxis nicht. Ich hoffe, dass ich das klarstellen konnte.

Moderator Stefan Lange: Erst einmal danke. – Herr Doenst hatte sich noch gemeldet.

Torsten Doenst: Ich wollte nur noch mal versuchen – möglicherweise habe ich in der ganzen Diskussion hier etwas nicht richtig verstanden –, etwas klarzustellen. Eine Bypassoperationsindikation, weil es jetzt noch mal von Herrn Rolf angesprochen wurde, basierend auf einer FFR-Messung ist momentan nicht Standard, wird auch nicht durchgeführt. Es ist momentan eine extrem umstrittene Diskussion, ob das mit in Betracht gezogen werden sollte oder nicht. Also, das ist ein ganz rein exploratives Feld.

(Daniel Fleer: CT-FFR?)

– Egal, auch die richtige FFR. Da gibt es große Diskussionen. Das hängt mit diesem Kollateralisierungskonzept zusammen. Das spielt aber eine untergeordnete Rolle. Ist momentan die Indikation für eine Bypassoperation im Heart-Team, besprochen mit den Kollegen der Intervention, mit den Kollegen der konservativen Schiene, wird entschieden basierend auf der Klinik und der Morphologie der Koronarien. Da kommt dann meine Frage mit der FFR-Messung vom CT. Das betrifft uns aus der Chirurgie relativ wenig. Aber ich würde trotzdem gerne verstehen, wenn ich einen Patienten habe, dem ich einem CT-Angiografie unterziehe und ich kriege einen Befund, der mir nahelegt, da könnte eine obstruktive KHK dahinterstecken, dann ist ja die Frage: Mache ich jetzt mit dem Datensatz, den ich habe, eine CT-FFR-Messung oder mache ich eine invasive Diagnostik? Wenn jetzt – vielleicht habe ich es falsch verstanden – die Sorge ist, dass ich basierend auf dieser nicht-invasiven FFR-Abschätzung, nenne ich es jetzt mal, eine Entscheidung zur Invasivität treffe, dann habe ich ein Verständnisproblem, weil für die Bypassoperation – das habe ich gerade gesagt – wird das garantiert nicht passieren und für den Stent, wenn ich dem nämlich sagen würde, ich möchte an dem Patienten, weil die CT-FFR-Messung einen pathologischen Befund gezeigt hat, jetzt einen Stent setzen, dann wird ja diese invasive Maßnahme – da ist ja sowieso der Katheter vor Ort ... Also, erstens kann ich dann die invasive Druckmessung machen, wenn ich es möchte. Und die zweite Frage, die ich dann habe, ist: Im Moment werden, glaube ich, 7 % – korrigieren Sie mich – aller Stents, nachdem eine FFR-Messung durchgeführt wurde, in der Praxis sowieso nur durchgeführt. Also rein praktisch verstehe ich die Relevanz dieser Thematik nicht.

Moderator Stefan Lange: Okay. Vielleicht kann Herr Rolf dazu noch etwas ausführen.

Andreas Rolf [*per Video zugeschaltet*]: Ich wollte eigentlich noch mal auf Ihre Frage eingehen. Die Frage, wenn ich Sie richtig zitiere, war ja: Kann eine falsch initiierte invasive Diagnostik Probleme machen auf Basis eines falsch-positiven Befundes? Das muss man schon mit Ja

beantworten, denn das ist ja gerade das, was DISCHARGE gezeigt hat. DISCHARGE hat ja nicht nur untersucht, ob es save ist, jemanden mit unauffälligem Koronar-CT in die ambulante Weiterbetreuung, also nicht-invasive medikamentöse Weiterbetreuung zu schicken, sondern hat ja auch die Komplikationen verfolgt, nicht nur die natürlichen Komplikationen im Sinne von eingetretenen Myokardinfarkten, sondern auch die prozedurassoziierten Komplikationen, die unter anderem deswegen eingetreten sind, weil man invasive Diagnostik durchgeführt hat, die eigentlich nicht indiziert gewesen wäre. Insofern ganz klar: Ein falschpathologischer, nicht-invasiver Befund kann Komplikationen in der invasive Diagnostik nach sich ziehen.

Moderator Stefan Lange: Okay. Danke. – Herr Frankenstein.

Lutz Frankenstein *[per Video zugeschaltet]*: Ich möchte zwei kurze, voneinander getrennte Punkte ansprechen.

Der eine Punkt ist: Das eigentliche Thema im Augenblick ist, ob oder ob nicht die numerisch erhöhte Rate an Myokardinfarkten aus irgendeiner Perspektive begründbar ist. Zu dieser Frage, glaube ich, haben wir jetzt ausreichend oft und von ausreichend vielen Personen gehört, dass es sich um einen numerischen, aber keinen statistisch signifikanten Unterschied handelt, um eine sehr, sehr geringe Fallzahl und einen Fakt, der sich nicht in allen Observationen reproduzieren lässt, sodass wir eigentlich an der Stelle sind, dass wir die Frage, die Sie eigentlich an uns gestellt haben, beantworten müssen mit: Nein, einen Grund können wir so nicht erkennen. – Ob oder ob nicht das ein Signal ist, ob oder ob nicht das ein statistisches Artefakt ist oder ob oder ob nicht das echt ist, das wird die weitere Anwendung zeigen, dass werden weitere Studien, dass werden weitere Anwendungen, weitere Register oder, oder zeigen. Aber Stand jetzt gibt es keine pathophysiologische Erklärung, mit der wir mit Sicherheit sagen können, dass die Anwendung einer FFR-CT tatsächlich kausal mit einer wie auch immer gearteten Infarktrate verbunden ist in einer Konstellation, wo das rein biostatistisch schon nicht der Fall ist und in der die Fallzahl per se superniedrig ist, sodass sich der statistical error schon gegen uns stellt. Das ist das eine.

Das andere ist die davon aus meiner Perspektive völlig entkoppelte Version, wie man eine FFR-CT-Angio anwenden sollte, nämlich als rule-in oder rule-out. Das hat ja mit dieser Frage nur sehr wenig zu tun. Lassen Sie mich ein ganz anderes Beispiel nennen. Stellen Sie sich vor, Sie würden wirklich eine Szinti machen, Sie machen gar keine CT, überhaupt keine Koronar-CT, sondern Sie machen nur eine Szinti, dann kann diese Szinti positiv oder negativ sein. Das ist Ischämienachweis. Wenn die Szinti negativ ist, würde kein Kardiologe in Deutschland auf die Idee kommen, bei einer negativen Szintigrafie einen Patienten zur Koronarangiografie zu zerren, außer er hat dafür richtig gute Gründe und kann das im Einzelfall begründen – das dürfte aber sehr, sehr selten sein –, während umgekehrt bei einer positiven Ischämie in einer Szintigrafie sich sehr wohl weiterführende diagnostische Konsequenz ergibt. Ob oder ob nicht

diese diagnostische Konsequenz immer und sofort eine Koronarangiografie, eine invasive Maßnahme darstellt, das ist Teil zwei der Frage. Nicht einmal das ist ja in jedem Fall der Fall.

Genau an dieser Stelle sind wir mit der FFR-CT-Angio auch. Wenn wir eine Stenose in der CT-Angio sehen und die mit einer FFR-CT versehen, und die FFR-CT sagt uns, da ist nichts, also im Sinne von keiner hämodynamischen Relevanz, dann ist das rule-out. Darauf ähnlich wie bei einer negativen Szintigrafie die Entscheidung zu fußen, mit dem Patienten sind wir erst einmal fertig, außer in begründeten Einzelfällen müssen wir aus anderen Gründen weitermachen, egal, welche das sein mögen, ist eine medizinisch absolut valide Aussage. Wenn wir aber eine positive FFR-CT-Angio haben, dann heißt das ja keineswegs automatisch, dass dieser Patient sofort einer wie auch immer gearteten invasiven Maßnahme zugeführt werden muss. Wir haben jetzt den Kollegen der Herzchirurgie gehört, der absolut plausibel vorträgt, dass auf dieser Tatsache eine Bypassindikation zu begründen, völliger Humbug wäre. Ähnlich verhält es sich ja tatsächlich damit, jetzt eine Stentindikation darauf zu beruhen. Wir sind lediglich an der Stelle, dass der rule-out nicht mehr funktioniert, wir also das Signal haben, wir haben eine Morphologie, die eine Risikokonstellation bedeuten kann, und wir haben eine darüber hinausführende Evaluation, nämlich die FFR-CT, die uns dazu zwingt oder veranlassen sollte, mit diesem Patienten klinisch ein sinnvolles weiteres diagnostisches Prozedere festzulegen. Ob oder ob nicht das dann eine invasive Koronardiagnostik ist, ist ja eigentlich nicht Bestandteil dieser Diskussion, aber in jedem Fall eine ärztliche Evaluation und kein numerisches Rechenspiel. Genau deswegen ist es eben nicht dasselbe, ob Sie die FFR-CT zum rule-out verwenden oder zum rule-in.

