

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

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The text 'VORBERICHT (VORLÄUFIGE NUTZENBEWERTUNG)' is centered in white on a dark blue segment.

VORBERICHT (VORLÄUFIGE NUTZENBEWERTUNG)

Projekt: D22-01

Version: 1.0

Stand: 10.02.2023

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

17.02.2022

Interne Projektnummer

D22-01

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden von dem speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichteten Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Dieser Vorbericht ist eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt und es können schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Dort sind auch die notwendigen Formblätter zu finden. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichts führen.

Schlagwörter

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

Keywords

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

Kernaussage

Fragestellung

Folgende 2 Fragestellungen sind Bestandteil des Vorberichts:

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

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

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

Fazit

Fragestellung 1

Je nach Vergleichsintervention unterteilt sich das Fazit zu Fragestellung 1.

CCTA versus funktionelle Verfahren

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

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

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

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

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

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

CCTA versus direkte ICA

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

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

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

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

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

Zu dieser Fragestellung wurden insgesamt 4 Studien ausgewertet. In diesen Studien wurden 2 verschiedene Verfahren zur funktionellen Beurteilung als mögliche Ergänzung der CCTA untersucht: die Computertomografie(CT)-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR), kurz CT-FFR, und die CT-basierte Messung der myokardialen Perfusion (CTP).

Die Studienergebnisse zeigen, dass sowohl die CT-FFR als auch die CTP als optionale Ergänzung zu einer CCTA dazu beiträgt, unnötige invasive Diagnostik zu vermeiden (**Hinweis auf einen geringeren Schaden**).

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

Insgesamt ergibt sich für die **CT-FFR**, die als rein softwarebasiertes Verfahren mit keinen zusätzlichen direkten Risiken einhergeht, **endpunktübergreifend ein Hinweis auf einen geringeren Schaden** gegenüber einer CCTA ohne CT-basierte funktionelle Beurteilung bei Patientinnen und Patienten, bei denen nach Durchführung der Basisdiagnostik der Verdacht auf eine chronische KHK besteht.

Diese **Nutzaussage gilt nicht für die CTP**, die aufgrund einer weiteren mit Strahlenbelastung verbundenen Kontrastmittelinjektion gegenüber der CT-FFR zusätzliche direkte Risiken birgt.

Inhaltsverzeichnis

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

4.3	Diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA mit funktioneller Beurteilung (Fragestellung 2)	34
4.3.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	34
4.3.2	Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte	36
4.3.3	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	37
4.3.4	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	38
4.3.4.1	Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität	38
4.3.4.2	Ergebnisse zum Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität.....	38
4.3.4.3	Ergebnisse zum Endpunkt schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse.....	39
4.3.4.4	Ergebnisse zum Endpunkt Myokardinfarkt.....	39
4.3.4.5	Ergebnisse zum Endpunkt Schlaganfall.....	40
4.3.4.6	Ergebnisse zum Endpunkt instabile Angina Pectoris	40
4.3.4.7	Ergebnisse zum Endpunkt Angina Pectoris.....	40
4.3.4.8	Ergebnisse zum Endpunkt unnötige invasive Diagnostik	40
4.3.4.9	Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität	42
4.3.4.10	Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignissen	42
4.4	Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse	42
5	Einordnung des Arbeitsergebnisses	50
6	Fazit	53
	Details des Berichts	55
A1	Projektverlauf	55
A1.1	Zeitlicher Verlauf des Projekts.....	55
A1.2	Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf	55
A2	Methodik gemäß Berichtsplan 1.1	57
A2.1	Methoden.....	57
A2.2	Kriterien für den Einschluss von Studien zu diagnostischen Strategien mit Anwendung einer CCTA in die Untersuchung (Fragestellung 1)	57
A2.2.1	Population.....	57
A2.2.2	Prüf- und Vergleichsintervention	57
A2.2.3	Patientenrelevante Endpunkte	57
A2.2.4	Studientypen	58
A2.2.5	Studiendauer	58
A2.2.6	Publikationssprache.....	58
A2.2.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	58
A2.2.8	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	59

A2.3	Kriterien für den Einschluss von Studien zu diagnostischen Strategien mit Anwendung einer CCTA mit funktioneller Beurteilung in die Untersuchung (Fragestellung 2)	59
A2.3.1	Population.....	59
A2.3.2	Prüf- und Vergleichsintervention	60
A2.3.3	Patientenrelevante Endpunkte	60
A2.3.4	Studientypen	60
A2.3.5	Studiendauer	60
A2.3.6	Publikationssprache.....	61
A2.3.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	61
A2.3.8	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	61
A2.4	Informationsbeschaffung	62
A2.4.1	Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten	62
A2.4.2	Umfassende Informationsbeschaffung von Studien	62
A2.4.3	Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene	64
A2.4.4	Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung	64
A2.5	Informationsbewertung und -synthese	65
A2.5.1	Darstellung der Einzelstudien.....	65
A2.5.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	65
A2.5.3	Metaanalysen	66
A2.5.4	Sensitivitätsanalysen	67
A2.5.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	67
A2.5.6	Aussagen zur Beleglage	68
A3	Details der Ergebnisse	70
A3.1	Informationsbeschaffung	70
A3.1.1	Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten	70
A3.1.2	Umfassende Informationsbeschaffung	72
A3.1.2.1	Primäre Informationsquellen.....	72
A3.1.2.1.1	Bibliografische Datenbanken	72
A3.1.2.1.2	Studienregister	75
A3.1.2.1.3	Herstellieranfragen	76
A3.1.2.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	76
A3.1.2.2.1	Durch den G-BA übermittelte Dokumente	76
A3.1.2.2.2	Anwendung weiterer Suchtechniken	76
A3.1.2.2.3	Autorenanfragen	77

A3.1.2.2.4	Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente.....	78
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	78
A3.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse	79
A3.2	Diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA (Fragestellung 1)	80
A3.2.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	80
A3.2.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen	80
A3.2.1.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials	119
A3.2.2	Patientenrelevante Endpunkte	120
A3.2.2.1	Gesamtmortalität.....	120
A3.2.2.2	Kardiovaskuläre Mortalität	124
A3.2.2.3	MACE.....	126
A3.2.2.4	Myokardinfarkt	130
A3.2.2.5	Schlaganfall	135
A3.2.2.6	Instabile Angina Pectoris.....	137
A3.2.2.7	Angina Pectoris	141
A3.2.2.8	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS).....	143
A3.2.2.9	Depressivität (PHQ-9)	145
A3.2.2.10	Gesundheitsbezogene Arbeitsproduktivität (SPS).....	146
A3.2.2.11	Unnötige invasive Diagnostik.....	148
A3.2.2.12	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	151
A3.2.2.13	Krankheitsspezifische Lebensqualität (SAQ).....	154
A3.2.2.14	Unerwünschte Ereignisse.....	160
A3.2.2.15	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	161
A3.3	Diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA mit funktioneller Beurteilung (Fragestellung 2)	162
A3.3.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	162
A3.3.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen	162
A3.3.1.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials	174
A3.3.2	Patientenrelevante Endpunkte	175
A3.3.2.1	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial	175
A3.3.2.2	Gesamtmortalität.....	176
A3.3.2.3	Kardiovaskuläre Mortalität	177
A3.3.2.4	MACE.....	177
A3.3.2.5	Myokardinfarkt	178

A3.3.2.6	Schlaganfall	179
A3.3.2.7	Instabile Angina Pectoris.....	179
A3.3.2.8	Angina Pectoris	180
A3.3.2.9	Unnötige invasive Diagnostik.....	181
A3.3.2.10	Sensitivitätsanalysen.....	181
A3.3.2.11	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	183
A4	Kommentare.....	184
A4.1	Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten.....	184
A4.2	Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien.....	186
A4.3	Kritische Reflexion des Vorgehens.....	186
A5	Literatur.....	190
A6	Studienlisten.....	204
A6.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten.....	204
A6.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der fokussierten Informationsbeschaffung	204
A6.3	Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche.	206
A6.3.1	Fragestellung 1 (Diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA)	206
A6.3.2	Fragestellung 2 (Diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA mit funktioneller Beurteilung)	217
A6.4	Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten	221
A7	Bewertung der Qualität der Basis-SÜ.....	222
A8	Suchstrategien	223
A8.1	Bibliografische Datenbanken.....	223
A8.1.1	Suche nach systematischen Übersichten	223
A8.1.2	Suche nach Primärstudien.....	224
A8.2	Studienregister	232

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (Fragestellung 1: CCTA).....	13
Tabelle 2: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung)	36
Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	43
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Fragestellung 1: CCTA) ...	59
Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung)	61
Tabelle 6: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	69
Tabelle 7: Berücksichtigte Basis-SÜ.....	70
Tabelle 8: Übersicht über Anfrage zur Basis-SÜ.....	71
Tabelle 9: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	75
Tabelle 10: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien bzw. Dokumente.....	76
Tabelle 11: In vom G-BA übermittelten Dokumenten identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	76
Tabelle 12: Übersicht über Autorenanfragen	77
Tabelle 13: Zusätzlich identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	78
Tabelle 14: Studienpool der Nutzenbewertung.....	78
Tabelle 15: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse.....	79
Tabelle 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA)	81
Tabelle 17: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA).....	90
Tabelle 18: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 1: CCTA).....	104
Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1: CCTA)	113
Tabelle 20: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Fragestellung 1: CCTA).....	119
Tabelle 21: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Gesamtmortalität (Fragestellung 1: CCTA).....	120
Tabelle 22: Ergebnisse – Gesamtmortalität (Fragestellung 1: CCTA)	121
Tabelle 23: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: kardiovaskuläre Mortalität.....	124
Tabelle 24: Ergebnisse – kardiovaskuläre Mortalität (Fragestellung 1: CCTA)	124
Tabelle 25: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: MACE (Fragestellung 1: CCTA)	127
Tabelle 26: Ergebnisse – MACE/kombinierte EP (Fragestellung 1: CCTA)	128

Tabelle 27: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Myokardinfarkt (Fragestellung 1: CCTA).....	130
Tabelle 28: Ergebnisse – Myokardinfarkt (Fragestellung 1: CCTA)	131
Tabelle 29: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Schlaganfall (Fragestellung 1: CCTA).....	135
Tabelle 30: Ergebnisse – Schlaganfall (Fragestellung 1: CCTA)	135
Tabelle 31: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Instabile Angina Pectoris (Fragestellung 1: CCTA).....	137
Tabelle 32: Ergebnisse – instabile Angina Pectoris (Fragestellung 1: CCTA)	138
Tabelle 33: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Angina Pectoris (Fragestellung 1: CCTA).....	141
Tabelle 34: Ergebnisse – Angina Pectoris (Fragestellung 1: CCTA)	141
Tabelle 35: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Fragestellung 1: CCTA)	143
Tabelle 36: Ergebnisse – Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Fragestellung 1: CCTA)	143
Tabelle 37: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Depressivität (PHQ-9) (Fragestellung 1: CCTA).....	145
Tabelle 38: Ergebnisse – Depressivität (PHQ-9) – Dichotomer Endpunkt (Fragestellung 1: CCTA).....	146
Tabelle 39: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: gesundheitsbezogene Arbeitsproduktivität (SPS) (Fragestellung 1: CCTA).....	146
Tabelle 40: Ergebnisse – Stanford Presenteeism Scale Ergebnisse (SPS ^a) – Stetiger Endpunkt (Fragestellung 1: CCTA)	147
Tabelle 41: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Vermeidung unnötiger invasiver Diagnostik(Fragestellung 1: CCTA).....	148
Tabelle 42: Ergebnisse – unnötige invasive Diagnostik (Fragestellung 1: CCTA).....	149
Tabelle 43: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: gesundheitsbezogene Lebensqualität (Fragestellung 1: CCTA).....	151
Tabelle 44: Ergebnisse – körperlicher und psychischer Summenscore (SF-12 und SF-36) (Fragestellung 1: CCTA).....	151
Tabelle 45: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: krankheitsspezifische Lebensqualität (SAQ) (Fragestellung 1: CCTA).....	154
Tabelle 46: Lebensqualität: SAQ Ergebnisse – Stetiger Endpunkt (Fragestellung 1: CCTA) ..	154
Tabelle 47: Lebensqualität: SAQ Ergebnisse – Responderanalyse (Fragestellung 1: CCTA) ..	159
Tabelle 48: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: unerwünschte Ereignisse (Fragestellung 1: CCTA).....	160
Tabelle 49: Ergebnisse – unerwünschte Ereignisse ^a (Fragestellung 1: CCTA)	160
Tabelle 50: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung)	163

Tabelle 51: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung).....	165
Tabelle 52: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung).....	170
Tabelle 53: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung)	172
Tabelle 54: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung)	174
Tabelle 55: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung)	175
Tabelle 56: Ergebnisse – Gesamtmortalität (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung)	176
Tabelle 57: Ergebnisse – kardiovaskuläre Mortalität (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung)	177
Tabelle 58: Ergebnisse – MACE/kombinierter EP (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung)	177
Tabelle 59: Ergebnisse – Myokardinfarkt (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung)	178
Tabelle 60: Ergebnisse – Schlaganfall (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung)	179
Tabelle 61: Ergebnisse – instabile Angina Pectoris (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung)	179
Tabelle 62: Ergebnisse –Angina Pectoris (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung)	180
Tabelle 63: Ergebnisse – unnötige invasive Diagnostik (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung)	181
Tabelle 64: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht Siontis et al., 2018	222

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion für die Suche nach Studien zu Fragestellung 1 (Diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA).....	73
Abbildung 2: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion für die Suche nach Studien zu Fragestellung 2 (Diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA mit funktioneller Beurteilung).	74
Abbildung 3: Forest Plot zum Endpunkt Gesamtmortalität; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren.	123
Abbildung 4: Forest Plot zum Endpunkt Gesamtmortalität; langfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren.	123
Abbildung 5: Forest Plot zum Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren.	126
Abbildung 6: Forest Plot zum Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität; langfristig; CCTA versus ICA	126
Abbildung 7: Forest Plot zum Endpunkt Myokardinfarkt; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren	133
Abbildung 8: Forest Plot zum Endpunkt Myokardinfarkt; langfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren	133
Abbildung 9: Forest Plot zum Endpunkt Myokardinfarkt; periprozedural; CCTA versus ICA.....	133
Abbildung 10: Forest Plot zum Endpunkt Myokardinfarkt; mittelfristig; CCTA versus ICA. ..	134
Abbildung 11: Forest Plot zum Endpunkt Myokardinfarkt; langfristig; CCTA versus ICA.	134
Abbildung 12: Forest Plot zum Endpunkt Schlaganfall; mittelfristig; CCTA versus Funktionelle Verfahren.....	136
Abbildung 13: Forest Plot zum Endpunkt Schlaganfall; mittelfristig; CCTA versus ICA.	137
Abbildung 14: Forest Plot zum Endpunkt Schlaganfall; langfristig; CCTA versus ICA.	137
Abbildung 15: Forest Plot zum Endpunkt instabile Angina Pectoris; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren.	140
Abbildung 16: Forest Plot zum Endpunkt instabile Angina Pectoris; mittelfristig; CCTA versus ICA.	140
Abbildung 17: Forest Plot zum Endpunkt Angina Pectoris; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren.	142
Abbildung 18: Forest Plot zum Endpunkt Angina Pectoris; mittelfristig; CCTA versus ICA. ..	143
Abbildung 19: Forest Plot zum Endpunkt EQ-5D VAS; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren	145

Abbildung 20: Forest Plot zum Endpunkt unnötige ICAs; CCTA versus funktionelle Verfahren.....	150
Abbildung 21: Forest Plot zum Endpunkt unnötige ICAs; CCTA versus ICA.....	150
Abbildung 22: Forest Plot zum Endpunkt SF-12 oder SF-36 körperlicher Summenscore; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren.....	153
Abbildung 23: Forest Plot zum Endpunkt SF-12 oder SF-36 psychischer Summenscore; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren.....	153
Abbildung 24: Forest Plot zum Endpunkt SAQ Physical Limitation; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren.	157
Abbildung 25: Forest Plot zum Endpunkt SAQ Angina Stability; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren.	157
Abbildung 26: Forest Plot zum Endpunkt SAQ Angina Frequency; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren.	158
Abbildung 27: Forest Plot zum Endpunkt SAQ Treatment Satisfaction; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren.	158
Abbildung 28: Forest Plot zum Endpunkt Disease Perception; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren.	158

Abkürzungsverzeichnis

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

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

1 Hintergrund

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2 Fragestellung

Folgende 2 Fragestellungen sind Bestandteil des Vorberichts:

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

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

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

3 Methoden

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

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
- Morbidität
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen

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

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

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

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

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

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, Herstelleranfragen, vom G-BA übermittelte Dokumente, die Sichtung von Referenzlisten und Autorenanfragen.

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

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

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

Abschließend erfolgte eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens und Schadens.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

Die Informationsbeschaffung ergab 15 relevante RTCs für Fragestellung 1 (11 Studien zum Vergleich CCTA vs. fV und 4 Studien zum Vergleich CCTA vs. direkte ICA) und 4 relevante RCTs für die Fragestellung 2. Für 1 dieser 4 Studien, der Studie PRECISE, wurden unpublizierte Daten in Form einer Kongresspräsentation vom Hersteller zur Verfügung gestellt. Da der Studienabschluss gemäß Registereintrag vor weniger als einem halben Jahr datiert war, erschien es plausibel, dass noch kein Studienbericht vorlag. Diese Daten in Abstract-Form wurden für die vorliegende Nutzenbewertung als verwertbar eingestuft, da die Präsentation vergleichsweise ausführlich ist und zu der Studie sowohl das Studienprotokoll in allen Versionen als auch eine Designpublikation vorlag. Damit war die Methodik nachvollziehbar und eine Prüfung auf Vollständigkeit der Daten möglich.

Zu Fragestellung 1 wurden 4 geplante sowie 2 laufende Studien identifiziert. Des Weiteren wurden für diese Fragestellung 4 Studien mit unklarem Status identifiziert. Für die Fragestellung 2 waren es 2 laufende Studien. Außerdem wurden 2 Studien mit unklarem Status identifiziert. Die letzte Suche für Fragestellung 1 fand am 20.09.2022 und für Fragestellung 2 am 30.06.2022 statt.

4.2 Diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA (Fragestellung 1)

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

4.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Von den 15 eingeschlossenen Studien zu Fragestellung 1 bezogen sich 11 (CAPP [10], CARE-CCTA [11], CATCH [12], CT-STAT [13], Goldstein 2007 [14], IAEA-SPECT/CTA [15], Min 2012

[16], Nabi 2016 [17], PERFECT [18], PROMISE [19] und SCOT-HEART [20]) auf den Vergleich gegenüber nicht invasiven fV und 4 Studien auf den Vergleich gegenüber direkter ICA (CAD-MAN [21], CONSERVE [22], DISCHARGE [23] und Reis 2022 [24]) (siehe Abschnitt A3.2.1.1).

Vergleich CCTA vs. funktionelle Verfahren

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

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

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

positiven Ergebnissen bestand in der Regel aus der ICA. Die Beobachtungsdauer der Studie betrug im Median 18,7 Monate.

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

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

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

Die Studie **Nabi 2016** ist eine monozentrische RCT aus den USA und wurde zwischen 2009 und 2011 durchgeführt. Es wurden 598 Patientinnen und Patienten über 18 Jahre mit akutem Brustschmerz, die jedoch einen normalen Troponinwert aufwiesen, eingeschlossen. Solche Patientinnen und Patienten mit einer bekannten KHK wurden ausgeschlossen. Im Interventionsarm wurde nach Randomisierung (1 : 1) eine CCTA mit vorgeschaltetem Calcium-

Scoring durchgeführt. Im Vergleichsarm wurde eine SPECT durchgeführt. Bei positiven oder unklaren Ergebnissen der CCTA oder SPECT wurde in der Regel eine ICA eingesetzt. Die Beobachtungsdauer der Studie betrug im Median 6,5 Monate.

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

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

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

möglich, jedoch nicht regelhaft vorgesehen. Im Unterschied zu anderen Vortest-Wahrscheinlichkeiten bezieht der ASSIGN-Score auch den sozioökonomischen Status durch Abfrage des Wohnortes und der familiären Vorgeschichte ein. Bei unklaren oder positiven Ergebnissen wurde in beiden Armen in der Regel eine ICA durchgeführt. Die Beobachtungsdauer der Studie betrug im Median 4,8 Jahre.

Vergleich CCTA vs. direkte ICA

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

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

Die Studie **DISCHARGE** ist eine multizentrische RCT aus Deutschland, Österreich, Tschechien, Dänemark, Ungarn, Großbritannien, Irland, Italien, Lettland, Litauen, Polen, Portugal, Rumänien, Serbien, Spanien und Finnland und wurde zwischen 2015 und 2019 durchgeführt. Es wurden 3667 Patientinnen und Patienten über 30 Jahre mit stabilem Brustschmerz, Verdacht auf eine KHK und der Indikation für eine ICA eingeschlossen. Vor dem Einschluss in die Studie hatten 35 % (Vergleichsarm) bzw. 33 % (Interventionsarm) der Patientinnen und Patienten mindestens 1 funktionellen Test erhalten. Nach der Randomisierung (1 : 1) wurde

im Interventionsarm eine CCTA mit vorgeschaltetem Calcium-Scoring und im Vergleichsarm eine ICA durchgeführt. Anschließend erfolgte bei positiven Ergebnissen der CCTA im Interventionsarm eine ICA. Die Beobachtungsdauer der Studie betrug im Median 3,5 Jahre.

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

4.2.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

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

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

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

4.2.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

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

4.2.4.1 Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität

Vergleich CCTA vs. fV

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

die Gesamtmortalität nicht erhoben. Verfügbar waren Ergebnisse zu periprozeduralen mittel- und langfristigen Auswertungszeitpunkten (siehe Tabelle 22).

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

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

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

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

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

Vergleich CCTA vs. direkte ICA

Für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA lagen Daten aus allen 4 Studien mit mäßiger und hoher qualitativer Ergebnissicherheit zur Gesamtmortalität vor. Verfügbar waren Ergebnisse zum periprozeduralen und mittelfristigen Auswertungszeitraum (siehe Tabelle 22). Es war geplant, Daten zum langfristigen Auswertungszeitraum in der Studie CAD-MAN zu erheben. Diese wurden jedoch nicht berichtet.

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

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

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

4.2.4.2 Ergebnisse zum Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität

Vergleich CCTA vs. fV

Für den Vergleich CCTA vs. fV lagen zum Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität verwertbare Daten aus 7 Studien mit mäßiger und hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor. Verfügbar waren Ergebnisse zu periprozeduralen, mittel- und langfristigen Auswertungszeitpunkten (siehe Tabelle 24).

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

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

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

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

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

Vergleich CCTA vs. direkte ICA

Für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA lagen zum Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität verwertbare Daten aus den Studien CAD-MAN, DISCHARGE und Reis 2022 mit mäßiger und hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor. Verfügbar waren Ergebnisse zu periprozeduralen, mittel- und langfristigen Auswertungszeitpunkten (siehe Tabelle 24).

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

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

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

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

4.2.4.3 Ergebnisse zum Endpunkt schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse

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

Endpunkt MACE sollte nicht herangezogen werden, wenn dieser Maßnahmen wie bspw. eine Revaskularisation oder Hospitalisierung, enthielt, deren Ursachen sich in ihrem Schweregrad und in ihrer Bedeutung für Patientinnen und Patienten von den oben genannten gravierend unterscheiden. Die Kriterien für die Betrachtung des MACE waren zum Vergleich CCTA vs. fV in den Studien Goldstein 2007, PROMISE und SCOT-HEART und zum Vergleich CCTA vs. ICA in der Studie DISCHARGE erfüllt (siehe Tabelle 26).

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

4.2.4.4 Ergebnisse zum Endpunkt Myokardinfarkt

Vergleich CCTA vs. fV

Für den Vergleich CCTA vs. fV lagen zum Endpunkt Myokardinfarkt verwertbare Daten aus 9 Studien mit mäßiger und hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor. Verfügbar waren Ergebnisse zu periprozeduralen, mittelfristigen und langfristigen Auswertungszeitpunkten (siehe Tabelle 28).

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

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

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

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

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

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

Vergleich CCTA vs. direkte ICA

Für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA lagen zum Endpunkt Myokardinfarkt Daten aus allen 4 Studien mit hoher und mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. Verfügbar waren Ergebnisse zu periprozeduralen, mittelfristigen und langfristigen Auswertungszeitpunkten (siehe Tabelle 28).

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

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

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

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

4.2.4.5 Ergebnisse zum Endpunkt Schlaganfall

Vergleich CCTA vs. fV

Für den Vergleich CCTA vs. fV lagen zum Endpunkt Schlaganfall verwertbare Daten aus 3 Studien mit mäßiger und hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor. Verfügbar waren Ergebnisse zu periprozeduralen, mittelfristigen und langfristigen Auswertungszeitpunkten (siehe Tabelle 30).

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

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

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

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

Vergleich CCTA vs. direkte ICA

Für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA lagen zum Endpunkt Schlaganfall verwertbare Daten aus allen 4 Studien mit mäßiger und hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor. Verfügbar waren Ergebnisse zu periprozeduralen, mittelfristigen und langfristigen Auswertungszeitpunkten (siehe Tabelle 30).

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

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

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

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

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

4.2.4.6 Ergebnisse zum Endpunkt instabile Angina Pectoris

Vergleich CCTA vs. fV

Für den Vergleich CCTA vs. fV lagen zum Endpunkt instabile Angina Pectoris Daten aus 7 Studien mit mäßiger und hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor. Verfügbar waren Ergebnisse zu periprozeduralen, mittelfristigen und langfristigen Auswertungszeitpunkten (siehe Tabelle 32).

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

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

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

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

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

Vergleich CCTA vs. direkte ICA

Für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA lagen zum Endpunkt instabile Angina Pectoris Daten aus 3 Studien mit mäßiger und hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor. Verfügbar waren Ergebnisse zu mittelfristigen und langfristigen Auswertungszeitpunkten (siehe Tabelle 32).

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

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

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

4.2.4.7 Ergebnisse zum Endpunkt Angina Pectoris

Vergleich CCTA vs. fV

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

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

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

Vergleich CCTA vs. direkte ICA

Für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA lagen zum Endpunkt Angina Pectoris Daten aus 2 Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. Verfügbar waren Ergebnisse zu mittelfristigen und langfristigen Auswertungszeitpunkten (siehe Tabelle 34).

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

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

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

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

Vergleich CCTA vs. fV

Zum Endpunkt Gesundheitszustand lagen für den Vergleich CCTA vs. fV Daten aus den Studien CARE-CCTA und PROMISE mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. Verfügbar waren Ergebnisse zu mittelfristigen Auswertungszeitpunkten (siehe Tabelle 36). Die metaanalytische Zusammenfassung ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied (Mittelwertdifferenz [MWD]: -0,70 [95 % KI]: [-1,50; 0,10]; $p = 0,086$).

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

Vergleich CCTA vs. direkte ICA

Für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA lagen zum Endpunkt Gesundheitszustand Daten aus einer Studien (DISCHARGE) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit für den mittelfristigen und langfristigen Auswertungszeitpunkt vor (siehe Tabelle 36).

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

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

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

4.2.4.9 Ergebnisse zum Endpunkt Depressivität (PHQ-9)

Vergleich CCTA vs. fV

Zum Endpunkt Depressivität lagen für den Vergleich CCTA vs. fV Daten aus der Studie PROMISE mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. Verfügbar waren Ergebnisse zum mittelfristigen Auswertungszeitraum (siehe Tabelle 38).

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

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

Vergleich CCTA vs. direkte ICA

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

4.2.4.10 Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Arbeitsproduktivität (SPS)

Vergleich CCTA vs. fV

Zum Endpunkt gesundheitsbezogene Arbeitsproduktivität, gemessen mittels SPS, lagen Daten für den Vergleich CCTA vs. fV aus der Studie PROMISE mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. Verfügbar waren Daten zum mittelfristigen Auswertungszeitraum (siehe Tabelle 40). Die Ergebnisse zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied (MWD: 0,10; 95 %-KI: [-0,24; 0,44]; $p = 0,568$).

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

Vergleich CCTA vs. direkte ICA

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

4.2.4.11 Ergebnisse zum Endpunkt unnötige invasive Diagnostik

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

obstruktive KHK berechnet. In den meisten Studien wurde kein Auswertungszeitpunkt für diesen Endpunkt angegeben. Da der weit überwiegende Anteil der ICAs ohnehin direkt nach der nicht invasiven initialen Diagnostik durchgeführt worden sein dürfte, wurden die Ergebnisse keinem Zeitraum zugeordnet.

Vergleich CCTA vs. fV

Für den Vergleich CCTA vs. fV lagen zum Endpunkt unnötige invasive Diagnostik Daten aus 4 Studien mit hoher und mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor (siehe Tabelle 42).

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

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

Vergleich CCTA vs. direkte ICA

Für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA lagen zum Endpunkt unnötige invasive Diagnostik Daten aus 4 Studien mit mäßiger (CONSERVE und Reis 2022) und hoher (CAD-MAN und DISCHARGE) qualitativer Ergebnissicherheit vor (siehe Tabelle 42). Für die beiden Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit (CAD-MAN und DISCHARGE) erfolgte aufgrund der bedeutsamen Heterogenität der Ergebnisse keine Berechnung eines gepoolten Effekts. Hier zeigte die qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse, dass die Effekte deutlich konkludent zugunsten der CCTA sind. Bei der gemeinsamen Betrachtung aller Studien mit mäßiger und hoher qualitativer Ergebnissicherheit zeigte sich ebenfalls bedeutsame Heterogenität; die Effekte sind konkludent. Dabei zeigen alle 4 Studien auffallend große Effekte zugunsten der CCTA mit OR-Effektschätzungen im Bereich von 0,01 bis 0,03.

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

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

Vergleich CCTA vs. fV

Für den Vergleich CCTA vs. fV lagen Daten zum Endpunkt Lebensqualität, gemessen anhand der Fragebögen SF-12 oder SF-36 zum PCS und MCS vor. Aus den 2 Studien CATCH (SF-36) und SCOT-HEART (SF-12) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit waren Ergebnisse zu mittelfristigen Auswertungszeitpunkten verfügbar (siehe Tabelle 44).

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

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

Vergleich CCTA vs. direkte ICA

Für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA lagen verwertbare Daten aus der Studie DISCHARGE mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit zum mittelfristigen sowie langfristigen Auswertungszeitraum vor (siehe Tabelle 44). Die Ergebnisse zeigten weder zum mittelfristigen Auswertungszeitpunkt (MWD: $0,12$; 95 %-KI: $[-0,37; 0,61]$) noch zum langfristigen Auswertungszeitpunkt (MWD: $0,26$; 95 %-KI: $[-0,27; 0,78]$) einen statistisch signifikanten Unterschied. Da in dieser Studie nur der PCS und damit nicht die Daten zum gesamten SF-12 erhoben worden waren, wurden die Ergebnisse dem Bereich Morbidität zugeordnet.

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

4.2.4.13 Ergebnisse zum Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität (SAQ)

Vergleich CCTA vs. fV

Zum Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität, gemessen mithilfe des SAQs, waren für den Vergleich CCTA vs. fV Daten aus den Studien CAPP und PROMISE mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit zum mittelfristigen Auswertungszeitpunkt verwertbar. Ferner lagen Daten aus der Studie Min 2012 mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor, deren Auswertungszeitpunkt von 55 ± 34 Tagen sich jedoch keinem der festgelegten Auswertungszeiträume zuordnen ließ (siehe Tabelle 46).

Die Ergebnisse der Studien CAPP und PROMISE mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit ließen sich für den mittelfristigen Auswertungszeitraum metaanalytisch zusammenfassen. Die metaanalytische Zusammenfassung der Daten beider Studien zur Subskala Physical limitation (OR: -0,77; 95 %-KI: [-1,56; 0,02]; $p = 0,056$) ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied. Zur Subskala Angina stability ergab die metaanalytische Zusammenfassung einen statistisch signifikanten Unterschied (OR: -0,80; 95 %-KI: [-1,60; -0,01]; $p = 0,047$) zuungunsten der CCTA. Um die klinische Relevanz des Ergebnisses zu überprüfen, wurde die standardisierte MWD in Form von Hedges' g berechnet. Das 95 %-KI liegt nicht vollständig oberhalb bzw. unterhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 (Hedges' g : -0,05; 95 %-KI: [-0,11; -0,0003]) [25]. Damit lässt sich nicht ableiten, dass dieser Effekt relevant ist. Für die Subskala Angina frequency zeigte die metaanalytische Zusammenfassung der Daten beider Studien keinen statistisch signifikanten Unterschied (OR: -0,14; 95 %-KI: [-0,73; 0,46]; $p = 0,649$). Auch für die Subskala Treatment satisfaction konnte kein statistisch signifikanter Unterschied (OR: 0,81; 95 %-KI: [-0,25; 1,87]; $p = 0,133$) festgestellt werden. Genauso ergab sich für die Subskala Disease perception (in den Publikationen Quality of life genannt) des SAQ anhand der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse beider Studien kein statistisch signifikanter Unterschied (OR: -0,71; 95 %-KI: [-1,73; 0,32]; $p = 0,175$).

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

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

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

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

Vergleich CCTA vs. direkte ICA

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

4.2.4.14 Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse

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

Vergleich CCTA vs. fV

Für den Vergleich CCTA vs. fV lagen zum periprozeduralen Auswertungszeitraum Ergebnisse aus den Studien Goldstein 2007 mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit und PROMISE mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor (siehe Tabelle 49). In der Studie Goldstein 2007 hatten sich nach der Untersuchung in keiner der beiden Behandlungsgruppen UEs ereignet. In der Studie PROMISE waren in beiden Behandlungsgruppen bei jeweils 3 Patientinnen und Patienten schwere Blutungen aufgetreten. In der Vergleichsgruppe hatten sich zusätzlich 9 schwerwiegende UEs, davon 5 ventrikuläre Tachykardien und 4 Krankenhauseinweisungen aufgrund von symptomatischen Ereignissen wie Brustschmerz und Übelkeit, ereignet, zu denen nicht angegeben wurde, bei wie vielen Patientinnen und Patienten diese eintraten.

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

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

Vergleich CCTA vs. direkte ICA

Für den Vergleich CCTA vs. direkte ICA lagen Daten aus 3 Studien mit hoher und mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. Verfügbar waren Ergebnisse zum periprozeduralen und mittelfristigen Auswertungszeitraum (siehe Tabelle 49).

Zum periprozeduralen Auswertungszeitraum lagen Daten aus den Studien CAD-MAN und DISCHARGE mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor. In der Studie CAD-MAN hatten sich in keiner der beiden Behandlungsgruppen schwerwiegende UEs ereignet. In der Studie DISCHARGE waren in der Interventionsgruppe bei 6 Patientinnen und Patienten schwerwiegende UEs aufgetreten (4 Patientinnen und Patienten mit einer Verlängerung des Krankenhausaufenthalts und 2 Patientinnen und Patienten mit einer Dissektion) und in der Vergleichsgruppe waren bei 22 Patientinnen und Patienten schwerwiegende UEs aufgetreten (6 Patientinnen und Patienten mit einer kardialen Arrhythmie, 11 Patientinnen und Patienten mit einer Verlängerung des Krankenhausaufenthalts, 2 Patientinnen und Patienten mit einer Dissektion, 2 Patientinnen und Patienten mit einem Herzstillstand und 1 Patientin oder 1 Patient mit einer kardialen Tamponade). Damit ergab sich für den Endpunkt UEs ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der CCTA (OR: 0,26; 95 %-KI: [0,11; 0,64]; $p = 0,002$).

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

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

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

4.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Von den 4 eingeschlossenen Studien zu Fragestellung 2 untersuchten die Studien CATCH-2 [26] und Yu 2020 [27] eine funktionelle Beurteilung mittels CTP und die Studien FORECAST [28] und PRECISE [29] eine funktionelle Beurteilung mittels CT-FFR. Im Folgenden werden die Charakteristika der Studien beschrieben (siehe Abschnitt A3.3.1.1).

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

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

Die Studie **PRECISE** [30] ist eine multizentrische RCT aus Nordamerika und Europa, die zwischen 2018 und 2021 durchgeführt wurde. Es wurden 2103 Patientinnen und Patienten über 18 Jahre mit stabilem Brustschmerz eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden solche mit einem ACS und akutem Brustschmerz. Nach Randomisierung (1 : 1) wurden im Interventionsarm Patientinnen und Patienten mit niedrigem Risiko anhand des PROMISE Minimal Risk Tool [31] selektiert und zurückgestellt. Somit wurden bei 16 % der Patientinnen und Patienten keine weiteren Tests durchgeführt. Mit 79 % der Patientinnen und Patienten erhielt ein Großteil aller Probandinnen und Probanden im Interventionsarm eine CCTA. Anschließend erfolgte bei positivem Ergebnis der CCTA eine computergesteuerte Analyse der CT-Bilder zur Messung der FFR. Dies betraf 31 % der Patientinnen und Patienten. Im Vergleichsarm wurde ein Behandlungsstandard, bestehend aus Stress-Echokardiografie, Belastungs-EKG, SPECT, PET, Belastungs-MRT und direkter ICA, eingesetzt. Da nur 12 % der Vergleichsgruppe eine durch die GKV nicht erstattungsfähige Behandlung (Belastungs-MRT, PET) erhielten, entspricht die Vergleichsintervention den Einschlusskriterien dieser Bewertung. Die Beobachtungsdauer der Studie betrug im Median 11,8 Monate.

Die Studie **Yu 2020** [27] ist eine monozentrische RCT aus China, die zwischen 2016 und 2018 durchgeführt wurde. Es wurden 250 Patientinnen und Patienten ohne angegebene Altersbeschränkung mit stabilem Brustschmerz oder Angina-ähnlicher Symptomatik eingeschlossen. Explizit ausgeschlossen wurden solche mit einem ACS. Im Interventionsarm und im Vergleichsarm wurde nach Randomisierung (1 : 1) eine CCTA mit vorgeschaltetem Calcium-Scoring durchgeführt. Im Unterschied zur CATCH-2-Studie wurde in der Studie Yu 2020 bei allen Patientinnen und Patienten im Interventionsarm eine dynamische CTP zwischen

Calcium-Scoring und CCTA geschaltet. Die weitere Diagnostik in beiden Armen bei positiven Ergebnissen bestand aus einer ICA. Die Beobachtungsdauer der Studie betrug 12 Monate.

4.3.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Aus allen 4 eingeschlossenen Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 2 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten.

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

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

●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar.
 ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.
 ×: Daten wurden trotz geplanter Erhebung nicht berichtet.
 –: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / der EP wurde nicht erhoben.
 a. EP nicht verwertbar, da Einzelkomponenten nicht von vergleichbarer klinischer Schwere sind.
 b. Es wurden ausschließlich hospitalisierte Fälle, also vornehmlich schwerwiegende Ereignisse, erfasst.
 c. Die Ergebnisse zur VAS wurden nicht berichtet, daher sind die Daten nicht verwertbar.
 d. EP nicht verwertbar, da nicht alle Domänen des SAQ separat dargestellt wurden.
 EP: Endpunkt; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions, 3 Level Version; MACE: Major adverse cardiovascular Events; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; SAQ: Seattle Angina Questionnaire; VAS: Visual analogue Scale

Für den Vergleich CCTA mit funktioneller Beurteilung vs. CCTA ohne funktionelle Beurteilung lagen zum Endpunkt Gesamtmortalität aus allen eingeschlossenen Studien verwertbare Ergebnisse vor. Verwertbare Daten zum Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität lagen aus der Studie CATCH-2 vor und konnten für die Studie Yu 2020 anhand der Daten zur Gesamtmortalität, bei der sich keine Ereignisse gezeigt hatten, berechnet werden. Für den

Endpunkt MACE lagen verwertbare Daten aus der Studie PRECISE vor. Aus den anderen Studien zu Fragestellung 2 waren die Daten zum Endpunkt MACE nicht verwertbar, da sich die Einzelkomponenten in ihrem Schweregrad und in ihrer Bedeutung für die Patientinnen und Patienten gravierend unterschieden.

Für den Endpunkt Myokardinfarkt lagen aus allen eingeschlossenen Studien verwertbare Ergebnisse vor. Für den Endpunkt Schlaganfall waren einzig aus der Studie FORECAST Daten vorhanden. Ergebnisse zum Endpunkt instabile Angina Pectoris lagen aus der Studie CATCH-2 vor und konnten verwertet werden. Auch zum Endpunkt Angina Pectoris lagen verwertbare Ergebnisse aus der Studie CATCH-2 vor. In dieser Studie wurden nur hospitalisierte Fälle der Angina Pectoris erfasst, also vornehmlich schwerwiegende Ereignisse. Ergebnisse zum Gesundheitszustand, gemessen anhand des EQ-5D VAS, lagen ausschließlich aus der Studie FORECAST vor, waren jedoch nicht verwertbar, da die Ergebnisse zur VAS nicht berichtet worden waren. In der Studie PRECISE war geplant worden, den Gesundheitszustand zu erheben, die Ergebnisse wurden jedoch nicht berichtet. Verwertbare Daten zum Endpunkt unnötige invasive Diagnostik konnten anhand der Anzahl an Patientinnen und Patienten, bei denen mittels einer ICA eine obstruktive KHK diagnostiziert worden war, für die Studien CATCH-2, FORECAST und PRECISE berechnet werden. Daten zur krankheitsspezifischen Lebensqualität lagen aus den beiden Studien FORECAST und PRECISE vor, die jedoch nicht verwertet werden konnten, da nicht alle Domänen des SAQ dargestellt wurden. Es lagen bei keiner der 4 Studien Daten zu UEs vor.

4.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial (siehe Abschnitt A3.3.1.2) für die Fragestellung 2 zur CCTA mit der Option einer funktionellen Beurteilung wurde endpunktübergreifend für 2 Studien (CATCH-2 und FORECAST) als niedrig und für die übrigen 2 Studien (PRECISE und Yu 2020) als hoch eingestuft. In der Studie Yu 2020 war sowohl die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz als auch die Verdeckung der Gruppen zum Teil unklar. Für die Studie PRECISE lag weder eine Vollpublikation noch ein Studienbericht vor, entsprechend fehlen Informationen zu geplanten patientenrelevanten Endpunkten. Zusätzlich war eine ergebnisunabhängige Berichterstattung zweifelhaft. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial daher als hoch eingestuft.

Für die beiden Studien PRECISE und Yu 2020, bei denen das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial bereits als hoch eingestuft worden war, ergab sich folglich ein hohes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial für alle bewerteten Endpunkte, sodass für diese Studien keine weitergehende endpunktspezifische Bewertung erfolgte. Für die Studien CATCH-2 und FORECAST wurden alle bewerteten Endpunkte mit einem niedrigen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial bewertet.

4.3.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

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

4.3.4.1 Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität

Für den Vergleich CCTA ohne funktionelle Beurteilung vs. CCTA mit funktioneller Beurteilung lagen Daten aus allen 4 eingeschlossenen Studien mit hoher und mäßiger Ergebnisqualität vor. Verfügbar waren ausschließlich Ergebnisse zum mittelfristigen Auswertungszeitpunkt (siehe Tabelle 56).

Für die Studien CATCH-2 (Peto-OR: 1,00; 95 %-KI: [0,20; 4,99]; $p > 0,999$) und FORECAST (OR: 5,02; 95 %-KI: [0,24; 104,78]; $p = 0,171$) mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auch für die Studie PRECISE mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR: 0,74; 95 %-KI: [0,24; 2,35]). In der Studie Yu 2020, ebenfalls mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit, hatten sich in keiner der beiden Behandlungsgruppen Todesfälle ereignet. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien PRECISE und CATCH-2 erfolgte daher nicht.

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

4.3.4.2 Ergebnisse zum Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität

Zum Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität lagen Daten aus 2 Studien mit hoher (CATCH-2) und mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit (Yu 2020) zum mittelfristigen Auswertungszeitpunkt vor (siehe Tabelle 57).

In beiden Studien hatten sich keine kardiovaskulären Todesfälle ereignet. Eine metaanalytische Zusammenfassung erfolgte nicht.

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

4.3.4.3 Ergebnisse zum Endpunkt schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse

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

Verwertbare Ergebnisse zum Endpunkt MACE lagen ausschließlich aus der Studie PRECISE mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit zum mittelfristigen Auswertungszeitpunkt vor (siehe Tabelle 58). In dieser Studie umfasste MACE die Endpunkte Gesamtmortalität und Myokardinfarkt.

Die Ergebnisse zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied (HR: 1,57; 95 %-KI: [0,76; 3,27]).

Insgesamt wurde auf Basis des Endpunktes MACE kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der CCTA mit funktioneller Beurteilung im Vergleich zur CCTA ohne funktionelle Beurteilung abgeleitet.

4.3.4.4 Ergebnisse zum Endpunkt Myokardinfarkt

Zum Endpunkt Myokardinfarkt lagen Ergebnisse aus allen 4 eingeschlossenen Studien mit hoher (CATCH-2 und FORECAST) und mäßiger (PRECISE und Yu 2020) qualitativer Ergebnissicherheit vor. Verfügbar waren ausschließlich Ergebnisse zum mittelfristigen Auswertungszeitpunkt (siehe Tabelle 59).

In den Studien CATCH-2 (Peto-OR: 0,51; 95 %-KI: [0,05; 4,94]; p = 0,683) sowie FORECAST (OR: 3,03; 95 %-KI: [0,82; 11,24]; p = 0,084) mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Auch in der Studie PRECISE mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor (HR: 2,67; 95 %-KI: [0,94; 7,52]). In der Studie Yu 2020 mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit hatten sich keine Myokardinfarkte ereignet. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien CATCH-2 und Yu 2020 erfolgte daher nicht.

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

4.3.4.5 Ergebnisse zum Endpunkt Schlaganfall

Zum Endpunkt Schlaganfall lagen Ergebnisse aus der Studie FORECAST mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zum mittelfristigen Auswertungszeitpunkt vor (siehe Tabelle 60). Es zeigte sich in den Ergebnissen kein statistisch signifikanter Unterschied (OR: 0,33; 95 %-KI: [0,01; 8,20]; $p = 0,530$).

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

4.3.4.6 Ergebnisse zum Endpunkt instabile Angina Pectoris

Zum Endpunkt instabile Angina Pectoris lagen Daten aus der Studie CATCH-2 mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zum mittelfristigen Auswertungszeitpunkt vor (siehe Tabelle 61). Die Ergebnisse ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied (Peto-OR: 1,00; 95 %-KI: [0,06; 16,02]; $p > 0,999$).

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

4.3.4.7 Ergebnisse zum Endpunkt Angina Pectoris

Zum Endpunkt Angina Pectoris lagen aus der Studie CATCH-2 mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor. Verfügbar waren Daten zum mittelfristigen Zeitpunkt (siehe Tabelle 62). Die Ergebnisse ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied (OR: 0,73; 95 %-KI: [0,39; 1,38]; $p = 0,530$).

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

4.3.4.8 Ergebnisse zum Endpunkt unnötige invasive Diagnostik

Als Endpunkt unnötige invasive Diagnostik wurde in diesem Bericht der Anteil von Patientinnen und Patienten, bei denen mittels ICA keine obstruktive KHK festgestellt worden war, ausgewertet. In den Studien wurde kein Erhebungszeitpunkt für diesen Endpunkt angegeben. Da der weit überwiegende Anteil der ICAs ohnehin direkt nach der nicht invasiven

initialen Diagnostik durchgeführt worden sein dürfte, wurden die Ergebnisse keinem Zeitraum zugeordnet.

Zum Endpunkt unnötige invasive Diagnostik (Anteil an Patientinnen und Patienten ohne obstruktive KHK, diagnostiziert mittels ICA) lagen Ergebnisse aus den Studien FORECAST und CATCH-2 mit hoher und aus der Studie PRECISE mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor (siehe Tabelle 63).

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

Auch für die Studie PRECISE zeigten die Ergebnisse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der CCTA mit funktioneller Beurteilung mittels CT-FFR (HR: 0,18; 95 %-KI: [0,12; 0,30]; $p < 0,001$) – allerdings im Vergleich zu einer Gruppe, die ausschließlich mit fV behandelt worden war. Daher wäre diese Studie allein nicht geeignet, um den zusätzlichen Nutzen einer funktionellen Beurteilung mittels CT-FFR gegenüber einer CCTA ohne funktionelle Beurteilung zu belegen. Die Ergebnisse wurden aber ergänzend berichtet, denn der Effekt übersteigt deutlich den in Fragestellung 1 (CCTA vs. fV) ermittelten und unterstützt damit die Nutzensaussage zugunsten der CCTA mit funktioneller Beurteilung mittels CT-FFR im Vergleich zur ausschließlichen CCTA auf Basis der Studie FORECAST.

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

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

4.3.4.9 Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität

Es lagen keine verwertbaren Daten zu den Endpunkten krankheitsspezifische Lebensqualität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor.

4.3.4.10 Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignissen

Zu UEs lagen aus keiner der eingeschlossenen Studien Daten vor.

4.4 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

Landkarte der Beleglage

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

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

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

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

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

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

Vergleich Auswertungs- zeitpunkt	Mortalität		MACE ^a	Morbidität							LQ		Nebenwirkungen
	Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Mortalität		Myokardinfarkt	Schlaganfall	Instabile Angina Pectoris	Angina Pectoris	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Depressivität (PHQ-9)	Gesundheitsbezogene Arbeitsproduktivität (SPS)	Unnötige invasive Diagnostik	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	

CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; CT: Computertomografie; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions, 3 Level Version; ICA: invasive Koronarangiografie; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; MACE: Major adverse cardiovascular Event; PHQ-9: Patient Health Questionnaire; SAQ: Seattle Angina Questionnaire; SF-12: Health Survey Short Form 12; SPS: Stanford Presenteeism Scale; VAS: Visual analogue Scale

Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten

Zu Fragestellung 1 wurden über Studienregister 4 Studien [32-35] identifiziert, deren Status unklar ist. Die geplanten Fallzahlen dieser 4 Studien machen in Summe im Vergleich zu den in Summe in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Patientinnen und Patienten weniger als 5 % aus, sodass eine Verzerrung der Ergebnisse durch Publikationsbias unwahrscheinlich ist. Sie stellen somit keine Einschränkung des Fazits bezüglich Fragestellung 1 dar.

Zu Fragestellung 2 wurden über Studienregister und andere Rechercheschritte 2 Studien identifiziert, zu denen keine Ergebnisse vorliegen. Der Status zur Studie TARGET [36,37], in der zur funktionellen Beurteilung die CT-FFR zum Einsatz kam, ist unklar. Das Studienende war gemäß Registereintrag für Dezember 2021 geplant. In dieser in China durchgeführten Studie kam ein chinesisches Produkt zur Messung der FFR zum Einsatz, das bislang in Deutschland nicht zugelassen ist und sehr wahrscheinlich nicht vergleichbar ist mit dem einzig aktuell in Deutschland zugelassenen Produkt der Firma HeartFlow. Aus diesem Grund müssten Ergebnisse dieser Studie ohnehin kritisch bewertet werden und es bliebe unklar, ob sie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar wären. Daher hat das Fehlen dieser Studiendaten keinen Einfluss auf das Fazit. Bei der zweiten Studie mit unklarem Status handelt es sich um die Studie CTP-PRO [38,39], in der zur funktionellen Beurteilung die CTP zum Einsatz kam, als geschätztes Studienende der 01.10.2022 berichtet wird und planmäßig 2000 Patientinnen und Patienten randomisiert werden sollten. Als Einschlusskriterium wird angeführt, dass bei den Patientinnen und Patienten eine bekannte KHK oder ein Verdacht auf KHK vorliegen muss. Da nur Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf KHK den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprechen, ist zum jetzigen Zeitpunkt unklar, ob die Studie bei Vorliegen von Ergebnissen relevant für die Nutzenbewertung wäre. Vor dem Hintergrund dieser Einschränkung wird die Wahrscheinlichkeit, dass die Ergebnisse dieser Studie einen relevanten Einfluss auf das Fazit dieser Bewertung haben könnten, als gering eingeschätzt.

Nutzen-Schaden-Abwägung

Fragestellung 1: CCTA versus funktionelle Verfahren

Für den Vergleich der CCTA mit den fV der Fragestellung 1 zeigte sich, dass die CCTA den fV hinsichtlich der Morbiditätsendpunkte Myokardinfarkt und unnötige invasive Diagnostik überlegen ist. Beim Myokardinfarkt basiert der Beleg für einen Nutzen auf einem Anhaltspunkt für einen Effekt zum mittelfristigen Zeitpunkt und einem Beleg für einen Effekt zum langfristigen Zeitpunkt zugunsten der CCTA. Demgegenüber zeigen die Ergebnisse zum Morbiditätsendpunkt instabile Angina Pectoris langfristig einen Hinweis für einen Effekt zuungunsten der CCTA. Bei einem Myokardinfarkt handelt es sich regelhaft um ein lebensbedrohliches und klar definiertes Ereignis, wohingegen die instabile Angina Pectoris unschärfer definiert und nicht zwingend lebensbedrohlich ist. Für die weiteren verwertbaren

Morbiditätsendpunkte lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der CCTA und den fV vor. Da die invasive Diagnostik mit direkten Risiken einhergeht (siehe Abschnitt A4.3), lässt sich aus dem Beleg für eine Reduktion unnötiger invasiver Diagnostik zugunsten der CCTA ein Vorteil der CCTA im Vergleich zu fV ableiten. Die Ergebnisse der anderen Endpunkte lassen – abgesehen vom Endpunkt instabile Angina Pectoris – keine Signale erkennen, dass diese Reduktion der Diagnostik mittels ICA mit einer Verschlechterung an anderer Stelle einhergeht. So weisen die Ergebnisse hinsichtlich der Gesamtmortalität mittelfristig sowie der Endpunkte kardiovaskuläre Mortalität und Schlaganfall mittel- und langfristig numerische Tendenzen ohne statistische Signifikanz zugunsten der CCTA auf. Hinsichtlich der direkten Nebenwirkungen in Form von UEs ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer CCTA, es lagen aber nur wenige verwertbare Daten vor. Bei der CCTA handelt es sich um ein nicht invasives Verfahren, dessen direkte Risiken sich aufgrund der Erfahrungen mit anderen CT-basierten Verfahren (hinsichtlich Kontrastmittelapplikation und Strahlenexposition) als vertretbar einschätzen lassen. Daher wurde die in sämtlichen Studien zu bemängelnde fehlende oder unsystematische Erhebung von UEs so eingestuft, dass diese die gezeigten positiven Effekte nicht infrage stellen.

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

Fragestellung 1: CCTA versus direkte ICA

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

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

Fragestellung 2

Für die Fragestellung 2 zeigte sich, dass die CCTA mit der Option einer CT-basierten funktionellen Beurteilung hinsichtlich des Morbiditätseinkendpunktes unnötige invasive Diagnostik der CCTA ohne funktionelle Beurteilung überlegen ist. Dieser Vorteil basiert auf einem Hinweis auf einen Effekt zugunsten der CCTA mit funktioneller Beurteilung anhand der CT-FFR sowie CTP beim Endpunkt unnötige invasive Diagnostik. Da die invasive Diagnostik mit direkten Risiken einhergeht (siehe Abschnitt A4.3), lässt sich aus dem Hinweis für eine Reduktion unnötiger invasiver Diagnostik zugunsten der CCTA ein Vorteil der CCTA ableiten. Die Ergebnisse der anderen Endpunkte lassen keine Signale erkennen, dass diese Reduktion der Diagnostik mittels ICA mit einer Verschlechterung an anderer Stelle einhergeht. So weisen zwar die Ergebnisse zu Myokardinfarkten bei den Studien zur CT-FFR für den mittelfristigen Zeitraum numerische Tendenzen zuungunsten der CCTA mit der Option einer CT-basierten funktionellen Beurteilung auf, bei den Endpunkten Gesamtmortalität, Schlaganfall, instabile Angina Pectoris und Angina Pectoris zeigten sich jedoch allenfalls vernachlässigbar kleine numerische Unterschiede. Für weitere Endpunkte, also auch zu UEs, lagen keine verwertbaren Daten vor.

Trotz Fehlen verwertbarer Daten zu direkten Nebenwirkungen in Form von UEs ist eine getrennte Nutzen-Schaden-Abwägung für die beiden Prüfinerventionen CT-FFR und CTP aufgrund ihrer technisch bedingten, unterschiedlichen spezifischen Risiken notwendig, zumal sich für beide Interventionen allein beim Endpunkt unnötige invasive Diagnostik ein Nutzen zeigte. Da es sich bei der CT-FFR um eine rein softwarebasierte erneute Analyse bereits vorhandener CCTA-Daten handelt, entstehen durch diese Technik der funktionellen Beurteilung keinerlei weitere prozedurbezogenen Risiken. Dagegen resultieren bei der CTP direkte Risiken aufgrund einer zusätzlichen Kontrastmittelapplikation sowie einer damit verbundenen zusätzlichen Strahlenbelastung, die mit 5–7 mSv bei der statischen CTP und 10–12 mSv bei der dynamischen CTP gegenüber einer CCTA mit 2–4 mSv deutlich erhöht ist [40].

Somit zeigt sich bei der CT-basierten funktionellen Beurteilung anhand der CTP zwar ein positiver Effekt in Form einer Reduktion unnötiger invasiver Diagnostik, das Verfahren birgt aber zusätzliche direkte Risiken aufgrund einer weiteren mit Strahlenbelastung verbundenen Kontrastmittelinjektion. Auf eine Abschätzung, ob die Vorteile einer Vermeidung unnötiger invasiver Diagnostik die damit verbundenen direkten Risiken überwiegen, wurde verzichtet, da diese Bewertung zeigt, dass mit der CT-FFR ein Verfahren existiert, mit dem die gleichen Vorteile ohne weitere prozedurale Risiken erreicht werden können.

Zusammenfassend ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden der CCTA mit funktioneller Beurteilung im Vergleich zur CCTA ohne funktionelle Beurteilung. Diese Nutzensaussage bezieht sich auf die CT-FFR, ein Verfahren, das sich gegenüber der ebenfalls bewerteten CTP durch ein eindeutig besseres Sicherheitsprofil auszeichnet.

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Einbettung der Interventionen innerhalb der diagnostischen Strategie

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

Fragestellung 1: CCTA versus funktionelle Verfahren

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

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

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

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

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

Fragestellung 1: CCTA versus direkte ICA

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

Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung

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

In 2 der 4 zu Fragestellung 2 eingeschlossenen Studien wurde im Interventionsarm bei allen Patientinnen und Patienten eine CT-basierte funktionelle Beurteilung in Ergänzung zur CCTA durchgeführt, während im Kontrollarm anstelle dessen ausschließlich die CCTA Anwendung fand. In der Studie CATCH-2 wurde die funktionelle Beurteilung (statische CTP) nach der CCTA eingesetzt, in der Studie Yu 2020 vor der CCTA (dynamische CTP). Somit handelt es sich in beiden Studien um einen „Add-on“-Einsatz der CTP bei einer vollständig mit CCTA untersuchten Studienpopulation im Vergleich zur alleinigen CCTA.

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

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

In der Studie PRECISE wurde in der Interventionsgruppe zunächst das PROMISE Minimal Risk Tool eingesetzt, um weitere Diagnostik bei Patientinnen und Patienten mit niedrigem Risiko zurückzustellen. Bei 16 % wurde nachfolgend kein Test durchgeführt. Im Vergleichsarm wurde nur bei 7 % auf weitere Diagnostik verzichtet. Somit prüft die PRECISE-Studie nicht allein die CCTA, sondern auch die Anwendung eines verbesserten Risikoscores. Dies könnte zu dem größeren Effekt für den Endpunkt Vermeidung unnötiger invasiver Diagnostik in der Studie PRECISE (HR: 0,18; 95 %-KI: [0,12; 0,30]; $p < 0,001$) beigetragen haben. Der größte Teil erhielt eine CCTA (79 %) und daran anschließend optional ein fV (CT-FFR; 31 %). Im Kontrollarm wurde eine Standardbehandlung eingesetzt, die nicht invasive Verfahren wie Belastungs-EKG, Stress-Echokardiografie, SPECT, PET und Stress-MRT sowie die ICA umfasste, jedoch keine CCTA enthalten durfte. Damit handelte es sich in dieser Studie beim Einsatz der CCTA mit daran anschließender optionaler CT-FFR um eine „Replacement“-Strategie gegenüber einer Diagnosestrategie ohne CCTA.

Calcium-Scoring

Der CCTA war in der Mehrzahl der eingeschlossenen Studien zur Berechnung der benötigten Strahlendosis ein Calcium-Scoring vorgeschaltet, das derzeit nicht zum Leistungsumfang der GKV gehört. Dies wurde für die vorliegende Nutzenbewertung nicht als Ausschlussgrund gewertet, solange die CCTA (bzw. ihre Kombination mit einer anschließenden CT-basierten funktionellen Beurteilung) die zentrale Intervention im entsprechenden Studienarm darstellte. Wurde in Studien das Calcium-Scoring hingegen als Triage-Test vorgeschaltet und die CCTA (bzw. ihre Kombination mit einer anschließenden CT-basierten funktionellen Beurteilung) entsprechend nur selektiv eingesetzt, deckte dies nicht die Einschlusskriterien der vorliegenden Berichtsfragestellung ab. In der Studie CRESCENT [41] beispielsweise erhielt nach Vorschaltung eines Calcium-Scorings nur knapp die Hälfte der Patientinnen und Patienten im entsprechenden Studienarm eine CCTA, sodass dieser Vergleich keinen Beitrag zur Beantwortung der vorliegenden Berichtsfragestellung liefern kann. Ebenfalls ohne Relevanz für diese Bewertung waren Studien, in denen das Calcium-Scoring in anderen Anwendungsbereichen wie beispielsweise Prognose und Adhärenz der Patientinnen und Patienten zum Einsatz kam.

6 Fazit

Fragestellung 1

Je nach Vergleichsintervention unterteilt sich das Fazit zu Fragestellung 1.

CCTA versus funktionelle Verfahren

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

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

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

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

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

CCTA versus direkte ICA

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

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

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

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

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

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

Zu dieser Fragestellung wurden insgesamt 4 Studien ausgewertet. In diesen Studien wurden 2 verschiedene Verfahren zur funktionellen Beurteilung als mögliche Ergänzung der CCTA untersucht: die Computertomografie(CT)-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR), kurz CT-FFR, und die CT-basierte Messung der myokardialen Perfusion (CTP).

Die Studienergebnisse zeigen, dass sowohl die CT-FFR als auch die CTP als optionale Ergänzung zu einer CCTA dazu beiträgt, unnötige invasive Diagnostik zu vermeiden (**Hinweis auf einen geringeren Schaden**).

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

Insgesamt ergibt sich für die **CT-FFR**, die als rein softwarebasiertes Verfahren mit keinen zusätzlichen direkten Risiken einhergeht, **endpunktübergreifend ein Hinweis auf einen geringeren Schaden** gegenüber einer CCTA ohne CT-basierte funktionelle Beurteilung bei Patientinnen und Patienten, bei denen nach Durchführung der Basisdiagnostik der Verdacht auf eine chronische KHK besteht.

Diese **Nutzaussage gilt nicht für die CTP**, die aufgrund einer weiteren mit Strahlenbelastung verbundenen Kontrastmittelinjektion gegenüber der CT-FFR zusätzliche direkte Risiken birgt.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

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

In die Bearbeitung des Projekts werden Sachverständige eingebunden.

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

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt. Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Der Zeitplan für alle Arbeitsschritte der Berichterstellung ist auf der Website des IQWiG unter „Projekte & Ergebnisse“ dargelegt.

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

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan 1.1 im Vergleich zum Berichtsplan 1.0

- Der Wortlaut der Fragestellung zu CT-basierten Verfahren für die funktionelle Beurteilung wurde an den allgemein formulierten Auftrag des G-BA angepasst. Damit wurde auf eine Nennung einzelner Verfahren verzichtet (siehe Abschnitt A2.3).

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan 1.1

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

- Als Kriterium, das Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden, wurde für beide Fragestellungen „E8: keine Mehrfachpublikation“ ergänzt (A2.2.7 und A2.3.7).

- Im Rahmen der fokussierten Informationsbeschaffung erfolgte neben der Recherche in Datenbanken eine Sichtung der SÜs sowie ihrer Referenzlisten, die im IQWiG-Arbeitspapier GA20-01 eingeschlossen wurden (SÜs auf Basis von RCTs; siehe Kapitel 3 und Abschnitt A2.4.1).
- Wurden Effektschätzungen nicht berichtet, so erfolgten eigene Berechnungen im Rahmen von Metaanalysen. Für Ergebnisse, die nicht in Metaanalysen einfließen, wurden nur dann eigene Berechnungen durchgeführt, wenn dies zur Einschätzung der statistischen Signifikanz notwendig war. Die Berechnung eines p-Wertes aus einem berichteten 95 %-Konfidenzintervall erfolgte dabei nicht, da sich die statistische Signifikanz direkt ergibt, wenn der Nulleffekt außerhalb des Konfidenzintervalls liegt.

A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.1

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

A2.1 Methoden

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

A2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien zu diagnostischen Strategien mit Anwendung einer CCTA in die Untersuchung (Fragestellung 1)

A2.2.1 Population

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

A2.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Als Prüfindervention gelten diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA.

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

A2.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
- Morbidität
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen

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

A2.2.4 Studientypen

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

Für alle in Abschnitt A2.2.2 genannten Interventionen und alle in Abschnitt A2.2.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar. Aus einem Vorgängerprojekt [9] ist bekannt, dass voraussichtlich Evidenz auf Basis von RCTs vorhanden ist.

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

A2.2.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.2.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

A2.2.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Fragestellung 1: CCTA)

Einschlusskriterien	
E1a	Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf chronische KHK, bei denen nach Durchführung der Basisdiagnostik die Indikation zur weiterführenden nicht invasiven Diagnostik besteht (siehe auch Abschnitt A2.2.1)
E2a	Prüfintervention: diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA (siehe auch Abschnitt A2.2.2)
E3a	Vergleichsintervention: diagnostische Strategien der gleichen Zielsetzung ohne Anwendung einer CCTA (siehe auch Abschnitt A2.2.2)
E4a	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.2.3 formuliert
E5a	Studientyp: RCTs (siehe auch Abschnitt A2.2.4)
E6a	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7a	Vollpublikation verfügbar ^a
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [42] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [43] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; KHK: koronare Herzkrankheit; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

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

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

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

A2.3 Kriterien für den Einschluss von Studien zu diagnostischen Strategien mit Anwendung einer CCTA mit funktioneller Beurteilung in die Untersuchung (Fragestellung 2)

A2.3.1 Population

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

A2.3.2 Prüf- und Vergleichsintervention

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

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

A2.3.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
- Morbidität
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen

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

A2.3.4 Studientypen

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

Für alle in Abschnitt A2.3.2 genannten Interventionen und alle in Abschnitt A2.3.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

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

A2.3.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.3.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

A2.3.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung)

Einschlusskriterien	
E1b	Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf chronische KHK, bei denen nach Durchführung der Basisdiagnostik die Indikation zur weiterführenden nicht invasiven Diagnostik besteht (siehe auch Abschnitt A2.3.1)
E2b	Prüfintervention: diagnostische Strategien mit Option einer CT-basierten funktionellen Beurteilung (siehe auch Abschnitt A2.3.2)
E3b	Vergleichsintervention: diagnostische Strategien der gleichen Zielsetzung ohne Option einer CT-basierten funktionellen Beurteilung (siehe auch Abschnitt A2.3.2)
E4b	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.3.3 formuliert
E5b	Studientyp: RCT (siehe auch Abschnitt A2.3.4)
E6b	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7b	Vollpublikation verfügbar ^a
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [42] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [43] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; CT: Computertomografie; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; KHK: koronare Herzkrankheit; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

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

A2.3.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

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

A2.4 Informationsbeschaffung

A2.4.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

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

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

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

Die finale Entscheidung, ob und wenn ja welche systematische(n) Übersicht(en) als Basis-SÜ herangezogen werden, erfolgt nach Fertigstellung des Berichtsplans anhand der darin festgelegten Kriterien. In jedem Fall werden die Referenzlisten der identifizierten systematischen Übersichten hinsichtlich relevanter Primärstudien gesichtet (siehe Abschnitt A2.4.2).

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

A2.4.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

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

Für den Fall, dass mindestens eine systematische Übersicht als Basis-SÜ für die Informationsbeschaffung verwendet werden kann (siehe Abschnitt A2.4.1), wird diese für die Informationsbeschaffung von Studien für den von der Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen. Dieser Teil der Informationsbeschaffung wird ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum.

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

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

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

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

- Herstelleranfragen

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

 - HeartFlow, Inc.

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

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

A2.4.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene

Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

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

Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Mit den Suchstrategien werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare (MEDLINE) und Editorials (MEDLINE, Embase), da diese i. d. R. keine Studien enthalten [44] sowie Conference Abstract und Conference Review (Embase) [25]. Außerdem enthalten die Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen [25] sowie auf Humanstudien (MEDLINE, Embase). In der Embase Suche werden MEDLINE Datensätze und in der Cochrane Central Register of Controlled Trials Suche Einträge aus Studienregistern ausgeschlossen.

A2.4.4 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung

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

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

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

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

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

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

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

A2.5 Informationsbewertung und -synthese

A2.5.1 Darstellung der Einzelstudien

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

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten A2.5.3 bis A2.5.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

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

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

A2.5.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

A: Kriterien für die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

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

A2.5.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle (KI) aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wird die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [45] untersucht. Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ($p \geq 0,05$), wird davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. Im Fall von mindestens 5 Studien erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten gemäß der Methode nach Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [46]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Dazu müssen die Studien ausreichend ähnlich sein und es darf keine Gründe geben, die gegen die Anwendung eines Modells mit festem Effekt sprechen. Ist ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, so wird wie folgt verfahren: Da das bevorzugte Verfahren nach Knapp und Hartung im Fall von sehr wenigen (< 5) Studien extrem breite und nicht informative Konfidenzintervalle liefern kann, wird die Schätzung nach diesem Verfahren im Fall von 2 Studien im Regelfall nicht dargestellt. Im Fall von 3 oder mehr Studien wird zunächst geprüft, ob das Konfidenzintervall des Knapp-Hartung-Verfahrens schmäler ist als das Konfidenzintervall mittels des DerSimonian-Laird-Verfahrens. Ist dies der Fall, wird die Schätzung nach Knapp und Hartung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur weiter betrachtet. Des Weiteren wird geprüft, ob das 95 %-Konfidenzintervall des Verfahrens nach Knapp und Hartung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) zu breit ist, z. B. wenn die Vereinigung der 95 %-Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. Ist dies nicht der Fall, wird das Knapp-Hartung-Konfidenzintervall zur Ableitung einer Nutzensaussage herangezogen, wenn das Ergebnis statistisch signifikant ist. Wird die Schätzung mittels Knapp und Hartung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) nicht herangezogen (regelmäßig im Fall von 2 Studien bzw. bei zu

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

Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$), wird im Fall von mindestens 5 Studien nur das Prädiktionsintervall dargestellt. Bei 4 oder weniger Studien erfolgt eine qualitative Zusammenfassung. In beiden Fällen wird außerdem untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.5.5).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [47] angewendet werden.

A2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.5.6).

A2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der

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

- Geschlecht,
- Alter,
- Vortestwahrscheinlichkeit einer KHK.

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.5.6).

A2.5.6 Aussagen zur Beleglage

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

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 6 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

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

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

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

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

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Informationsbeschaffung

A3.1.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten

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

Tabelle 7: Berücksichtigte Basis-SÜ

Systematische Übersicht	Vollpublikation
Fragestellung 1: CCTA	
Siontis, 2018	ja [48]
CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie Koronarangiografie; SÜ: systematische Übersichtsarbeit	

In der Basis-SÜ wurden 30 Studien identifiziert, für die daraufhin geprüft wurden, inwieweit sie die Einschlusskriterien der Fragestellung 1 dieses Berichts erfüllen (siehe Abschnitt A2.2). 22 Studien erfüllten aufgrund der eingeschlossenen Population oder der angewandten Prüfintervention nicht die Einschlusskriterien. Alle Publikationen zu relevanten Studien erfüllten die Einschlusskriterien des Berichts.

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

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

Tabelle 8: Übersicht über Anfrage zur Basis-SÜ

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort																																																						
Siontis 2018	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frage zum Flowchart in Appendix 2: Bitte um Nennung der 8 aufgrund von „no eligible comparisons“ ausgeschlossenen Studien; ▪ in diesen 8 Treffern müssten systematisch alle Studien enthalten sein, die eine ICA als Komparator haben 	ja	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th data-bbox="902 352 1014 376">PMID</th> <th data-bbox="1014 352 1205 376">First-author</th> <th data-bbox="1205 352 1283 376">Year</th> <th data-bbox="1283 352 1395 376">Trial</th> <th data-bbox="1395 352 1552 376">Journal</th> <th data-bbox="1552 352 1995 376">Comparisons</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="902 395 1014 419">9862943</td> <td data-bbox="1014 395 1205 419">Farkouh ME</td> <td data-bbox="1205 395 1283 419">1998</td> <td data-bbox="1283 395 1395 419">CHEER</td> <td data-bbox="1395 395 1552 419">NEJM</td> <td data-bbox="1552 395 1995 459">Stress test (CPU) vs. routine admission</td> </tr> <tr> <td data-bbox="902 475 1014 499">10613936</td> <td data-bbox="1014 475 1205 499">Stowers S</td> <td data-bbox="1205 475 1283 499">1999</td> <td data-bbox="1283 475 1395 499">NA</td> <td data-bbox="1395 475 1552 499">Ann Emerg Med</td> <td data-bbox="1552 475 1995 499">SPECT vs. clinical judgment</td> </tr> <tr> <td data-bbox="902 515 1014 539">11419885</td> <td data-bbox="1014 515 1205 539">deFilippi CR</td> <td data-bbox="1205 515 1283 539">2001</td> <td data-bbox="1283 515 1395 539">NA</td> <td data-bbox="1395 515 1552 539">JACC</td> <td data-bbox="1552 515 1995 539">ICA vs. exercise ECG</td> </tr> <tr> <td data-bbox="902 555 1014 579">15056426</td> <td data-bbox="1014 555 1205 579">Candell-Riera J</td> <td data-bbox="1205 555 1283 579">2004</td> <td data-bbox="1283 555 1395 579">NA</td> <td data-bbox="1395 555 1552 579">Rv Esp Cardiol</td> <td data-bbox="1552 555 1995 579">SPECT vs. clinical judgment</td> </tr> <tr> <td data-bbox="902 595 1014 619">15757012</td> <td data-bbox="1014 595 1205 619">Ramakrishna G</td> <td data-bbox="1205 595 1283 619">2005</td> <td data-bbox="1283 595 1395 619">CHEER sub</td> <td data-bbox="1395 595 1552 619">Mayo Clin Proc</td> <td data-bbox="1552 595 1995 659">Stress test (CPU) vs. routine admission</td> </tr> <tr> <td data-bbox="902 675 1014 699">18021576</td> <td data-bbox="1014 675 1205 699">Sharples L</td> <td data-bbox="1205 675 1283 699">2007</td> <td data-bbox="1283 675 1395 699">CECaT</td> <td data-bbox="1395 675 1552 699">Health Tech Ass</td> <td data-bbox="1552 675 1995 738">ICA vs. SPECT vs. CMR vs. stress Echo (all baseline exercise ECG)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="902 754 1014 778">NA</td> <td data-bbox="1014 754 1205 778">Chang H</td> <td data-bbox="1205 754 1283 778">2016</td> <td data-bbox="1283 754 1395 778">CONSERVE</td> <td data-bbox="1395 754 1552 778">ESC 2016</td> <td data-bbox="1552 754 1995 778">CCTA vs. ICA</td> </tr> <tr> <td data-bbox="902 794 1014 818">27777234</td> <td data-bbox="1014 794 1205 818">Dewey M</td> <td data-bbox="1205 794 1283 818">2016</td> <td data-bbox="1283 794 1395 818">NA</td> <td data-bbox="1395 794 1552 818">BMJ</td> <td data-bbox="1552 794 1995 818">CCTA vs. ICA</td> </tr> </tbody> </table>	PMID	First-author	Year	Trial	Journal	Comparisons	9862943	Farkouh ME	1998	CHEER	NEJM	Stress test (CPU) vs. routine admission	10613936	Stowers S	1999	NA	Ann Emerg Med	SPECT vs. clinical judgment	11419885	deFilippi CR	2001	NA	JACC	ICA vs. exercise ECG	15056426	Candell-Riera J	2004	NA	Rv Esp Cardiol	SPECT vs. clinical judgment	15757012	Ramakrishna G	2005	CHEER sub	Mayo Clin Proc	Stress test (CPU) vs. routine admission	18021576	Sharples L	2007	CECaT	Health Tech Ass	ICA vs. SPECT vs. CMR vs. stress Echo (all baseline exercise ECG)	NA	Chang H	2016	CONSERVE	ESC 2016	CCTA vs. ICA	27777234	Dewey M	2016	NA	BMJ	CCTA vs. ICA
PMID	First-author	Year	Trial	Journal	Comparisons																																																				
9862943	Farkouh ME	1998	CHEER	NEJM	Stress test (CPU) vs. routine admission																																																				
10613936	Stowers S	1999	NA	Ann Emerg Med	SPECT vs. clinical judgment																																																				
11419885	deFilippi CR	2001	NA	JACC	ICA vs. exercise ECG																																																				
15056426	Candell-Riera J	2004	NA	Rv Esp Cardiol	SPECT vs. clinical judgment																																																				
15757012	Ramakrishna G	2005	CHEER sub	Mayo Clin Proc	Stress test (CPU) vs. routine admission																																																				
18021576	Sharples L	2007	CECaT	Health Tech Ass	ICA vs. SPECT vs. CMR vs. stress Echo (all baseline exercise ECG)																																																				
NA	Chang H	2016	CONSERVE	ESC 2016	CCTA vs. ICA																																																				
27777234	Dewey M	2016	NA	BMJ	CCTA vs. ICA																																																				
Siontis 2018	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hat die Suche in Studienregistern relevante laufende Studien ergeben? Wenn ja, Bitte um Nennung dieser Studien. 	nein	-																																																						
<p>Ann Emerg Med: Annals of Emergency Medicine; CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie Koronarangiografie; CMR: kardiovaskuläre Magnetresonanztomografie; CPU: chest pain unit (Abteilung für Brustschmerz); ECG: Elektrokardiogramm; Echo: Echokardiografie; ESC: European Society of Cardiology; Health Tech Ass: Health Technology Assessment; ICA: invasive Koronarangiografie; JACC: Journal of the American College of Cardiology; Mayo Clin Proc: Mayo Clinic Proceedings; NA: nicht angegeben; NEJM: New England Journal of Medicine; PMID: PubMed Identifier; Rv Esp Cardiol: Revista Espanola de Cardiologia; SPECT: Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie; SÜ: systematische Übersichtsarbeit</p>																																																									

A3.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung

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

Für alle weiteren Informationsquellen wurde ohne zeitliche Beschränkung gesucht.