Moderator Stefan Lange: Okay. Alles klar. Danke für die Hinführung zu der eigentlichen Frage. Sie haben völlig recht und es jetzt für sich sehr klar mit einem Statement versehen, zu sagen, das hat erst mal – so habe ich Sie jetzt jedenfalls verstanden – nicht so viel zu bedeuten mit dieser numerischen Erhöhung. – Herr Korosoglou.

Grigorios Korosoglou [per Video zugeschaltet]: Ich werde noch mal versuchen, Ihre Frage zu erörtern. Ich hoffe, ich habe jetzt mehr Glück als beim ersten Mal.

Erstens muss man sagen, der dritte Punkt bezieht sich auf die CT-FFR. Ich bin froh, dass wir uns bei den ersten beiden Punkten alle einig waren, man sollte CTA und CT-FFR voneinander trennen. Der Vorteil der FFR für uns Kardiologen basiert letztendlich auf große Studien wie die FAME 1, FAME 2. Was haben diese Studien gezeigt? Sie haben einfach angiografisch-guided Intervention versus FFR-guided Intervention verglichen. Die konnten zeigen, dass man das FFR als Tool benutzen kann, um quasi weniger Stents einzusetzen. Das heißt, Ihre Sorge, dass man jetzt eine Stenose, die fraglich signifikant ist, ohne Stent zulässt – das hat die FAME-Studie schon gezeigt – ... Das ist nicht gefährlich. Wenn die echte physiologische FFR negativ ist, dann brauchen wir nicht so viele Stents. Das haben wir inzwischen als Kardiologen gut verstanden.

Das gesagt zu haben, man muss da zwischen der echten physiologischen FFR und der CT-FFR, was letztendlich auf einem Computerprogramm basiert, unterscheiden. Da ist unsere Stellung als Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie: Wir haben da nicht die prognostischen Daten, die wir für die echte FFR-Messung haben. Die fehlen uns noch. Wir sind darauf gespannt, aber die sind momentan nicht vorhanden. Wir sehen das als rule-out tool, also als Tool, um zu sagen, der Patient braucht keine PCI, weil wir da kein Sicherheitsproblem sehen, auch in der PRECISE-Studie nicht. Wir sehen das aber nicht als rule-in Tool, zu sagen, der Patient braucht eine PCI oder ein Bypass, was natürlich entsprechend durch die Kliniker bzw. durch das Heart-Team entschieden werden muss.

Moderator Stefan Lange: Wir danken.

Ich gucke jetzt mal. Bei uns ist, glaube ich, die Frage soweit geklärt. Oder möchte noch jemand aus dem Raum dazu ergänzen? – Das ist nicht der Fall.

Dann sind wir mit der Tagesordnung so, wie wir sie uns vorgestellt haben, was die von uns gesetzten Punkte angeht, durch. Jetzt haben wir nur noch

2.3.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes

Da frage ich jetzt mal, ob da noch jemand etwas loswerden möchte. – Herr Forst.

Thomas Forst: Sie haben sich sicherlich schon gewundert, warum wir überhaupt hier sind, aber tatsächlich unter „Verschiedenes“ haben wir einen Punkt.

Es hat sich ja gezeigt, dass die Frage, welche Möglichkeiten man im Rahmen einer CTA hat, zusätzliche Informationen zu beschaffen, die für die weitere diagnostische Abklärung oder für die weitere Therapieentscheidung relevant sind ... Da hatten wir auch in unserer Stellungnahme und schon vorher die CT-Perfusion genannt. Sie verbindet so ein bisschen diese Punkte 1 „Was machen wir mit der – in Anführungszeichen – nicht-obstruktiven KHK?“ ... In Mannheim ist dafür der Begriff der INOCA sehr häufig erwähnt worden. Ich finde es richtig, dass man es vielleicht auch sprachlich differenziert, um zu sagen, das ist ein Feld, an dem wir zu verstehen beginnen, da ist etwas, was therapeutisch relevant sein kann. Symptomatisch ist es auf jeden Fall relevant. Aber die Idee, zu sagen, welche Zusatzinformationen wir im Rahmen über Perfusion im Rahmen der CT sammeln können, das ist ein Thema. Wir verstehen, dass hier ein ruling-out von Studien passiert ist. Die Art, wie das passiert ist, da sind wir ein bisschen anderer Auffassung. Dazu möchte ich aber an die medizinische Spezialistin übergeben.

Moderator Stefan Lange: Frau Zorn.

Barbara Zorn: Die Studienwahl finde ich sehr gut, was die CT-Perfusion angeht, die Sie vorgelegt haben. Meine Frage war eher so ein bisschen die Bewertung. Eigentlich ist die CT-Perfusion aus der Nutzenbewertung herausgefallen mit der Begründung, dass man dadurch bei dem Patienten eine zusätzliche Strahlen- und Kontrastmitteldosis verursacht. Man hat ja schon gesehen aufgrund der Datenlage, dass nicht notwendige invasive Maßnahmen dadurch verhindert werden können. Jetzt haben wir ja vorher diskutiert und gesehen, dass man noch nicht mal bei der Prätestwahrscheinlichkeit für die CTA einen richtigen Threshold hat, wo man sagt, ab wann diese Strahlendosis für eine CTA eigentlich gerechtfertigt ist. Aber bei der CT-Perfusion ist es relativ: Ja, es gibt eine zusätzliche Strahlen- und Kontrastmittelbelastung, aber ohne die zu bewerten, wo denn da der Grenzwert ist, wo der Nutzen wieder überwiegen könnte bei der CT-Perfusion. Das wäre so ein Punkt, wozu ich gerne hier das Fachwissen abgegriffen hätte.

Moderator Stefan Lange: Möchte sich jemand dazu äußern? Wir haben uns ja im Bericht, wie Sie richtigerweise festgestellt haben, dazu eine Meinung gebildet. – Herr Lehmkuhl.

Lukas Lehmkuhl: Ich würde mich dem anschließen, weil in dem Moment, wo wir die Indikation für einen Ischämienachweis oder -ausschluss sehen und zum Beispiel auch eine SPECT oder irgendetwas anderes indizieren würden, ist die CT an modernen Geräten da eigentlich nach Studienlage gleichwertig mit einzubeziehen bei einer verhältnismäßig geringen Dosis. Also, das ist ein Punkt, wo ich denke, dass man nur das Auftreten einer zusätzlichen Dosis bei gegebener Indikation nicht als Grund nehmen kann, das als Nachteil auszulegen. Wir haben die zusätzliche Dosis bei jeder CTA-Untersuchung und auch bei jedem zusätzlichen Herzkatheter. Das alleine würde ich nicht als Grund nehmen, wenn eine gegebene Indikation da ist, das Verfahren nicht zu machen.

Moderator Stefan Lange: Herr Korosoglou.

Grigorios Korosoglou *[per Video zugeschaltet]*: Um vielleicht ein bisschen die Frage der Kollegen zu adressieren: Es ist durchaus berechtigt. Andererseits muss man sagen, wir haben natürlich auch bei der normalen CTA auch ohne Perfusion eine gewisse Strahlenexposition. Andererseits, um die Koronaranatomie nicht-invasiv zu bestimmen, gibt es keine andere Möglichkeit, die wir momentan haben. Wir können das natürlich invasiv machen, aber das bedeutet nicht nur Strahlenexposition, das bedeutet auch für den Patienten ein gewisses invasives Risiko durch Komplikationen. Das heißt, für die nicht-invasive Darstellung der koronaren Anatomie haben wir nur eine Methode, die wir anwenden können, und das ist die CTA. Natürlich muss man bei jeder Untersuchung, die Strahlung beinhaltet, eine gerechtfertigte Indikation haben, aber das haben wir, glaube ich, durch die Punkte 1 und 2 schon ausführlich diskutiert.

Für die CT-Perfusion haben wir aber auch andere Verfahren, die das hergeben, auch ohne Strahlenexposition wie zum Beispiel die Kardio-Stress-MRT. Da sehen wir letztendlich auch bezüglich der CT-Perfusion keinen wirklichen Zusatznutzen, weil das quasi eine zusätzliche Strahlenbelastung bedeutet, was zum Beispiel die Stress-Kardio-MRT nicht mit sich bringt.

Moderator Stefan Lange: Wollen Sie direkt dazu, Herr Lehmkuhl? Wir haben noch andere Meldungen aus dem Chat.

Lukas Lehmkuhl: Ja, dazu möchte ich gerne Stellung beziehen.

Das ist natürlich ein wichtiger Punkt. Es gibt das konkurrierende Verfahren der Stress-MRT als Goldstandard. Die CT-Perfusion hat wahrscheinlich dort Vorteile, wo wir von ausgeglichenen Dreifäßerkrankungen oder von komplexen Zuständen nach Bypassoperationen ausgehen. Da hat man wahrscheinlich tatsächlich einen Vorteil mit der CT-Perfusion, weil man eben Morphologie, Anatomie und die Funktionen dann in einem hat. Aber da sind sicherlich die Daten zu gering, um das wesentlich anders zu bewerten.

Moderator Stefan Lange: Herr Rolf.

Andreas Rolf [*per Video zugeschaltet*]: Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie würde sicherlich auch die Stress-MRT favorisieren. Jetzt ist das aber im Kanon der vertragsärztlichen Versorgung noch nicht abgebildet. Da engagieren sich ja alle hier vertretenen Fachgesellschaften dafür, das zu ändern. Aber ich will noch mal daran erinnern, dass es auch ein Verfahren ohne ionisierende Strahlung gibt, das in der vertragsärztlichen Versorgung zur Verfügung steht, und das ist die Stressechokardiografie, die vor allen Dingen darin einen Vorteil hat, eine sehr hohe Spezifität zu haben. Gerade das ist ja der Faktor, der uns in dieser Konstellation interessiert. Deswegen sollte man die bei allen modernen bildgebenden Verfahren nicht vergessen.

Moderator Stefan Lange: Danke. Das war, glaube ich, für uns noch mal ein wesentlicher Hinweis. In der Tat, MRT ist auch noch mal ein Thema.

Gibt es weitere Punkte? – Hier im Raum nicht, im Chat auch nicht. Dann bleibt mir nichts anderes übrig, als mich herzlich zu bedanken für Ihre Teilnahme, für die aus meiner Sicht sowohl interessante als auch fruchtbare Diskussion, die, glaube ich, uns Dinge näherbringen konnte. Insbesondere danke ich denjenigen, die es ermöglichen konnten, zu uns nach Köln zu kommen, weil es ja doch eine etwas günstigere Atmosphäre ist als virtuell. Aber wir haben jetzt alle gelernt, mit diesem Tool umzugehen oder umgehen zu müssen. Deswegen haben wir es heute auch angeboten. In diesem Sinne noch einen guten Tag, vielleicht bis zum nächsten Mal.

Anhang A Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen.....	A 2
A.1.1 Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) ...	A 2
A.1.2 Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DKG).....	A 7
A.1.3 Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e. V. (DGTHG) ..	A 13
A.1.4 Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DRG)	A 18
A.1.5 GE HealthCare.....	A 27
A.1.6 Heartflow Inc.....	A 32
A.1.7 Siemens Healthcare GmbH.....	A 38

A.1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Autorinnen und Autoren

- Donner-Banzhoff, Norbert
- Egidi, Günther
- Haasenritter, Jörg

Stellungnahme DEGAM zum IQWiG Vorbericht D22 Kardio-CT

Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) hat den Vorbericht D22-01 des IQWiG zur Computertomografie-Koronarangiografie zur Diagnose einer chronischen koronaren Herzkrankheit zur Kenntnis genommen und intern ausführlich diskutiert.

Hintergrund einer Beurteilung der neuen Technologie ist die dramatische Überversorgung mit invasiven Koronarangiografien (ICA) und perkutanen koronaren Interventionen (PCI) in Deutschland, vor allem bei bzw. beim Verdacht auf eine stabile KHK. Hinweise für die Überversorgung sind deutlich höheren Raten dieser Prozeduren im Vergleich zu Ländern mit ähnlichem soziodemografischem Entwicklungsstand^{1 2}, eine fehlende Assoziation von ICA mit den Risikofaktoren für einen KHK³, ein (international einmaliges) Verhältnis von PCI zur Bypass-OPs von 1:10.⁴ Es ist zum einen davon auszugehen, dass die Indikation zur ICA und PCI insgesamt zu häufig gestellt wird, zum anderen, dass speziell Patient*innen mit komplexen Stenosen, die von einer Bypass-OP profitieren würden, nicht in der Herzchirurgie bzw. dem Herz-Team vorgestellt werden. Dadurch wird ihnen eine Behandlung mit einem prognostischen Nutzen vorenthalten.^{5 6 7}

Der Vorbericht ist sehr umfassend erstellt worden und verwendet eine valide und transparente Methodik. Die DEGAM teilt die Schlussfolgerung des Vorberichtes hinsichtlich des Vergleichs der kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie (CCTA) mit Behandlungsstrategien auf der Basis funktioneller Verfahren bzw. der ICA. Wir sind der Ansicht, dass eine Übernahme der CCTA in den Leistungskatalog der Gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland sinnvoll ist.

Vortest-Wahrscheinlichkeiten und Versorgungs-Koordination

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 Studie⁸ -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, 1/4 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).

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.⁹

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.

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.

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.

Die NVL und die Richtlinie zum DMP KHK weisen zu Recht darauf hin, dass diese Vorselektion ausschließlich mit Hilfe der Anamnese und der körperlichen Untersuchung zu treffen ist. Dazu liegen umfassend evaluierte Instrumente zur Anwendung in der hausärztlichen Praxis vor.^{10 11} Die Einführung der CCTA in den Leistungskatalog der GKV gibt damit Hausärzten die Möglichkeit, ihre Ersteinschätzungs- und Koordinations-Funktion bei Patienten mit dem V.a. auf eine stabile KHK auszuüben.

CT-FFR

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 Patienten 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). Der primäre Endpunkt der FORECAST¹² Studie 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.

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. 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.¹³

Die Testgüte der CT-FFR mag in Zukunft u.a. durch verbesserte Software zunehmen. Auf der Basis der heute verfügbaren Technologien hält die DEGAM einen Nutzen der kostenintensiven CT-FFR im Vergleich zu einer CCTA für nicht belegt. Klärungsbedürftig bleibt eine mögliche Zunahme der Myokardinfarkte (PRECISE) und der PCI, was mit erhöhten Kosten einhergeht (FORECAST), ohne die Lebensqualität zu verbessern (TARGET).

Perspektive

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.

Die Konkretisierung des Vorgehens in beiden Szenarien – V.a. auf Erstmanifestation einer stabilen KHK und Beschwerden bei bekannter KHK – wird zentrale Aufgabe für die aktualisierte Nationale Versorgungsleitlinie „Chronische KHK“ sein.

Für die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin:

Prof. Dr. med. Norbert Donner-Banzhoff, MHSc (Marburg)

Dr. med. Günther Egidi (Bremen)

Dr. Jörg Haasenritter, MSc (Marburg)

Literatur:

¹ Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017; 2017 [cited 2021 May 31]. Available from: URL: <https://ehnhheart.org/images/CVD-statistics-report-August-2017.pdf>

² Barbato E, Noc M, Baumbach A, Dudek D, Bunc M, Skolidis E et al. Mapping interventional cardiology in Europe: the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) Atlas Project. Eur Heart J 2020; 41(27):2579–88

³ Frank-Tewaag J, Bleek J, Günster C, Schneider U, Horenkamp-Sonntag D, Marschall U, Franke S, Schlößler K, Donner-Banzhoff N, Sundmacher L. Regional variation in coronary angiography rates: the association with supply factors and the role of indication: a spatial analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2022 Feb 26;22(1):72.