A3.1.2.1 Primäre Informationsquellen

A3.1.2.1.1 Bibliografische Datenbanken

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

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

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

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

Unter den ausgeschlossenen Dokumenten wurden 2 Designpublikationen identifiziert, die 2 Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse beschreiben (siehe Abschnitt A3.1.4).

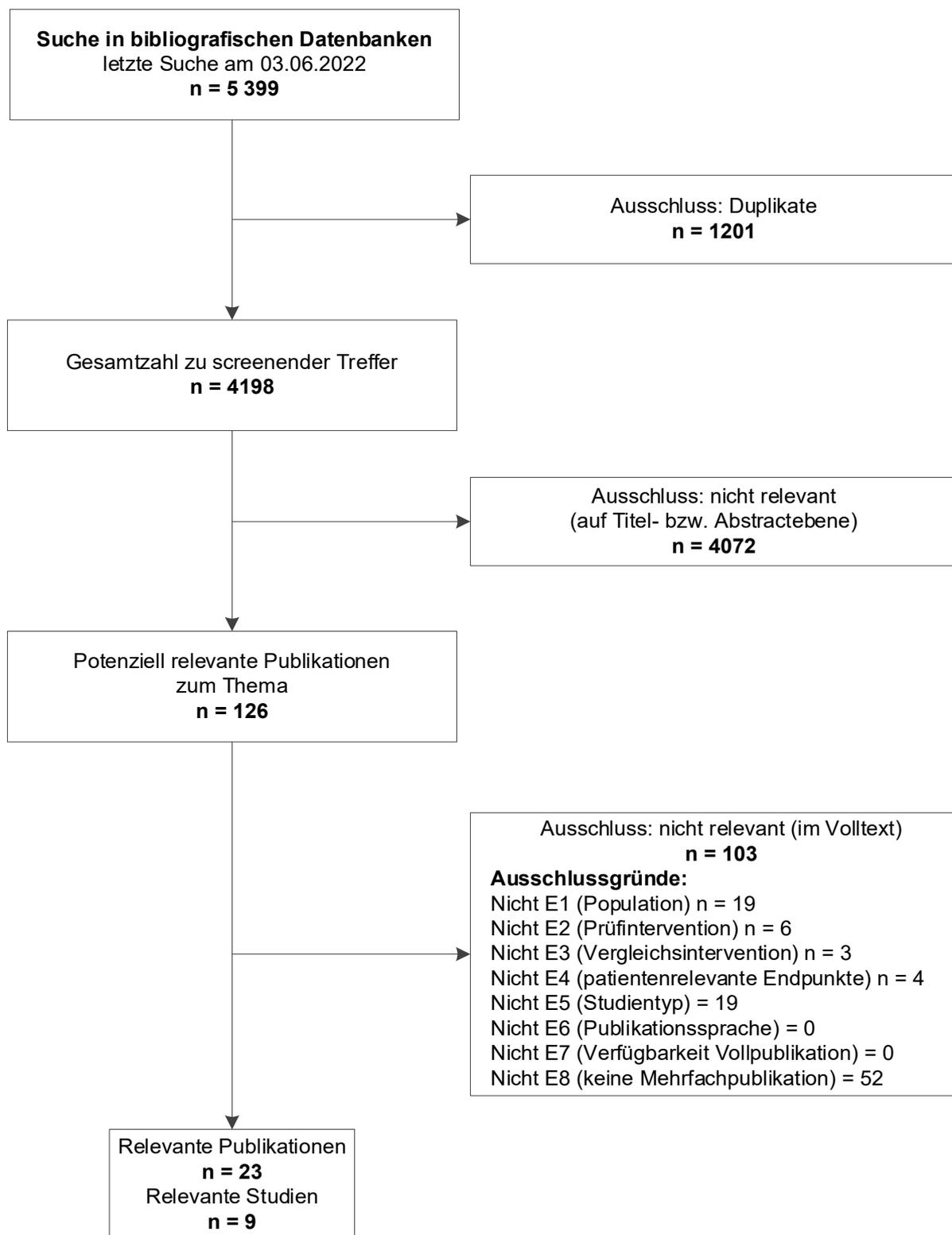


Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion für die Suche nach Studien zu Fragestellung 1 (Diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA).

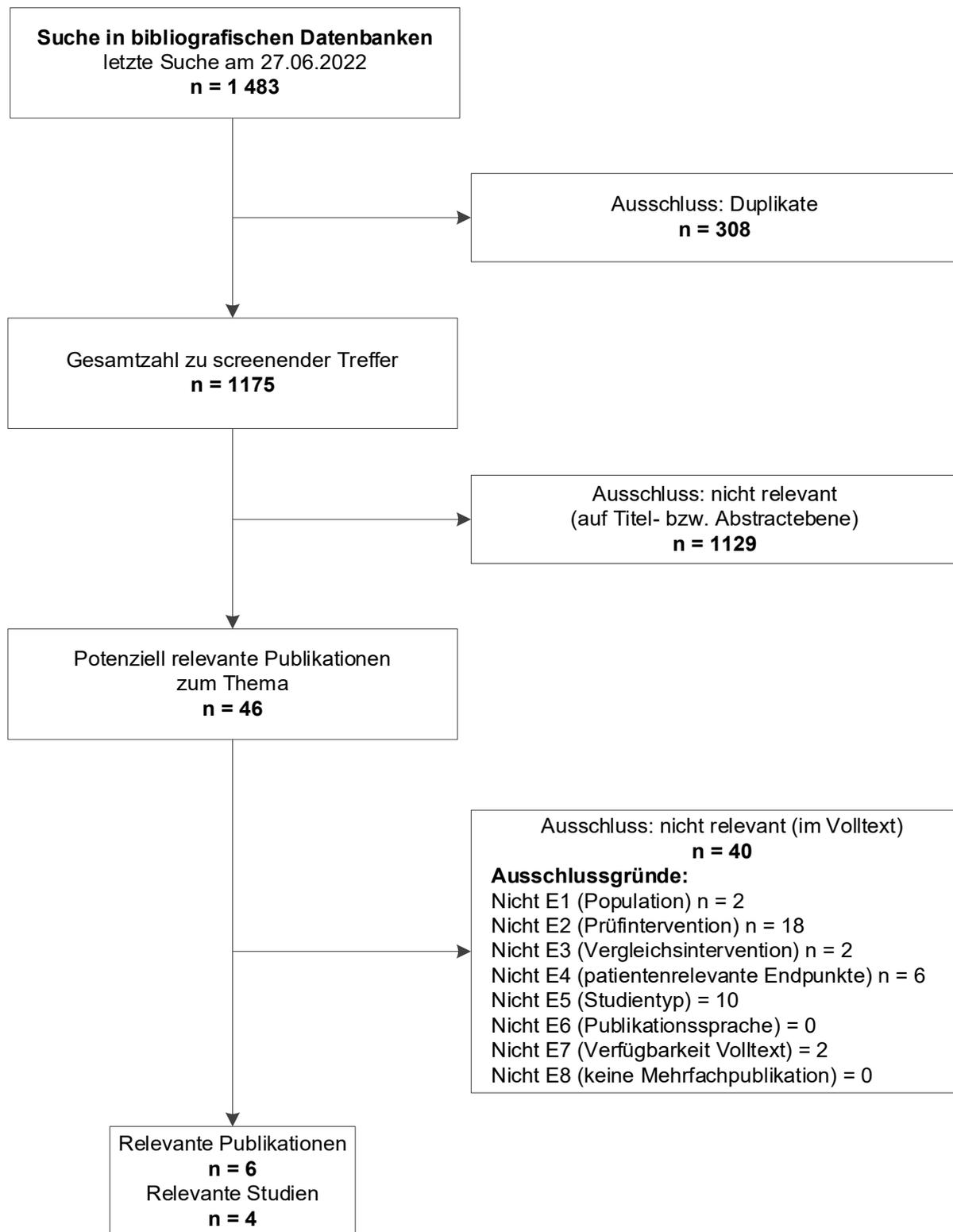


Abbildung 2: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion für die Suche nach Studien zu Fragestellung 2 (Diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA mit funktioneller Beurteilung).

A3.1.2.1.2 Studienregister

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

Tabelle 9: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

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

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

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

A3.1.2.1.3 Herstelleranfragen

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

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

Tabelle 10: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien bzw. Dokumente

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

A3.1.2.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

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

A3.1.2.2.1 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

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

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

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

Studie	Verfügbare Dokumente
SCOT-HEART	Publikation [67]

A3.1.2.2.2 Anwendung weiterer Suchtechniken

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

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

A3.1.2.2.3 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet (siehe Tabelle 12). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen. Zudem wurde eine Autorenanfrage im Rahmen der fokussierten Informationsbeschaffung versendet (siehe Abschnitt A3.1.1).

Tabelle 12: Übersicht über Autorenanfragen

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

CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; ICA: invasive Koronarangiografie; KHK: koronare Herzkrankheit

A3.1.2.2.4 Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente

Es wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Zusätzlich identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente
PROMISE	Publikation [68]
SCOT-HEART	Publikation [69]

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

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 19 relevante Studien identifiziert werden (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Studienpool der Nutzenbewertung (mehreseitige Tabelle)

Studie	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Verfügbare Dokumente		
		Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Dokumente aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	Sonstige Dokumente
Fragestellung 1: CCTA				
CCTA vs. funktionelle Verfahren				
CAPP	ja [10,70]	ja [49] / nein	nein	nein
CARE-CCTA	ja [11]	ja [50] / nein	nein	nein
CATCH	ja [12,71]	ja [51] / nein	nein	nein
CT-STAT	ja [13]	ja [52] / nein	nein	nein
Goldstein 2007	ja [14]	ja [53] / nein	nein	nein
IAEA-SPECT/CTA	ja [15]	ja [54,55] / nein	nein	nein
Min 2012	ja [16]	nein / nein	nein	nein
Nabi 2016	ja [17]	nein / nein	nein	nein
PERFECT	ja [18]	ja [56] / nein	nein	nein
PROMISE	ja [19,68,72-80]	ja [57] / ja	nein	nein
SCOT-HEART	ja [20,67,69,81-85]	ja [58] / nein	nein	nein
CCTA vs. direkte ICA				
CAD-MAN	ja [21,86]	ja [59] / nein	nein	nein
CONSERVE	ja [22,87]	ja [60] / nein	nein	nein
DISCHARGE	ja [23,88]	ja [61] / nein	nein	nein
Reis 2022	ja [24]	nein / nein	nein	nein

Tabelle 14: Studienpool der Nutzenbewertung (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Verfügbare Dokumente		
		Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Dokumente aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	Sonstige Dokumente
Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung				
CATCH-2 (CTP)	ja [26,89]	ja [62] / nein	nein	nein
FORECAST (CT-FFR)	ja [28,90]	ja [63] / nein	nein	nein
PRECISE (CT-FFR)	ja [30] ^a	ja [64] / nein	Studienprotokoll [65] Kongresspräsentation [66]	nein
Yu 2020 (CTP)	ja [27]	nein / nein	nein	nein
<p>a. Bei der Vollpublikation handelt es sich nicht um eine Ergebnis- sondern um eine Designpublikation. CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; CTP: Computertomografie-basierte Messung der myokardialen Perfusion; CT-FFR: Computertomografie-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve; ICA: invasive Koronarangiografie</p>				

A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 15 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt. Für die abgeschlossene Studie PRECISE wurde eine Herstelleranfrage gestellt (siehe Abschnitt A3.1.2.1.3).

Tabelle 15: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Dokumentart, ggf. Studienregister-ID, Zitat	Studientyp	Geplante Fallzahl	Status (ggf. geplantes Studienende)
Fragestellung 1: CCTA vs. funktionelle Verfahren				
CLEAR-CAD	Studienregistereintrag, NCT05344612 [91]	RCT	6444	geplant (31.07.2026)
CT-FIRST	Studienregistereintrag, NCT01061398 [32]	RCT	240	unklar ^a (01.12.2012)
DATASET	Studienregistereintrag, NCT04424121 [92]	RCT	900	geplant (31.12.2023)
FAST-CCTA	Studienregistereintrag, NCT04748237 [93]	RCT	3500	laufend (01.12.2025)
PROTECCT	Studienregistereintrag, NCT03583320 [33]	RCT	250	unklar ^{a, b} (30.04.2020)
RESOLVE	Studienregistereintrag, NCT03929341 [34]	RCT	130	unklar ^b (01.01.2021)
RoCAD	Studienregistereintrag, ACTRN12608000386336 [35]	RCT	100	unklar ^c (Studienstart 2008)

Tabelle 15: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse (mehreseitige Tabelle)

Studie	Dokumentart, ggf. Studienregister-ID, Zitat	Studientyp	Geplante Fallzahl	Status (ggf. geplantes Studienende)
SCOT-HEART 2	Studienregistereintrag, NCT03920176 [94]	RCT	6000	geplant (01.04.2027)
SOCRATES	Studienregistereintrag, NCT05369728 [95]	RCT	800	geplant (01.10.2026)
TARGET-CTCA	Studienregistereintrag, NCT03952351 [96]	RCT	3170	laufend (01.08.2024)
Fragestellung 1: CCTA vs. direkte ICA				
-				
Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung				
CTP-PRO (CTP)	Studienregistereintrag, NCT03976921 [38] Designpublikation [39]	RCT	2000	unklar ^b (01.10.2022)
FUSION (CT-FFR)	Studienregistereintrag, NCT05174247 [97]	RCT	528	laufend (15.04.2025)
iCORONARY (CT-FFR)	Studienregistereinträge NCT04939207 [98] und NL9492 [99]	RCT	825	laufend (01.04.2025)
TARGET (CT-FFR)	Studienregistereintrag, NCT03901326 [36] Designpublikation [37]	RCT	1216	unklar ^{a, b} (01.12.2021)
<p>a. Geplantes Studienende liegt länger als 12 Monate zurück. b. Status der Studie im Register als „unknown“ bezeichnet. c. Ein geplantes Studienende ist im Register nicht genannt. Der Studienbeginn liegt länger als 12 Monate zurück.</p> <p>CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; CT-FFR: Computertomografie-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve; CTP: Computertomografie-basierte Messung der myokardialen Perfusion; ICA:invasive Koronarangiografie; ID: Identifikationsnummer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>				

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

A3.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

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

Tabelle 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehrsseitige Tabelle)

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

Tabelle 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

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

Tabelle 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

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

Tabelle 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

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

Tabelle 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

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

Tabelle 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

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

Tabelle 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Patientenzahl N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Beobachtungsdauer	Relevante Endpunkte ^a
DISCHARGE	RCT, multizentrisch (26 Zentren)	3667	16 europäische Länder 10/2015–04/2019	3,5 Jahre ^b (Median)	primär: MACE (kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall) sekundär: Gesamtmortalität, Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Angina Pectoris, Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Unnötige ICA, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-12 (PCS)), unerwünschte Ereignisse
Reis 2022	RCT, monozentrisch	220	Portugal 01/2015–12/2018	≥ 12 Monate	primär: mittels ICA diagnostizierte obstruktive KHK sekundär: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall, instabile Angina Pectoris, Angina Pectoris, Unnötige ICA
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. eigene Berechnung</p>					

Tabelle 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

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

Tabelle 17: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
CCTA vs. funktionelle Verfahren		
CAPP	<p>Vorherige Diagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ambulante Pat. mit stabilem Brustschmerz, normalem Troponinwert und Berechnung des Diamond-Forrester Score <hr/> <p>Vorbereitendes Calcium-Scoring</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ja <p>CCTA (Philips Brilliance 64)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 64-Schicht-CCTA ▪ EKG-gesteuert (prospektiv oder retrospektiv) ▪ Kontrastmittel Optiray 350 mg Iod/ml (insgesamt 80-100 ml) mit einer Flussrate von 6 ml pro s (und 50 ml Kochsalzlösung) ▪ Keine Angaben zu Nitroglycerin ▪ Herzfrequenz > 70 bpm: β-Blocker (oral oder intravenös) vor CCTA ▪ Bildinterpretation im Konsens durch eine erfahrene Radiologin oder einen erfahrenen Radiologen und eine Kardiologin oder Kardiologen nach AHA-Leitlinie [100] <hr/> <p>Weitere nachfolgende Diagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei unklaren und positiven Ergebnissen wurde in der Regel eine ICA oder SPECT durchgeführt 	<p>Belastungs-EKG (kein Hersteller angegeben)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Untersuchung nach Bruce-Protokoll mit kontinuierlicher 12-Kanal-EKG-Überwachung und Registrierung in 1-Minuten-Intervallen (manuelle Blutdruckmessung alle 2 Minuten) ▪ Testende ab einer > 0,1 mV ST-Hebung oder > 0,3 mV ST-Senkung, Blutdruckveränderung (> 230 mmHg systolischer Blutdruck bzw. > 130 mmHg diastolischer Blutdruck oder > 10 mmHg systolischer Blutdruckabfall), Arrhythmie, Atemnot, einsetzender Brustschmerz oder Erschöpfung ▪ Bildinterpretation nach ESC-Leitlinie [101]
CARE-CCTA	<p>Vorherige Diagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ambulante Pat. mit stabilem Brustschmerz und Berechnung des Diamond-Forrester Score 	

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

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

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

Studie	Intervention	Vergleich
CATCH	<p>Vorherige Diagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stationäre Pat. mit akutem Brustschmerz, negativem EKG, zwei normalen Troponinwerten und Berechnung des Diamond-Forrester Score <hr/> <p>Vorbereitendes Calcium-Scoring</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ja <p>CCTA (Toshiba Aquilion One)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 320-Schicht-CCTA ▪ EKG-gesteuert (prospektiv) ▪ Kontrastmittel Omnipaque 350 mg Iod/ml (insgesamt 70-90 ml) mit einer Flussrate von 6 ml pro s ▪ Keine Angaben zu Nitroglycerin ▪ Herzfrequenz > 60 bpm: 50-150 mg Metoprolol (oral) vor CCTA ▪ Bildinterpretation im Konsens durch zwei erfahrene CCTA-Leserinnen oder -Leser nach SCCT-Leitlinie [102] <hr/> <p>Weitere nachfolgende Diagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei unklaren und positiven Ergebnissen wurde in der Regel eine ICA durchgeführt 	<p>Belastungs-EKG (kein Hersteller angegeben)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Untersuchung nach ESC-Leitlinie [103] mit kontinuierliche 12-Kanal-EKG-Überwachung und Registrierung in 1-Minuten-Intervallen (manuelle Blutdruckmessung alle 2 Minuten) ▪ 25-50 Watt Leistung mit einer Steigerung von 25 Watt alle 2 Minuten ▪ Testende ab einer ≥ 1 mV ST-Hebung, Ventrikulärer Arrhythmie oder Brustschmerz ≥ 6 auf der Borg Skala ▪ Bildinterpretation im Konsens durch zwei erfahrene, verblindete EKG-Leserinnen oder –Leser ▪ Durchgeführt bei 73 % der Patientinnen und Patienten <p>SPECT (kein Hersteller angegeben)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei nicht eindeutigen Ergebnissen des Belastungs-EKGs oder geringer physischer Fitness wurde eine SPECT durchgeführt ▪ Keine Angaben zur Steuerung ▪ Untersuchung 99mTechnetium-Sestamibi (500 MBq) in Belastung (Dipyridamol) und 24 Stunden später mit 99mTechnetium-Sestamibi (500 MBq) in Ruhe nach EANM/ESC-Leitlinien [104] ▪ Keine Angaben zur Bildinterpretation ▪ Durchgeführt bei 21 % der Patientinnen und Patienten

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

Studie	Intervention	Vergleich
CT-STAT	<p>Vorherige Diagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stationäre Pat. mit akutem Brustschmerz, negativem EKG und normalem Troponinwert 	
	<p>Vorbereitendes Calcium-Scoring</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ja <p>CCTA (kein Hersteller angegeben)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 64-Schicht-CCTA (oder größer) ▪ EKG-gesteuert (retrospektiv) ▪ Kontrastmittel Ultravist 300 mg Iod/ml (insgesamt 60-100 ml) ▪ Nitroglycerin 0,4 mg (sublingual) vor CCTA ▪ Herzfrequenz > 65 bpm: 50-100 mg Metoprolol (oral) und/oder 5-30 mg Metoprolol (intravenös) vor CCTA ▪ Bildinterpretation durch eine erfahrene nicht behandelnde Ärztin oder einen erfahrenen nicht behandelnden Arzt <p>Weitere funktionelle Diagnostik bei unklarem CCTA Befund</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SPECT (siehe Vergleichsarm) 	<p>SPECT (kein Hersteller angegeben)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Untersuchung in Ruhe und in Belastung (Adenosin oder Dipyridamol oder physische Belastung) ▪ EKG-gesteuert ▪ Keine Angabe zum Radiopharmakon ▪ Bildinterpretation durch eine nicht behandelnde Ärztin oder nicht behandelnden Arzt, basierend auf einem 17-Segment Modell nach AHA-Leitlinie [105]
	<p>Weitere nachfolgende Diagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei unklaren und positiven Ergebnissen wurde in der Regel eine ICA durchgeführt 	

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

Studie	Intervention	Vergleich
Goldstein 2007	Vorherige Diagnostik <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stationäre Pat. mit akutem Brustschmerz, negativem EKG und normalem Troponinwert 	
	Vorbereitendes Calcium-Scoring <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ja CCTA (Siemens Sensation 64 Cardiac) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 64-Schicht-CCTA ▪ EKG-gesteuert (retrospektiv) ▪ Kontrastmittel Visipaque (Iod) (insgesamt 60-100 ml) mit einer Flussrate von 3-5 ml pro s (und 40 ml Kochsalzlösung) ▪ Nitroglycerin 0,4 mg (sublingual) vor CCTA ▪ Herzfrequenz > 65 bpm: 50-100 mg Atenolol (oral) und/oder 5-30 mg Metoprolol (intravenös) vor CCTA ▪ Bildbearbeitung (Pie Medical Systems QuantCor.QCA) zur Kontrolle für Bilder von Pat., die an ein ICA überwiesen wurden ▪ Bildinterpretation durch eine erfahrene, verblindete Radiologin oder einen erfahrenen, verblindeten Radiologen, basierend auf einem 15-Segment Model nach AHA-Leitlinie [100] Weitere funktionelle Diagnostik bei unklarem CCTA Befund <ul style="list-style-type: none"> ▪ SPECT (siehe Vergleichsarm) 	SPECT (kein Hersteller angegeben) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Untersuchung in Ruhe und in Belastung ▪ Keine Angaben zur Steuerung ▪ Keine Angabe zum Radiopharmakon ▪ Bildinterpretation basierend auf einem 17-Segment Modell nach AHA-Leitlinie [105]
	Weitere nachfolgende Diagnostik <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei positiven Ergebnissen wurde in der Regel eine ICA durchgeführt ▪ Bildbearbeitung (Pie Medical Systems QuantCor QCA) 	
	Vorherige Diagnostik <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ambulante Pat. mit stabilem Brustschmerz und Berechnung des Diamond-Forrester Score oder Framingham Risk Score 	

Tabelle 17: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
IAEA-SPECT/CTA	<p>Vorbereitendes Calcium-Scoring</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ja <p>CCTA (kein Hersteller angegeben)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 64-Schicht-CCTA (oder größer) ▪ EKG-gesteuert (prospektiv bei 64 %) ▪ Keine Angaben zum Kontrastmittel ▪ Keine Angaben zu Nitroglycerin ▪ Keine Angaben zu β-Blockern ▪ Bildinterpretation durch eine erfahrene Radiologin oder Radiologen, Kardiologin oder Kardiologen oder Ärztin oder Arzt nach SCCT-Leitlinie [106] <p>Weitere funktionelle Diagnostik bei unklarem CCTA Befund</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ In der Regel SPECT (siehe Vergleichsarm) <hr/> <p>Weitere nachfolgende Diagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei positiven und unklaren Ergebnissen wurde in der Regel eine ICA durchgeführt 	<p>SPECT (kein Hersteller angegeben)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Untersuchung in Ruhe und in Belastung (pharmakologische oder physische Belastung) nach ASNC-Leitlinie [107] ▪ Keine Angaben zur Steuerung ▪ Keine Angabe zum Radiopharmakon ▪ Bildinterpretation durch eine erfahrene Radiologin oder Radiologen, Kardiologin oder Kardiologen oder Ärztin oder Arzt, basierend auf einem 17-Segment Modell nach ASNC-Leitlinie [108]

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

Studie	Intervention	Vergleich
<p>Min 2012</p>	<p>Vorherige Diagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ambulante Pat. mit stabilem Brustschmerz und Berechnung des Diamond-Forrester Score oder Framingham Risk Score 	
	<p>Vorbereitendes Calcium-Scoring</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nein <p>CCTA (GE Healthcare Lightspeed VCT)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 64-Schicht-CCTA ▪ EKG-gesteuert (prospektiv bei Herzfrequenz < 65 bpm) ▪ Kontrastmittel Isovue 370 mg Iod/ml oder Visipaque (Iod) (insgesamt 100 ml) und 50 ml Kochsalzlösung ▪ Keine Angaben zu Nitroglycerin ▪ Keine Angaben zu β-Blockern ▪ Bildinterpretation durch eine erfahrene zertifizierte Kardiologin oder einen erfahrenen zertifizierten Kardiologen, basierend auf einem 16-Segment Modell nach SCCT-Leitlinie [106] 	<p>SPECT (kein Hersteller angegeben)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dual-Isotop Untersuchung mit ²⁰¹Thallium (3-4,5 mCi) in Ruhe und ^{99mTc}Technetium-Sestamibi (25-40 mCi) in Belastung (Adenosin oder physische Belastung) oder Single-Isotop Untersuchung mit ^{99mTc}Technetium-Sestamibi (9-10 mCi) in Ruhe ▪ EKG-gesteuert ▪ Bildinterpretation durch eine erfahrene zertifizierte Kardiologin oder einen erfahrenen zertifizierten Kardiologen, basierend auf ASNC-Leitlinien [109]
	<p>Weitere nachfolgende Diagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei positiven und unklaren Ergebnissen wurde in der Regel eine ICA durchgeführt 	
<p>Nabi 2016</p>	<p>Vorherige Diagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stationäre Pat. mit akutem Brustschmerz, normalem Troponinwert und Berechnung des Framingham Risk Score 	
	<p>Vorbereitendes Calcium-Scoring</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ja <p>CCTA (kein Hersteller angegeben)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 64-Schicht-CCTA ▪ EKG-gesteuert (prospektive oder retrospektiv je nach Herzfrequenz) ▪ Kontrastmittel Visipaque (Iod) mit einer Flussrate von 4-5 ml pro s ▪ Nitroglycerin 0,4 mg (sublingual) vor CCTA ▪ β-Blocker vor CCTA ▪ Keine Angaben zur Bildinterpretation 	<p>SPECT (kein Hersteller angegeben)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Untersuchung basierend auf ASNC-Leitlinien [110] ▪ Keine Angaben zur Steuerung ▪ Keine Angabe zum Radiopharmakon ▪ Keine Angaben zur Bildinterpretation

Tabelle 17: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehreseitige Tabelle)

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

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

Studie	Intervention	Vergleich
PROMISE	Vorherige Diagnostik <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ambulante Pat. mit stabilem Brustschmerz, normalem Troponinwert und Berechnung eines kombinierten Diamond-Forrester und Coronary Artery Surgery Study Risk Score 	
	Vorbereitendes Calcium-Scoring <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ja 	Stress-Echo (kein Hersteller angegeben) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Untersuchung basierend auf ASE-Leitlinien [112] ▪ Bildinterpretation durch eine erfahrene (COCATS Level 2) Ärztin oder Arzt ▪ Durchgeführt bei 21 % der Patientinnen und Patienten
	CCTA (kein Hersteller angegeben) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 64-Schicht-CCTA (oder größer) ▪ Untersuchung basierend auf SCCT-Leitlinien [111] ▪ Keine Angaben zum Kontrastmittel ▪ Keine Angaben zu Nitroglycerin ▪ Keine Angaben zu β-Blockern ▪ Bildinterpretation durch eine erfahrene (COCATS Level 2) Ärztin oder einen erfahrenen (COCATS Level 2) Arzt nach SCCT-Leitlinie [106] 	Belastungs-EKG (kein Hersteller angegeben) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Untersuchung basierend auf AHA-Leitlinien [113] ▪ Bildinterpretation durch eine erfahrene (COCATS Level 2) Ärztin oder einen erfahrenen (COCATS Level 2) Arzt ▪ Durchgeführt bei 10 % der Patientinnen und Patienten SPECT (kein Hersteller angegeben) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Untersuchung basierend auf ASNC-Leitlinien [114] ▪ Keine Angaben zur Steuerung ▪ Keine Angabe zum Radiopharmakon ▪ Bildinterpretation durch eine erfahrene, zertifizierte Ärztin oder einen erfahrenen zertifizierten Arzt ▪ Durchgeführt bei 63 % der Patientinnen und Patienten
	Weitere nachfolgende Diagnostik <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei unklaren und positiven Ergebnissen wurde in der Regel eine ICA durchgeführt 	

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

Studie	Intervention	Vergleich
SCOT-HEART	<p>Vorherige Diagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ambulante Pat. mit stabilem Brustschmerz, die vor Randomisierung den Behandlungsstandard nach nationaler Leitlinie (Belastungs-EKG und weitere Tests bei unklaren Ergebnissen) erhalten haben [115] 	
	<p>Vorbereitendes Calcium-Scoring</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ja <p>CCTA (Philips Brilliance 64, Toshiba Aquilion One)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 64-Schicht-CCTA (oder größer) ▪ EKG-gesteuert (prospektiv) ▪ Keine Angaben zum Kontrastmittel ▪ Nitroglycerin 0,4 mg (sublingual) vor CCTA ▪ Herzfrequenz > 60 bpm: maximal 100 mg Metoprolol (intravenös) oder 80-100 mg Verapamil (oral) gefolgt von 2,5 mg Verapamil (intravenös) oder 90-180 mg Diltiazem (oral) oder 5 mg Ivabradin (oral oder intravenös) vor CCTA ▪ Bildinterpretation im Konsens durch zwei erfahrene Radiologinnen oder Radiologen oder Kardiologinnen oder Kardiologen 	<p>ASSIGN-Score</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Basiert auf den Risikofaktoren Alter, Geschlecht, Wohnort, familiäre Vorgeschichte, Rheumatoide Arthritis, Diabetes mellitus, Rauchverhalten, Blutdruck und Cholesterin-Wert
	<p>Weitere nachfolgende Diagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei positiven und unklaren Ergebnissen wurde in der Regel eine ICA durchgeführt 	

Tabelle 17: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
CCTA vs. direkte ICA		
CAD-MAN	Vorherige Diagnostik Ambulante und stationäre Pat. mit stabilem oder akutem Brustschmerz, negativem EKG und Berechnung des Duke Clinical Score [116], von denen 50 % im Interventionsarm und 57 % im Vergleichsarm einen vorherigen nicht-invasiven funktionellen Test erhalten haben	
	Vorbereitendes Calcium-Scoring <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ja CCTA (Toshiba Aquilion One) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 320-Schicht-CCTA ▪ EKG-gesteuert (retrospektiv) ▪ Kontrastmittel Xenetix 350 mg Iod/ml (insgesamt 50-70 ml) mit einer Flussrate von 4-5 ml pro s ▪ Nitroglycerin 0,4 mg (sublingual) vor CCTA ▪ Herzfrequenz > 70 bpm: 75-150 mg Atenolol (oral) vor CCTA ▪ Bildinterpretation im Konsens durch zwei zertifizierte Radiologinnen oder Radiologen Weiterer Diagnostik bei positivem CCTA Befund <ul style="list-style-type: none"> ▪ ICA (siehe Vergleichsarm) 	ICA (kein Hersteller angegeben) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Untersuchung basierend auf der klinischer Praxis im Studienzentrum ▪ Nitroglycerin 0,15-0,2 mg (intravenös) vor ICA ▪ Keine Angaben zur Bildinterpretation

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

Studie	Intervention	Vergleich
CONSERVE	Vorherige Diagnostik Ambulante und stationäre Pat. mit stabilem Brustschmerz und Berechnung der Vortestwahrscheinlichkeit, von denen 29 % im Interventionsarm und 28 % im Vergleichsarm einen vorherigen nicht-invasiven funktionellen Test (Stress-Echo, Belastungs-EKG oder SPECT) erhalten haben	
	Vorbereitendes Calcium-Scoring <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ja CCTA (kein Hersteller angegeben) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Untersuchung basierend auf der klinischer Praxis im Studienzentrum ▪ Keine Angaben zum Kontrastmittel ▪ Keine Angaben zu Nitroglycerin ▪ Keine Angaben zu β-Blockern ▪ Bildinterpretation durch behandelnde Ärztin oder behandelnden Arzt nach SCCT-Leitlinie [106] 	ICA (kein Hersteller angegeben) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Untersuchung basierend auf der klinischer Praxis im Studienzentrum ▪ Bildinterpretation durch behandelnde Ärztin oder behandelnden Arzt nach SCCT-Leitlinie [106]
	Weitere nachfolgende Diagnostik <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei positiven und unklaren Ergebnissen wurde in der Regel eine (weitere) ICA (siehe Vergleichsarm), ein Belastungs-EKG oder ein Ruhe-Echo durchgeführt 	

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

Studie	Intervention	Vergleich
DISCHARGE	<p>Vorherige Diagnostik Ambulante und stationäre Pat. mit stabilem Brustschmerz und Berechnung des Diamond-Forrester Score, von denen 33 % im Interventionsarm und 35 % im Vergleichsarm einen vorherigen nicht-invasiven funktionellen Test erhalten haben</p>	
	<p>Vorbereitendes Calcium-Scoring</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ja <p>CCTA (kein Hersteller angegeben)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 64-Schicht-CCTA (oder größer) ▪ Keine Angaben zum Kontrastmittel ▪ Nitroglycerin (sublingual) vor CCTA ▪ Herzfrequenz > 50 bpm: Metoprolol oder Ivabradine vor CCTA ▪ Bildinterpretation durch eine zertifizierte Radiologin oder einen zertifizierten Radiologen, basierend auf 18-Segment Model nach SCCT-Leitlinie [102] <p>Weitere Diagnostik bei positivem CCTA Befund</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ICA (siehe Vergleichsarm) 	<p>ICA (kein Hersteller angegeben)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Untersuchung basierend auf ACC/AHA-Leitlinien [117] ▪ Keine Angaben zur Bildinterpretation