-
- ⁴ Shah R, Nayyar M, Le F et al. A meta-analysis of optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease. *Coronary Artery Disease* 2022; 33:91–97.
- ⁵ Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-years results of randomized trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563-569.
- ⁶ Head S, Milojevic M, Daemen J et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet* 2018; 391: 939–48.
- ⁷ Gaudino M, Hameed I, Farkouh M et al. Overall and Cause-Specific Mortality in Randomized Clinical Trials Comparing Percutaneous Interventions With Coronary Bypass Surgery. A Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2020;180:1638-1646.
- ⁸ Newby DE, Adamson PD, Berry C et al. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2018; 379:924-933.
- ⁹ DISCHARGE Trial Group. CT or Invasive Coronary Angiography in Stable Chest Pain. *N Engl J Med.* 2022 8;386(17):1591-1602. doi: 10.1056/NEJMoa2200963.
- ¹⁰ Bösner S, Haasenritter J, Becker A, Karatolios K, Vaucher P, Gencer B, Herzig L, Heinzel-Gutenbrunner M, Schaefer JR, Abu Hani M, Keller H, Sönnichsen AC, Baum E, Donner-Banzhoff N. Ruling out coronary artery disease in primary care: development and validation of a simple prediction rule. *CMAJ* 2010 ;182(12):1295-300.
- ¹¹ Haasenritter J, Bösner S, Vaucher P, Herzig L, Heinzel-Gutenbrunner M, Baum E, Donner-Banzhoff N. Ruling out coronary heart disease in primary care: external validation of a clinical prediction rule. *Br J Gen Pract.* 2012;62(599):e415-21.
- ¹² 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;42:3844-3852.
- ¹³ Yang J, Shan D, Wang X, Sun X, Shao M, Wang K, Pan Y, Wang Z, Schoepf UJ, Savage RH, Zhang M, Dong M, Xu L, Zhou Y, Ma X, Hu X, Xia L, Zeng H, Liu Z, Chen Y; TARGET Investigators. 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 Mar 4. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.063996.

A.1.2 Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DKG)

Autorinnen und Autoren

- Achenbach, Stephan
- Baldus, Stephan
- Bernd, Nowak
- Kelle, Sebastian
- Korosoglou, Grigorios
- Marwan, Mohammed
- Norbert, Frey
- Rolf, Andreas
- Schmermund, Axel
- Thiele, Holger

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: D22-01

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

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Rolf, Andreas Priv.-Doz. Dr. med
Korosoglou, Grigorios, Prof. Dr. med.
Schmermund, Axel, Prof. Dr. med.
Marwan, Mohammed, Prof. Dr. med.
Kelle, Sebastian, Prof. Dr. med.
Achenbach, Stephan, Prof. Dr. med.
Nowak, Bernd, Prof. Dr. med.
Frey, Norbert, Prof. Dr. med.
Thiele, Holger, Prof. Dr. med.
Baldus, Stephan, Prof. Dr. med.
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="checked" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung e.V.
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.	
<p>Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) begrüßt den Vorbericht des IQWiG, der zu dem Schluss kommt, dass die koronare computertomographische Angiographie (CCTA) sowohl mit oder ohne zusätzliche funktionelle Beurteilung (CT-FFR) bei Patienten mit Verdacht auf koronare Herzerkrankung (KHK) gut geeignet ist, unnötige invasive Diagnostik zu vermeiden und zusätzlich dazu beiträgt die Myokardinfarktrate zu senken. Wichtig ist, dass sich diese Vorteile sowohl gegenüber funktionellen Verfahren (hier vor allen Dingen SPECT) als auch im direkten Vergleich mit der invasiven Koronarangiographie (ICA) gezeigt haben. Es bestehen also Vorteile sowohl im klinischen Algorithmus als auch in der Primärprävention von Infarkten.</p> <p>Diese Aspekte entsprechen der Sicht und der klinischen Erfahrung unserer Fachgesellschaft und werden daher ausdrücklich unterstützt, die CCTA sollte daher schnellstmöglich in die vertragsärztliche Versorgungslandschaft – aber unter kontrollierten Qualitätssicherungsmaßnahmen unter Beteiligung der Kardiologie - integriert werden.</p>	
<p>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.</p>	
<p>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). 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.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
Kapitel 5, Seite 50	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>„In allen Studien kam trotz dieser Intention bei einem Teil der Patientinnen und Patienten des CCTA-Studienarms zusätzliche funktionelle Diagnostik zum Einsatz.“</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
	<p>Zwar empfiehlt die ESC-Leitlinie ausdrücklich diesen Algorithmus anzuwenden, wenn der anatomische Test nicht eindeutig ist, trotzdem ist zu diskutieren, ob eine Doppeluntersuchung nicht zu vermeiden wäre, wenn</p> <ul style="list-style-type: none"> a) die Indikation zum primären Test korrekt gestellt wird und b) der Befund durch einen Kardiologen durchgeführt wird, der sowohl mit der Bildgebung als auch der invasiven Diagnostik vertraut ist und daher Erfahrung mit intermediären Stenosen und deren Ausprägung in der invasiven Angiographie hat. c) die klinische Gesamtsymptomatik und vor allem auch andere Tests mitberücksichtigt werden. <p>Die Wichtigkeit zeigt sich besonders in der IAEA-SPECT-CTA Studie, in der einige Doppeluntersuchungen durchgeführt wurden, obwohl dies nach Studienprotokoll unerwünscht war: „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.“ Interessanterweise ist gerade in dieser Studie die Abbildung einer LAD Stenose, die die meisten Kardiologen wohl aufgrund der Läsionslokalisation (proximale LAD) und Plaquekomposition auch ohne Perfusionsstudie als relevant angesehen hätten.</p> <p>Das Gleiche gilt ebenso für die Befundung von artefaktbehafteten Bildern (in DISCHARGE waren 5.7% der Befunde nicht diagnostisch). Artefakte betreffen in der Regel nur einzelne Koronarsegmente, so dass nicht in jedem Fall ein zweiter Test erforderlich ist, wenn man das dem entsprechenden Segment zugeordnete Risiko gut kennt und die übrigen Segmente unauffällig sind. Eine solche Entscheidung ist aufgrund der klinischen Erfahrung sicherlich nur dem Kardiologen möglich.</p> <p>Besonders auffällig ist auch die hohe Rate von Patienten ohne eine KHK in der DISCHARGE-Studie, die bei richtiger Berechnung der Vortestwahrscheinlichkeit hätte höher liegen müssen. Dieses wird im begleitenden Editorial betont und als Limitation skizziert. Das entspricht auch dem klinischen Alltag, der zeigt, dass die Abschätzung der Vortestwahrscheinlichkeit durch im Regelfall nicht klinisch ausgebildete Radiologen nicht immer korrekt erfolgt. Die Abschätzung der Vortestwahrscheinlichkeit unter Hinzuziehen aller Befunde und vor allem der klinischen und symptomatischen Einschätzung ist eine der Kernaufgaben des Kardiologen bzw. der Kardiologin und daher elementar für die richtige Indikationsstellung.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine</p>
Kapitel 4.2 Seite 8-10	<p><u>Anmerkung:</u> „Eingeschlossen wurden 600 Patientinnen und Patienten über 18 Jahre mit Verdacht auf ACS, die jedoch zwei normale Troponinwerte und ein normales</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
	<p>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> Das Indikationsgebiet sollte auch auf Patientin mit instabiler AP, negativem Troponintest und niedriger Risikogruppe gemäß ESC-Leitlinie erweitert werden.</p>
Kapitel 4.1, Seite 8 und Seite 10	<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>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 <u>nicht</u> erhöht.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Das Indikationsgebiet sollte auch um selektierte Patienten mit bekannter KHK erweitert werden.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

A.1.3 Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e. V. (DGTHG)

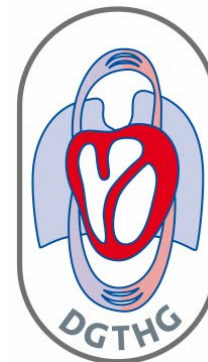
Autorinnen und Autoren

- Bach, D.
- Beckmann, A.
- Böning, A.
- Doenst, T.
- Falk, V.
- Heinemann, M.
- Markewitz, A.