Tabelle 17: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Reis 2022	Vorherige Diagnostik Stationäre Pat. mit stabilem Brustschmerz und Berechnung des Framingham Risk Score, des European Score [118] und des Duke Clinical Score [119], von denen 100 % einen vorherigen nicht-invasiven funktionellen Test (Belastungs-EKG oder SPECT) erhalten haben	
	Vorbereitendes Calcium-Scoring <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ja CCTA (GE VCT 64 Lightspeed, Siemens Somatom Definition Flash) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Untersuchung basierend auf der klinischer Praxis im Studienzentrum ▪ 64-Schicht-CCTA (oder größer) ▪ Keine Angaben zum Kontrastmittel ▪ Nitroglycerin vor CCTA ▪ Herzfrequenz > 65 bpm: 50 – 100 mg Metoprolol vor CCTA ▪ Keine Angaben zur Bildinterpretation Weiterer Diagnostik bei positivem oder unklarem CCTA Befund <ul style="list-style-type: none"> ▪ ICA (siehe Vergleichsarm) 	ICA (kein Hersteller angegeben) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Untersuchung basierend auf der klinischer Praxis im Studienzentrum ▪ Keine Angaben zur Bildinterpretation
ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; ASE: American Society of Echocardiography; ASNC: American Society of Nuclear Cardiology; ASSIGN: Assessing cardiovascular risk using SIGN; bpm: Schläge pro Minute; Bq: Becquerel; CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; Ci: Curie; COCATS: Core Cardiology Training Symposium; Echo: Echokardiografie; EANM: European Association of Nuclear Medicine; ESC: European Society of Cardiology; EKG: Elektrokardiogramm; h: Stunden; ICA: invasive Koronarangiografie; Pat.: Patientinnen und Patienten; s: Sekunden; SCCT: Society of Cardiovascular Computed Tomography; SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; SPECT: Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie; V: Volt		

Tabelle 18: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
CCTA vs. funktionelle Verfahren		
CAPP	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter > 40 Jahre ▪ Troponin-negativer stabiler Brustschmerz ohne Symptome, die auf eine instabile Angina Pectoris hindeuten ▪ Fähigkeit, den Atem anzuhalten 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bekannte KHK ▪ schwere Aortenstenose ▪ akute Myokarditis / Perikarditis ▪ unkontrollierte Hypertonie > 220 / 100 ▪ schwere periphere arteriosklerotische Gefäßerkrankung ▪ Tachyarrhythmie ▪ Standard-Kontraindikation gegen Belastungs-EKG und CCTA ▪ Kontrastmittelallergie ▪ Vorgeschichte zu Alkohol- oder Drogenkonsum oder anderen Krankheiten, die die Sicherheit, den erfolgreichen Abschluss der oder die Medikamenteneinnahme während der Studie beeinträchtigen könnten ▪ eingeschränkte Nierenfunktion mit einem geschätzten GFR < 35 ml/min ▪ BMI >35 kg/m² ▪ chronisch entzündliche Erkrankungen ▪ Einnahme von Immunsuppressiva ▪ beeinträchtigte Mobilität ▪ COPD ▪ Linksschenkelblock ▪ jeder andere klinische Grund, den der behandelnde Kliniker als gefährdend für die Sicherheit der Pat.betrachtet
CARE-CCTA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter 30–80 Jahre ▪ Vortestwahrscheinlichkeit für eine KHK von 10–90 %^a 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bekannte KHK ▪ ACS ▪ vorausgegangene PCI oder CABG oder MI ▪ Allergie gegen jodhaltiges Kontrastmittel ▪ eingeschränkte Nierenfunktion (Serumkreatinin ≥ 1,4 mg/dl) ▪ jede nicht-kardiale Komorbidität mit einer Lebenserwartung < 1 Jahr

Tabelle 18: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien
 (Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
CATCH	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pat. mit akutem Brustschmerz, aber normalem oder unklarem EKG-Befund und normaler Troponin-Konzentration, die innerhalb von 24 Stunden ohne erneuten Brustschmerz entlassen wurden 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter < 18 Jahre ▪ vorausgegangene CABG ▪ neu aufgetretene EKG-Veränderung mit ST-Streckenhebung oder -Senkung > 1mm oder T-Wellen Inversion > 4mm in mehr als 2 anatomisch zusammenhängenden Ableitungen ▪ Plasma-Kreatinin-Konzentration > 130 mg/l ▪ Allergie gegen jodhaltiges Kontrastmittel ▪ abnormale Röntgenaufnahme des Brustkorbs ▪ Gründe, die die Nachbeobachtung beeinträchtigen (Wohnort, mentale oder physische Verfassung)
CT-STAT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter ≥ 25 Jahre ▪ Brustschmerz mit Verdacht auf Angina Pectoris ▪ Zeit zwischen Beginn der Brustschmerzen und Vorstellung ≤ 12 Stunden ▪ normales oder unklares Ruhe-EKG ohne Hinweis auf eine Ischämie (z. B. ST-Streckenhebung oder -senkung ≥ 1mm in 2 oder mehr zusammenhängenden Ableitungen und / oder T-Wellen-Inversion ≥ 2mm) ▪ TIMI-Risiko-Score ≤ 4 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bekannte KHK ▪ vorausgegangene CABG oder MI ▪ erhöhte Serum-Biomarker einschließlich Kreatinkinase-Myokardband, Myoglobin und / oder Troponin I ▪ Vorhofflimmern oder deutliche Arrhythmien ▪ Eingeschränkte Nierenfunktion (Serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl) ▪ Kontraindikationen gegen jodhaltiges Kontrastmittel und / oder Betablocker ▪ BMI ≥ 39 kg/m² ▪ CT-Bildgebung oder Kontrastmittelgabe innerhalb der letzten 48 Stunden
Goldstein 2007	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter ≥ 25 Jahre ▪ Brustschmerz oder Angina-äquivalente Symptome kompatibel mit Ischämie innerhalb der letzten 12 h ▪ Vorhersage für ein geringes Infarktrisiko und / oder von Komplikationen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bekannte KHK ▪ EKG-diagnostizierte kardiale Ischämie und / oder Infarkt (signifikante Q-Wellen, ST-Strecken-Abweichungen > 0,5 mm oder T-Wellen-Inversion) ▪ erhöhte Serum-Biomarker einschließlich Kreatinkinase-Myokardband, Myoglobin und / oder Troponin I ▪ Vorhofflimmern oder deutliche Arrhythmien ▪ vorbekannte Kardiomyopathie mit einer geschätzten Ejektionsfraktion ≤ 45 % ▪ eingeschränkte Nierenfunktion (Serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl) ▪ Kontraindikation gegen jodhaltiges Kontrastmittel und / oder Betalocker ▪ BMI ≥ 39 kg/m² ▪ CT-Bildgebung oder Kontrastmittelgabe innerhalb der letzten 48 Stunden

Tabelle 18: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

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

Tabelle 18: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
PROMISE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: Männer > 55 Jahre Frauen ≥ 65 oder Männer von 45-54 Jahren und Frauen 50-64 Jahren mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für KHK aufgrund von entweder: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Behandlungsbedürftiger Diabetes mellitus ▫ pAVK definiert als dokumentierte periphere arterielle Stenose von > 50 %, die medizinisch oder invasiv behandelt wird ▫ zerebrovaskuläre Erkrankung (Schlaganfall, dokumentierte > 50 %ige Karotisstenose, die medikamentös oder invasiv behandelt wird) oder ▫ Mindestens einer der folgenden kardiovaskulären Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> - Anhaltender Tabakkonsum - Bluthochdruck - Abnormaler ABI definiert als weniger als < 0,9 - Dyslipidämie ▪ neues oder schlimmer werdendes Brustschmerzsyndrom ▪ keine Untersuchung wegen dieser Symptome ▪ Serumkreatinin < 1,5 mg/dl innerhalb der letzten 90 Tage ▪ geplante nicht-invasive Diagnostik 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bekannte KHK (mit vorherigen MI, PCI, CABG oder jegliche angiographische Evidenz für eine KHK mit einer Läsion von ≥ 50 % in einem großen epikardialen Gefäß) ▪ diagnostiziertes oder vermutetes ACS, das eine Hospitalisierung oder dringendes oder notfallmäßiges Testen erfordert ▪ erhöhtes Troponin oder CK-MB ▪ hämodynamisch oder klinisch instabiler Zustand (systolischer Blutdruck < 90 mmHg, atriale oder ventrikuläre Arrhythmien oder anhaltender Brustschmerz, der sich ischämisch anfühlt, trotz adäquater Therapie) ▪ jegliche invasive Koronarangiografie oder nicht invasive kardiovaskuläre Testung zur Diagnose einer KHK, einschließlich CCTA und Belastungs-EKG innerhalb der letzten 12 Monate ▪ bekannte signifikante angeborene klappenbedingte (> moderate) oder kardiomyopathische Prozesse (hypertrophische Kardiomyopathie oder LVEF ≤ 40 %), die kardiale Symptome erklären könnten ▪ Kontraindikation gegen die Durchführung einer CCTA einschließlich, aber nicht begrenzt auf: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Allergie gegen jodhaltige Kontrastmittel ▫ Unfähig Betablocker zu bekommen, ohne eine Herzfrequenz von < 65 Schläge/min ▫ Agatston-Score > 800 ▫ BMI > 40 kg/m² ▪ Lebenserwartung < 2 Jahre
SCOT-HEART	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter 18–75 Jahre ▪ Überweisung des primär behandelnden Arztes an eine spezialisierte kardiologische Klinik für Brustschmerz ▪ stabiler Verdacht auf Angina Pectoris aufgrund einer KHK 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fehlende Eignung oder Bereitschaft für eine CT-Untersuchung, wie das Überschreiten der maximalen Gewichtsgrenze für den CT-Scanner ▪ Nierenversagen (Serumkreatinin > 200 µmol/l oder geschätzte GFR < 30 ml/min) ▪ schwerwiegende Allergie gegen jodhaltiges Kontrastmittel ▪ ACS innerhalb von 3 Monaten

Tabelle 18: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien
 (Fragestellung 1: CCTA) (mehrsseitige Tabelle)

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

Tabelle 18: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien
 (Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
CONSERVE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ >18 Jahre ▪ stabile Pat. ohne bekannte KHK und Klasse-II-ACC/AHA-Indikation für nicht dringliche ICA ▪ moderate oder schwere Angina Pectoris, die sich unter Medikamentengabe zu einer milden Form verbessert ▪ milde oder moderate Angina, die gegenüber Medikamentengabe intolerant ist ▪ jede Angina Pectoris, die nicht mittels NIST evaluiert werden kann ▪ Herzinsuffizienz mit normaler Ejektionsfraktion unbekannter Ätiologie ▪ symptomatisch (Brustschmerz) und abnormale NIST ▪ asymptomatisch und 2 Risikofaktoren und abnormale NIST ▪ verschlechternde NIST ▪ Wiederkehrende Hospitalisierung aufgrund von Brustschmerz und abnormale/uneindeutige NIST ▪ Niedrigrisiko-OP, stabile Angina Pectoris ▪ Niedrigrisiko-OP, medikamentös stabilisierte moderate oder schwere stabile Angina Pectoris ▪ Hochrisiko-OP mit uneindeutiger NIST ▪ ssymptomatisch, Hochrisiko-Beruf ▪ vaskuläre OP mit > 2 Risikofaktoren ▪ perioperativer MI ▪ hohes Risiko für Koronarerkrankung während andere kardiale OP-Prozeduren geplant sind ▪ potenzielle sofortige Herztransplantationsspender, deren Risikoprofil die Wahrscheinlichkeit einer Koronarerkrankung erhöht ▪ asymptomatische Pat. mit Kawasaki-Syndrom, die in der Echokardiografie Koronararterien-Aneurysmen aufweisen ▪ vor chirurgischen Eingriffen wegen Aortenaneurysma/-dissektion bei Pat. ohne bekannte Koronarerkrankung ▪ kürzliches stumpfes Thoraxtrauma und Verdacht auf akuten MI, ohne Anzeichen einer vorbestehenden KHK 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bekannte KHK (einschließlich MI, PCI, CABG oder diagnostiziert durch Herzkatheter ohne Intervention) ▪ ACS ▪ geplante Intervention oder Bypass-OP ▪ bekannte komplexe angeborene Herzerkrankung ▪ Arrhythmie ▪ Herzfrequenz ≥ 100 Schläge/min ▪ systolischer Blutdruck ≤ 90 mmHg ▪ geplante ICA aus anderen Gründen als KHK ▪ nicht-kardiale Erkrankung mit einer Lebenserwartung < 2 Jahre ▪ Allergie gegen jodhaltiges Kontrastmittel ▪ Serumkreatinin $> 1,5$ mg/dl oder GFR < 30 ml/min ▪ Kontraindikation gegen Betablocker oder Nitroglycerin ▪ BMI > 35 kg/m²

Tabelle 18: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien
(Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

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

Tabelle 18: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien
 (Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

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

Tabelle 18: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien
(Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

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

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1: CCTA) (mehrsseitige Tabelle)

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

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1: CCTA) (mehrsseitige Tabelle)

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

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1: CCTA) (mehrsseitige Tabelle)

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

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1: CCTA) (mehrsseitige Tabelle)

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

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1: CCTA) (mehrsseitige Tabelle)

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

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1: CCTA) (mehrsseitige Tabelle)

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

A3.2.1.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials ist in der folgenden Tabelle 20 dargestellt. Sobald sich aus der Bewertung der Kriterien „Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz“ und / oder „Verdeckung der Gruppenzuteilung“ ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse ergab, wurde auf eine Bewertung der übrigen Kriterien verzichtet.

Tabelle 20: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Fragestellung 1: CCTA)
(mehreseitige Tabelle)

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

Tabelle 20: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Fragestellung 1: CCTA)
(mehreseitige Tabelle)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial ^a
			Patientin oder Patient	Behandelnde Personen			
CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; ICA: invasive Koronarangiografie; n. b.: nicht bewertet							

A3.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

A3.2.2.1 Gesamtmortalität

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 21: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Gesamtmortalität (Fragestellung 1: CCTA) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
CCTA vs. funktionelle Verfahren						
CAPP	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
CARE-CCTA	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
CATCH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CT-STAT	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Goldstein 2007	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
IAEA-SPECT/CTA	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Min 2012	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
PERFECT	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
PROMISE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SCOT-HEART	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
CCTA vs. direkte ICA						
CAD-MAN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CONSERVE	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
DISCHARGE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Tabelle 21: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Gesamtmortalität (Fragestellung 1: CCTA) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Reis 2022	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch

CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie Koronarangiografie; ICA: invasive Koronarangiografie; ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet

Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 22: Ergebnisse – Gesamtmortalität (Fragestellung 1: CCTA) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Zeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	Odds Ratio	[95 %-KI]	p-Wert		
								n	%
CCTA vs. funktionelle Verfahren									
CAPP									
12 Monate	243	1	0,4 ^a	245	1	0,4 ^a	k. A.	k. A.	k. A.
CARE-CCTA									
12 Monate	460	1	0,2	443	3	0,7	k. A.	k. A.	0,298
CATCH									
18,7 Monate ^b	285	2	0,7 ^a	291	1	0,3 ^a	k. A.	k. A.	k. A.
CT-STAT									
Periprozedural	361	0 ^c	0	338	0 ^c	0	–	–	–
6 Monate	361	0 ^c	0	337	0 ^c	0	–	–	–
Goldstein 2007									
Periprozedural	99	0 ^c	0	98	0 ^c	0	–	–	–
6 Monate	99	0 ^c	0	98	0 ^c	0	–	–	–
IAEA-SPECT/CTA									
12 Monate	148	1	0,7 ^a	149	0	0 ^a	k. A.	k. A.	k. A.
Min 2012									
55±34 Tage ^d	86	0	0 ^a	87	0	0 ^a	–	–	–
PERFECT									

Tabelle 22: Ergebnisse – Gesamtmortalität (Fragestellung 1: CCTA) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Zeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	Odds Ratio	[95 %-KI]	p-Wert		
								n	%
30 Tage nach Entlassung	206	0	0	205	0	0	–	–	–
12 Monate	206	0	0 ^a	205	0	0 ^a	–	–	–
PROMISE									
12 Monate	4996	21	0,4 ^a	5007	32	0,6 ^a	k. A.	k. A.	k. A.
25 Monate^b	4996	74	1,5 ^a	5007	75	1,5 ^a	0,99 ^a	[0,72; 1,37] ^a	0,963 ^e
SCOT-HEART									
1,7 Jahre^b	2073	17	0,8	2073	20	1,0	0,86 ^{f, g}	[0,45; 1,64]	0,647 ^g
4,8 Jahre^b	2073	43	2,1	2073	43	2,1	1,02 ^{f, g}	[0,67; 1,55]	k. A.
CCTA vs. direkte ICA									
CAD-MAN									
48 Stunden	167	0	0	162	0	0	–	–	–
CONSERVE									
12,3 Monate^b	784	2	0,3	719	1	0,1	1,79 ^h	[0,19; 17,27] ^a	0,712 ^e
DISCHARGE									
48 Stunden	1793	0	0	1728	0	0	–	–	–
Reis 2022									
12 Monate	109	0	0 ^a	105	0	0 ^a	–	–	–
<p>a. eigene Berechnung b. Median c. Gesamtmortalität als Endpunkt wurde in den Studien [13,14] nicht präspezifiziert, es wurde jedoch berichtet, dass kein/e Patientin oder Patient gestorben ist. d. Angaben zum Zeitpunkt in der Publikation [16] nicht eindeutig. Es wird angenommen, dass die Patientinnen und Patienten im Mittel (SD) 55 (34) Tage nachbeobachtet worden sind. e. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [120]) f. HR g. Cox-Proportional-Hazards-Modell h. Peto-OR, eigene Berechnung</p> <p>CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; HR: Hazard Ratio; ICA: invasive Koronarangiografie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; SD: Standardabweichung; SPECT: Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie</p>									

CCTA vs. funktionelle Verfahren (fV) - mittelfristig
Gesamtmortalität

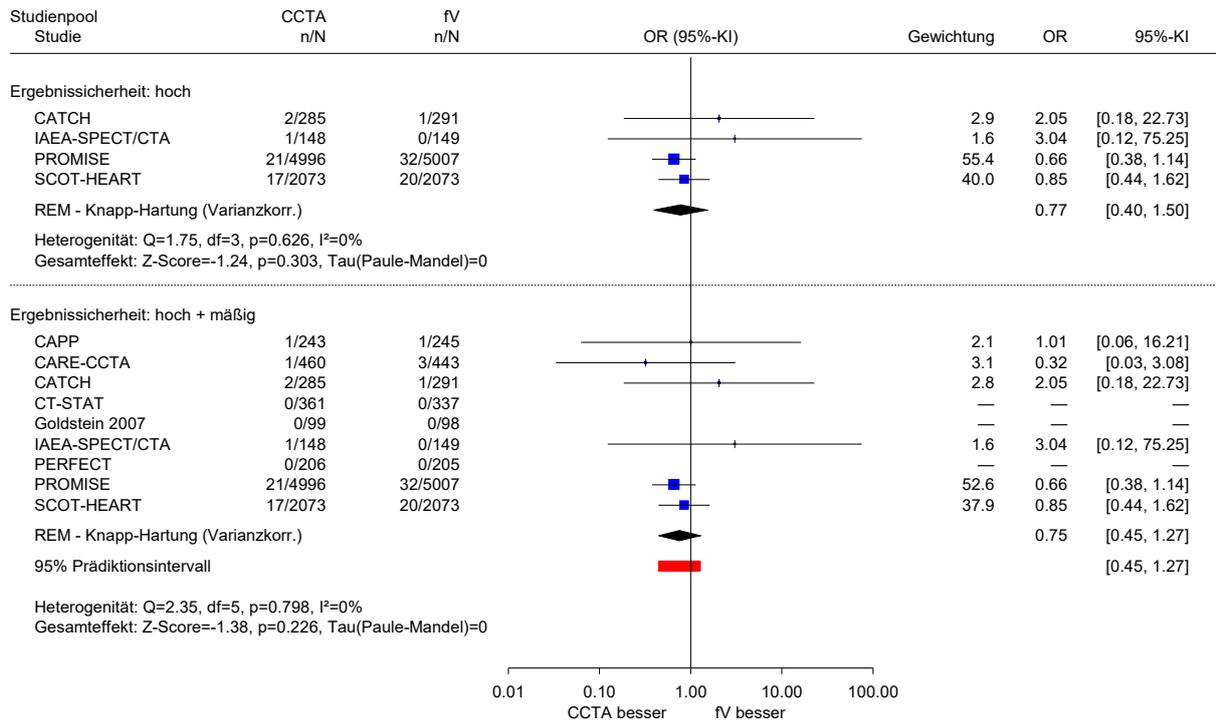
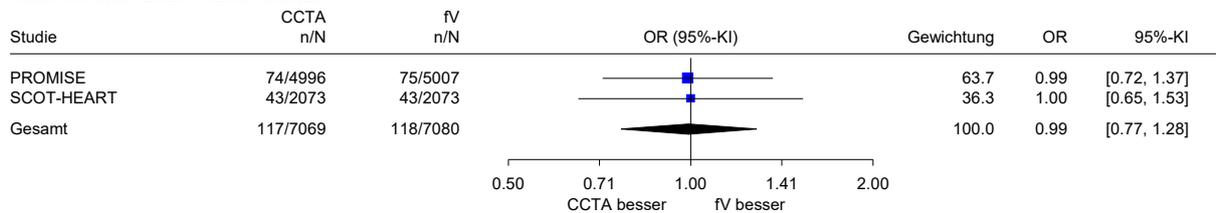


Abbildung 3: Forest Plot zum Endpunkt Gesamtmortalität; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren.

CCTA vs. funktionelle Verfahren (fV) - langfristig
Gesamtmortalität

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



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

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

A3.2.2.2 Kardiovaskuläre Mortalität

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur kardiovaskulären Mortalität (Fragestellung 1: CCTA)

Tabelle 23: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: kardiovaskuläre Mortalität

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

Ergebnisse zur kardiovaskulären Mortalität

Tabelle 24: Ergebnisse – kardiovaskuläre Mortalität (Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

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

Tabelle 24: Ergebnisse – kardiovaskuläre Mortalität (Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

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

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

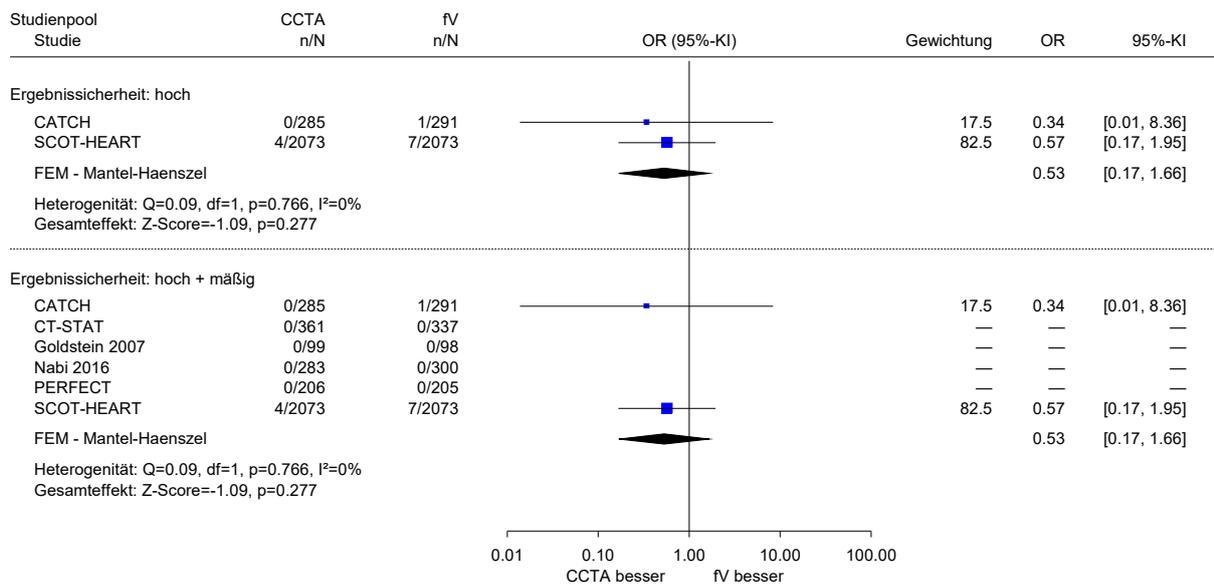


Abbildung 5: Forest Plot zum Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren.

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

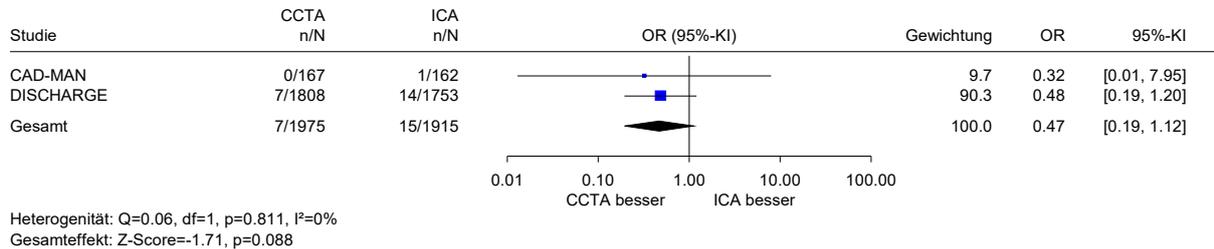


Abbildung 6: Forest Plot zum Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität; langfristig; CCTA versus ICA

A3.2.2.3 MACE

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu MACE

Tabelle 25: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: MACE (Fragestellung 1: CCTA)

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

Ergebnisse zu MACE

Tabelle 26: Ergebnisse – MACE/kombinierte EP (Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

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

Tabelle 26: Ergebnisse – MACE/kombinierte EP (Fragestellung 1: CCTA) (mehrsseitige Tabelle)

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

A3.2.2.4 Myokardinfarkt

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Myokardinfarkt

Tabelle 27: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Myokardinfarkt (Fragestellung 1: CCTA)

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

Ergebnisse zu Myokardinfarkt

Tabelle 28: Ergebnisse – Myokardinfarkt (Fragestellung 1: CCTA)
(mehreseitige Tabelle)

Studie Zeitpunkt	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		Odds Ratio	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
CCTA vs. funktionelle Verfahren									
CAPP									
12 Monate	243	1	0,4 ^a	245	2	0,8 ^a	k. A.	k. A.	k. A.
CARE-CCTA									
12 Monate	460	0	0	443	0	0	–	–	–
CATCH^b									
18,7 Monate ^c	285	2	1	291	7	2	k. A.	k. A.	0,18
CT-STAT									
Periprozedural	361	1	0,3	338	5	1,5	0,19 ^a	[0,02; 1,59] ^a	0,095 ^d
6 Monate	330	1	0,3	297	5	1,7	k. A.	k. A.	0,11
Goldstein 2007									
Periprozedural	99	0	0	98	0	0	–	–	–
6 Monate	99	0	0	98	0	0	–	–	–
Min 2012									
55 ± 33 Tage ^e	86	0	0 ^a	87	0	0 ^a	–	–	–
PERFECT									
12 Monate	206	2	1,0 ^a	205	1	0,5 ^a	k. A.	k. A.	k. A.
PROMISE									
12 Monate	4996	18	0,4 ^a	5007	27	0,5 ^a	k. A.	k. A.	k. A.
25 Monate ^c	4996	30	0,6 ^a	5007	40	0,8 ^a	0,75 ^f	[0,47; 1,20] ^a	0,249 ^d
SCOT-HEART									
1,7 Jahre ^c	2073	22	1,1	2073	35	1,7	0,63 ^{g, h}	[0,37; 1,07]	0,086 ^g
4,8 Jahre ^c	2073	44	2,1	2073	73	3,5	0,60 ^{g, h}	[0,41; 0,87]	k. A.
CCTA vs. direkte ICA									
CAD-MAN									
48 Stunden	167	1	0,6	162	0	0	k. A.	k. A.	> 0,999
3,3 Jahre ^c	167	1	0,6	162	0	0	k. A.	k. A.	k. A.
CONSERVE									
12,3 Monate ^c	784	2	0,3	719	2	0,3	k. A.	k. A.	k. A.
DISCHARGE									
48 Stunden	1808	3	0,2	1753	10	0,6	k. A.	k. A.	k. A.
3,5 Jahre ^c	1808	23	1,3	1753	20	1,1	1,11 ^{g, h}	[0,61; 2,03]	k. A.

Tabelle 28: Ergebnisse – Myokardinfarkt (Fragestellung 1: CCTA)
 (mehreseitige Tabelle)

Studie Zeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	Odds Ratio	[95 %-KI]	p-Wert
Reis 2022							
12 Monate	109	0 0	105	1 1,0	k. A.	k. A.	0,491
<p>a. eigene Berechnung</p> <p>b. In der Publikation [71] werden Myokardinfarkte nur als Komponente von 2 kombinierten Endpunkten dargestellt, wobei aber für jede Komponente jeweils nur die Ereignisse angegeben sind, die als erstes eingetretenes Ereignis in den kombinierten Endpunkt eingehen. Hier sind die Daten als Bestandteil des kombinierten Endpunkts MACE verwendet worden, weil in diese Kombination weniger konkurrierende Endpunktkomponenten eingehen. Somit könnten bei weiteren Patientinnen und Patienten Myokardinfarkte aufgetreten sein.</p> <p>c. Median</p> <p>d. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [120])</p> <p>e. Angaben zum Zeitpunkt in der Publikation [16] nicht eindeutig. Es wird angenommen, dass die Patientinnen und Patienten im Mittel (SD) 55 (34) Tage nachbeobachtet worden sind.</p> <p>f. Peto-OR, eigene Berechnung</p> <p>g. Cox- Proportional-Hazards-Modell</p> <p>h. HR</p> <p>CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; HR: Hazard Ratio; ICA: invasive Koronarangiografie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; SD: Standardabweichung; SPECT: Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie</p>							

CCTA vs. funktionelle Verfahren (fV) - mittelfristig
Myokardinfarkt

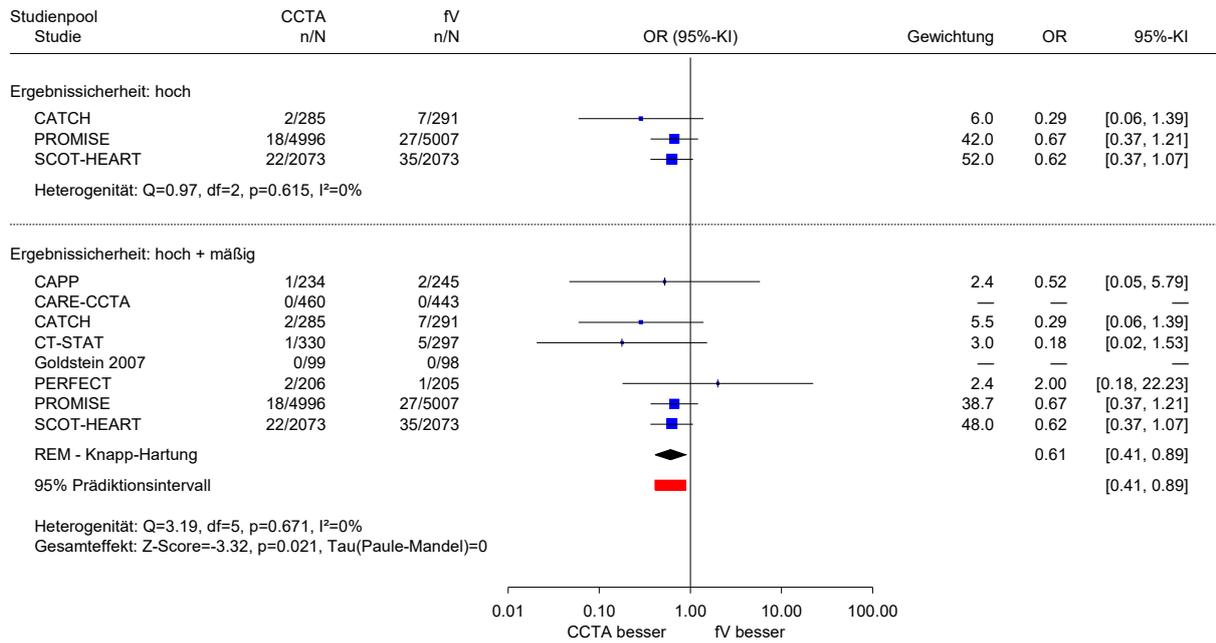
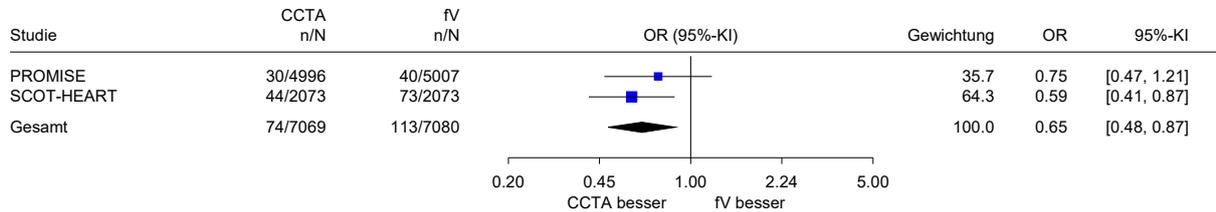


Abbildung 7: Forest Plot zum Endpunkt Myokardinfarkt; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren

CCTA vs. funktionelle Verfahren (fV) - langfristig
Myokardinfarkt

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

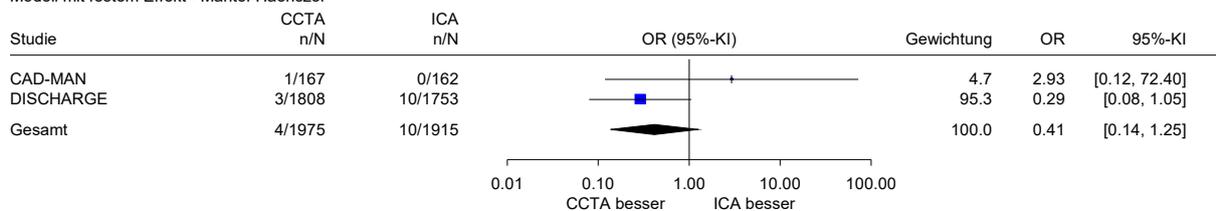


Heterogenität: Q=0.57, df=1, p=0.452, I²=0%
Gesamteffekt: Z-Score=-2.85, p=0.004

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

CCTA vs. ICA - periprozedural
Myokardinfarkt

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: Q=1.72, df=1, p=0.189, I²=41.9%
Gesamteffekt: Z-Score=-1.56, p=0.119

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

CCTA vs. ICA - mittelfristig
 Myokardinfarkt

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

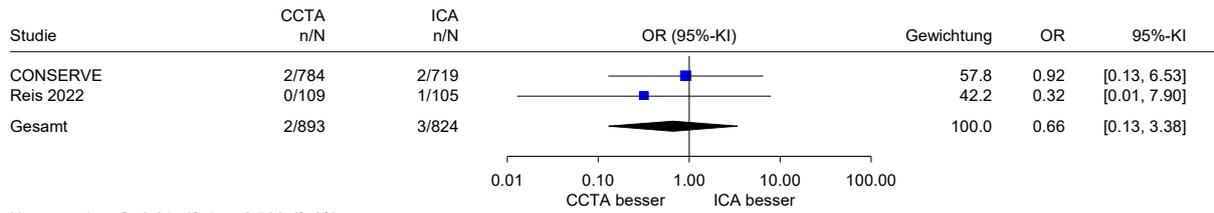


Abbildung 10: Forest Plot zum Endpunkt Myokardinfarkt; mittelfristig; CCTA versus ICA.

CCTA vs. ICA - langfristig
 Myokardinfarkt

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

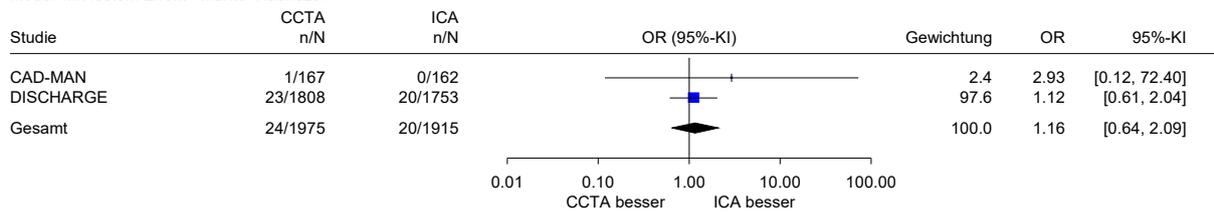


Abbildung 11: Forest Plot zum Endpunkt Myokardinfarkt; langfristig; CCTA versus ICA.

A3.2.2.5 Schlaganfall

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Schlaganfall

Tabelle 29: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Schlaganfall (Fragestellung 1: CCTA)

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

Ergebnisse zu Schlaganfall

Tabelle 30: Ergebnisse – Schlaganfall (Fragestellung 1: CCTA) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Zeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	Odds Ratio	[95 %-KI]	p-Wert
CCTA vs. funktionelle Verfahren							
CARE-CCTA							
12 Monate	460	3 0,7	443	4 0,9	0,72 ^a	[0,16; 3,19] ^b	0,721 ^c
PROMISE							
72 Stunden	4996	1 ≤0,1	5007	2 ≤0,1	0,51 ^a	[0,05; 4,95] ^b	0,681 ^c
SCOT-HEART							
1,7 Jahre ^d	2073	5 0,2 ^e	2073	7 0,3 ^e	0,73 ^{e, f}	[0,23; 2,32]	0,590 ^f
4,8 Jahre ^d	2073	15 0,7	2073	20 1,0	0,74 ^{e, f}	[0,38; 1,44]	k. A.