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR THORAX-, HERZ- UND GEFÄSSCHIRURGIE e.V.

DGTHG • Langenbeck-Virchow-Haus • Luisenstraße 58/59 • 10117 Berlin

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



**Geschäftsführender
Vorstand**

Geschäftsstelle
Langenbeck-Virchow-Haus
Luisenstraße 58/59
10117 Berlin

Per E-Mail: [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

17. März 2023

IQWiG-Auftrag D22-01 Vorbericht "Computertomografie-Koronarangiografie mit oder ohne funktionelle Beurteilung zur Diagnose einer chronischen koronaren Herzkrankheit"

Stellungsname der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie

Im Zusammenhang mit o.g. Stellungnahmeverfahren möchte die Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) die folgenden Anmerkungen übermitteln:

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten:

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.¹ 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.² In der Praxis wird leider meist nur von Ischämie gesprochen, was daher möglicherweise ursächlich für dieses Missverständnis ist.

Änderungsvorschlag:

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.



Stellungnahme zu spezifischen Aspekten:

Kapitel 2: Fragestellung und Kapitel 3 Methodik

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. 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.

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 Studie³ 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](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04142021)).

Vorgeschlagene Änderung:

Berücksichtigung der randomisierten SYNTAX 3 Studie für die Beantwortung von Fragestellung 1.

Tabelle 17: CAD Man und DISCHARGE

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.^{4, 5}

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.

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.⁶ 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.⁶

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 wahrscheinlich, 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.

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 Originalpublikation⁶). 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.² 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.

Zusammenfassend ergibt sich kein praktisch relevanter Nachteil in der Patientenversorgung durch die Einführung einer nicht-invasiven CCTA-Diagnostik bei Verdacht auf KHK. Es ergeben sich aber Hinweise auf ein erhebliches Replacement-Potential für die invasive Diagnostik und die Option der verbesserten Therapieentscheidung durch konsequente Durchführung von Heart Team-Besprechungen.

Vorgeschlagene Änderung:

Korrektur der Angaben in Tabelle 17 und Ergänzung der genannten Information zur möglichen Verbesserung der Patientenversorgung durch Erwähnung der Rolle von Heart Team Besprechungen.

Literatur

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ, Group ESCSD. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020;**41**(3):407-477.
2. Doenst T, Thiele H, Haasenritter J, Wahlers T, Massberg S, Haverich A. The Treatment of Coronary Artery Disease. Dtsch Arztebl Int 2022;**119**(42):716-723.



3. Collet C, Onuma Y, Andreini D, Sonck J, Pompilio G, Mushtaq S, La Meir M, Miyazaki Y, de Mey J, Gaemperli O, Ouda A, Maureira JP, Mandry D, Camenzind E, Macron L, Doenst T, Teichgraber U, Sigusch H, Asano T, Katagiri Y, Morel MA, Lindeboom W, Pontone G, Luscher TF, Bartorelli AL, Serruys PW. Coronary computed tomography angiography for heart team decision-making in multivessel coronary artery disease. *Eur Heart J* 2018;**39**(41):3689-3698.
4. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO, Group ESCSD. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;**40**(2):87-165.
5. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Juni P, Pierard L, Prendergast BD, Sadaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W, Group EESD. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022;**43**(7):561-632.
6. Maurovich-Horvat P, Bossert M, Kofoed KF, Rieckmann N, Benedek T, Donnelly P, Rodriguez-Palomares J, Erglis A, Štěchovský C, Šakalyte G, Čemerlić Adić N, Gutberlet M, Dodd JD, Diez I, Davis G, Zimmermann E, Kępa C, Vidakovic R, Franccone M, Illicka-Suckiel M, Plank F, Knuuti J, Faria R, Schröder S, Berry C, Saba L, Ruzsics B, Kubiak C, Gutierrez-Ibarluzea I, Schultz Hansen K, Müller-Nordhorn J, Merkely B, Knudsen AD, Benedek I, Orr C, Xavier Valente F, Zvaigzne L, Suchánek V, Zajackauskiene L, Adić F, Woinke M, Hensey M, Lecumberri I, Thwaite E, Laule M, Kruk M, Neskovic AN, Mancone M, Kuśmierz D, Feuchtnner G, Pietilä M, Gama Ribeiro V, Drosch T, Delles C, Matta G, Fisher M, Szilveszter B, Larsen L, Ratiu M, Kelly S, Garcia Del Blanco B, Rubio A, Drobni ZD, Jurlander B, Rodean I, Regan S, Cuéllar Calabria H, Boussoussou M, Engstrøm T, Hodas R, Napp AE, Haase R, Feger S, Serna-Higuera LM, Neumann K, Dreger H, Rief M, Wieske V, Estrella M, Martus P, Dewey M. CT or Invasive Coronary Angiography in Stable Chest Pain. *N Engl J Med* 2022;**386**(17):1591-1602.

Für den Vorstand der DGTHG

Prof. Dr. V. Falk
Präsident

Prof. Dr. T. Doenst
1. Vizepräsident

Prof. Dr. A. Böning
2. Vizepräsident

Prof. Dr. A. Markewitz
Sekretär

Dipl.-Kfm. D. Bach
Schatzmeister

Prof. Dr. M. Heinemann
Editor ThCVS

Dr. A. Beckmann
Geschäftsführer

A.1.4 Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DRG)

Autorinnen und Autoren

- Barkhausen, Jörg
- Lehmkuhl, Lukas

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: D22-01

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

**Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten
und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der
Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG
veröffentlicht.**

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

Barkhausen, Jörg; Prof. Dr. med.; Präsident der Deutschen Röntgengesellschaft e.V.
(DRG)

Lehmkuhl, Lukas; PD Dr. med.; Vorsitzender der AG Herz- und Gefäßdiagnostik in der
DRG

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

- ☒ **im Namen folgender Institution / Organisation: Deutsche
Röntgengesellschaft e.V. (DRG)**
- ☐ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

<i>Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.</i>

Die Deutsche Röntgengesellschaft begrüßt ausdrücklich den umfassenden, evidenzbasierten und hervorragend aufbereiteten Vorbericht zur CT-Koronarangiographie des IQWiG.

Die nachfolgenden drei Punkte sollen dabei unterstützen, Empfehlungen für die evidenzbasierte Implementierung der Studien in die klinische Versorgung in Deutschland zu generieren.

1. Zertifizierte Radiolog*innen als Basis der CCTA-Implementierung

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 [1] 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.

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**.

Die Befundung durch zertifizierte Radiolog*innen hat den Effekt, im Rahmen einer strukturierten Befundung den zuweisenden Ärzt*innen (z.B. Hausarzt*innen, Internist*innen oder Kardiolog*innen) eine klare Grundlage für ihre medikamentöse oder nichtmedikamentöse Therapieempfehlung zu liefern.

Dies ermöglicht einen fundamentalen Wandel in der Vorgehensweise bei Patient*innen mit Verdacht auf KHK und die Umsetzung der evidenzbasierten Empfehlungen in der NVL KHK zur Diagnostik. Dies sind die **gemeinsame Entscheidungsfindung mit Patient*innen** durch die behandelnden Kolleg*innen aus der konservativen Medizin (Allgemeinmedizin und Innere Medizin). Basis hierfür ist die Überweisung in die Radiologie für eine zuverlässige nicht-invasive morphologische Diagnostik der KHK ohne das gleichzeitige Risiko einer Adhoc PCI. Die aus Adhoc PCI im ICA-Arm resultierenden Risiken wurden in DISCHARGE dokumentiert (4-fach höhere Komplikationsrate im initialen Management im ICA- im Vergleich zum CCTA-Arm, HR 0,26).

Außerdem waren in DISCHARGE die **Radiolog*innen im CCTA-Arm in die Heart-Teams in den Zentren** bezüglich der Diskussion und Entscheidung für eine PCI (interventionelle Kardiologie oder CABG (Herzchirurgie) eingebunden, wodurch häufiger eine leitlinienbasierte Wahl des Revaskularisationsmodus erfolgen konnte.

Für den Fall eines CCTA-Befundes mit Darstellung von Koronarplaques mit erhöhtem Risikoprofil (high-risk plaque features) wurden in DISCHARGE Maßnahmen zur **Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren und eine intensivierte medikamentöse Therapie** empfohlen. Dies ermöglichte, wie in SCOT-HEART, die individualisierte optimale medikamentöse Therapie (z.B. mit Statinen und Thrombozytenaggregationshemmern) basierend auf den Charakteristika der Plaques.

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.

Die sich hieraus ergebenden Empfehlungen für eine evidenzbasierte Implementierung der **Studienergebnisse zu CT versus ICA** in DISCHARGE und CAD-MAN in die klinische Versorgung sollten unseres Erachtens um die folgenden Punkte ergänzt werden:

- 1) Paradigmenwechsel in der Diagnostik und Therapie der KHK mit hoher Relevanz für die primärversorgenden Fachdisziplinen der konservativen Medizin und Reduktion von Adhoc PCI bei gleichzeitiger Stärkung der gemeinsamen Entscheidungsfindung mit Patient*innen.
- 2) Intensivierte Risikofaktormodifikation und optimierte individuelle medikamentöse Therapie durch die konservativen Disziplinen basierend auf den radiologischen CCTA-Befunden, wie z.B. der Analyse sowie Charakterisierung und Quantifizierung von koronararteriellen Plaques.
- 3) Leitlinienbasierte Entscheidungen für die Wahl des Revaskularisationsmodus (PCI oder CABG) an Hand der Morphologie der diagnostizierten KHK durch die Ergänzung der Radiologie als weiterer Fachdisziplin (ohne Therapiebias) in die Heart Teams der behandelnden Zentren.

2. Darstellung der gesamten Evidenz zur CT-FFR

Die bisher größte Managementstudie der KHK – die ISCHEMIA Studie [2] – 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) [3].

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.

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 [4].

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.

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.

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.

Tabelle. 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)

Alleinige CCTA

<i>Studien</i>	<i>n</i>	<u>Unnötige ICA</u>	<u>%</u>	<u>Prävalenz</u>	<u>%</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	5,1	744	25,9	<u>19,6</u>

CCTA plus CT-FFR

<i>Studien</i>	<i>n</i>	<u>Unnötige ICA</u>	<u>%</u>	<u>Prävalenz*</u>	<u>%</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	3,2	246	14,0	<u>23,2</u>

*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 Rate unnötiger ICA in Bezug auf die KHK-Prävalenz reduziert.

Die sich hieraus ergebenden Empfehlungen für eine evidenzbasierte Entscheidung gegen eine Implementierung der **CT-FFR** basierend auf FORECAST und PRECISE in die klinische Versorgung sollten unseres Erachtens um die folgenden Punkte ergänzt werden:

1) Die CT-FFR führt im Vergleich zum Kontrollarm zu einer relevanten, wenn auch nicht signifikanten, Zunahme der Myokardinfarkte um den Faktor 2,7 (1,2% versus 0,5%).

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
2) FORECAST zeigt eine <u>Zunahme der kardiovaskulären Kosten um 8%</u> (primärer Endpunkt) durch die CT-FFR im Vergleich zum Kontrollarm und konnte die geplante Reduktion der Kosten nicht beweisen.
3) Adjustiert für die Prävalenz der KHK führt die <u>CT-FFR nicht zu einer weiteren Reduktion der bereits durch die CCTA erzielbaren Reduktion unnötiger ICA</u> (siehe Tabelle).

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
z. B. 3.4 (S.16)	<u>Anmerkung:</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>
	<u>Anmerkung:</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

[1] The DISCHARGE Trial Group: CT or Invasive Coronary Angiography in Stable Chest Pain. N Engl J Med 2022;386:1591-602.

[2] Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. N Engl J Med 2020;382:1395-407.

[3] Hochman JS, Anthopolos R, Reynolds HR, et al. Survival After Invasive or Conservative Management of Stable Coronary Disease. *Circulation* 2023;147(1):8-19.

[4] Ferraro R, Latina JM, Alfaddagh A, et al. Evaluation and Management of Patients With Stable Angina: Beyond the Ischemia Paradigm: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Nov 10;76(19):2252-2266.

A.1.5 GE HealthCare

Autorinnen und Autoren

- Scharl, Barbara
- Thomas, Forst
- Zorn, Barbara

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: D22-01

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

**Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten
und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der
Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG
veröffentlicht.**

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Forst, Thomas; Prokurist und Manager Political Affairs, Reimbursement, BI
Zorn, Barbara; Senior Medical Advisor
Dr. Scharl, Barbara; Scientific Marketing Leader
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation:
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

<i>Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.</i>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
4.3 (S.34 ff)	<p><u>Anmerkung:</u> 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 geringerem Einsatz von iodierten Kontrastmittel bei akzeptabler Strahlendosis durchführbar. Um Strahlen- und Kontrastmittel-Dosis einzusparen, sind in Studien verschiedene Ansätze untersucht worden.</p> <p>Bereits 2011 publizierten Patel et al.¹ 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 $7,4 \pm 2,8$ auf $1,9 \pm 0,45$ 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</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
	<p>niedrigeren Strahlungsdosen und geringen Kontrastmittelmengen zu untersuchen.</p> <p>In dieser prospektiven Studie, an der 150 Patient*innen mit Brustschmerzen teilnahmen, untersuchten Patel et al.² 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 >50 % und einem Perfusionsdefekt oder einer CT-FFR $\leq 0,80$ bestimmt. Die Patient*innen wurden 36 ± 25 Monate lang hinsichtlich Tod, Myokardinfarkt oder Revaskularisierung nachbeobachtet. In die endgültige Analyse wurden 76 Patienten einbezogen. Eine signifikante Stenose nach CT-FFR $\leq 0,80$ 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 Stressperforationsdefekte. Nur bei 1/9 Patienten mit einer CT-FFR $\leq 0,80$, 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 $5,5 \pm 4,6$ 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> <p>Balaney et al.³ wendeten einen neuen Bewegungskorrekturalgorithmus an, der eine Analyse der Koronararterien und die Belastungs-Myokardperfusion während derselben Aufnahme ermöglicht, um Strahlung und Kontrastmitteldosis zu reduzieren.</p> <p>Achtundzwanzig Patient*innen mit klinisch indizierter koronarer CTA wurden hier mit demselben Scanner untersucht. Stress-CTP- Belastungsbilder (unter Regadenoson) wurden mit gefilterten Standard-Rückprojektionen (FBP) rekonstruiert und zusätzlich verarbeitet, um interaktionsfreie bewegungskompensierte Koronar-Rückprojektionsrekonstruktionen (MCR) zu erzeugen. Die resultierende effektive Strahlendosis für die Stress-Bildgebung betrug $5,2 \pm 4,3$ mSv, einschließlich der CT-Angiographie in Ruhe und der Stress-Perfusionsbildgebung, bei gewichtsadaptierter Gabe von Kontrastmittel (50-70 ml). Jede Koronararterie aus den Standard-FBP- und MCR-Bildern wurde von einem für die Rekonstruktionstechnik verblindeten Bewerter nebeneinander betrachtet, der den Schweregrad der Bewegungsartefakte nach Segmenten bewertete. Bei allen Koronarsegmenten, einschließlich der 14/86 (16 %) Segmente, die auf FBP-Bildern als nicht diagnostisch eingestuft wurden, waren die Visualisierungswerte bei der MCR höher. Die Autoren kamen zu dem</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
	<p>Schluss, dass die MCR die Darstellung der Koronaranatomie auf Belastungs-CT-Perfusionsbildern verbessert, ohne die Darstellung des Myokards zu beeinträchtigen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Differenzierte Betrachtung der Möglichkeiten der Perfusions-CT unter Berücksichtigung der Stress-CTP</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1 Patel AR, Lodato JA, Chandra S, Kachenoura N, Ahmad H, Freed BH, Newby B, Lang RM, Mor-Avi V. Detection of myocardial perfusion abnormalities using ultra-low radiation dose regadenoson stress multidetector computed tomography. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2011 Jul-Aug;5(4):247-54.

2 Patel AR, Maffessanti F, Patel MB, Kebed K, Narang A, Singh A, et al. Hemodynamic impact of coronary stenosis using computed tomography: comparison between noninvasive fractional flow reserve and 3D fusion of coronary angiography with stress myocardial perfusion. Int J Cardiovasc Imaging. 2019 Sep;35(9):1733-43.