Tabelle 30: Ergebnisse – Schlaganfall (Fragestellung 1: CCTA) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Zeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	Odds Ratio	[95 %-KI]	p-Wert		
								n	%
CCTA vs. direkte ICA									
CAD-MAN									
48 Stunden	167	0	0	162	0	0	–	–	–
3,3 Jahre ^d	167	0	0	162	1	0,6	k. A.	k. A.	k. A.
CONSERVE									
12,3 Monate ^d	784	2	0,3	719	2	0,3	k. A.	k. A.	k. A.
DISCHARGE									
48 Stunden	1808	0	0	1753	1	≤0,1	0,32 ^e	[0,01; 7,93] ^e	0,369 ^c
3,5 Jahre ^d	1808	10	0,6	1753	20	1,1	0,48 ^{e, f}	[0,23; 1,03]	k. A.
Reis 2022									
12 Monate	115	0	0	105	1	1,0	k. A.	k. A.	0,491

a. Peto-OR, eigene Berechnung
b. eigene Berechnung
c. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [120])
d. Median
e. HR
f. Cox-Proportional-Hazards-Modell

CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; EP: Endpunkt; HR: Hazard Ratio; ICA: invasive Koronarangiografie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio

CCTA vs. funktionelle Verfahren (fV) - mittelfristig
Schlaganfall

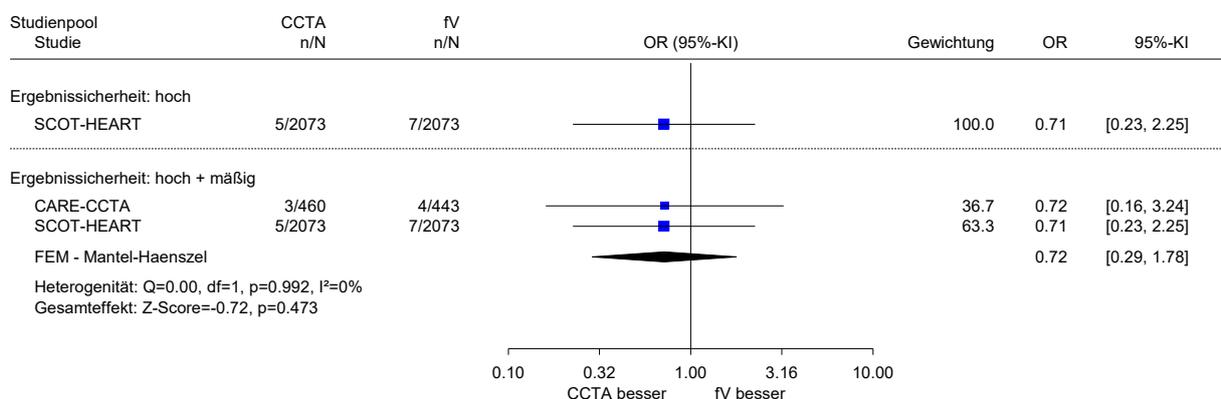


Abbildung 12: Forest Plot zum Endpunkt Schlaganfall; mittelfristig; CCTA versus Funktionelle Verfahren.

CCTA vs. ICA - mittelfristig
Schlaganfall

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

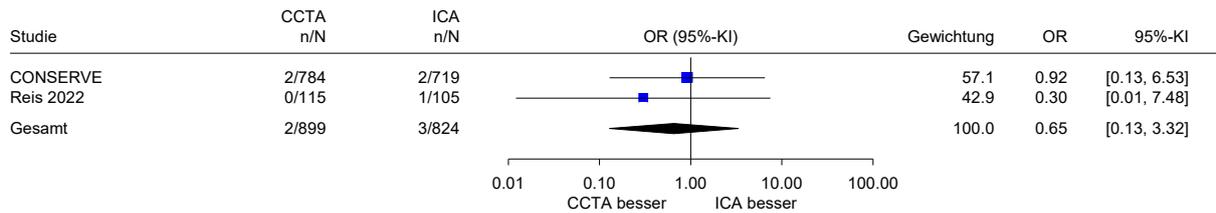


Abbildung 13: Forest Plot zum Endpunkt Schlaganfall; mittelfristig; CCTA versus ICA.

CCTA vs. ICA - langfristig
Schlaganfall

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

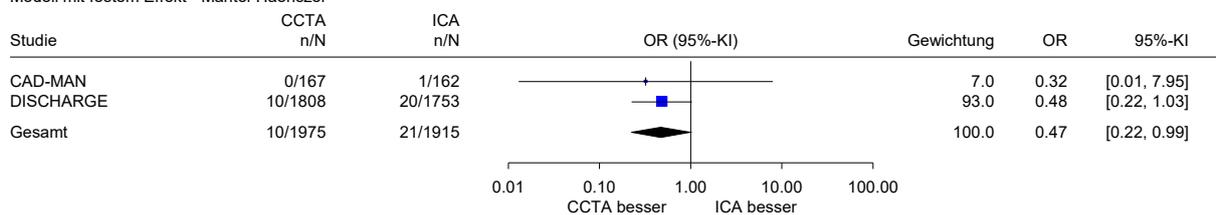


Abbildung 14: Forest Plot zum Endpunkt Schlaganfall; langfristig; CCTA versus ICA.

A3.2.2.6 Instabile Angina Pectoris

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur instabilen Angina Pectoris

Tabelle 31: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Instabile Angina Pectoris
(Fragestellung 1: CCTA) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
CCTA vs. funktionelle Verfahren						
CAPP	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
CARE-CCTA	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
CATCH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CT-STAT	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Goldstein 2007	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
PERFECT	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
PROMISE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Tabelle 31: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Instabile Angina Pectoris (Fragestellung 1: CCTA) (mehreseitige Tabelle)

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

Ergebnisse zur instabilen Angina Pectoris

Tabelle 32: Ergebnisse – instabile Angina Pectoris (Fragestellung 1: CCTA) (mehreseitige Tabelle)

Studie Zeitpunkt	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		Odds Ratio	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
CCTA vs. funktionelle Verfahren									
CAPP									
12 Monate	243	1	0,4 ^a	245	3	1,2 ^a	k. A.	k. A.	k. A.
CARE-CCTA									
12 Monate	460	9	2,0	443	4	0,9	k. A.	k. A.	0,273
CATCH									
18,7 Monate ^{bc}	285	3	1	291	5	2	k. A.	k. A.	0,72
CT-STAT									
periprozedural	361	3	0,8	338	3	0,9	0,94 ^d	[0,19; 4,67] ^a	0,997 ^e
6 Monate	330	3	0,9 ^a	297	3	1,0 ^a	k. A.	k. A.	k. A.
Goldstein 2007									
6 Monate	99	0	0	98	0	0	–	–	–
PERFECT									
30 Tage nach Entlassung	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
12 Monate	206	1	0,5 ^a	205	0	0 ^a	k. A.	k. A.	k. A.

Tabelle 32: Ergebnisse – instabile Angina Pectoris (Fragestellung 1: CCTA) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Zeitpunkt	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		Odds Ratio	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
PROMISE									
12 Monate	4996	49	1,0 ^a	5007	34	0,7 ^a	k. A.	k. A.	k. A.
25 Monate ^c	4996	61	1,2 ^a	5007	41	0,8 ^a	1,50 ^a	[1,01; 2,23] ^a	0,046 ^e
CCTA vs. direkte ICA									
CAD-MAN									
3,3 Jahre ^b	167	2	1,2	162	0	0	4,91 ^a	[0,23; 103,05] ^a	0,211 ^e
CONSERVE									
12,3 Monate ^b	784	9	1,1	719	8	1,1	k. A.	k. A.	k. A.
Reis 2022									
12 Monate	109	2	1,7	105	1	1,0	k. A.	k. A.	0,583
<p>a. eigene Berechnung</p> <p>b. Median</p> <p>c. In der Publikation [71] wird die instabile Angina Pectoris nur als Komponente von 2 kombinierten Endpunkten dargestellt, wobei aber für jede Komponente jeweils nur die Ereignisse angegeben sind, die als erstes eingetretenes Ereignis in den kombinierten Endpunkt eingehen. Hier sind die Daten aus den Angaben zum kombinierten Endpunkts MACE verwendet worden, weil in diese Kombination nur die 2 konkurrierende Endpunktereignisse Tod und Myokardinfarkt eingehen. Somit könnten bei weiteren Patientinnen und Patienten Fälle von instabiler Angina Pectoris aufgetreten sein.</p> <p>d. Peto-OR, eigene Berechnung</p> <p>e. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [120])</p> <p>CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; ICA: invasive Koronarangiografie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio</p>									

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

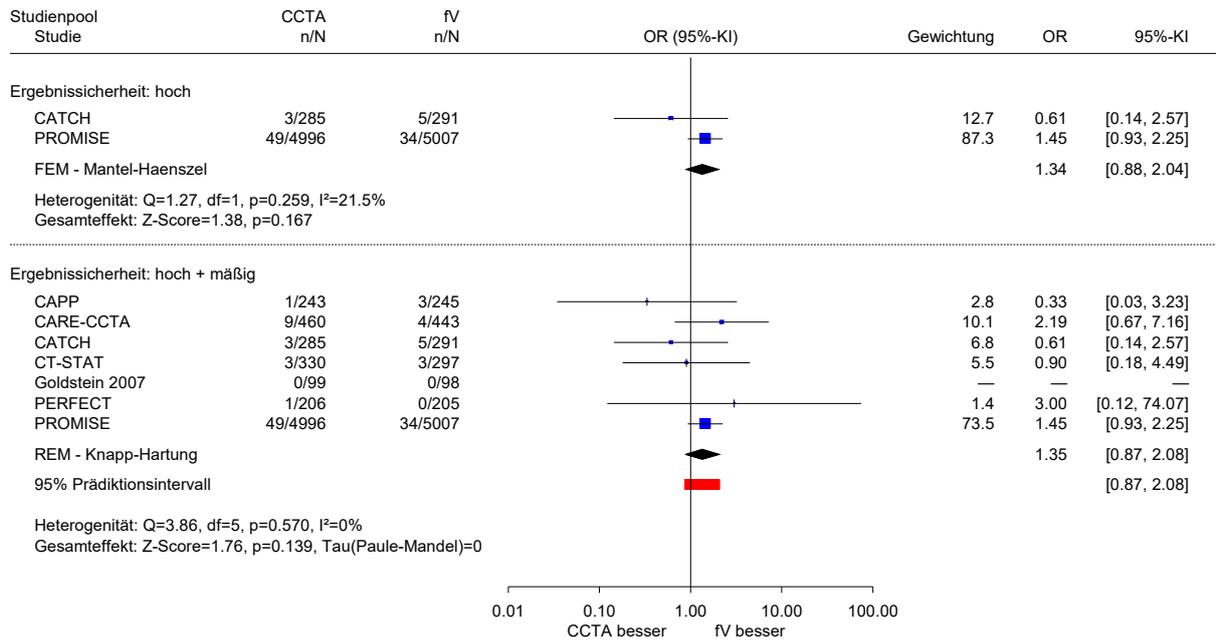
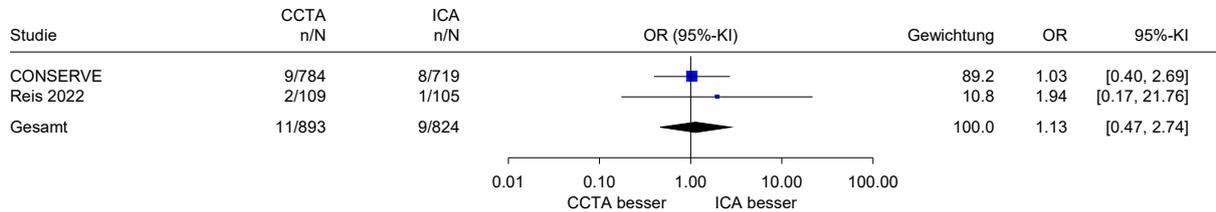


Abbildung 15: Forest Plot zum Endpunkt instabile Angina Pectoris; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren.

CCTA vs. ICA - mittelfristig
Instabile Angina Pectoris

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



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

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

A3.2.2.7 Angina Pectoris

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Angina Pectoris

Tabelle 33: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Angina Pectoris (Fragestellung 1: CCTA)

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

Ergebnisse zu Angina Pectoris

Tabelle 34: Ergebnisse – Angina Pectoris (Fragestellung 1: CCTA) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Zeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich				
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		Odds Ratio	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
CCTA vs. funktionelle Verfahren									
CAPP									
12 Monate	243	6 ^b	2,5	245	27 ^b	11,0 ^b	0,20 ^b	[0,08; 0,50] ^b	< 0,001 ^c
SCOT-HEART									
1,7 Jahre ^d	2073	76	3,7	2073	69	3,3	1,12 ^e	[0,81; 1,55] ^f	0,513 ^g
CCTA vs. ICA									
DISCHARGE									
In den vergangenen 4 Wochen nach 1 Jahr	1808	178	10,0	1753	145	8,4	1,20 ^h	[0,97; 1,49]	k. A.

Tabelle 34: Ergebnisse – Angina Pectoris (Fragestellung 1: CCTA) (mehreseitige Tabelle)

Studie Zeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich				
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		Odds Ratio	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
In den vergangenen 4 Wochen nach 3,5 Jahren ^d	1808	152	8,8	1753	125	7,5	1,17 ^h	[0,92; 1,48]	k. A.
Reis 2022 12 Monate	109	32	29,4	105	26	24,8	k. A.	k. A.	0,450

a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b. eigene Berechnung
c. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [120])
d. Median
e. HR
f. Wald-Konfidenzgrenzen
g. Cox-Proportional-Hazards-Modell
h. Logistische Regression mit multipler Imputation

CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; HR: Hazard Ratio; ICA: invasive Koronarangiografie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten

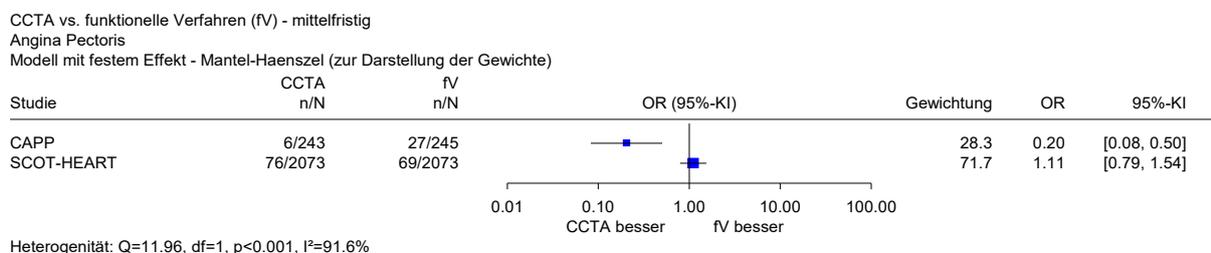
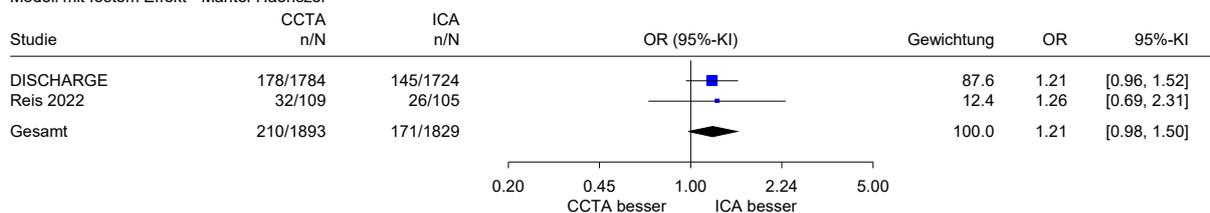


Abbildung 17: Forest Plot zum Endpunkt Angina Pectoris; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren.

CCTA vs. ICA - mittelfristig

Angina Pectoris

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: Q=0.02, df=1, p=0.891, I²=0%
Gesamteffekt: Z-Score=1.77, p=0.077

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

A3.2.2.8 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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

Tabelle 35: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Fragestellung 1: CCTA)

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

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

Ergebnisse zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

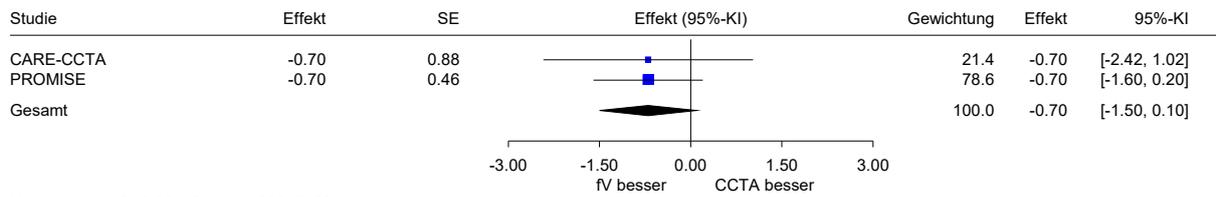
Tabelle 36: Ergebnisse – Gesundheitszustand (EQ-5D VAS^a) (Fragestellung 1: CCTA)

Studie	N ^b	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MWD	[95 %-KI]	p-Wert
CCTA vs. funktionelle Verfahren								
CARE-CCTA								
12 Monate								

Tabelle 36: Ergebnisse – Gesundheitszustand (EQ-5D VAS^a) (Fragestellung 1: CCTA)

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

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



Heterogenität: $Q=0.00$, $df=1$, $p=1.000$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-1.72$, $p=0.086$

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

A3.2.2.9 Depressivität (PHQ-9)

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Depressivität (PHQ-9)

Tabelle 37: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Depressivität (PHQ-9) (Fragestellung 1: CCTA)

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

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

Ergebnisse zu Depressivität (PHQ-9^a)

Tabelle 38: Ergebnisse – Depressivität (PHQ-9) – Dichotomer Endpunkt (Fragestellung 1: CCTA)

Studie Instrument Zeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	Odds Ratio	[95 %-KI]	p-Wert
		n		%			
CCTA vs. funktionelle Verfahren							
PROMISE							
Patient Health Questionnaire							
12 Monate	2585	k. A. 13,0	2392	k. A. 11,5	1,15 ^b	[0,97; 1,36] ^b	0,110 ^c
<p>a. Der Patient Health Questionnaire-9 ist das Depressionsmodul des Gesundheitsbogens für Patientinnen und Patienten und erfasst anhand von 9 Fragen die Depressivität. Ergebnisse können im Bereich von 0 und 27 liegen. Ein höheres Ergebnis zeigt eine stärker ausgeprägte Depressivität an.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [120])</p> <p>CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PHQ-9: Patient Health Questionnaire</p>							

Es wurden keine Metaanalysen für den Endpunkt Depressivität durchgeführt.

A3.2.2.10 Gesundheitsbezogene Arbeitsproduktivität (SPS)

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Arbeitsproduktivität (SPS)

Tabelle 39: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: gesundheitsbezogene Arbeitsproduktivität (SPS) (Fragestellung 1: CCTA)

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

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Arbeitsproduktivität

Tabelle 40: Ergebnisse – Stanford Presenteeism Scale Ergebnisse (SPS^a) – Stetiger Endpunkt (Fragestellung 1: CCTA)

Studie	n ^{b,c} / N ^d	Werte		Werte		Änderung		Intervention vs. Vergleich		
		Studienbeginn		Studienende		verglichen zu Studienbeginn		MWD	[95 %-KI]	p-Wert
Zeitpunkt		MW	SD	MW	SD	MW	SD			
Intervention										
Vergleich										
CCTA vs. funktionelle Verfahren										
PROMISE										
12 Monate										
CCTA	1208 / 2982	23,5	5,3	27,5	4,2	k. A.	k. A.	0,10 ^e	[-0,24; 0,44] ^f	0,568 ^f
fV	1097 / 3003	23,3	5,4	27,4	4,2	k. A.	k. A.			
<p>a. Die Stanford Presenteeism Scale erfragt mittels 5-Punkt Likertskala in 6 Bereichen die gesundheitsbezogene Arbeitsproduktivität über die letzten Monate. Ergebnisse können im Bereich 6 bis 30 erzielt werden. Ein höheres Ergebnis stellt eine bessere Arbeitsproduktivität dar.</p> <p>b. Das Instrument ist konzipiert für Personen in Arbeit, wodurch nicht alle Patientinnen und Patienten der Studie [77] in die Auswertung eingeflossen sind.</p> <p>c. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und –beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>d. Insgesamt wurden nur 59,8 % der Patientinnen und Patienten der Studie PROMISE [19] in die Substudie [77] zur Lebensqualität eingeschlossen.</p> <p>e. eigene Berechnung</p> <p>f. eigene Berechnung (t-Test)</p> <p>CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; fV: funktionelle Verfahren; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der ITT-Population; SD: Standardabweichung</p>										

Es wurden keine Metaanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Arbeitsproduktivität durchgeführt.

A3.2.2.11 Unnötige invasive Diagnostik

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur unnötigen invasiven Diagnostik

Tabelle 41: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Vermeidung unnötiger invasiver Diagnostik(Fragestellung 1: CCTA)

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

Ergebnisse zur unnötigen invasiven Diagnostik

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

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

CCTA vs. funktionelle Verfahren (fV)
 unnötige ICAs

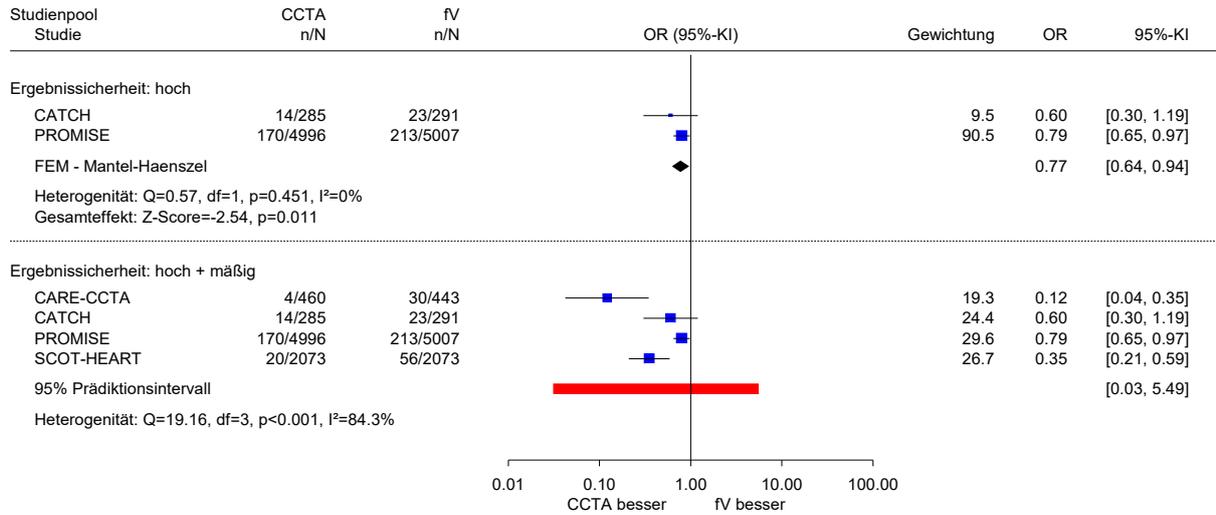


Abbildung 20: Forest Plot zum Endpunkt unnötige ICAs; CCTA versus funktionelle Verfahren.

CCTA vs. ICA
 unnötige ICAs

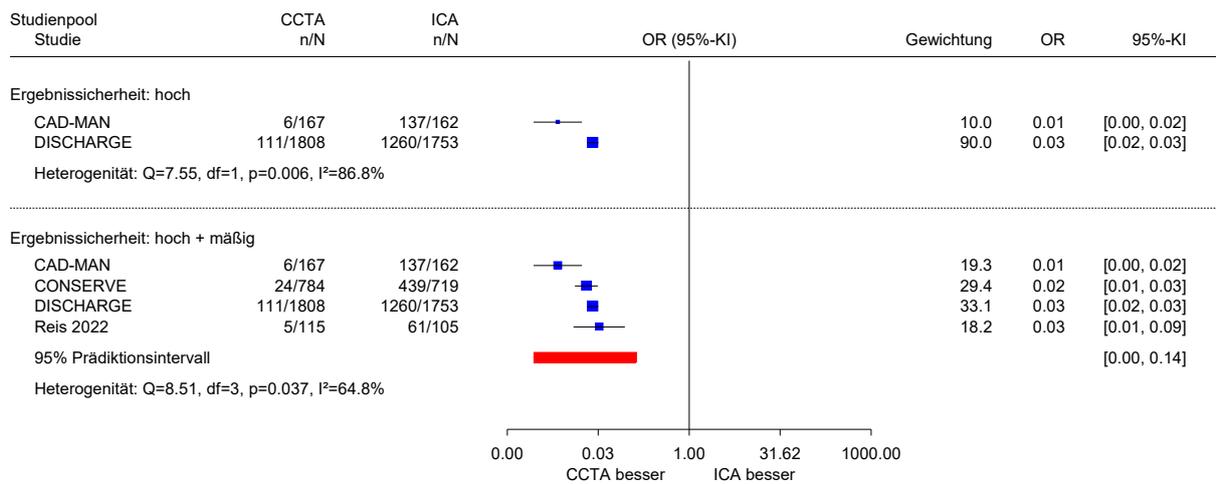


Abbildung 21: Forest Plot zum Endpunkt unnötige ICAs; CCTA versus ICA.

A3.2.2.12 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 43: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: gesundheitsbezogene Lebensqualität (Fragestellung 1: CCTA)

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
CCTA vs. funktionelle Verfahren						
CATCH	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
SCOT-HEART	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch
CCTA vs. direkte ICA						
DISCHARGE	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch
CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie Koronarangiografie; ICA: invasive Koronarangiografie; ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 44: Ergebnisse – körperlicher und psychischer Summenscore (SF-12 und SF-36) (Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

Studie Instrument Zeitpunkt Vergleich	N ^b	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MWD	[95 %-KI]	p-Wert
CCTA vs. funktionelle Verfahren								
CATCH								
SF-36: Körperlicher Summenscore								
18,7 Monate^c								
CCTA	211	k. A.	k. A.	71 ^c	(47-90 ^d)	k. A.	k. A.	0,28
fV	227	k. A.	k. A.	70 ^c	(45-86 ^d)			
SF-36: Psychischer Summenscore								
18,7 Monate^c								
CCTA	211	k. A.	k. A.	77 ^c	(55-91 ^d)	k. A.	k. A.	0,18
fV	227	k. A.	k. A.	76 ^c	(52-88 ^d)			

Tabelle 44: Ergebnisse – körperlicher und psychischer Summenscore (SF-12 und SF-36) (Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

Studie	N ^b	Werte		Werte		Intervention vs. Vergleich		
		Studienbeginn		Studienende		MWD	[95 %-KI]	p-Wert
Instrument		MW	SD	MW	SD			
Zeitpunkt								
Vergleich								
SCOT-HEART								
SF-12: Körperlicher Summenscore								
6 Monate								
CCTA	1566	44,2	0,2 ^e	45,0	0,3 ^e	-1,0	[-1,8; -0,2]	0,01
fV	1478	44,0	0,2 ^e	46,0	0,3 ^e			
SF-12: Psychischer Summenscore								
6 Monate								
CCTA	1566	46,1	0,3 ^e	47,8	0,3 ^e	-0,8	[-1,6; -0,0]	0,05
fV	1478	46,7	0,3 ^e	48,6	0,3 ^e			
CCTA vs. direkte ICA								
DISCHARGE								
SF-12: Körperlicher Summenscore^f								
12 Monate								
CCTA	1551	44,1	9,1	46,7	8,9	0,12 ^g	[-0,37; 0,61]	k. A.
ICA	1489	43,4	9,3	46,1	9,1			
3,5 Jahre^c								
CCTA	1392	44,1	9,1	48,4	8,7	0,26 ^g	[-0,27; 0,78]	k. A.
ICA	1310	43,4	9,3	47,8	8,7			
<p>a. Der Short Form-36 Gesundheitsfragebogen ist ein krankheitsunspezifisches Messinstrument, der anhand von 36 Items und 8 Dimensionen die gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst. Der Short Form-12 umfasst eine Kurzform des SF-36, der anhand von 12 Items und 8 Dimensionen die gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst. Ein höheres Ergebnis zeigt eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität an.</p> <p>b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>c. Median</p> <p>d. 1. und 3. Quartil</p> <p>e. SE</p> <p>f. Es wurde nur der PCS berichtet. Da nicht die komplette Skala vorhanden war, wurde der Endpunkt der Kategorie Mortalität zugeordnet.</p> <p>g. Mittelwertdifferenz aus Linear Mixed Effects Regression Model mit multipler Imputation</p>								
<p>CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; fV: funktionelle Verfahren; ICA: invasive Koronarangiografie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; PCS: Körperlicher Summenscore; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-12: 12-Item Short Form Health Survey; SF-36; 36-Item Short Form Health Survey</p>								

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

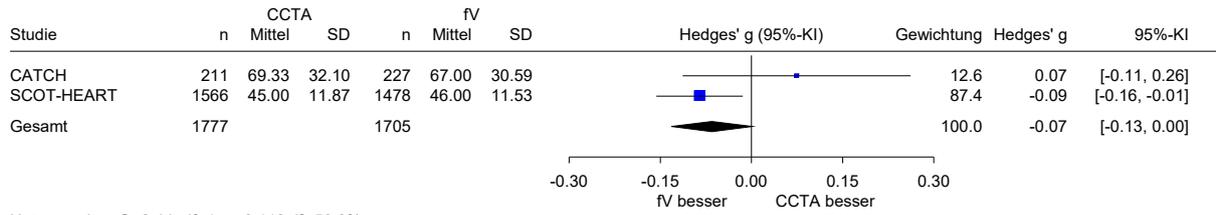


Abbildung 22: Forest Plot zum Endpunkt SF-12 oder SF-36 körperlicher Summenscore; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren.

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

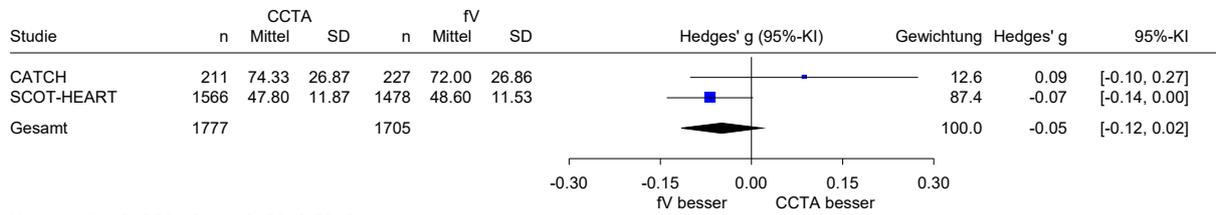


Abbildung 23: Forest Plot zum Endpunkt SF-12 oder SF-36 psychischer Summenscore; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren.

A3.2.2.13 Krankheitsspezifische Lebensqualität (SAQ)

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur krankheitsspezifischen Lebensqualität (SAQ)

Tabelle 45: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: krankheitsspezifische Lebensqualität (SAQ) (Fragestellung 1: CCTA)

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

Ergebnisse zur krankheitsspezifischen Lebensqualität (SAQ)

Tabelle 46: Lebensqualität: SAQ Ergebnisse – Stetiger Endpunkt (Fragestellung 1: CCTA) (mehreseitige Tabelle)

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

Tabelle 46: Lebensqualität: SAQ Ergebnisse – Stetiger Endpunkt (Fragestellung 1: CCTA)
(mehreseitige Tabelle)

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

Tabelle 46: Lebensqualität: SAQ Ergebnisse – Stetiger Endpunkt (Fragestellung 1: CCTA)
(mehreseitige Tabelle)

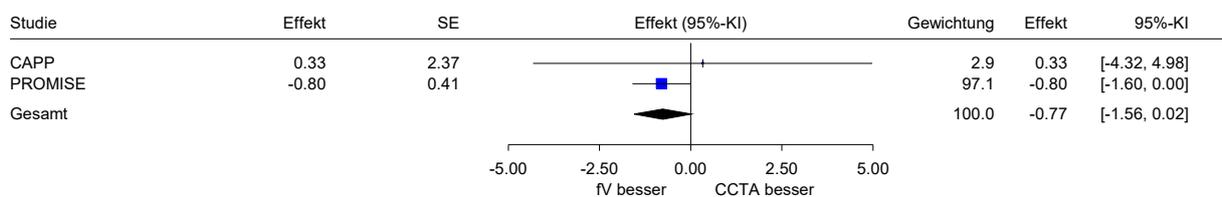
Studie Instrument Zeitpunkt Vergleich	n / N	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MWD	[95 %-KI]	p-Wert
Disease perception^{a,c}										
55±34 Tage										
CCTA	86 / 91	57,9	24,2	k. A.	k. A.	13,5	22,6	k. A.	k.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

a. Wertebereich 0–100, niedrigere Werte zeigen eine höhere Einschränkung an.
b. Mittelwertdifferenz über alle Follow-up-Zeitpunkte.
c. In der Publikation ist die Skala als „Quality of life“ bezeichnet.
d. Within-person change ANOVA adjustiert für klinische Risikofaktoren.
e. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und –beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren. Insgesamt wurden nur 59,8 % der Patientinnen und Patienten der Studie PROMISE [19] in die Substudie zur Lebensqualität [77] eingeschlossen.
f. Mittelwertdifferenz aus Linear Mixed Effects Regression über alle Follow-up-Zeitpunkte, adjustiert für Baseline.

Tabelle 46: Lebensqualität: SAQ Ergebnisse – Stetiger Endpunkt (Fragestellung 1: CCTA) (mehreseitige Tabelle)

Studie Instrument Zeitpunkt Vergleich	n / N	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MWD	[95 %-KI]	p-Wert
ANOVA: Varianzanalyse; CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; EKG: Elektrokardiogramm; fV: funktionelle Verfahren; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Population; SAQ: Seattle Angina Questionnaire; SD: Standardabweichung; SPECT: Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie										

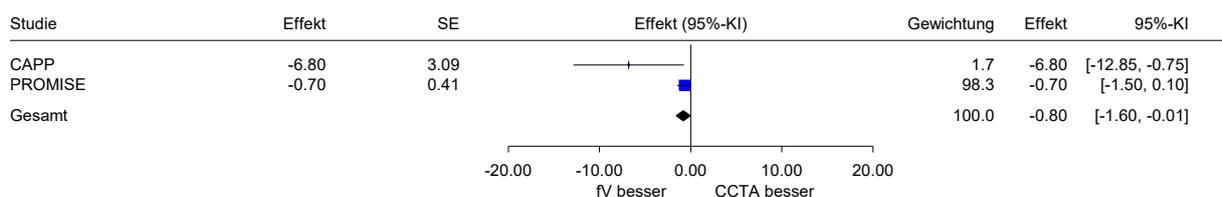
CCTA vs. funktionelle Verfahren (fV) - mittelfristig
 SAQ Physical limitation
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



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

Abbildung 24: Forest Plot zum Endpunkt SAQ Physical Limitation; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren.

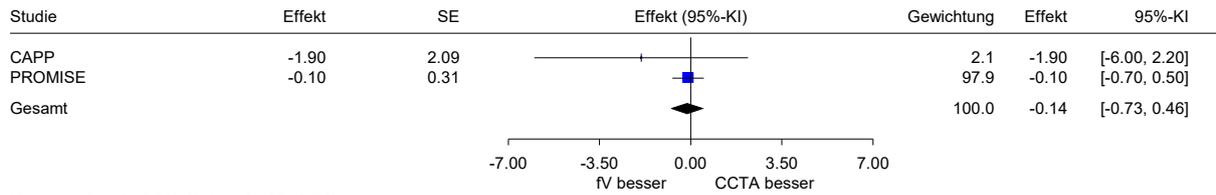
CCTA vs. funktionelle Verfahren (fV) - mittelfristig
 SAQ Angina stability
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



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

Abbildung 25: Forest Plot zum Endpunkt SAQ Angina Stability; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren.

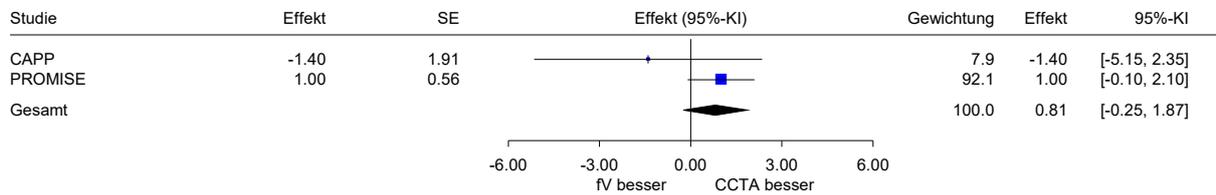
CCTA vs. funktionelle Verfahren (fV) - mittelfristig
 SAQ Angina frequency
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



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

Abbildung 26: Forest Plot zum Endpunkt SAQ Angina Frequency; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren.

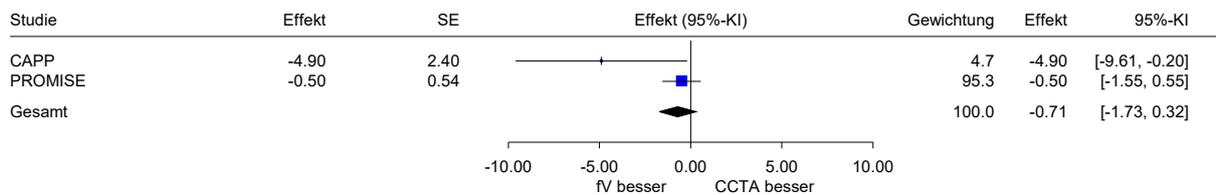
CCTA vs. funktionelle Verfahren (fV) - mittelfristig
 SAQ Treatment satisfaction
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



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

Abbildung 27: Forest Plot zum Endpunkt SAQ Treatment Satisfaction; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren.

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



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

Abbildung 28: Forest Plot zum Endpunkt Disease Perception; mittelfristig; CCTA versus funktionelle Verfahren.