3 Balaney B, Vembar M, Grass M, Singh A, Kawaji K, Landaras L, et al. Improved visualization of the coronary arteries using motion correction during vasodilator stress CT myocardial perfusion imaging. Eur J Radiol. 2019 May;114:1-5.

A.1.6 Heartflow Inc

- Campbell, Rogers

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: D22-01

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

**Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten
und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der
Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG
veröffentlicht.**

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Rogers, Campbell; Chief Medical Officer, HeartFlow Inc
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Heartflow, Inc.
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

<p><i>Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.</i></p>
<p>Ein relevanter Gesichtspunkt bezüglich der Computertomografie-basierten Messung der fraktionellen Flussreserve (CT-FFR) sind die Anforderungen bezüglich Bildaufnahmequalität an die kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie (CCTA). Die Auswertung von über 12.000 CCTAs [1], welche einer CT-FFR-Analyse zugeführt wurden, zeigt, dass die wesentlichen Auswerte-Voraussetzungen wie Schichtdicke und Kontrolle der Herzfrequenz regelhaft bei allen CCTA-Geräten erreicht werden. Voraussetzung dafür ist eine korrekte Patientenvorbereitung und eine entsprechende Aufnahmetechnik.</p>
<p>Wir regen an, die Daten der SYNTAX 3-Studie [2] bezüglich Aufnahme in den Bericht in Erwägung zu ziehen. SYNTAX 3 rekrutierte 223 Patienten mit einer koronaren Dreifäßerkrankung oder eine 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. 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>Wir regen an, die Daten des Berichts auch vor dem Hintergrund zusätzlicher nicht-randomisierter Daten zu evaluieren. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse [3] 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 ($>0,80$). 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>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
Tab. 55 (S. 175)	<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>
Tab. 55 (S. 175)	<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>
Tab. 56 (S. 176)	<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>
Tab. 58 (S. 176)	<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>
Tab. 59 (S. 178)	<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>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Tab. 60 (S. 179)	<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 FORECAST</p>
A4.2 (S. 186)	<p><u>Anmerkung:</u> Wir regen an, die Darstellung der 2021 ACC/AHA-Leitlinien zur Revaskularisierung der Koronararterien zu erweitern. Dort wird die CCTA mit einem Empfehlungsgrad I-A und die zusätzliche CT-FFR mit einem Empfehlungsgrad 2b-B angegeben.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> In den 2021 ACC/AHA Leitlinien zur Revaskularisierung der Koronararterien wird dargestellt, dass kontrollierte klinische Studien zeigen, dass die CT-FFR die diagnostische Genauigkeit im Vergleich zur invasiven FFR in Bezug auf die obstruktive koronare Herzkrankheit verbessern.</p>
5 (S. 50)	<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>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Pontone, G., et al., Determinants of Rejection Rate for Coronary CT Angiography Fractional Flow Reserve Analysis. *Radiology*, 2019. 292(3): p. 597-605.
2. Andreini, D., 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. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019. 12(12): p. e007607.
3. Norgaard, B.L., et al., Prognostic value of coronary computed tomography angiographic derived fractional flow reserve: a systematic review and meta-analysis. *Heart*, 2022. 108(3): p. 194-202.

A.1.7 Siemens Healthcare GmbH

- Hofman, Bernd

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: D22-01

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

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Hofmann, Bernd PD Dr. med, MBA; Senior Manager Medical Affairs
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Siemens Healthcare GmbH Siemensstr. 3 91301 Forchheim
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Die Siemens Healthcare GmbH begrüßt die positive Bewertung der Koronar-CTA und der FFR-CT im Hinblick auf deren Nutzen bei der Diagnostik der chronischen KHK.

Insbesondere bei der Durchführung der Koronar-CTA haben technische Anforderungen einen großen Einfluß auf die zu erwartende Bildqualität, nicht zuletzt im Hinblick auf spezifische Zielgruppen wie Patienten mit einer hohen Herzfrequenz oder Arrhythmie sowie einer ausgeprägten Adipositas. Wird, unter anderem aufgrund einer unzureichenden technischen Voraussetzung, keine adäquate Bildqualität im Hinblick auf die diagnostische Sicherheit erreicht, sind unnötige Doppeluntersuchungen und Leistungsausweitungen im Sinne einer diagnostischen interventionellen Koronarangiographie eine mögliche Folge, die es zu vermeiden gilt.

Da die im vorliegenden Bericht herangezogenen Studiendaten meist in den Jahren 2009 bis 2015 erhoben wurden, ist davon auszugehen, daß überwiegend Scanner der älteren Generation zu Bildakquisition benutzt wurden und der vorliegende Vorbericht zwar den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Forschung aber nicht den bestmöglichen Stand der Technik berücksichtigt. Auch in den Leitlinien zur Qualitätssicherung in der Computertomographie der Bundesärztekammer [1] und dem Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie [2] wird mit einer zeitlichen Auflösung von 175 msec ein 15 Jahre alter Stand der Technik gefordert [3].

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.

Zusammenfassend empfehlen wir die folgenden technischen Voraussetzungen eines Scanners für die Durchführung einer Koronar-CTA:

- Zeitliche Auflösung $\leq 125\text{ms}$ ohne Kombination von Daten aus mehreren Herzzyklen
- Aufnahmespannung 70 – 120kV
- Generatorleistung $\geq 75\text{kW}$

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
A4.3 (S189)	<p><u>Anmerkung/ Ausblick:</u> Strahlenbelastung</p> <p>Bezüglich der Strahlenbelastung und dem schwer zu kalkulierenden patienten-relevanten Krebsrisikos ist zu bemerken, daß in zwei Studien gezeigt wurde, daß durch den Einsatz neuerer Scannergenerationen die Belastung der Patienten deutlich reduziert werden konnte. Im Rahmen der PROTECTION Studie [4] wurde ermittelt, daß vor dem Jahr 2009 bei der koronaren CTA ein Dosislängenprodukt von 885mGy*cm im Mittel über alle verwendeten Scanner unterschiedlicher Hersteller verabreicht wurde. Mit einem modernen Konversionsfaktor entspricht dies einer Dosis von 23mSv. Im Rahmen einer Folge-studie aus dem Jahr 2017 (PROTECTION VI) [5], die die Versuchsanordnung aus dem Jahr 2009 wiederholte, zeigte sich ein um etwa 80% geringeres mittleres Dosislängenprodukt von 195 mGy*cm, was einer Dosis von 5mSv entspricht. Gemäß den Autoren ist diese Reduktion auf die moderate Röhren-potentialreduktion zwischen 90 kVp und 100 kVp zurückzuführen, die An-wendung von Protokollen mit einem Röhrenpotential von 80kVp wird in dieser Studie empfohlen. Daß die Einführung einer neuen Scannertechnologie eine unmittelbare Auswirkung auf die applizierte Dosis hat, konnte weiterhin in einer Studie von Schmermund et al. gezeigt werden, die die Abnahme der Strahlen-dosis über die Jahre 2009 bis 2014 untersuchte [6].</p> <p>Aus Strahlenschutzgründen sollte deshalb darauf geachtet werden, daß die Bildakquisition auch mit einer Röhrenspannung von 100kV oder weniger bei einem Patienten mit durchschnittlichem Körpergewicht erfolgen kann, ohne daß dabei jedoch Einschränkungen in der Bildqualität und der damit verbundenen diagnostischen Aussagekraft einhergehen müssen [7, 8]. Darüber hinaus kann bei der Durchführung einer Koronar-CTA mit 70kV Röhrenspannung die eingesetzte Kontrastmittelmenge reduziert und somit die Nierenfunktion geschont werden [9]. Aus den genannten Gründen sind in der Leitlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der Computertomographie Aufnahmespannungen von 70 – 120kV gefordert [1].</p>
A3.2.1.2 (S104-107)	<p><u>Anmerkung/ Ausblick:</u> Herzfrequenz/ Arrhythmie</p> <p>Auffallend ist, daß in den meisten der untersuchten Studien (u.a. in 4 von 5 der Studien mit Nachweis eines positiven Effektes der Koronar-CTA) Betablocker zur Senkung der Herzfrequenz zum Einsatz kamen. Dies diente dazu, eine diagnostische Bildqualität zu erzielen, da bei den Scannern der eingesetzten Generation die zeitliche Auflösung bei Herzfrequenzen größer 75 bpm nicht ausreichend ist, um eine ausreichende Bildakquisition in der kurzen Phase des relativen Herzstillstandes zu ermöglichen [10]. Sollte eine Senkung der Herzfrequenz unter diese Werte nicht möglich sein müssen diese Patienten sowie Patienten mit vorbestehenden Arrhythmien von der Indikation einer Koronaren CTA ausgeschlossen und direkt einer invasiven Koronarangiographie zugeführt werden. Sollte dennoch eine Untersuchung erfolgen, besteht die Gefahr einer nicht-diagnostischen Bildqualität, die eine Leistungs- ausweitung mit der Durchführung einer anschließenden interventionellen Diagnostik zur Folge hat.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
	<p>Eine Reduktion des Einsatzes von Betablockern sowie eine Durchführung der Untersuchung bei höheren Herzfrequenzen und Arrhythmien ermöglichen sogenannte Dual Source Scanner, bei welchen 2 Röhrensysteme im 90-Grad-Winkel verbaut sind. Diese erlauben eine annähernd doppelt schnelle Bildakquisition bei gleichbleibender Bildqualität und geringerer Strahlenbelastung [11-13]. Bei einer zeitlichen Auflösung dieser Scanner von 75ms wurde bei Herzfrequenzen zwischen 48 und 131/s in 97,5% der untersuchten Koronararteriensegmente eine diagnostische Bildqualität erreicht [14]. Bei Patienten mit Arrhythmie konnte in einer Studie eine hervorragende Bildqualität in bis zu 98,5% der Fälle unter Verwendung eines Duals Source Scanners mit einer zeitlichen Auflösung von 75ms erreicht werden. Ähnliches galt auch für einen Breitdetektor-Scanner, jedoch war bei diesem die Strahlenbelastung um den Faktor 3 erhöht [15]. Wenngleich in der Literatur sehr oft der Einsatz von Dual Source Scanner in der Bildgebung von Patienten mit hoher Herzfrequenz untersucht wird, können bei einer Durchführung der Untersuchung mit modernen Single Source Scannern mit einer zeitlichen Auflösung von 125msec in diesem Patientenkollektiv durchaus ähnliche Ergebnisse erreicht werden [16].</p> <p>Darüber hinaus konnte in einer Studie von Pontone [17] nachgewiesen werden, daß Koronar-CTA-Datensätze, die mit Scannern erstellt wurden, die eine höhere zeitliche Auflösung ermöglichen, weniger häufig vom Berechnungsalgorithmus für die FFR-CT aufgrund schlechter Datenqualität zurückgewiesen werden mußten. Eine zeitliche Auflösung von ≥ 100 msec stellte dabei einen unabhängigen Prädiktor für eine Zurückweisung der Bilddaten dar (<100 msec vs ≥ 100 msec: OR, 2.7; 95% CI: 1.3, 5.6; $P = .006$). Eine entsprechende Optimierung der Scanprotokolle und u.a. die Nutzung von Dual Source Scannern, die eine sehr niedrige zeitliche Auflösung der Bildgebung ermöglichen, wurden in dieser Studie als Möglichkeit angesehen, die FFR-CT für fast alle Patienten zugänglich zu machen. Die Häufigkeit der Indikation für eine invasive Koronarangiographie, wie sie im Falle einer nicht aussagekräftigen oder nicht auswertbaren FFR-CT-Untersuchung besteht, kann somit reduziert werden.</p>
5 (S 52)	<p><u>Anmerkung/ Ausblick:</u> Ca-Scoring</p> <p>In den meisten Protokollen der untersuchten Studien wurde ein Ca-Scoring aufgenommen, um Patienten mit einer starken Gefäßverkalkung zu identifizieren und von der Koronar-CTA auszuschließen. Dies ist deshalb notwendig, da eine starke Verkalkung der Koronargefäße mitunter eine ausreichend hohe diagnostische Sicherheit aufgrund schlechter Bildqualität verhindert. Durch die Einführung der neuartigen Photon-Counting-Detektoren im CT ist es denkbar, daß auch Patienten mit einer starken Gefäßverkalkung (Agatston Score über 400) eine aussagekräftige Koronarbildgebung im CT erhalten können. Dies war bisher nicht sicher möglich [18]. Bei Verwendung dieses Scannertypes ist für Patienten mit Z.n. Stentanlage Ähnliches zu erwarten.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Bundesärztekammer, *Leitlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der Computertomographie*. DÄB, 2022: p. 1-61.
2. Rolf A., S.A., Hell MM., Schmitt R., Bermhardt P., Kelle S., Perings C., Achenbach S., Thiele H., *Qualitätskriterien für die Erbringung kardialer CT-Leistungen. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie*. Die Kardiologie, 2023.
3. Hoffmann, U., et al., *Coronary CT Angiography*. Journal of Nuclear Medicine, 2006. **47**(5): p. 797-806.
4. Hausleiter, J., et al., *Estimated radiation dose associated with cardiac CT angiography*. JAMA, 2009. **301**(5): p. 500-7.
5. Stocker, T.J., et al., *Reduction in radiation exposure in cardiovascular computed tomography imaging: results from the PROspective multicenter registry on radiaTion dose Estimates of cardiac CT angIOgraphy iN daily practice in 2017 (PROTECTION VI)*. Eur Heart J, 2018. **39**(41): p. 3715-3723.
6. Schmermund, A., et al., *Declining radiation dose of coronary computed tomography angiography: German cardiac CT registry experience 2009-2014*. Clin Res Cardiol, 2017. **106**(11): p. 905-912.
7. Gimelli, A., et al., *Strategies for radiation dose reduction in nuclear cardiology and cardiac computed tomography imaging: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), the Cardiovascular Committee of European Association of Nuclear Medicine (EANM), and the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR)*. Eur Heart J, 2018. **39**(4): p. 286-296.
8. Stocker, T.J., et al., *Application of Low Tube Potentials in CCTA: Results From the PROTECTION VI Study*. JACC Cardiovasc Imaging, 2020. **13**(2 Pt 1): p. 425-434.
9. Meyer, M., et al., *Closing in on the K edge: coronary CT angiography at 100, 80, and 70 kV-initial comparison of a second- versus a third-generation dual-source CT system*. Radiology, 2014. **273**(2): p. 373-82.
10. Stocker, T.J., et al., *Influence of Heart Rate on Image Quality and Radiation Dose Exposure in Coronary CT Angiography*. Radiology, 2021. **300**(3): p. 701-703.
11. Jiang, B., et al., *Dual-source CT versus single-source 64-section CT angiography for coronary artery disease: A meta-analysis*. Clin Radiol, 2014. **69**(8): p. 861-9.
12. Xu, L., et al., *Low-dose adaptive sequential scan for dual-source CT coronary angiography in patients with high heart rate: comparison with retrospective ECG gating*. Eur J Radiol, 2010. **76**(2): p. 183-7.
13. Jin, L., et al., *Qualitative and quantitative image analysis of 16 cm wide-coverage computed tomography compared to new-generation dual-source CT*. J Xray Sci Technol, 2020. **28**(3): p. 527-539.
14. Srichai, M.B., et al., *Prospective-triggered sequential dual-source end-systolic coronary CT angiography for patients with atrial fibrillation: a feasibility study*. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2013. **7**(2): p. 102-9.

15. Lee, A.M., et al., *Coronary computed tomography angiography during arrhythmia: Radiation dose reduction with prospectively ECG-triggered axial and retrospectively ECG-gated helical 128-slice dual-source CT*. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2012. **6**(3): p. 172-183.e2.
16. Mander, G.T.W., et al., *Diagnostic accuracy of prospectively gated, 128-slice or greater CTCA at high heart rates: a systematic review and meta-analysis*. J Med Radiat Sci, 2021. **68**(4): p. 435-445.
17. Pontone, G., et al., *Determinants of Rejection Rate for Coronary CT Angiography Fractional Flow Reserve Analysis*. Radiology, 2019. **292**(3): p. 597-605.
18. Andrew, M. and H. John, *The challenge of coronary calcium on coronary computed tomographic angiography (CCTA) scans: effect on interpretation and possible solutions*. Int J Cardiovasc Imaging, 2015. **31 Suppl 2**: p. 145-57.