Tabelle 47: Lebensqualität: SAQ Ergebnisse – Responderanalyse (Fragestellung 1: CCTA)

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

A3.2.2.14 Unerwünschte Ereignisse

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Tabelle 48: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: unerwünschte Ereignisse (Fragestellung 1: CCTA)

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

Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Tabelle 49: Ergebnisse – unerwünschte Ereignisse^a (Fragestellung 1: CCTA) (mehrseitige Tabelle)

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

Tabelle 49: Ergebnisse – unerwünschte Ereignisse^a (Fragestellung 1: CCTA) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Zeitpunkt	Intervention	Vergleich
PROMISE	72 Stunden	Es traten bei 3 Patientinnen und Patienten schwere Blutungen auf.	Es traten bei 3 Patientinnen und Patienten schwere Blutungen auf. Es traten 9 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ^b auf (5 ventrikuläre Tachykardien und 4 Krankenhauseinweisungen aufgrund von symptomatischen Ereignissen wie Brustschmerz und Übelkeit).
SCOT-HEART	6 Monate	Es traten in beiden Behandlungsgruppen keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf.	
CCTA vs. direkte ICA			
CAD-MAN	48 Stunden	Es traten in beiden Behandlungsgruppen keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf.	
CONSERVE	12,3 Monate^c	In der Interventionsgruppe traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf.	Es traten bei 2 Patientinnen und Patienten schwere Blutungen auf, von denen eine Patientin oder ein Patient eine Transfusion benötigte.
DISCHARGE	48 Stunden	Es traten bei 6 Patientinnen und Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf (4 Patientinnen und Patienten mit einer Verlängerung des Krankenhausaufenthalts und 2 Patientinnen und Patienten mit einer Dissektion).	Es traten bei 22 Patientinnen und Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf (6 Patientinnen und Patienten mit einer kardialen Arrhythmie, 11 Patientinnen und Patienten mit einer Verlängerung des Krankenhausaufenthalts, 2 Patientinnen und Patienten mit einer Dissektion, 2 Patientinnen und Patienten mit einem Herzstillstand und 1 Patientin oder Patient mit einer kardialen Tamponade).
OR: 0,26; 95 %-KI [0,11; 0,64] ^d ; p = 0,002 ^e			
<p>a. Es ist davon auszugehen ist, dass in allen eingeschlossenen Studien nur eine selektive Auswahl an Nebenwirkungen erfasst wurde. Die Darstellung in dieser Bewertung beschränkt sich auf die schwerwiegenden und schwere Ereignisse.</p> <p>b. Es wurden lediglich die Anzahl der Ereignisse dokumentiert, nicht aber die Anzahl von Patientinnen und Patienten mit Ereignis.</p> <p>c. im Median</p> <p>d. eigene Berechnung</p> <p>e. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [120])</p> <p>CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; ICA: invasive Koronarangiografie; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio</p>			

A3.2.2.15 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

A3.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.3.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 50: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) (mehrsseitige Tabelle)

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

Tabelle 50: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Patientenzahl N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Beobachtungsdauer	Relevante Endpunkte ^a
Yu 2020 (CTP)	RCT, monozentrisch	250	China, 10/2016–03/2018	12 Monate	primär: ICA ohne Revaskularisation Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>CTP: Myocardial Computed Tomography-derived Perfusion (Computertomografie-basierte Messung der myokardialen Perfusion); CT-FFR: Computed Tomography-derived fractional Flow Reserve (Computertomografie-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve); EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions 3 Level; ICA: invasive Koronarangiografie; N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Patientinnen und Patienten; Pat.: Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAQ: Seattle Angina Questionnaire; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Tabelle 51: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
CCTA mit funktioneller Beurteilung		
CATCH-2 (CTP)	<p>Vorherige Diagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stationäre Pat. mit akutem Brustschmerz, negativem EKG, zwei normalen Troponinwerten und Berechnung des Diamond-Forrester Score 	
	<p>Vorbereitendes Calcium-Scoring</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ja 	CCTA (siehe Intervention)
	<p>CCTA (Toshiba Aquilion One)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 320-Schicht-CCTA ▪ EKG-gesteuert ▪ Kontrastmittel Omnipaque (Iod) (insgesamt 70-90 ml) mit einer Flussrate von 5 ml pro s ▪ Nitroglycerin 0,4 mg (sublingual) vor CCTA ▪ Herzfrequenz > 65 bpm: 50-150 mg Metoprolol (oral oder intravenös) vor CCTA ▪ Bildbearbeitung (Vital Images Vitrea 6.4) ▪ Bildinterpretation im Konsens durch zwei erfahrene, zertifizierte und verblindete CCTA-Leserinnen oder –Leser nach SCCT-Leitlinie [102] 	
	<p>Statische CTP (Toshiba Aquilion One)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Durchgeführt bei 100 % der Pat. ▪ Kontrastmittel Omnipaque (Iod) (insgesamt 70-90 ml) mit einer Flussrate von 5 ml pro s ▪ Untersuchung in Belastung mit Adenosin 0,14 mg/kg/min (intravenös) vor CTP ▪ Bildbearbeitung (Vital Images Vitrea 6.4) ▪ Bildinterpretation im Konsens durch zwei erfahrene, zertifizierte und verblindete CCTA-Leserinnen oder –Leser, basierend auf einem 16-Segment Modell nach AHA-Leitlinie [105] 	

Tabelle 51: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) (mehrsseitige Tabelle)

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

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

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Vorbereitendes Calcium-Scoring</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ unklar <p>CCTA (kein Hersteller angegeben)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 64-Schicht-CCTA (oder größer) ▪ Keine Angaben zum Kontrastmittel ▪ Keine Angaben zu Nitroglycerin ▪ Keine Angaben zu β-Blockern ▪ Bildinterpretation durch eine erfahrene (COCATS Level 2) Ärztin oder erfahrenen (COCATS Level 2) Arzt <p>CT-FFR (HeartFlow FFR_{CT}-Analysis)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Durchgeführt bei 31 % der Pat. ▪ CCTA-Bilder, die mindestens 1 Stenose von 30 % bis 90 % in einem epikardialen Gefäß ≥ 2 mm zeigen, wurden zusätzlich durch CT-FFR analysiert ▪ Bildinterpretation durch behandelnde Ärztin oder behandelnden Arzt <p>Weitere invasive Diagnostik, wenn mindestens 1 der folgenden Kriterien erfüllt war</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mittels CCTA identifizierte Stenose ≥ 90 % ▪ mittels CCTA identifizierte Hauptstammstenose ≥ 30 % ▪ mittels CCTA identifizierte Plaqueruptur ▪ lesionspezifischer CT-FFR-Wert $\leq 0,85$ bei einem Referenzgefäßdurchmesser von $\geq 2,0$ mm 	<p>Behandlungsstandard nach Leitlinien [102], [112], [113], [121], [122], [123]</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungsstandard (vor Randomisierung festgelegt) enthält Stress-Echo (durchgeführt bei 30 % der Pat.), Belastungs-EKG (durchgeführt bei 11 % der Pat.), SPECT (durchgeführt bei 30 % der Pat.), PET (durchgeführt bei 2 % der Pat.), Belastungs-MRT (durchgeführt bei 10 % der Pat.) und direkte ICA (durchgeführt bei 10 % der Pat.) (Untersuchung basierend auf der klinischer Praxis im Studienzentrum). MRT und PET sind derzeit nicht im Leistungsumfang der GKV enthalten und wurden in der Studie bei insgesamt 12 % der Pat. durchgeführt. ▪ Bildinterpretation durch eine zertifizierte Ärztin oder zertifizierten Arzt
	<p>Vorherige Diagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ambulante Pat. mit stabilem Brustschmerz und Berechnung des Diamond-Forrester Score 	

Tabelle 51: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
<p>Yu 2020 (CTP)</p>	<p>Vorbereitendes Calcium-Scoring</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ja <p>Dynamische CTP (Siemens Healthineers Somatom Force)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kontrastmittel Ultravist 370 mg Iod/ml (insgesamt 50 ml) mit einer Flussrate von 6 ml pro s (und 40 ml Kochsalzlösung) ▪ Untersuchung in Belastung mit Adenosin 0,16 mg/kg/min (intravenös) vor CTP ▪ Nitroglycerin (sublingual) nach CTP ▪ Bildbearbeitung (Siemens Healthineers SyngoVia VB10A) ▪ Bildinterpretation im Konsens durch zwei erfahrene (mindestens 10 und 6 Jahre), verblindete Radiologinnen oder Radiologen <p>CCTA (Siemens Healthineers Somatom Force)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Durchgeführt bei 100 % der Pat. ▪ 384-Schicht-CCTA nach dynamischer CTP ▪ EKG-gesteuert (prospektiv) ▪ Kontrastmittel Omnipaque (Iod) (insgesamt 70-90 ml) mit einer Flussrate von 4-5 ml pro s (und 40 ml Kochsalzlösung) ▪ Nitroglycerin (sublingual) vor CCTA ▪ Keine Verwendung von β-Blockern vor CCTA ▪ Bildbearbeitung (Siemens Healthineers SyngoVia VB10A) ▪ Bildinterpretation im Konsens durch zwei erfahrene (mindestens 10 und 6 Jahre), verblindete Radiologinnen oder Radiologen nach SCCT-Leitlinie [124] <p>Weitere nachfolgende Diagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei positiven Ergebnissen wurde eine ICA durchgeführt 	<p>CCTA (siehe Intervention)</p>

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

Studie	Intervention	Vergleich
AHA: American Heart Association; bpm: Schläge pro Minute; CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; COCATS: Core Cardiology Training Symposium; CT-FFR: Computertomografie-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve; CTP: Computertomografie-basierte Messung der myokardialen Perfusion; Echo: Echokardiografie; EKG: Elektrokardiogramm; ICA: invasive Koronarangiografie; MRT: Magnetresonanztomografie; Pat.: Patientinnen und Patienten; PET: Positronenemissionstomografie; s: Sekunden; SCCT: Society of Cardiovascular Computed Tomography; SPECT: Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie		

Tabelle 52: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) (mehrseitige Tabelle)

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

Tabelle 52: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
PRECISE (CT-FFR)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter \geq 18 Jahre ▪ Stabile typische oder atypische Symptome, die auf eine mögliche signifikante KHK hindeuten; Empfehlung für weitere nicht-notfallmäßige Diagnostik oder wahlweise ICA; stabiler Brustschmerz (oder Äquivalent) umfasst diejenigen, bei denen eine ACS ausgeschlossen wurde ▪ Mögliche frühere kardiovaskuläre Diagnostik muss > 1 Jahr vor Randomisierung stattgefunden haben und folgende Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ CCTA oder ICA mit Stenosen < 50 % ▫ Quantifizierendes Calcium-Scoring < 100 AU 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Akuter Brustschmerz ▪ Vorgeschichte einer bekannten KHK (mit vorherigem MI, CABG oder PCI, Stenose \geq 50 %) ▪ Bekannte Ejektionsfraktion \leq 40 % oder andere moderate bis schwere valvuläre oder angeborene Herzerkrankung ▪ Instabiler klinischer Status ▪ Kontraindikation gegen die Durchführung einer CCTA einschließlich, aber nicht begrenzt auf Kreatinin-Clearance < 45 ml/min bei letzter Messung innerhalb von 90 Tagen ▪ Nicht kardiovaskuläre Komorbiditäten mit einer Lebenserwartung < 2 Jahre ▪ Überschreitung der Gewichts- oder Größenbeschränkung für CCTA oder ICA ▪ Nicht invasive und invasive kardiovaskuläre Diagnostik zur Testung auf KHK innerhalb des letzten Jahres (jegliche Stress-Tests, ICA und CCTA (inklusive Calcium-Scoring)); Ruhe-EKG, Ruhe-Echokardiogramm und Ruhe-MRT waren keine Ausschlusskriterien) ▪ Gründe, die die Einhaltung der Protokoll- bzw. Studien-Prozeduren und / oder die Nachbeobachtung beeinträchtigen
Yu 2020 (CTP)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pat. mit stabiler Angina oder Angina-ähnlichen Symptomen ▪ Mittlere VTW für eine KHK^a 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ACS oder klinische Instabilität ▪ Vorgeschichte einer Revaskularisation ▪ Vorangegangener MI ▪ Kontraindikation gegen Adenosin oder jodhaltige Kontrastmittel

a. Diamond-Forrester-Klassifikation

ACS: akutes Koronarsyndrom; AU: Angston Units; CABG: Koronararterien-Bypassstransplantation; CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; EKG: Elektrokardiogramm; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; ICA: invasive Koronarangiografie; KHK: Koronare Herzkrankheit; MI: Myokardinfarkt; MRT: Magnetresonanztomografie; Pat.: Patientinnen und Patienten; PCI: perkutane Koronarintervention; VTW: Vortestwahrscheinlichkeit

Tabelle 53: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) (mehrsseitige Tabelle)

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

Tabelle 53: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], %	BMI, MW (SD)	Vorstestwahrscheinlichkeit, MW (SD)	Hypertonie, n (%)	Diabetes mellitus, n (%)	Dyslipidämie, n (%)	Tabakkonsum, n (%) (ja / früher / nein)	Angina Pectoris, n (%) (typisch / atypisch / nicht-anginöse thorakale Symptomatik / andere)	Familiengeschichte zu KHK, n (%)
Yu 2020 (CTP)											
Intervention	120	69 (13)	23 ^a / 78	22,3 (21,3; 23,2) ^d	64,5 (59,0; 76,5) ^{b, d}	55 (46)	31 (26)	34 (28)	18 / k. A. / k. A. (15 / k. A. / k. A.)	k. A.	k. A.
Vergleich	120	69 (11)	33 ^a / 67	22,6 (21,7; 23,6) ^d	63,2 (57,6; 74,3) ^{b, d}	51 (43)	26 (22)	39 (33)	15 / k. A. / k. A. (13 / k. A. / k. A.)	k. A.	k. A.
<p>Die Daten zu Studienabbrecherinnen und -abbrechern wurden nicht dargestellt, da die Art der Auswertungen zwischen den Studien zu heterogen und damit in Gänze nicht interpretierbar war. Die Werte bewegten sich zudem in einem niedrigen Bereich (1 % – 4 %).</p> <p>a. eigene Berechnung b. Diamond-Forrester-Klassifikation c. Hypercholesterinämie d. Median (1. Quartil; 3. Quartil) e. Aktuelle und ehemaliger Raucherinnen und Raucher zusammen erfasst.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; ICA: invasive Koronarangiografie; k. A.: keine Angabe; KHK: koronare Herzkrankheit; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; Pat.: Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>											

A3.3.1.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials ist in der folgenden Tabelle 54 dargestellt. Sobald sich aus der Bewertung der Kriterien „Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz“ und / oder „Verdeckung der Gruppenzuteilung“ ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse ergab, wurde auf eine Bewertung der übrigen Kriterien verzichtet.

Tabelle 54: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial ^a
			Patientin oder Patient	Behandelnde Personen			
CATCH-2	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
FORECAST	ja	ja	nein	nein	unklar ^b	ja	niedrig
PRECISE	ja	ja	nein	nein	nein ^c	nein ^d	hoch
Yu 2020	unklar	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch

a. Sobald sich aus der Bewertung der Kriterien „Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz“ und / oder „Verdeckung der Gruppenzuteilung“ ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse ergibt, wird auf eine Bewertung der übrigen Kriterien verzichtet.

b. Ergebnisse zu einzelnen Auswertungszeitpunkten wurden nicht berichtet.

c. Ergebnisse zu einzelnen geplanten sekundären Endpunkten wurden nicht berichtet.

d. Es ist keine Vollpublikation der Ergebnisse verfügbar.

n. b.: nicht bewertet

A3.3.2 Patientenrelevante Endpunkte

A3.3.2.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Tabelle 55: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung)

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial													
		Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Mortalität	MACE	Myokardinfarkt	Schlaganfall	Instabile Angina Pectoris	Angina Pectoris	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Depressivität (PHQ-9)	Gesundheitsbezogene Arbeitsproduktivität (SPS)	Unnötige invasive Diagnostik	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Krankheitsspezifische Lebensqualität (SAQ)	Unerwünschte Ereignisse
CATCH-2	niedrig	n.	n.	–	n.	–	n.	n.	–	–	–	n.	–	–	–
FORECAST	niedrig	n.	–	–	n.	n.	–	–	–	–	–	n.	–	–	–
PRECISE ^a	hoch	h.	–	h.	h.	–	–	–	–	–	–	h.	–	–	–
Yu 2020 ^a	hoch	h.	h.	–	h.	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
–: Es wurden keine Daten berichtet / Der Endpunkt wurde nicht erhoben / Daten waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.															
a. Die Einstufung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials als hoch ergab sich aus einem hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. Es wurde daher keine Bewertung endpunktspezifischer Kriterien des Verzerrungspotenzials durchgeführt.															
EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions 3 Level Version; h.: hoch; MACE: Major Adverse Cardiac Events; n.: niedrig; n. b.: nicht bewertet; PHQ-9: Patient Health Questionnaire; SAQ: Seattle Angina Questionnaire; SPS: Stanford Presenteeism Scale; VAS: Visual analogue scale															

A3.3.2.2 Gesamtmortalität

Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 56: Ergebnisse – Gesamtmortalität (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung)

Studie Zeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		Odds Ratio	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
CATCH-2^{a, b}									
18 Monate^{c, d}	300	3	1,0	300	3	1,0	1,00 ^e	[0,20; 4,99] ^f	>0,999 ^g
FORECAST^h									
9 Monate	699	2	0,3	700	0	0	5,02 ^f	[0,24; 104,78] ^f	0,171 ^g
PRECISEⁱ									
11,8 Monate^c	1057	5	0,5	1046	7	0,7	0,74 ^j	[0,24; 2,35]	k. A.
Yu 2020^b									
12 Monate	120	0	0	120	0	0	–	–	–

a. Todesfälle, die sich in Zusammenhang mit Hospitalisierungen ergeben.
b. CCTA mit CTP vs. CCTA
c. im Median
d. Die Follow-up-Zeit betrug in der Kontrollgruppe im Median 17 Monate.
e. Peto-OR, eigene Berechnung
f. eigene Berechnung
g. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [120])
h. CCTA mit der Option auf CT-FFR vs. Standardversorgung
i. CCTA mit der Option auf CT-FFR vs. funktionelle Verfahren
j. HR aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert für Alter, Geschlecht und KHK-Risikoäquivalent.
CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; CTP: Computertomografie-basierte Messung der myokardialen Perfusion; CT-FFR: Computertomografie-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KHK: koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio

A3.3.2.3 Kardiovaskuläre Mortalität

Ergebnisse zur kardiovaskulären Mortalität

Tabelle 57: Ergebnisse – kardiovaskuläre Mortalität (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung)

Studie Zeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	Odds Ratio	[95 %-KI]	p-Wert
CATCH-2^{a, b}							
18 Monate^{c, d}	300	0 0	300	0 0	–	–	–
Yu 2020^b							
12 Monate	120	0 ^e 0	120	0 ^e 0	–	–	–

a. Kardiovaskuläre Todesfälle, die sich in Zusammenhang mit Hospitalisierungen ergeben.
b. CCTA mit CTP vs. CCTA
c. im Median
d. Die Follow-up-Zeit betrug in der Kontrollgruppe im Median 17 Monate.
e. Übernommen aus dem Endpunkt Gesamtmortalität, falls dort keine Ereignisse vorlagen.
CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; CTP: Computertomografie-basierte Messung der myokardialen Perfusion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten

A3.3.2.4 MACE

Ergebnisse zum MACE

Tabelle 58: Ergebnisse – MACE/kombinierter EP (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung)

Studie Definition EP Zeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	Hazard Ratio	[95 %-KI]	p-Wert
PRECISE^a							
Tod, Myokardinfarkt							
11,8 Monate^b	1057	18 1,7	1046	12 1,1	1,57 ^c	[0,76; 3,27] ^c	k. A.

a. CCTA mit der Option auf CT-FFR vs. funktionelle Verfahren
b. im Median
c. HR aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert für Alter, Geschlecht und KHK-Risikoäquivalent.
CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; CT-FFR: Computertomografie-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve; EP: Endpunkt; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KHK: koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major adverse cardiovascular event; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten

A3.3.2.5 Myokardinfarkt

Ergebnisse zu Myokardinfarkt

Tabelle 59: Ergebnisse – Myokardinfarkt (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung)

Studie Zeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		Odds Ratio	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
CATCH-2^{a, b}									
18 Monate^{c, d}	300	1	0,3	300	2	0,7	0,51 ^e	[0,05; 4,94] ^f	0,683 ^g
FORECAST^h									
9 Monate	699	9	1,3	700	3	0,4	3,03 ^f	[0,82; 11,24] ^f	0,084 ^g
PRECISEⁱ									
11,8 Monate^c	1057	13	1,2	1046	5	0,5	2,67 ^j	[0,94; 7,52]	k. A.
Yu 2020^b									
12 Monate	120	0	0	120	0	0	–	–	–

a. Myokardinfarkte, die sich in Zusammenhang mit Hospitalisierungen ergeben.
b. CCTA mit CTP vs. CCTA
c. im Median
d. Die Follow-up-Zeit betrug in der Kontrollgruppe im Median 17 Monate.
e. Peto-OR, eigene Berechnung
f. eigene Berechnung
g. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [120])
h. CCTA mit der Option auf CT-FFR vs. Standardversorgung
i. CCTA mit der Option auf CT-FFR vs. funktionelle Verfahren
j. HR aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert für Alter, Geschlecht und KHK-Risikoäquivalent.
CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; CT-FFR: Computertomografie-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve; CTP: Computertomografie-basierte Messung der myokardialen Perfusion; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KHK: koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio

A3.3.2.6 Schlaganfall

Ergebnisse zu Schlaganfall

Tabelle 60: Ergebnisse – Schlaganfall (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung)

Studie Zeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	Odds Ratio	[95 %-KI]	p-Wert
FORECAST^a							
9 Monate	699	0 0	700	1 0,1	0,33 ^b	[0,01; 8,20] ^b	0,530 ^c
a. CCTA mit der Option auf CT-FFR vs. Standardversorgung b. eigene Berechnung c. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [120]) CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; CT-FFR: Computerbasierte Messung der fraktionellen Flussreserve; EP: Endpunkt; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten							

A3.3.2.7 Instabile Angina Pectoris

Ergebnisse zur instabilen Angina Pectoris

Tabelle 61: Ergebnisse – instabile Angina Pectoris (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung)

Studie Zeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	Odds Ratio	[95 %-KI]	p-Wert
CATCH-2^{a, b}							
18 Monate^{c, d}	300	1 0,3	300	1 0,3	1,00 ^e	[0,06; 16,02] ^f	>0,999 ^g
a. Instabile Angina Pectoris-Fälle, die sich in Zusammenhang mit Hospitalisierungen ergeben. b. CCTA mit CTP vs. CCTA c. im Median d. Die Follow-up-Zeit betrug in der Kontrollgruppe im Median 17 Monate. e. Peto-OR, eigene Berechnung f. eigene Berechnung g. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [120]) CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; CTP: Computertomografie-basierte Messung der myokardialen Perfusion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio							

A3.3.2.8 Angina Pectoris

Ergebnisse zur Angina Pectoris

Tabelle 62: Ergebnisse –Angina Pectoris (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung)

Studie Zeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		Odds Ratio	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
CATCH-2^{a, b}									
18 Monate^{c, d}	300	18	6,0	300	24	8,0	0,73 ^e	[0,39; 1,38] ^e	0,530 ^f

a. Angina Pectoris-Fälle, die sich in Zusammenhang mit Hospitalisierungen ergeben.
 b. CCTA mit CTP vs. CCTA
 c. im Median
 d. Die Follow-up Zeit betrug in der Kontrollgruppe im Median 17 Monate.
 e. eigene Berechnung
 f. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [120])
 CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; CTP: Computertomografie-basierte Messung der myokardialen Perfusion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten

A3.3.2.9 Unnötige invasive Diagnostik

Ergebnisse zur unnötigen invasiven Diagnostik

Tabelle 63: Ergebnisse – unnötige invasive Diagnostik (Fragestellung 2: CCTA mit funktioneller Beurteilung)

Studie	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten ohne obstruktive KHK ^a	N	Patientinnen und Patienten ohne obstruktive KHK ^a	Odds Ratio	[95 %-KI]	p-Wert
CATCH-2^b	300	13 ^c 4,3 ^d	300	35 ^c 11,7 ^d	0,34 ^d	[0,18; 0,66] ^d	< 0,001 ^e
FORECAST^f	699	30 4,3 ^d	700	62 8,9 ^d	0,46 ^d	[0,29; 0,72] ^d	< 0,001 ^e
PRECISE^g	1057	27 2,6	1046	107 10,2	0,18 ^h	[0,12; 0,30]	< 0,001 ⁱ

a. Diagnostiziert mittels ICA
b. CCTA mit CTP vs. CCTA
c. Werte basieren auf Autorenanfrage
d. eigene Berechnung
e. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [120])
f. CCTA mit der Option auf CT-FFR vs. Standardversorgung
g. CCTA mit der Option auf CT-FFR vs. funktionelle Verfahren
h. HR aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert für Alter, Geschlecht und KHK-Risikoäquivalent.
i. eigene Berechnung aus Konfidenzintervall

CCTA: kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie; CT-FFR: Computertomografie-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve; CTP: Computertomografie-basierte Messung der myokardialen Perfusion; EP: Endpunkt; HR: Hazard Ratio; KHK: koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten

A3.3.2.10 Sensitivitätsanalysen

Die Studie FORECAST untersucht den Vergleich CCTA + CT-FFR vs. CCTA oder fV. Dabei erhielten 27% der Patientinnen und Patienten der Vergleichsgruppe eine Diagnose mithilfe funktioneller Verfahren. Diese Aufteilung innerhalb des Vergleichsarms basiert auf der Anwendung der NICE-Leitlinie für die Vergleichsgruppe und ist der technischen Ausstattung und Kapazitäten der involvierten Studienzentren geschuldet. Es ist entsprechend davon auszugehen, dass die Strukturgleichheit zwischen Patientinnen und Patienten der Vergleichsgruppe, die eine CCTA als initialen Test erhielten und denjenigen die ein fV als initialen Test erhielten, nicht systematisch verletzt ist. Weitere 10 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten eine direkte ICA oder keinen initialen Test. Aus den Ergebnissen zu Fragestellung 1 geht hervor, dass die Diagnose mithilfe funktioneller Verfahren

zu einem höheren Anteil an Patientinnen und Patienten mit unnötiger invasiver Diagnostik führt als die Diagnose mittels CCTA. Um auszuschließen, dass der ermittelte Unterschied in der Studie FORECAST zwischen den Behandlungsgruppen ausschließlich auf die Patientinnen und Patienten zurückzuführen ist, die in der Vergleichsgruppe mittels fV diagnostiziert wurden, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

Der Anteil unnötiger Diagnostik innerhalb der Vergleichsgruppe differenziert nach Diagnose mittels fV und Diagnose nicht mittels fV war unbekannt, und eine entsprechende Autorenanfrage blieb unbeantwortet. Daher wurde berechnet, wie hoch der Anteil unnötiger invasiver Diagnostik bei den Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe, die keine fV erhalten haben, maximal sein dürfte, damit sich weiterhin ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der CCTA + CT-FFR ergibt. Dies bildet die Annahme ab, dass in dieser Studie in der Gruppe der CCTA ergänzt um die Option einer CT-FFR weniger unnötige invasive Diagnostik erfolgte im Vergleich zu der Gruppe in der lediglich eine CCTA zur Verfügung stand. Diese Aufteilung führt zu einem möglichst nahe an der Grenze der statistischen Signifikanz gelegenen OR von 0,59 (95 %-KI: [0,36; 0,97]) mit einem p-Wert von 0,038 zugunsten der CCTA + CT-FFR im Vergleich zu CCTA. Diese Abschätzung ergibt für den hypothetischen Vergleich der 511 (73%) Patientinnen und Patienten der FORECAST-Vergleichsgruppe, die eine CCTA (bzw. eine ICA oder keinen initialen Test) erhalten haben, im Vergleich zu den 189 (27%) Patientinnen und Patienten, die mit funktionellen Verfahren diagnostiziert wurden, ein OR von 0,48 (95 %-KI: [0,28; 0,81]) mit einem p-Wert von 0,006. Dieses OR bildet somit den maximal möglichen Effektunterschied zwischen den beiden Subgruppen der Vergleichsgruppe der Studie FORECAST ab, bei dem die oben genannte Annahme (weniger unnötige invasive Diagnostik für CCTA plus CT-FFR vs. CCTA) erfüllt ist. Für diese Rechnung wurde der Anteil an Patientinnen und Patienten mit direkter ICA als initialen Test und solche ohne initialen Test innerhalb der Vergleichsgruppe den Patientinnen und Patienten, die mit CCTA diagnostiziert wurden, zugerechnet. Eine Zuordnung dieser Patientinnen und Patienten zu denen mit fV-Diagnose wurde als nicht adäquat eingeschätzt, da jeglicher Verzicht auf weitere Diagnostik darauf hinweist, dass auf eine Diagnostik, also auch auf eine unnötige invasive verzichtet wurde (Patientinnen und Patienten ohne Test) oder eine unnötige invasive Diagnostik für unwahrscheinlich gehalten wurde (direkte ICA). Will man diesen rein rechnerisch ermittelten Effekt für den Vergleich CCTA vs. fV mit einem OR von 0,48 (95 %-KI: [0,28; 0,81]) mit den in Fragestellung 1 ermittelten Effekten vergleichen, stehen dafür die Ergebnisse aus den Studien CARE-CCTA, CATCH, PROMISE und SCOT-HEART zur Verfügung. Ausgewählt wurden zu diesem Zweck die Studien CATCH und PROMISE, da die beiden anderen Studien aufgrund der mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit und der geografischen Lokalisation der Studienzentren (CARE-CCTA) sowie der eingeschlossenen Vergleichsintervention (SCOT-HEART) weniger geeignet sind. Die beiden Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zeigen mit einem OR von 0,6 (95 %-KI: [0,30; 1,19] (CATCH)) und 0,79 (95 %-KI: [0,65; 0,97] (PROMISE)) schwächere Effektschätzungen als das berechnete OR von 0,48 (95 %-KI: [0,28; 0,81]). Dies ist, übertragen

auf die Studie FORECAST, gleichbedeutend mit stärkeren Effektschätzungen als dem rechnerischen Wert eines OR von 0,59 (95 %-KI: [0,36; 0,97]; $p = 0,038$) für den interessierenden Vergleich CCTA + CT-FFR vs. CCTA. Es ist folglich nicht davon auszugehen, dass sich der in der Studie FORECAST ermittelte statistisch signifikante Unterschied hinsichtlich des Endpunkts unnötige invasive Diagnostik ausschließlich aufgrund der Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe, die fV erhalten haben, ergibt.

A3.3.2.11 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

In den Studien lagen für keinen der relevanten Endpunkte entsprechende Analysen oder Ergebnisse getrennt nach Subgruppen oder anderen Effektmodifikatoren vor.

A4 Kommentare

A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden 6 SÜs [48,125-129] zu Fragestellung 1 identifiziert, deren Ergebnisse insgesamt im Hinblick auf die Endpunkte Mortalität und Myokardinfarkt mit diesem Bericht übereinstimmen. Des Weiteren wurde in den SÜs Hwang 2017 und Siontis 2020 berichtet, dass im Rahmen einer diagnostischen Strategie mit CCTA ein erhöhter Einsatz an ICAs und Revaskularisationen erfolgte. In Abschnitt A4.3 wird erläutert, weshalb Revaskularisationen in der vorliegenden Nutzenbewertung keinen geeigneten patientenrelevanten Endpunkt darstellen. Ebenso wird in dem Abschnitt dargelegt, weshalb die invasive Diagnostik in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht im Allgemeinen als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet wurde, sondern nur beschränkt auf die Vermeidung unnötiger invasiver Diagnostik. Daher sind die Ergebnisse diesbezüglich nicht vergleichbar.

In der systematischen Übersichtsarbeit von Bittencourt 2016 wurde die CCTA mit der Standardversorgung verglichen. Insgesamt wurden 4 RCTs analysiert, die alle in dem Studienpool des vorliegenden Berichts enthalten sind. Eingeschlossen wurden in Bittencourt 2016 ausschließlich Patientinnen und Patienten mit stabilem Brustschmerz, weshalb die Population enger gefasst wurde als in der vorliegenden Bewertung. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen des vorliegenden Berichts zeigen die Ergebnisse dieser Übersichtsarbeit eine Reduktion der Myokardinfarkte zugunsten der CCTA – ohne eine Veränderung der Gesamtmortalität.

Die SÜ von Hwang 2017, in der die CCTA mit der Standardversorgung bei Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf eine KHK verglichen wurde, zeigte ebenfalls eine Reduktion der Myokardinfarkte zugunsten der CCTA. In der Übersichtsarbeit ging diese mit einer Zunahme an ICAs einher. Anders als in Hwang 2017 wird in diesem Bericht nicht die Anzahl an durchgeführten ICAs, sondern die Anzahl an unnötiger invasiver Diagnostik bewertet. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen dieser Bewertung zeigte sich auch in der Übersichtsarbeit von Hwang 2017 keine Reduktion der Gesamtmortalität.

In der Übersichtsarbeit von Nudi 2016 wurde ebenfalls die CCTA mittels Standardversorgung bei Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf eine KHK oder mit einer bereits manifestierten KHK verglichen. Da für die Beantwortung der Fragestellung in dem vorliegenden Bericht Patientinnen und Patienten mit einer bereits manifestierten KHK ausgeschlossen wurden, sind die Ergebnisse nur bedingt vergleichbar. Es zeigte sich jedoch – konform mit den Ergebnissen dieses Berichts – für den Vergleich der CCTA mit der Standardversorgung, die einem fV entspricht, eine Reduktion an Myokardinfarkten zugunsten der CCTA.

In der Übersichtsarbeit von Siddiqui 2020 wurde die CCTA mit Stresstests verglichen. Auch in dieser Arbeit zeigte sich eine Reduktion an Myokardinfarkten zugunsten der CCTA, ohne dass damit eine Reduktion der Gesamtmortalität einhergeht. Auch in dieser Übersichtsarbeit war die Population breiter gefasst, sodass die Ergebnisse nur begrenzt mit denen dieser Bewertung vergleichbar sind.

Siontis 2020, die Arbeit, die auch als Basis für die Informationsbeschaffung zu Fragestellung 1 des vorliegenden Berichts diente, verglich nicht invasive morphologische mit funktionellen Diagnosestrategien bei Patientinnen und Patienten ohne bekannte KHK mit Verdacht auf ein ACS mit geringem Risiko oder mit Verdacht auf eine stabile KHK. In der systematischen Übersichtsarbeit wurden insgesamt 18 Studien zur Population mit Verdacht auf ein ACS mit niedrigem Risiko und 12 RCTs zur Population mit Verdacht auf eine stabile KHK eingeschlossen. In beiden Studienpopulationen zeigten sich Tendenzen zugunsten der CCTA, jedoch keine statistisch signifikanten Effekte. Da in dieser Bewertung beim Einschluss der Studien keine strikte Trennung zwischen akuten und stabilen Symptomen vorgenommen wurde, sind der Studienpool und die Ergebnisse nur bedingt vergleichbar.

Während in der vorliegenden Bewertung auch der Vergleich der CCTA versus direkte ICA adressiert wurde, war die ICA in keiner der vorliegenden Übersichtsarbeiten eine direkte Vergleichsintervention.

Zu Fragestellung 2 wurden ausschließlich systematische Übersichtsarbeiten zur diagnostischen Güte identifiziert. In der jüngsten identifizierten Übersichtsarbeit von Lou 2021 [130] wurde die CT-FFR mit der invasiven CT-FFR verglichen. Die Autoren stellten basierend auf 23 eingeschlossenen Studien eine hohe diagnostische Güte der CT-FFR fest und schlussfolgerten daraus, dass die CT-FFR eine gute Alternative zur invasiven FFR-Messung darstellen könnte, verwiesen jedoch auf den Bedarf weiterer Forschungsarbeiten. In einer weiteren identifizierten Übersichtsarbeit von Celeng 2019 [128] zeigte sich durch eine Ergänzung der CCTA um eine CTP oder eine CT-FFR anhand von 54 eingeschlossenen Studien eine Verbesserung der Diagnostik von hämodynamisch signifikanter KHK im Vergleich zur reinen CCTA. Die Autorin und die Autoren schlussfolgerten daher auch hier, dass eine CCTA mit funktioneller Beurteilung anhand der CTP oder CT-FFR als zwischengeschaltete Diagnostik – nach der CCTA und vor einer invasiven Diagnostik oder Intervention – empfohlen sei. Eine weitere Übersichtsarbeit von Pontone 2020 [131] befasste sich ebenso mit der diagnostischen Güte der CT-FFR und man kam zu dem Schluss, dass die CT-FFR nach einem positiven Befund bei der CCTA Patientinnen und Patienten identifiziert, die von einer weiteren invasiven Diagnostik profitieren. Da sich diese Übersichtsarbeiten rein auf die diagnostische Güte beziehen, ist ein Vergleich mit dem vorliegenden Bericht nicht möglich. Die Empfehlungen, nach einer CCTA mit positivem Befund und vor einer invasiven Diagnostik eine funktionelle Beurteilung zwischenzuschalten und so die Genauigkeit des Einsatzes einer ICA zu erhöhen,

zeigt sich jedoch auch anhand der Ergebnisse des vorliegenden Berichts am Endpunkt der unnötigen invasiven Diagnostik.

A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien

Die Aussagen der drei Leitlinien ESC 2019 [3], NICE 2016 [7] und NVL 2019 [132] (als Vorgängerversion der aktuell gültigen Version von 2022 [1]) beziehen sich auf die Fragestellung 1 des Berichts. Dabei empfiehlt die ESC-Leitlinie ein nicht invasives Verfahren als ersten Test zur Diagnose einer KHK, wobei funktionelle Bildgebung und CCTA als gleich gut erachtet werden. Im Gegensatz dazu empfiehlt die NICE-Leitlinie die CCTA als diagnostischen Test erster Wahl für alle Patientinnen und Patienten mit typischer oder atypischer Angina Pectoris. Die NVL empfiehlt (sowohl in der alten als auch in der neuen Version) ein nicht invasives Verfahren als ersten Test zur Eingrenzung des Verdachts auf eine stenosierende KHK, wobei nicht zwischen morphologischen und funktionellen Verfahren unterschieden wird. Insgesamt ergibt sich aus den Empfehlungen der Leitlinien kein Widerspruch zu den Ergebnissen zu Fragestellung 1 dieses Berichts.

Die CT-FFR, Bestandteil der Fragestellung 2 dieser Bewertung, ist Gegenstand in der Leitlinie NICE 2017 [133] und wird als Option für Patientinnen und Patienten mit stabilem neuerlich auftretendem Brustschmerz, die eine CCTA erhalten haben, empfohlen. Diese Aussagen gründen auf den Ergebnissen der Studien PROMISE und FORECAST, die beide auch im Studienpool des vorliegenden Berichts enthalten sind. In der Leitlinie wird entsprechend die Reduktion unnötiger invasiver Prozeduren zugunsten der CT-FFR adressiert. Anders als in diesem Bericht wurde in der NICE-Leitlinie [133] zusätzlich eine Kohortenstudie berücksichtigt, die ebenfalls Effekte zugunsten der CT-FFR gezeigt hatte.

A4.3 Kritische Reflexion des Vorgehens

Bewertung auf Basis der diagnostischen Güte

Laut Auftrag des G-BA sollte – soweit erforderlich – in dieser Bewertung auch die diagnostische Güte betrachtet werden. Da zu den Fragestellungen ausreichende Evidenz zu den Vergleichen der interessierenden diagnostischen Strategien im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte aus RCTs vorlag, konnte auf eine Bewertung auf Basis der diagnostischen Güte verzichtet werden.

Studienpopulation

Die eingeschlossene Population umfasst Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf eine chronische KHK, bei denen nach Durchführung der Basisdiagnostik die Indikation zur weiterführenden nicht invasiven Diagnostik bestand. Neben der chronischen Form existiert auch das ACS. Dabei treten zum Teil schwerwiegende Ereignisse auf, wie die instabile Angina Pectoris, der Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod. Laut ESC-Leitlinie [3] können sich instabile und stabile Angina Pectoris überschneiden, und Patientinnen und Patienten mit

stabiler Angina Pectoris können auch instabile Episoden erfahren. Eine klare Trennung der Populationen auf Basis der Symptomatik ist aus diesem Grund in der Praxis nur bedingt möglich. In der eingeschlossenen Studie CAD-MAN [21] bestanden beispielsweise bis zu 18 % der Population aus Patientinnen und Patienten, die auch in Ruhe oder mittels Nitroglycerin keine Symptomlinderung erfuhren. Zudem ist die weitere Diagnostik solcher Patientinnen und Patienten mit einer atypischen oder instabilen Angina Pectoris, ohne akut lebensbedrohliche Ereignisse, mit der des klassischen stabilen Brustschmerzes identisch, was auch in der aktuellen NVL adressiert wird [1]. Daher wurden auch solche Studien in die vorliegende Bewertung aufgenommen, bei denen es sich um Patientinnen und Patienten mit einem akuten Brustschmerz oder zum Teil instabiler Angina Pectoris handelt. Es wurde jedoch darauf geachtet, dass eingeschlossene Studien nicht explizit Patientinnen und Patienten mit ACS einschlossen und dass ein normales Ruhe-EKG sowie normale Troponinwerte (beides Indikative für den Ausschluss eines akuten Myokardinfarkts) innerhalb der Basisdiagnostik, vor Randomisierung, gefordert wurde.

Vermeidung unnötiger invasiver Diagnostik

Die ICA geht in seltenen Fällen mit UEs einher. In schwerwiegenden Fällen sind dies Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall [134,135]. Wenngleich deren Gesamtrate mit < 1 % angegeben wird, ist deren Vermeidung dennoch aufgrund der Schwere der Ereignisse unmittelbar von Relevanz. Da die ICA in der Mehrzahl der Fälle jedoch zur bestätigenden Diagnostik und ggf. Behandlung notwendig ist, wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht die allgemeine invasive Diagnostik bzw. die „Notwendigkeit einer nachgeschalteten ICA“ als patientenrelevant erachtet wie in einigen Studien und SÜs geschehen, sondern die Reduktion von unnötiger invasiver Diagnostik, d. h. die Reduktion von ICAs mit dem Ergebnis, dass keine obstruktive KHK besteht, als zielführender Endpunkt ausgewählt. Diese Operationalisierung ist gegenüber der allgemeinen eindeutig zu interpretieren. Zudem erscheint dies insbesondere vor dem Hintergrund wichtig, dass die Anzahl an ICAs in Deutschland seit Jahren steigt und ungeklärt ist, ob diese Eingriffe alle indiziert sind [8]. Das Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) hat für das Jahr 2019 beispielsweise berechnet, dass der Anteil an ICAs ohne pathologischen Befund bei 31 % lag [8].

Die Operationalisierung von notwendiger bzw. unnötiger invasiver Diagnostik erfolgte in den eingeschlossenen Studien auf unterschiedliche Art und Weise. Im Allgemeinen wurde in den Studien eine obstruktive KHK definiert als eine > 50%ige Stenose im Hauptstamm der linken Koronararterie oder eine > 70%ige Stenose in anderen Koronararterien oder ein FFR-Messwert von < 0,8. In der Studie Reis 2022 wurde beispielsweise der „ICA yield“ dargestellt. Dieser wurde definiert als Anteil von Patientinnen und Patienten mit Diagnose einer obstruktiven KHK an derjenigen Subgruppe, die eine ICA erhalten hat. In der PROMISE-Studie hingegen erfolgte die Operationalisierung im Sinne einer Vermeidung unnötiger invasiver

Diagnostik. Es wurde der Anteil von Patientinnen und Patienten mit einem Ausschluss einer obstruktiven KHK, d. h. mit unnötiger ICA, ermittelt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde einheitlich die Operationalisierung in Anlehnung an die PROMISE-Studie gewählt und – sofern nicht in den Studien berichtet und möglich – für alle Studien berechnet. Zum einen bringt die Operationalisierung „Vermeidung unnötiger invasiver Diagnostik“ zum Ausdruck, dass die Absicht bei Anwendung der invasiven Diagnostik sein sollte, sie so viel wie nötig, aber so wenig wie möglich einzusetzen. Zum anderen trägt die Ermittlung des Anteils an der Grundgesamtheit statt einer Subgruppe dem ITT-Prinzip Rechnung. Diese Operationalisierung anhand der Grundgesamtheit macht den Endpunkt zudem vergleichbarer mit den anderen in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen patientenrelevanten Endpunkten.

Bei der endpunktübergreifenden Nutzen-Schaden-Abwägung wurden negative Signale berücksichtigt, die darauf hinweisen, dass eine Reduktion der Diagnostik mittels ICA mit einer Verschlechterung anderer Endpunkte einhergehen könnte.

Revaskularisation

Die Zahl durchgeführter Revaskularisationen wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht als Endpunkt betrachtet. Diesem Vorgehen lagen mehrere Aspekte zugrunde. Zum einen war keine eindeutige Interpretation möglich, ob die Revaskularisation tatsächlich ein Zeichen für Morbidität war. Ein Mehr an Revaskularisationen in einem Studienarm könnte beispielsweise eine höhere Morbidität bedeuten. Ebenso wäre möglich, dass in diesem Studienarm mehr Überdiagnosen und folglich Übertherapien vorlagen. Andererseits könnte dies ebenso als Zeichen für weniger falsch-negative Befunde in diesem Studienarm und eine entsprechende Untertherapie im anderen Studienarm gedeutet werden. Zum anderen ist davon auszugehen, dass die Betrachtung der Revaskularisationen keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung gebracht hätte. Dem liegt zugrunde, dass einer Revaskularisation nahezu immer eine invasive Diagnostik vorangeschaltet ist. Da diese mittels des Endpunkts Vermeidung unnötiger invasiver Diagnostik im Bericht adressiert wird, war aus einer Darstellung der Revaskularisationen – insbesondere vor dem Hintergrund der zuvor genannten Aspekte – kein Mehrwert zu erwarten.

Hospitalisierungen

Hospitalisierungen wurden nicht als Morbiditätsendpunkt für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, da die Operationalisierung des Endpunkts fragestellungübergreifend in den eingeschlossenen Studien zu heterogen erfolgte. Beispielsweise wurden in der Studie PROMISE, in der die CCTA mit fV verglichen wurde, nur Hospitalisierungen aufgrund einer instabilen Angina Pectoris betrachtet. Da eine instabile Angina Pectoris regelhaft zu einer Hospitalisierung führt, wurde diese Operationalisierung von Hospitalisierungen im vorliegenden Bericht dem Endpunkt instabile Angina Pectoris zugeordnet und im Rahmen dessen verwertet. In der Studie CATCH zum selben Vergleich

wurden dagegen Hospitalisierungen aufgrund von nicht näher definierten Brustschmerz betrachtet. Zum Vergleich CCTA versus ICA wurde wiederum in der Studie CAD-MAN der Endpunkt Hospitalisierung nicht eingegrenzt, wobei der größte Anteil der Patientinnen und Patienten aufgrund einer ICA, also zu diagnostischen Zwecken, hospitalisiert wurde.

Der Endpunkt Hospitalisierungen aufgrund einer Angina Pectoris wurde dem Endpunkt Angina Pectoris zugeordnet und als solcher verwertet, sofern in beiden Vergleichsgruppen nur hospitalisierte Fälle erfasst wurden. Es kann davon ausgegangen werden, dass dabei vornehmlich schwerwiegende Fälle von Angina Pectoris erfasst wurden.

Strahlenbelastung

Die kumulative Strahlenexposition steht in einem linearen Verhältnis zu einem erhöhten Krebsrisiko, sodass eine Diagnostik mit möglichst geringer Belastung erfolgen sollte [40]. Da aktuelle Geräte mit etwa 1–2 mSv jedoch im Vergleich zur durchschnittlichen kumulativen jährlichen Strahlenexposition in Deutschland von 3–4 mSv pro Jahr eine relativ geringe Belastung durch die CCTA erzeugen, ist ein patientenrelevantes Risiko schwer zu quantifizieren [40,136]. Entsprechend fand sich in keiner der eingeschlossenen Studien eine Diskussion bzw. Daten zu potenziellen strahlenbedingten Schäden. Darüber hinaus erschwert auch die Diversität der eingeschlossenen Studien eine vergleichende Betrachtung der Strahlenbelastung. Diese ist unter anderem abhängig von den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, der angewandten Methodik sowie dem Geräte- und Softwaretyp. Schließlich hat auch die weitere bzw. vorgeschaltete Diagnostik einen Effekt auf die kumulative Strahlenbelastung der Patientinnen und Patienten. So wird die relative Gesamtstrahlenbelastung auch durch die Art der Vergleichsdiagnostik (z. B. SPECT) und die Notwendigkeit einer ICA bestimmt. Entsprechend führen Unterschiede im Diagnosepfad der Studien unweigerlich zu einer geringeren studienübergreifenden Vergleichbarkeit. Aufgrund der oben beschriebenen Argumente wurde eine differenzierte Betrachtung der Strahlenbelastung in diesem Bericht als nicht sinnvoll durchführbar, aber auch als nicht notwendig erachtet.

A5 Literatur

1. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie: Chronische KHK; Langfassung; Version 6.0 [online]. 2022 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/khk/pdf/khk-vers6-0-lang.pdf>.
2. Statistisches Bundesamt (Destatis), Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung (WZB), Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (BiB). Datenreport 2021; ein Sozialbericht für die Bundesrepublik Deutschland, Gesamtausgabe [online]. 2021 [Zugriff: 25.02.2022]. URL: https://www.destatis.de/DE/Service/Statistik-Campus/Datenreport/Downloads/datenreport-2021.pdf?__blob=publicationFile.
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020; 41(3): 407-477. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.
4. Peper J, Sucha D, Swaans M et al. Functional cardiac CT-Going beyond Anatomical Evaluation of Coronary Artery Disease with Cine CT, CT-FFR, CT Perfusion and Machine Learning. Br J Radiol 2020; 93(1113): 20200349. <https://dx.doi.org/10.1259/bjr.20200349>.
5. Baumann S, Overhoff D, Tesche C et al. Morphologische und funktionelle Diagnostik der koronaren Herzkrankheit mittels Computertomographie. Herz 2022. <https://dx.doi.org/10.1007/s00059-022-05098-7>.
6. Gorenai V, Schonermark MP, Hagen A. CT coronary angiography vs. invasive coronary angiography in CHD. GMS Health Technol Assess 2012; 8: Doc02. <https://dx.doi.org/10.3205/hta000100>.
7. National Guideline Centre. Recent-onset chest pain of suspected cardiac origin: assessment and diagnosis; NICE guideline CG95; methods, evidence and recommendations [online]. 2016 [Zugriff: 01.03.2022]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg95/evidence/full-guideline-pdf-245282221>.
8. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. Qualitätsreport [online]. 2020 [Zugriff: 17.01.2022]. URL: https://iqtig.org/downloads/berichte/2019/IQTIG_Qualitaetsreport-2020_2021-02-11.pdf.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. CT- oder MRT-Diagnostik bei Verdacht auf chronische koronare Herzkrankheit; eine Evidenzkartierung; Arbeitspapier [online]. 2020 [Zugriff: 25.10.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/GA20-01_Herz-CT-oder-MRT-bei-Verdacht-auf-KHK_Arbeitspapier_V1-0.pdf.

10. McKavanagh P, Lusk L, Ball PA et al. A comparison of cardiac computerized tomography and exercise stress electrocardiogram test for the investigation of stable chest pain: the clinical results of the CAPP randomized prospective trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16(4): 441-448. <https://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jeu284>.
11. Lee SP, Seo JK, Hwang IC et al. Coronary computed tomography angiography vs. myocardial single photon emission computed tomography in patients with intermediate risk chest pain: a randomized clinical trial for cost-effectiveness comparison based on real-world cost. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019; 20(4): 417-425. <https://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jev099>.
12. Linde JJ, Kofoed KF, Sogaard M et al. Cardiac computed tomography guided treatment strategy in patients with recent acute-onset chest pain: results from the randomised, controlled trial: CARDiac cT in the treatment of acute CHEst pain (CATCH). *Int J Cardiol* 2013; 168(6): 5257-5262. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.08.020>.
13. Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A et al. The CT-STAT (Coronary Computed Tomographic Angiography for Systematic Triage of Acute Chest Pain Patients to Treatment) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(14): 1414-1422. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.03.068>.
14. Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW et al. A randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(8): 863-871. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2006.08.064>.
15. Karthikeyan G, Guzik Salobir B, Jug B et al. Functional compared to anatomical imaging in the initial evaluation of patients with suspected coronary artery disease: An international, multi-center, randomized controlled trial (IAEA-SPECT/CTA study). *J Nucl Cardiol* 2017; 24(2): 507-517. <https://dx.doi.org/10.1007/s12350-016-0664-3>.
16. Min JK, Koduru S, Dunning AM et al. Coronary CT angiography versus myocardial perfusion imaging for near-term quality of life, cost and radiation exposure: a prospective multicenter randomized pilot trial. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2012; 6(4): 274-283. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcct.2012.06.002>.
17. Nabi F, Kassi M, Muhyieddeen K et al. Optimizing evaluation of patients with low-to-intermediate-risk acute chest pain: A randomized study comparing stress myocardial perfusion tomography incorporating stress-only imaging versus cardiac CT. *J Nucl Med* 2016; 57(3): 378-384. <https://dx.doi.org/10.2967/jnumed.115.166595>.
18. Uretsky S, Argulian E, Supariwala A et al. Comparative effectiveness of coronary CT angiography vs stress cardiac imaging in patients following hospital admission for chest pain work-up: The Prospective First Evaluation in Chest Pain (PERFECT) Trial. *J Nucl Cardiol* 2017; 24(4): 1267-1278. <https://dx.doi.org/10.1007/s12350-015-0354-6>.

19. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2015; 372(14): 1291-1300.
<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1415516>.
20. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet* 2015; 385(9985): 2383-2391. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60291-4](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60291-4).
21. Dewey M, Rief M, Martus P et al. Evaluation of computed tomography in patients with atypical angina or chest pain clinically referred for invasive coronary angiography: randomised controlled trial. *BMJ* 2016; 355: i5441. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.i5441>.
22. Chang HJ, Lin FY, Gebow D et al. Selective Referral Using CCTA Versus Direct Referral for Individuals Referred to Invasive Coronary Angiography for Suspected CAD: A Randomized, Controlled, Open-Label Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12(7 Pt 2): 1303-1312.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.09.018>.
23. Group DT, Maurovich-Horvat P, Bossert M et al. CT or Invasive Coronary Angiography in Stable Chest Pain. *N Engl J Med* 2022; 386(17): 1591-1602.
<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2200963>.
24. Reis JF, Ramos RB, Marques H et al. Cardiac computed tomographic angiography after abnormal ischemia test as a gatekeeper to invasive coronary angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2022. <https://dx.doi.org/10.1007/s10554-021-02426-6>.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 24.01.2022]. URL:
<https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
26. Sogaard MH, Linde JJ, Kuhl JT et al. Value of Myocardial Perfusion Assessment With Coronary Computed Tomography Angiography in Patients With Recent Acute-Onset Chest Pain. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11(11): 1611-1621.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.09.022>.
27. Yu M, Shen C, Dai X et al. Clinical Outcomes of Dynamic Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging Combined With Coronary Computed Tomography Angiography Versus Coronary Computed Tomography Angiography-Guided Strategy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020; 13(1): e009775.
<https://dx.doi.org/10.1161/circimaging.119.009775>.
28. Curzen N, Nicholas Z, Stuart B et al. Fractional flow reserve derived from computed tomography coronary angiography in the assessment and management of stable chest pain: the FORECAST randomized trial. *Eur Heart J* 2021; 42(37): 3844-3852.
<https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab444>.

29. Nanna MG, Vemulapalli S, Fordyce CB et al. The prospective randomized trial of the optimal evaluation of cardiac symptoms and revascularization: Rationale and design of the PRECISE trial. *Am Heart J* 2022; 245: 136-148. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2021.12.004>.
30. Nanna MG, Vemulapalli S, Fordyce CB et al. The prospective randomized trial of the optimal evaluation of cardiac symptoms and revascularization: Rationale and design of the PRECISE trial. *Am Heart J* 2022; 245: 136-148. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2021.12.004>.
31. Fordyce CB, Douglas PS, Roberts RS et al. Identification of Patients With Stable Chest Pain Deriving Minimal Value From Noninvasive Testing: The PROMISE Minimal-Risk Tool, A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology* 2017; 2(4): 400-408. <https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2016.5501>.
32. Walter Reed Army Medical Center. CT-FIRST: Cardiac Computed Tomography Versus Stress Imaging For Initial Risk Stratification (CT-FIRST) [online]. 2012 [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01061398>.
33. Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust. Trial of Cardiac CT in Acute Chest Patients With Intermediate Level Initial High-sensitivity Cardiac Troponin (PROTECCT) [online]. 2019 [Zugriff: 07.06.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03583320>.
34. Women's College Hospital. Risk Evaluation and Stratification of Low Risk for Cardiovascular Disease in Women (RESOLVE) [online]. 2019 [Zugriff: 07.06.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03929341>.
35. The Queen Elizabeth Hospital. In patient groups with an intermediate probability of coronary artery disease is there a difference between computer tomography coronary angiography and myocardial perfusion imaging in ruling out significant coronary artery disease [online]. [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://anzctr.org.au/ACTRN12608000386336.aspx>.
36. Chinese PLA General Hospital. Role of On-site CT-derived FFR in the Management of Suspect CAD Patients (TARGET) [online]. 2019 [Zugriff: 07.10.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03901326>.
37. Yang J, Shan D, Dong M et al. The effect of on-site CT-derived fractional flow reserve on the management of decision making for patients with stable chest pain (TARGET trial): objective, rationale, and design. *Trials [Electronic Resource]* 2020; 21(1): 728. <https://dx.doi.org/10.1186/s13063-020-04649-9>.
38. Centro Cardiologico Monzino. Impact of Stress CT Myocardial Perfusion on Downstream Resources and Prognosis [online]. 2019 [Zugriff: 29.06.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03976921>.

39. Pontone G, De Cecco C, Baggiano A et al. Design of CTP-PRO study (impact of stress Cardiac computed Tomography myocardial Perfusion on downstream resources and PROgnosis in patients with suspected or known coronary artery disease: A multicenter international study). *Int J Cardiol* 2019; 292: 253-257.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.06.012>.
40. Tesche C, Ebersberger U, Hoffmann E et al. Aktueller Stellenwert der kardialen Computertomographie in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung. *Der Kardiologe* 2018; 12(3): 217-230. <https://dx.doi.org/10.1007/s12181-018-0251-8>.
41. Lubbers M, Dedic A, Coenen A et al. Calcium imaging and selective computed tomography angiography in comparison to functional testing for suspected coronary artery disease: the multicentre, randomized CRESCENT trial. *Eur Heart J* 2016; 37(15): 1232-1243.
<https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv700>.
42. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 25.11.2020]. URL:
https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
43. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
<https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.
44. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. *Res Synth Methods* 2020; 11(5): 617-626. <https://dx.doi.org/10.1002/jrsm.1425>.
45. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
46. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1): 25-27.
47. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events: add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097-1116. <https://dx.doi.org/10.1002/sim.6383>.
48. Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP et al. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ* 2018; 360: k504. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.k504>.
49. Ulster Hospital. Cardiac computed tomography (CT) for the Assessment of chest Pain and Plaque: a randomised controlled trial [online]. [Zugriff: 30.08.2022]. URL:
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN52480460>.

50. Seoul National University Hospital. Comparison of the Cost-Effectiveness of Coronary CT Angiography Versus Myocardial SPECT in Patients With Intermediate Risk of Coronary Heart Disease (CARE-CCTA) [online]. 2012 [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01542086>.
51. Hvidovre University Hospital. Cardiac-CT in the Treatment of Acute Chest Pain (CATCH) [online]. 2014 [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01534000>.
52. William Beaumont Hospitals. Coronary Computed Tomography for Systematic Triage of Acute Chest Pain Patients to Treatment (CT-STAT) (CTSTAT) [online]. 2009 [Zugriff: 20.09.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00468325>.
53. William Beaumont Hospitals. Study of Coronary Artery Computed Tomography to Diagnose Emergency Chest Pain [online]. 2006 [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00273832>.
54. All India Institute of Medical Sciences. Stress Testing Compared to Coronary Computed Tomographic Angiography in Patients With Suspected Coronary Artery Disease [online]. 2015 [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01368770>.
55. International Atomic Energy Agency Iaea. Stress-rest MIBI-SPECT compared to Coronary CT Angiography as the initial test in the evaluation of patients at intermediate risk of coronary events - A Pilot Randomized Controlled Trial (IAEA SPECT/CT CAD) [online]. [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001384>.
56. St. Luke's-Roosevelt Hospital Center. ProspEctive First Evaluation in Chest Pain Trial [online]. 2016 [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01604655>.
57. Duke University. PROspective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain (PROMISE) [online]. 2016 [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174550>.
58. University of Edinburgh. Scottish COmputed Tomography of the HEART Trial (SCOT-HEART) [online]. 2017 [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01149590>.
59. Charite University. Coronary Artery Disease Management Using Multislice Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging (CAD-Man) [online]. 2021 [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00844220>.
60. MDDX LLC. Coronary Computed Tomographic Angiography for Selective Cardiac Catheterization (CONSERVE) [online]. 2017 [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01810198>.
61. Charite University. Diagnostic Imaging Strategies for Patients With Stable Chest Pain and Intermediate Risk of Coronary Artery Disease (DISCHARGE) [online]. 2021 [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02400229>.

62. Rigshospitalet Denmark. CArdiac cT in the Treatment of Acute Chest Pain 2 - Myocardial CT Perfusion (CATCH2) [online]. 2021 [Zugriff: 07.10.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02014311>.
63. University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. Fractional Flow Reserve Derived From Computed Tomography Coronary Angiography in the Assessment and Management of Stable Chest Pain (FORECAST) [online]. 2020 [Zugriff: 29.06.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03187639>.
64. HeartFlow. The PRECISE Protocol: Prospective Randomized Trial of the Optimal Evaluation of Cardiac Symptoms and Revascularization [online]. 2022 [Zugriff: 29.06.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03702244>.
65. Douglas P. The PRECISE protocol - prospective randomized trial of the optimal evaluation of cardiac symptoms and revascularization - v1.5 [unveröffentlicht]. 2019.
66. Douglas P, Nanna M, Kelsey M et al. PRECISE - Comparison of a precision care strategy with usual testing to guide management of stable patients with suspected coronary artery disease (unveröffentlicht). 2022.
67. Newby DE, Adamson PD, Berry C et al. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2018; 379(10): 924-933. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1805971>.
68. Douglas PS, Hoffmann U, Lee KL et al. PROspective Multicenter Imaging Study for Evaluation of chest pain: rationale and design of the PROMISE trial. *Am Heart J* 2014; 167(6): 796-803.e1. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2014.03.003>.
69. Newby DE, Williams MC, Flapan AD et al. Role of multidetector computed tomography in the diagnosis and management of patients attending the rapid access chest pain clinic, The Scottish computed tomography of the heart (SCOT-HEART) trial: study protocol for randomized controlled trial. *Trials* 2012; 13: 184. <https://dx.doi.org/10.1186/1745-6215-13-184>.
70. Agus AM, McKavanagh P, Lusk L et al. The cost-effectiveness of cardiac computed tomography for patients with stable chest pain. *Heart* 2016; 102(5): 356-362. <https://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308247>.
71. Linde JJ, Hove JD, Sorgaard M et al. Long-Term Clinical Impact of Coronary CT Angiography in Patients With Recent Acute-Onset Chest Pain: The Randomized Controlled CATCH Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8(12): 1404-1413. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.07.015>.
72. Litwin SE, Coles A, Pagidipati N et al. Effects of obesity on noninvasive test results in patients with suspected cardiac ischemia: Insights from the PROMISE trial. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2019; 13(4): 211-218. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcct.2019.03.010>.

73. Sharma A, Sekaran NK, Coles A et al. Impact of Diabetes Mellitus on the Evaluation of Stable Chest Pain Patients: Insights From the PROMISE (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain) Trial. *Journal of the American Heart Association* 2017; 6(11). <https://dx.doi.org/10.1161/jaha.117.007019>.
74. Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE et al. Prognostic Value of Noninvasive Cardiovascular Testing in Patients With Stable Chest Pain: Insights From the PROMISE Trial (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation* 2017; 135(24): 2320-2332. <https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.116.024360>.
75. Lowenstern A, Alexander KP, Hill CL et al. Age-Related Differences in the Noninvasive Evaluation for Possible Coronary Artery Disease: Insights From the Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain (PROMISE) Trial. *JAMA Cardiology* 2020; 5(2): 193-201. <https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2019.4973>.
76. Lu MT, Douglas PS, Udelson JE et al. Safety of coronary CT angiography and functional testing for stable chest pain in the PROMISE trial: A randomized comparison of test complications, incidental findings, and radiation dose. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2017; 11(5): 373-382. <https://dx.doi.org/10.1016/j.icct.2017.08.005>.
77. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S et al. Quality-of-Life Outcomes With Anatomic Versus Functional Diagnostic Testing Strategies in Symptomatic Patients With Suspected Coronary Artery Disease: Results From the PROMISE Randomized Trial. *Circulation* 2016; 133(21): 1995-2007. <https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.115.020259>.
78. Pagidipati NJ, Coles A, Hemal K et al. Sex differences in management and outcomes of patients with stable symptoms suggestive of coronary artery disease: Insights from the PROMISE trial. *Am Heart J* 2019; 208: 28-36. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2018.11.002>.
79. Pagidipati NJ, Hemal K, Coles A et al. Sex Differences in Functional and CT Angiography Testing in Patients With Suspected Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(22): 2607-2616. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.523>.
80. Sharma A, Coles A, Sekaran NK et al. Stress Testing Versus CT Angiography in Patients With Diabetes and Suspected Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(8): 893-902. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.056>.
81. Adamson PD, Hunter A, Williams MC et al. Diagnostic and prognostic benefits of computed tomography coronary angiography using the 2016 National Institute for Health and Care Excellence guidance within a randomised trial. *Heart* 2018; 104(3): 207-214. <https://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311508>.
82. Adamson PD, Williams MC, Dweck MR et al. Guiding Therapy by Coronary CT Angiography Improves Outcomes in Patients With Stable Chest Pain. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(16): 2058-2070. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.085>.

83. Mangion K, Adamson PD, Williams MC et al. Sex associations and computed tomography coronary angiography-guided management in patients with stable chest pain. *Eur Heart J* 2020; 41(13): 1337-1345. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz903>.
84. Williams MC, Hunter A, Shah A et al. Symptoms and quality of life in patients with suspected angina undergoing CT coronary angiography: a randomised controlled trial. *Heart* 2017; 103(13): 995-1001. <https://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310129>.
85. Williams MC, Hunter A, Shah ASV et al. Use of Coronary Computed Tomographic Angiography to Guide Management of Patients With Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(15): 1759-1768. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.026>.
86. Bossertdt M, Feger S, Rief M et al. Performing Computed Tomography Instead of Invasive Coronary Angiography: Sex Effects in Patients With Suspected CAD. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13(3): 888-889. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.10.014>.
87. Lee SE, Lin FY, Lu Y et al. Rationale and design of the Coronary Computed Tomographic Angiography for Selective Cardiac Catheterization: Relation to Cardiovascular Outcomes, Cost Effectiveness and Quality of Life (CONSERVE) trial. *Am Heart J* 2017; 186: 48-55. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2016.12.007>.
88. Napp AE, Haase R, Laule M et al. Computed tomography versus invasive coronary angiography: design and methods of the pragmatic randomised multicentre DISCHARGE trial. *Eur Radiol* 2017; 27(7): 2957-2968. <https://dx.doi.org/10.1007/s00330-016-4620-z>.
89. Sorgaard M, Linde JJ, Hove JD et al. Myocardial perfusion 320-row multidetector computed tomography-guided treatment strategy for the clinical management of patients with recent acute-onset chest pain: Design of the CARDiac cT in the treatment of acute CHEst pain (CATCH)-2 randomized controlled trial. *Am Heart J* 2016; 179: 127-135. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2016.05.016>.
90. Mahmoudi M, Nicholas Z, Nuttall J et al. Fractional Flow Reserve Derived from Computed Tomography Coronary Angiography in the Assessment and Management of Stable Chest Pain: Rationale and Design of the FORECAST Trial. *Cardiovasc Revasc Med* 2020; 21(7): 890-896. <https://dx.doi.org/10.1016/j.carrev.2019.12.009>.
91. Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA). Clinical Outcomes and Cost-effectiveness of a Diagnostic and Treatment Strategy of Upfront CTCA Plus Selective Non-invasive Functional Imaging Compared With Standard Care in Patients With Chest Pain and Suspected Coronary Artery Disease [online]. 2022 [Zugriff: 07.06.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05344612>.
92. Aristotle University Of Thessaloniki. CCTA, CACS and ECG Stress Testing in Patients With Suspected CAD: Precision Phenotyping and Financial Evaluation (DATASET) [online]. 2020 [Zugriff: 07.06.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04424121>.

93. Karolinska Institutet. Coronary Computed Tomographic Angiography in Intermediate-risk Chest Pain Patients (FAST-CCTA) [online]. 2021 [Zugriff: 07.06.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04748237>.
94. University of Edinburgh. Computed Tomography Coronary Angiography for the Prevention of Myocardial Infarction (The SCOT-HEART 2 Trial) [online]. 2022 [Zugriff: 07.06.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03920176>.
95. University Hospital Grenoble. Screening Of CoRonary ArTery diSease (SOCRATES) [online]. 2022 [Zugriff: 20.09.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05369728>.
96. University of Edinburgh. Troponin in Acute Chest Pain to Risk Stratify and Guide Effective Use of Computed Tomography Coronary Angiography (TARGET-CTCA) [online]. 2022 [Zugriff: 07.06.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03952351>.
97. Erasmus Medical Center. Addition of FFRct in the Diagnostic Pathway of Patients With Stable Chest Pain [online]. 2021 [Zugriff: 07.10.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05174247>.
98. St. Antonius Hospital. Safety and Cost-efficiency of New Imaging Techniques in Patients Suspected of Coronary Artery Disease (iCORONARY) [online]. 2022 [Zugriff: 29.06.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04939207>.
99. St. Antonius Hospital. Improving the Cost-effectiveness Of Coronary Artery Disease Diagnosis [online]. [Zugriff: 30.06.2022]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL9492>.
100. Austen WG, Edwards JE, Frye RL et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 1975; 51(4 Suppl): 5-40. <https://dx.doi.org/10.1161/01.cir.51.4.5>.
101. Fox K, Garcia MA, Ardissino D et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27(11): 1341-1381. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehl001>.
102. Leipsic J, Abbara S, Achenbach S et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2014; 8(5): 342-358. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcct.2014.07.003>.
103. Guidelines for cardiac exercise testing. ESC Working Group on Exercise Physiology, Physiopathology and Electrocardiography. *Eur Heart J* 1993; 14(7): 969-988.

104. Hesse B, Tagil K, Cuocolo A et al. EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32(7): 855-897. <https://dx.doi.org/10.1007/s00259-005-1779-y>.
105. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Int J Cardiovasc Imaging* 2002; 18(1): 539-542.
106. Raff GL, Abidov A, Achenbach S et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary computed tomographic angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2009; 3(2): 122-136. <https://dx.doi.org/10.1016/j.icct.2009.01.001>.
107. Henzlova MJ, Cerqueira MD, Hansen CL et al. ASNC Announcement. *J Nucl Cardiol* 2009; 16(2): 331-331. <https://dx.doi.org/10.1007/s12350-009-9062-4>.
108. Tilkemeier PL, Cooke CD, Grossman GB et al. Standardized Reporting of Radionuclide Myocardial Perfusion and Function. *J Nucl Cardiol* 2009; 16(4): 650-650. <https://dx.doi.org/10.1007/s12350-009-9095-8>.
109. Hendel RC, Budoff MJ, Cardella JF et al. ACC/AHA/ACR/ASE/ASNC/HRS/NASCI/RSNA/SAIP/SCAI/ SCCT/SCMR/SIR 2008 Key Data Elements and Definitions for Cardiac Imaging: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Clinical Data Standards for Cardiac Imaging). *Circulation* 2009; 119(1): 154-186. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191393>.
110. Hansen CL, Goldstein RA, Akinboboye OO et al. Myocardial perfusion and function: single photon emission computed tomography. *J Nucl Cardiol* 2007; 14(6): e39-60. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nuclcard.2007.09.023>.
111. Abbara S, Arbab-Zadeh A, Callister TQ et al. SCCT guidelines for performance of coronary computed tomographic angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2009; 3(3): 190-204. <https://dx.doi.org/10.1016/j.icct.2009.03.004>.
112. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA et al. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20(9): 1021-1041. <https://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2007.07.003>.

113. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 2002; 106(14): 1883-1892. <https://dx.doi.org/10.1161/01.cir.0000034670.06526.15>.
114. Nichols KJ, Bacharach SL, Bergmann SR et al. Instrumentation quality assurance and performance. *J Nucl Cardiol* 2007; 14(6): e61-e78. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nuclcard.2007.09.024>.
115. National Guideline Centre. Chest pain of recent onset: assessment and investigation of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin; NICE guideline; draft for consultation [online]. 2009 [Zugriff: 14.10.2022]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg95/update/CG95/documents/chest-pain-nice-guideline-for-consultation2>.
116. Pryor DB, Shaw L, McCants CB et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993; 118(2): 81-90. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-118-2-199301150-00001>.
117. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(6): 1756-1824. [https://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00126-6](https://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00126-6).
118. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24(11): 987-1003. [https://dx.doi.org/10.1016/s0195-668x\(03\)00114-3](https://dx.doi.org/10.1016/s0195-668x(03)00114-3).
119. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE Jr et al. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1987; 106(6): 793-800. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-106-6-793>.
120. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
121. Henzlova MJ, Duvall WL, Einstein AJ et al. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers. *J Nucl Cardiol* 2016; 23(3): 606-639. <https://dx.doi.org/10.1007/s12350-015-0387-x>.
122. Dilsizian V, Bacharach SL, Beanlands RS et al. ASNC imaging guidelines/SNMMI procedure standard for positron emission tomography (PET) nuclear cardiology procedures. *J Nucl Cardiol* 2016; 23(5): 1187-1226. <https://dx.doi.org/10.1007/s12350-016-0522-3>.

123. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(23): 2614-2662. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.011>.
124. Cury RC, Abbara S, Achenbach S et al. CAD-RADS: Coronary Artery Disease - Reporting and Data System: An Expert Consensus Document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Radiology (ACR) and the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). Endorsed by the American College of Cardiology. *J Am Coll Radiol* 2016; 13(12 Pt A): 1458-1466 e9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2016.04.024>.
125. Siddiqui WJ, Rawala MS, Abid W et al. Is Physiologic Stress Test with Imaging Comparable to Anatomic Examination of Coronary Arteries by Coronary Computed Tomography Angiography to Investigate Coronary Artery Disease? - A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus* 2020; 12(2): e6941. <https://dx.doi.org/10.7759/cureus.6941>.
126. Nudi F, Lotrionte M, Biasucci LM et al. Comparative safety and effectiveness of coronary computed tomography: systematic review and meta-analysis including 11 randomized controlled trials and 19,957 patients. *Int J Cardiol* 2016; 222: 352-358. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.269>.
127. Hwang IC, Choi SJ, Choi JE et al. Comparison of mid- to long-term clinical outcomes between anatomical testing and usual care in patients with suspected coronary artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Cardiol* 2017; 40(11): 1129-1138. <https://dx.doi.org/10.1002/clc.22799>.
128. Celeng C, Leiner T, Maurovich-Horvat P et al. Anatomical and Functional Computed Tomography for Diagnosing Hemodynamically Significant Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12(7 Pt 2): 1316-1325. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.07.022>.
129. Bittencourt MS, Hulten EA, Murthy VL et al. Clinical outcomes after evaluation of stable chest pain by coronary computed tomographic angiography versus usual care: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; 9(4): e004419. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.004419>.
130. Luo Y, Mao M, Xiang R et al. Diagnostic performance of computed tomography-based fraction flow reserve in identifying myocardial ischemia caused by coronary artery stenosis: A meta-analysis. *Hellenic J Cardiol* 2022; 63: 1-7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.hjc.2021.05.004>.
131. Pontone G, Guaricci AI, Palmer SC et al. Diagnostic performance of non-invasive imaging for stable coronary artery disease: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2020; 300: 276-281. <https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.10.046>.

132. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie: Chronische KHK; Langfassung; Version 1 [online]. 2019 [Zugriff: 17.01.2022]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-5aufl-vers1-lang.pdf>.
133. National Guideline Centre. HeartFlow FFRCT for estimating fractional flow reserve from coronary CT angiography [online]. 2017 [Zugriff: 21.10.2022]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg32/resources/heartflow-ffrct-for-estimating-fractional-flow-reserve-from-coronary-ct-angiography-pdf-64371991952581>.
134. Hamm CW, Albrecht A, Bonzel T et al. Diagnostische Herzkatheteruntersuchung. Clin Res Cardiol 2008; 97: 476-512. <https://dx.doi.org/10.1007/s00392-008-0686-1>.
135. Ammann P, Brunner-La Rocca HP, Angehrn W et al. Procedural complications following diagnostic coronary angiography are related to the operator's experience and the catheter size. Catheterization & Cardiovascular Interventions 2003; 59(1): 13-18. <https://dx.doi.org/10.1002/ccd.10489>.
136. Madaj P, Li D, Nakanishi R et al. Lower Radiation Dosing in Cardiac CT Angiography: The CONVERGE Registry. J Nucl Med Technol 2020; 48(1): 58-62. <https://dx.doi.org/10.2967/jnmt.119.229500>.
137. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2007; 7: 10. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2288-7-10>.
138. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.
139. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.2; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2021 [Zugriff: 27.05.2021]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6.1/chapter-4-tech-suppl>.

A6 Studienlisten

A6.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Bittencourt MS, Hulten EA, Murthy VL et al. Clinical outcomes after evaluation of stable chest pain by coronary computed tomographic angiography versus usual care: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; 9(4): e004419.
<https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.004419>.
2. Hwang IC, Choi SJ, Choi JE et al. Comparison of mid- to long-term clinical outcomes between anatomical testing and usual care in patients with suspected coronary artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Cardiol* 2017; 40(11): 1129-1138.
<https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1002/clc.22799>.
3. Nudi F, Lotrionte M, Biasucci LM et al. Comparative safety and effectiveness of coronary computed tomography: systematic review and meta-analysis including 11 randomized controlled trials and 19,957 patients. *Int J Cardiol* 2016; 222: 352-358.
<https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.269>.
4. Siddiqui WJ, Rawala MS, Abid W et al. Is Physiologic Stress Test with Imaging Comparable to Anatomic Examination of Coronary Arteries by Coronary Computed Tomography Angiography to Investigate Coronary Artery Disease? - A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus* 2020; 12(2): e6941. <https://dx.doi.org/10.7759/cureus.6941>.
5. Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP et al. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ* 2018; 360: k504.
<https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1136/bmj.k504>.
6. Celeng C, Leiner T, Maurovich-Horvat P et al. Anatomical and Functional Computed Tomography for Diagnosing Hemodynamically Significant Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12(7 Pt 2): 1316-1325.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.07.022>.

A6.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der fokussierten Informationsbeschaffung

Publikationen aus der Autorenanfrage zur Basis-SÜ

Nachfolgend aufgeführt finden sich weitere Publikationen aus der Basis-SÜ, die über die Autorenanfrage, siehe Tabelle 8, zur Verfügung gestellt wurden, aber nicht die Einschlusskriterien des Berichts erfüllen.

Nicht E6

1. Candell-Riera J, Oller-Martinez G, Pereztol-Valdes O et al. [Early myocardial perfusion gated-SPECT in patients with chest pain and non-diagnostic ECG in the emergency department]. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57(3): 225-233.
2. deFilippi CR, Rosanio S, Tocchi M et al. Randomized comparison of a strategy of pre-discharge coronary angiography versus exercise testing in low-risk patients in a chest pain unit: in-hospital and long-term outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(8): 2042-2049. [https://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01300-6](https://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01300-6).
3. Farkouh ME, Smars PA, Reeder GS et al. A clinical trial of a chest-pain observation unit for patients with unstable angina. Chest Pain Evaluation in the Emergency Room (CHEER) Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339(26): 1882-1888. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJM199812243392603>.
4. Ramakrishna G, Milavetz JJ, Zinsmeister AR et al. Effect of exercise treadmill testing and stress imaging on the triage of patients with chest pain: CHEER substudy. *Mayo Clin Proc* 2005; 80(3): 322-329. <https://dx.doi.org/10.4065/80.3.322>.
5. Sharples L, Hughes V, Crean A et al. Cost-effectiveness of functional cardiac testing in the diagnosis and management of coronary artery disease: a randomised controlled trial. The CECaT trial. *Health Technol Assess* 2007; 11(49): iii-iv, ix-115. <https://dx.doi.org/10.3310/hta11490>.
6. Stowers SA, Eisenstein EL, Th Wackers FJ et al. An economic analysis of an aggressive diagnostic strategy with single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging and early exercise stress testing in emergency department patients who present with chest pain but nondiagnostic electrocardiograms: results from a randomized trial. *Ann Emerg Med* 2000; 35(1): 17-25. [https://dx.doi.org/10.1016/S0196-0644\(00\)70100-4](https://dx.doi.org/10.1016/S0196-0644(00)70100-4).

Nicht E7

1. Chang H-J, Szymonifka J, Gebow D et al. The CONSERVE Trial: COronary Computed Tomographic ANgiography for SElective Cardiac Catheterization Relation to CardioVascular Outcomes and Economics [online]. 2016 [Zugriff: 17.10.2022]. URL: https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press-media/Press%20releases/2016/ESC%20Congress/Hot%20Line%20-%20Coronary%20Artery%20Disease%20and%20Imaging/CONSERVE.pdf.

A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche

A6.3.1 Fragestellung 1 (Diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA)

Nicht E1

1. Chang AM, Litt HI, Snyder BS et al. Impact of Coronary Computed Tomography Angiography Findings on Initiation of Cardioprotective Medications. *Circulation* 2017; 136(22): 2195-2197. <https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.117.029994>.
2. Dedic A, Lubbers MM, Schaap J et al. Coronary CT Angiography for Suspected ACS in the Era of High-Sensitivity Troponins: Randomized Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(1): 16-26. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.045>.
3. Ferencik M, Lu MT, Mayrhofer T et al. Non-invasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in patients with acute chest pain: Subgroup analysis of the ROMICAT II trial. *Journal of cardiovascular computed tomography* 2019; 13(4): 196-202. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcct.2019.05.009>.
4. Goehler A, Mayrhofer T, Pursnani A et al. Long-term health outcomes and cost-effectiveness of coronary CT angiography in patients with suspicion for acute coronary syndrome. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography* 2020; 14(1): 44-54. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcct.2019.06.008>.
5. Heggie R, Briggs A, Stanley B et al. Stratified medicine using invasive coronary function testing in angina: A cost-effectiveness analysis of the British Heart Foundation CorMicA trial. *Int J Cardiol* 2021; 337: 44-51. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.05.016>.
6. Levsky JM, Haramati LB, Spevack DM et al. Coronary Computed Tomography Angiography Versus Stress Echocardiography in Acute Chest Pain: A Randomized Controlled Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11(9): 1288-1297. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.03.024>.
7. Levsky JM, Haramati LB, Taub CC et al. Rationale and design of a randomized trial comparing initial stress echocardiography versus coronary CT angiography in low-to-intermediate risk emergency department patients with chest pain. *Echocardiography* 2014; 31(6): 744-750. <https://dx.doi.org/10.1111/echo.12464>.
8. Levsky JM, Spevack DM, Travin MI et al. Coronary Computed Tomography Angiography Versus Radionuclide Myocardial Perfusion Imaging in Patients With Chest Pain Admitted to Telemetry: a Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2015; 163(3): 174-183. <https://dx.doi.org/10.7326/m14-2948>.
9. Lubbers M, Coenen A, Bruning T et al. Sex Differences in the Performance of Cardiac Computed Tomography Compared With Functional Testing in Evaluating Stable Chest Pain: Subanalysis of the Multicenter, Randomized CRESCENT Trial (Calcium Imaging and Selective CT Angiography in Comparison to Functional Testing for Suspected Coronary Artery Disease). *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; 10(2). <https://dx.doi.org/10.1161/circimaging.116.005295>.

10. Rudzinski PN, Kruk M, Demkow M et al. Coronary artery computed tomography as the first-choice imaging diagnostics in patients with high pre-test probability of coronary artery disease (CAT-CAD). *Postepy w Kardiologii Interwencyjnej* 2015; 11(4): 281-284. <https://dx.doi.org/10.5114/pwki.2015.55597>.
11. Rudzinski PN, Kruk M, Demkow M et al. Efficacy and safety of coronary computed tomography angiography in patients with a high clinical likelihood of obstructive coronary artery disease. *Kardiol Pol* 2022; 80(1): 56-63. <https://dx.doi.org/10.33963/KP.a2021.0185>.
12. Rudzinski PN, Kruk M, Kepka C et al. The value of Coronary Artery computed Tomography as the first-line anatomical test for stable patients with indications for invasive angiography due to suspected Coronary Artery Disease: CAT-CAD randomized trial. *Journal of cardiovascular computed tomography* 2018; 12(6): 472-479. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcct.2018.08.004>.
13. Rudzinski PN, Kruk M, Kepka C et al. Assessing the value of coronary artery computed tomography as the first-line anatomical test for stable patients with indications for invasive angiography due to suspected coronary artery disease. Initial cost analysis in the CAT-CAD randomized trial. *Journal of cardiovascular computed tomography* 2020; 14(1): 75-79. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcct.2019.07.008>.
14. Smulders MW, Kietselaer B, Wildberger JE et al. Initial Imaging-Guided Strategy Versus Routine Care in Patients With Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(20): 2466-2477. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.027>.
15. Stillman AE, Gatsonis C, Lima JA et al. Rationale and design of the Randomized Evaluation of patients with Stable angina Comparing Utilization of noninvasive Examinations (RESCUE) trial. *Am Heart J* 2016; 179: 19-28. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2016.06.003>.
16. Stillman AE, Gatsonis C, Lima JAC et al. Coronary Computed Tomography Angiography Compared With Single Photon Emission Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging as a Guide to Optimal Medical Therapy in Patients Presenting With Stable Angina: The RESCUE Trial. *Journal of the American Heart Association* 2020; 9(24): e017993. <https://dx.doi.org/10.1161/jaha.120.017993>.
17. Tegn N, Eek C, Abdelnoor M et al. Patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris randomised to an invasive versus conservative strategy: angiographic and procedural results from the After Eighty study. *Open Heart* 2020; 7(2). <https://dx.doi.org/10.1136/openhrt-2020-001256>.
18. Truong QA, Schulman-Marcus J, Zakrofsky P et al. Coronary CT Angiography Versus Standard Emergency Department Evaluation for Acute Chest Pain and Diabetic Patients: Is There Benefit With Early Coronary CT Angiography? Results of the Randomized Comparative Effectiveness ROMICAT II Trial. *Journal of the American Heart Association* 2016; 5(3): e003137. <https://dx.doi.org/10.1161/jaha.115.003137>.

19. Wang KL, Roobottom C, Smith JE et al. Presentation cardiac troponin and early computed tomography coronary angiography in patients with suspected acute coronary syndrome: a pre-specified secondary analysis of the RAPID-CTCA trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2022; 11(7): 570-579. <https://dx.doi.org/10.1093/ehjacc/zuac057>.

Nicht E2

1. Ford TJ, Stanley B, Good R et al. Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina: The CorMicA Trial. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(23 Pt A): 2841-2855. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.006>.

2. Lubbers M, Coenen A, Kofflard M et al. Comprehensive Cardiac CT With Myocardial Perfusion Imaging Versus Functional Testing in Suspected Coronary Artery Disease: The Multicenter, Randomized CRESCENT-II Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11(11): 1625-1636. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.10.010>.

3. Nanna MG, Vemulapalli S, Fordyce CB et al. The prospective randomized trial of the optimal evaluation of cardiac symptoms and revascularization: Rationale and design of the PRECISE trial. *Am Heart J* 2022; 245: 136-148. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2021.12.004>.

4. Rasmussen LD, Nissen L, Westra J et al. Validation and update of the minimal risk tool in patients suspected of chronic coronary syndrome. *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 2021; 37(2): 699-706. <https://dx.doi.org/10.1007/s10554-020-01982-7>.

5. Spoomans EM, Lemkes JS, Janssens GN et al. Sex differences in patients with out-of-hospital cardiac arrest without ST-segment elevation: A COACT trial substudy. *Resuscitation* 2021; 158: 14-22. <https://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.10.026>.

6. Wu Q, You J, Zhou J et al. Single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging for early detection and location of stable angina pectoris. *Int J Clin Exp Med* 2018; 11(5): 4794-4800.

Nicht E3

1. Chen HL, Chen TW, Qiu LH et al. Application of flash dual-source CT at low radiation dose and low contrast medium dose in triple-rule-out (tro) examination. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(11): 21898-21905.

2. Sidik NP, McEntegart M, Roditi G et al. Rationale and design of the British Heart Foundation (BHF) Coronary Microvascular Function and CT Coronary Angiogram (CorCTCA) study. *Am Heart J* 2020; 221: 48-59. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2019.11.015>.

3. Sorgaard M, Linde JJ, Hove JD et al. Myocardial perfusion 320-row multidetector computed tomography-guided treatment strategy for the clinical management of patients with recent acute-onset chest pain: Design of the CARdiac cT in the treatment of acute CHEst pain (CATCH)-2 randomized controlled trial. *Am Heart J* 2016; 179: 127-135.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2016.05.016>.

Nicht E4

1. Celeng C, Leiner T, Maurovich-Horvat P et al. Anatomical and Functional Computed Tomography for Diagnosing Hemodynamically Significant Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; Part 2. 12(7): 1316-1325.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.07.022>.

2. Goldman LH, Lerer R, Shabrang C et al. Clinical significance of incidental findings on coronary CT angiography: Insights from a randomized controlled trial. *J Nucl Cardiol* 2020; 27(6): 2306-2315. <https://dx.doi.org/10.1007/s12350-019-01647-6>.

3. Laskowski D, Feger S, Bossert M et al. Detection of relevant extracardiac findings on coronary computed tomography angiography vs. invasive coronary angiography. *Eur Radiol* 2022; 32(1): 122-131. <https://dx.doi.org/10.1007/s00330-021-07967-x>.

4. Mincarone P, Bodini A, Tumolo MR et al. Discrimination capability of pretest probability of stable coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis suggesting how to improve validation procedures. *BMJ Open* 2021; 11(7): e047677.
<https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047677>.

Nicht E5

1. Bamberg F, Mayrhofer T, Ferencik M et al. Age- and sex-based resource utilisation and costs in patients with acute chest pain undergoing cardiac CT angiography: pooled evidence from ROMICAT II and ACRIN-PA trials. *Eur Radiol* 2018; 28(2): 851-860.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00330-017-4981-y>.

2. Bittencourt MS, Hulten EA, Murthy VL et al. Clinical Outcomes after Evaluation of Stable Chest Pain by Coronary Computed Tomographic Angiography Versus Usual Care: A Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; 9(4).
<https://dx.doi.org/10.1161/circimaging.115.004419>.

3. Budoff MJ, Li D, Kazerooni EA et al. Diagnostic Accuracy of Noninvasive 64-row Computed Tomographic Coronary Angiography (CCTA) Compared with Myocardial Perfusion Imaging (MPI): The PICTURE Study, A Prospective Multicenter Trial. *Acad Radiol* 2017; 24(1): 22-29.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2016.09.008>.

4. Carpeggiani C, Picano E, Brambilla M et al. Variability of radiation doses of cardiac diagnostic imaging tests: the RADIO-EVINCI study (RADiationDose subproject of the EVINCI study). *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17(1): 63. <https://dx.doi.org/10.1186/s12872-017-0474-9>.
5. De Campos D, Teixeira R, Saleiro C et al. Computed tomography coronary angiography as the noninvasive in stable coronary artery disease? Long-term outcomes meta-analysis. *Future Cardiol* 2022; 18(5): 407-416. <https://dx.doi.org/10.2217/fca-2021-0103>.
6. Foy AJ, Dhruva SS, Peterson B et al. Coronary computed tomography angiography vs functional stress testing for patients with suspected coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017; 177(11): 1623-1631. <https://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.4772>.
7. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography* 2022; 16(1): 54-122. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcct.2021.11.009>.
8. Hwang IC, Choi SJ, Choi JE et al. Comparison of mid- to long-term clinical outcomes between anatomical testing and usual care in patients with suspected coronary artery disease: A meta-analysis of randomized trials. *Clin Cardiol* 2017; 40(11): 1129-1138. <https://dx.doi.org/10.1002/clc.22799>.
9. Kaymaz C, Tokgozoglul L. Highlights from ACC 15 scientific sessions: Part 1. *Anatolian Journal of Cardiology* 2015; 15(6): 516-522. <https://dx.doi.org/10.5152/akd.2015.153201>.
10. Liu T, Maurovich-Horvat P, Mayrhofer T et al. Quantitative coronary plaque analysis predicts high-risk plaque morphology on coronary computed tomography angiography: results from the ROMICAT II trial. *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 2018; 34(2): 311-319. <https://dx.doi.org/10.1007/s10554-017-1228-6>.
11. Nissen L, Winther S, Schmidt M et al. Implementation of coronary computed tomography angiography as nationally recommended first-line test in patients with suspected chronic coronary syndrome: impact on the use of invasive coronary angiography and revascularization. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020; 21(12): 1353-1362. <https://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jeaa197>.
12. Nudi F, Lotrionte M, Biasucci LM et al. Comparative safety and effectiveness of coronary computed tomography: Systematic review and meta-analysis including 11 randomized controlled trials and 19,957 patients. *Int J Cardiol* 2016; 222: 352-358. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.269>.

13. Ohman EM. Chronic stable angina. *N Engl J Med* 2016; 374(12): 1167-1176. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp1502240>.
14. Pursnani A, Chou ET, Zakrofsky P et al. Use of coronary artery calcium scanning beyond coronary computed tomographic angiography in the emergency department evaluation for acute chest pain: the ROMICAT II trial. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; 8(3). <https://dx.doi.org/10.1161/circimaging.114.002225>.
15. Reinhardt SW, Lin CJ, Novak E et al. Noninvasive cardiac testing vs clinical evaluation alone in acute chest pain: A secondary analysis of the ROMICAT-II randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2018; 178(2): 212-219. <https://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.7360>.
16. Rizvi A, Hartaigh BO, Knaapen P et al. Rationale and Design of the CREDENCE Trial: computed Tomographic evaluation of atherosclerotic Determinants of myocardial Ischemia. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16(1): 190. <https://dx.doi.org/10.1186/s12872-016-0360-x>.
17. Schulz-Menger J. [Cardiovascular magnetic resonance helps to prevent unnecessary angiographies]. *Dtsch Med Wochenschr* 2016; 141(23): 1666. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0042-119059>.
18. Siontis GCM, Mavridis D, Greenwood JP et al. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: Network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ (Online)* 2018; 360: k504. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.k504>.
19. Thomas DM, Branch KR, Cury RC. PROMISE of coronary CT angiography: Precise and accurate diagnosis and prognosis in coronary artery disease. *South Med J* 2016; 109(4): 242-247. <https://dx.doi.org/10.14423/smj.0000000000000436>.

Nicht E8

1. Adamson PD, Fordyce CB, McAllister DA et al. Identification of patients with stable chest pain deriving minimal value from coronary computed tomography angiography: An external validation of the PROMISE minimal-risk tool. *Int J Cardiol* 2018; 252: 31-34. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.09.033>.
2. Adamson PD, Hunter A, Madsen DM et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin I and the Diagnosis of Coronary Artery Disease in Patients With Suspected Angina Pectoris. *Circulation Cardiovascular Quality & Outcomes* 2018; 11(2): e004227. <https://dx.doi.org/10.1161/circoutcomes.117.004227>.
3. Adamson PD, Newby DE, Hill CL et al. Comparison of International Guidelines for Assessment of Suspected Stable Angina: insights From the PROMISE and SCOT-HEART. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11(9): 1301-1310. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.06.021>.

4. Anonymous. Erratum: Exercise electrocardiography and computed tomography coronary angiography for patients with suspected stable angina pectoris: A post hoc analysis of the randomized SCOT-HEART trial (JAMA Cardiology (2020) DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1567). JAMA Cardiology 2020; 5(8): 968.
<https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3050>.
5. Baskaran L, Danad I, Gransar H et al. A Comparison of the Updated Diamond-Forrester, CAD Consortium, and CONFIRM History-Based Risk Scores for Predicting Obstructive Coronary Artery Disease in Patients With Stable Chest Pain: The SCOT-HEART Coronary CTA Cohort. JACC Cardiovasc Imaging 2019; 12(7 Pt 2): 1392-1400.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.icmg.2018.02.020>.
6. Baskaran L, Ying X, Xu Z et al. Machine learning insight into the role of imaging and clinical variables for the prediction of obstructive coronary artery disease and revascularization: An exploratory analysis of the CONSERVE study. PLoS One 2020; 15(6): e0233791.
<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0233791>.
7. Bing R, Henderson J, Hunter A et al. Clinical determinants of plasma cardiac biomarkers in patients with stable chest pain. Heart 2019; 105(22): 1748-1754.
<https://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2019-314892>.
8. Bing R, Singh T, Dweck MR et al. Validation of European Society of Cardiology pre-test probabilities for obstructive coronary artery disease in suspected stable angina. European Heart Journal Quality of Care & Clinical Outcomes 2020; 6(4): 293-300.
<https://dx.doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa006>.
9. Bittner DO, Ferencik M, Douglas PS et al. Coronary CT Angiography as a Diagnostic and Prognostic Tool: Perspective from a Multicenter Randomized Controlled Trial: PROMISE. Curr Cardiol Rep 2016; 18(5): 40. <https://dx.doi.org/10.1007/s11886-016-0718-9>.
10. Bittner DO, Mayrhofer T, Budoff M et al. Prognostic Value of Coronary CTA in Stable Chest Pain: CAD-RADS, CAC, and Cardiovascular Events in PROMISE. JACC Cardiovasc Imaging 2020; 13(7): 1534-1545. <https://dx.doi.org/10.1016/j.icmg.2019.09.012>.
11. Budoff MJ, Mayrhofer T, Ferencik M et al. Prognostic Value of Coronary Artery Calcium in the PROMISE Study (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). Circulation 2017; 136(21): 1993-2005.
<https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.117.030578>.
12. De Rubeis G, Napp AE, Schlattmann P et al. Pilot study of the multicentre DISCHARGE Trial: image quality and protocol adherence results of computed tomography and invasive coronary angiography. Eur Radiol 2020; 30(4): 1997-2009.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00330-019-06522-z>.

13. Feger S, Elzenbeck L, Rieckmann N et al. Effect of Computed Tomography Versus Invasive Coronary Angiography on Statin Adherence: A Randomized Controlled Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021; 14(7): 1480-1483. <https://dx.doi.org/10.1016/j.icmg.2021.01.032>.
14. Feger S, Ibes P, Napp AE et al. Clinical pre-test probability for obstructive coronary artery disease: insights from the European DISCHARGE pilot study. *Eur Radiol* 2021; 31(3): 1471-1481. <https://dx.doi.org/10.1007/s00330-020-07175-z>.
15. Ferencik M, Mayrhofer T, Bittner DO et al. Use of High-Risk Coronary Atherosclerotic Plaque Detection for Risk Stratification of Patients With Stable Chest Pain: A Secondary Analysis of the PROMISE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology* 2018; 3(2): 144-152. <https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2017.4973>.
16. Foldyna B, Udelson JE, Karady J et al. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019; 20(5): 574-581. <https://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jev182>.
17. Foldyna B, Zeleznik R, Eslami P et al. Small whole heart volume predicts cardiovascular events in patients with stable chest pain: insights from the PROMISE trial. *Eur Radiol* 2021; 31(8): 6200-6210. <https://dx.doi.org/10.1007/s00330-021-07695-2>.
18. Fordyce CB, Douglas PS, Roberts RS et al. Identification of Patients With Stable Chest Pain Deriving Minimal Value From Noninvasive Testing: The PROMISE Minimal-Risk Tool, A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology* 2017; 2(4): 400-408. <https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2016.5501>.
19. Fordyce CB, Hill CL, Mark DB et al. Physician judgement in predicting obstructive coronary artery disease and adverse events in chest pain patients. *Heart* 2022; 108(11): 860-867. <https://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2021-320275>.
20. Genders TSS, Coles A, Hoffmann U et al. The External Validity of Prediction Models for the Diagnosis of Obstructive Coronary Artery Disease in Patients With Stable Chest Pain: Insights From the PROMISE Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11(3): 437-446. <https://dx.doi.org/10.1016/j.icmg.2017.02.020>.
21. Goyal A, Pagidipati N, Hill CL et al. Clinical and Economic Implications of Inconclusive Noninvasive Test Results in Stable Patients With Suspected Coronary Artery Disease: Insights From the PROMISE Trial. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020; 13(4): e009986. <https://dx.doi.org/10.1161/circimaging.119.009986>.
22. Haase R, Dodd JD, Kauczor HU et al. Developing a lung nodule management protocol specifically for cardiac CT: Methodology in the DISCHARGE trial. *European Journal of Radiology Open* 2020; 7: 100235. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejro.2020.100235>.

23. Jang JJ, Bhapkar M, Coles A et al. Predictive Model for High-Risk Coronary Artery Disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019; 12(2): e007940. <https://dx.doi.org/10.1161/circimaging.118.007940>.
24. Januzzi JL, Jr., Suchindran S, Coles A et al. High-Sensitivity Troponin I and Coronary Computed Tomography in Symptomatic Outpatients With Suspected CAD: Insights From the PROMISE Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12(6): 1047-1055. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.01.021>.
25. Karady J, Mayrhofer T, Foldyna B et al. Left Ventricular Intramyocardial Fat Detected on Cardiac Computed Tomography in Patients With Stable Chest Pain. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13(5): 1282-1284. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.12.012>.
26. Kolossvary M, Mayrhofer T, Ferencik M et al. Are risk factors necessary for pretest probability assessment of coronary artery disease? A patient similarity network analysis of the PROMISE trial. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2022; 16(5): 397-403. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcct.2022.03.006>.
27. Ladapo JA, Hoffmann U, Lee KL et al. Changes in Medical Therapy and Lifestyle After Anatomical or Functional Testing for Coronary Artery Disease. *Journal of the American Heart Association* 2016; 5(10). <https://dx.doi.org/10.1161/jaha.116.003807>.
28. Lowenstern A, Alexander KP, Pagidipati NJ et al. Presenting Symptoms in Patients Undergoing Coronary Artery Disease Evaluation: Association With Noninvasive Test Results and Clinical Outcomes in the PROMISE Trial. *Circulation Cardiovascular Quality & Outcomes* 2022; 15(5): e008298. <https://dx.doi.org/10.1161/circoutcomes.121.008298>.
29. Lu MT, Ferencik M, Roberts RS et al. Noninvasive FFR Derived From Coronary CT Angiography: Management and Outcomes in the PROMISE Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; 10(11): 1350-1358. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.11.024>.
30. Lu MT, Meyersohn NM, Mayrhofer T et al. Central Core Laboratory versus Site Interpretation of Coronary CT Angiography: Agreement and Association with Cardiovascular Events in the PROMISE Trial. *Radiology* 2018; 287(1): 87-95. <https://dx.doi.org/10.1148/radiol.2017172181>.
31. Mark DB, Federspiel JJ, Cowper PA et al. Economic Outcomes With Anatomical Versus Functional Diagnostic Testing for Coronary Artery Disease. *Ann Intern Med* 2016; 165(2): 94-102. <https://dx.doi.org/10.7326/m15-2639>.
32. McKavanagh P, Lusk L, Ball PA et al. A comparison of Diamond Forrester and coronary calcium scores as gatekeepers for investigations of stable chest pain. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013; 29(7): 1547-1555. <https://dx.doi.org/10.1007/s10554-013-0226-6>.

33. McLenachan S, Camilleri F, Smith M et al. Breast arterial calcification on mammography and risk of coronary artery disease: a SCOT-HEART sub-study. *Clin Radiol* 2019; 74(6): 421-428. <https://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2019.01.014>.
34. Newman JD, Douglas PS, Zhbannikov I et al. Associations of a Polygenic Risk Score with Coronary Artery Disease Phenotypes in The Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain (PROMISE) Trial. *Am Heart J* 2022; 252: 12-15. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2022.05.012>.
35. Oikonomou EK, Van Dijk D, Parise H et al. A phenomapping-derived tool to personalize the selection of anatomical vs. functional testing in evaluating chest pain (ASSIST). *Eur Heart J* 2021; 42(26): 2536-2548. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab223>.
36. Oikonomou EK, Williams MC, Kotanidis CP et al. A novel machine learning-derived radiotranscriptomic signature of perivascular fat improves cardiac risk prediction using coronary CT angiography. *Eur Heart J* 2019; 40(43): 3529-3543. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz592>.
37. Osborne-Grinter M, Kwiecinski J, Doris M et al. Association of coronary artery calcium score with qualitatively and quantitatively assessed adverse plaque on coronary CT angiography in the SCOT-HEART trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021; 23(9): 1210-1221. <https://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jeab135>.
38. Pursnani A, Taron J, Mayrhofer T et al. Guideline-Based Statin Eligibility, Coronary Artery Stenosis and Cardiovascular Events in Patients with Stable Chest Pain: A Secondary Analysis of the PROMISE Randomized Clinical Trial. *Journal of Clinical Medicine* 2020; 9(10). <https://dx.doi.org/10.3390/jcm9103076>.
39. Rieckmann N, Neumann K, Feger S et al. Health-related quality of life, angina type and coronary artery disease in patients with stable chest pain. *Health & Quality of Life Outcomes* 2020; 18(1): 140. <https://dx.doi.org/10.1186/s12955-020-01312-4>.
40. Shah R, Foldyna B, Hoffmann U. Outcomes of anatomical vs. functional testing for coronary artery disease: Lessons from the PROMISE trial. *Herz* 2016; 41(5): 384-390. <https://dx.doi.org/10.1007/s00059-016-4451-3>.
41. Shah R, Yow E, Jones WS et al. Comparison of visual assessment of coronary stenosis with independent quantitative coronary angiography: Findings from the Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain (PROMISE) trial. *Am Heart J* 2017; 184: 1-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2016.10.014>.
42. Singh T, Bing R, Dweck MR et al. Exercise Electrocardiography and Computed Tomography Coronary Angiography for Patients With Suspected Stable Angina Pectoris: A Post Hoc Analysis of the Randomized SCOT-HEART Trial. *JAMA Cardiology* 2020; 5(8): 920-928. <https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1567>.

43. Steurer J. Praxis 2017; 106(4): 221-222. <https://dx.doi.org/10.1024/1661-8157/a002609>.
44. Turgeon RD, Sedlak T. Use of Preventive Medications in Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease: Analysis of the PROMISE Trial. CJC Open 2021; 3(2): 159-166. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cico.2020.09.022>.
45. Tzolos E, McElhinney P, Williams MC et al. Repeatability of quantitative pericoronary adipose tissue attenuation and coronary plaque burden from coronary CT angiography. Journal of cardiovascular computed tomography 2021; 15(1): 81-84. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcct.2020.03.007>.
46. Voora D, Coles A, Lee KL et al. An age- and sex-specific gene expression score is associated with revascularization and coronary artery disease: Insights from the Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain (PROMISE) trial. Am Heart J 2017; 184: 133-140. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2016.11.004>.
47. Williams MC, Hunter A, Shah ASV et al. Impact of noncardiac findings in patients undergoing CT coronary angiography: a substudy of the Scottish computed tomography of the heart (SCOT-HEART) trial. Eur Radiol 2018; 28(6): 2639-2646. <https://dx.doi.org/10.1007/s00330-017-5181-5>.
48. Williams MC, Kwiecinski J, Doris M et al. Low-Attenuation Noncalcified Plaque on Coronary Computed Tomography Angiography Predicts Myocardial Infarction: Results From the Multicenter SCOT-HEART Trial (Scottish Computed Tomography of the HEART). Circulation 2020; 141(18): 1452-1462. <https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.119.044720>.
49. Williams MC, Kwiecinski J, Doris M et al. Sex-Specific Computed Tomography Coronary Plaque Characterization and Risk of Myocardial Infarction. JACC Cardiovasc Imaging 2021; 14(9): 1804-1814. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.03.004>.
50. Williams MC, Moss A, Dweck M et al. Standardized reporting systems for computed tomography coronary angiography and calcium scoring: A real-world validation of CAD-RADS and CAC-DRS in patients with stable chest pain. Journal of cardiovascular computed tomography 2020; 14(1): 3-11. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcct.2019.07.010>.
51. Williams MC, Moss A, Nicol E et al. Cardiac CT Improves Outcomes in Stable Coronary Heart Disease: Results of Recent Clinical Trials. Curr Cardiovasc Imaging Rep 2017; 10(5): 14. <https://dx.doi.org/10.1007/s12410-017-9411-7>.
52. Williams MC, Moss AJ, Dweck M et al. Coronary Artery Plaque Characteristics Associated With Adverse Outcomes in the SCOT-HEART Study. J Am Coll Cardiol 2019; 73(3): 291-301. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.066>.

A6.3.2 Fragestellung 2 (Diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA mit funktioneller Beurteilung)

Nicht E1

1. Cury RC, Kitt TM, Feaheny K et al. A randomized, multicenter, multivendor study of myocardial perfusion imaging with regadenoson CT perfusion vs single photon emission CT. *Journal of cardiovascular computed tomography* 2015; 9(2): 103-12.e1-2.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.icct.2015.01.002>.

2. Ferencik M, Lu MT, Mayrhofer T et al. Non-invasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in patients with acute chest pain: Subgroup analysis of the ROMICAT II trial. *Journal of cardiovascular computed tomography* 2019; 13(4): 196-202. <https://dx.doi.org/10.1016/j.icct.2019.05.009>.

Nicht E2

1. Alama M, Labos C, Emery H et al. Diagnostic and prognostic significance of transient ischemic dilation (TID) in myocardial perfusion imaging: A systematic review and meta-analysis. *J Nucl Cardiol* 2018; 25(3): 724-737. <https://dx.doi.org/10.1007/s12350-017-1040-7>.

2. Douglas PS, Hoffmann U, Lee KL et al. PROspective Multicenter Imaging Study for Evaluation of chest pain: rationale and design of the PROMISE trial. *Am Heart J* 2014; 167(6): 796-803.e1. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2014.03.003>.

3. Duarte A, Llewellyn A, Walker R et al. Non-invasive imaging software to assess the functional significance of coronary stenoses: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2021; 25(56): 1-230. <https://dx.doi.org/10.3310/hta25560>.

4. Foy AJ, Dhruva SS, Peterson B et al. Coronary computed tomography angiography vs functional stress testing for patients with suspected coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017; 177(11): 1623-1631. <https://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.4772>.

5. Goldman LH, Lerer R, Shabrang C et al. Clinical significance of incidental findings on coronary CT angiography: Insights from a randomized controlled trial. *J Nucl Cardiol* 2020; 27(6): 2306-2315. <https://dx.doi.org/10.1007/s12350-019-01647-6>.

6. Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A et al. The CT-STAT (Coronary Computed Tomographic Angiography for Systematic Triage of Acute Chest Pain Patients to Treatment) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(14): 1414-1422. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.03.068>.

7. Hwang IC, Choi SJ, Choi JE et al. Comparison of mid- to long-term clinical outcomes between anatomical testing and usual care in patients with suspected coronary artery disease: A meta-analysis of randomized trials. *Clin Cardiol* 2017; 40(11): 1129-1138. <https://dx.doi.org/10.1002/clc.22799>.

8. Karthikeyan G, Guzik Salobir B, Jug B et al. Functional compared to anatomical imaging in the initial evaluation of patients with suspected coronary artery disease: An international, multi-center, randomized controlled trial (IAEA-SPECT/CTA study). *J Nucl Cardiol* 2017; 24(2): 507-517. <https://dx.doi.org/10.1007/s12350-016-0664-3>.
9. Levsky JM, Spevack DM, Travin MI et al. Coronary Computed Tomography Angiography Versus Radionuclide Myocardial Perfusion Imaging in Patients With Chest Pain Admitted to Telemetry: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2015; 163(3): 174-183. <https://dx.doi.org/10.7326/m14-2948>.
10. Levsky JM, Travin MI, Spevack DM et al. Rationale and design of a randomized controlled trial comparing stress myocardial perfusion imaging with coronary CT angiography as the initial imaging study for intermediate-risk patients admitted with chest pain. *Journal of cardiovascular computed tomography* 2009; 3(4): 264-271. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcct.2009.05.006>.
11. Linde JJ, Hove JD, Sorgaard M et al. Long-Term Clinical Impact of Coronary CT Angiography in Patients With Recent Acute-Onset Chest Pain: The Randomized Controlled CATCH Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8(12): 1404-1413. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.07.015>.
12. Litwin SE, Coles A, Pagidipati N et al. Effects of obesity on noninvasive test results in patients with suspected cardiac ischemia: Insights from the PROMISE trial. *Journal of cardiovascular computed tomography* 2019; 13(4): 211-218. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcct.2019.03.010>.
13. Mehta P, McDonald S, Hirani R et al. Major adverse cardiac events after emergency department evaluation of chest pain patients with advanced testing: Systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2021. <https://dx.doi.org/10.1111/acem.14407>.
14. Muheim L. Kardio-MRI verhindert unnötige Koronarangiografien bei Angina pectoris. *Praxis* 2016; 105(22): 1337-1338. <https://dx.doi.org/10.1024/1661-8157/a002519>.
15. Nous FMA, Budde RPJ, Lubbers MM et al. Impact of machine-learning CT-derived fractional flow reserve for the diagnosis and management of coronary artery disease in the randomized CRESCENT trials. *Eur Radiol* 2020; 30(7): 3692-3701. <https://dx.doi.org/10.1007/s00330-020-06778-w>.
16. Panjer M, Dobrolinska M, Wagenaar NRL et al. Diagnostic accuracy of dynamic CZT-SPECT in coronary artery disease. A systematic review and meta-analysis. *J Nucl Cardiol* 2021. <https://dx.doi.org/10.1007/s12350-021-02721-8>.

17. Siontis GCM, Mavridis D, Greenwood JP et al. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: Network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ (Online)* 2018; 360: k504.
<https://dx.doi.org/10.1136/bmj.k504>.

18. Verardi R, Fioravanti F, Barbero U et al. Network meta-analysis comparing iFR versus FFR versus coronary angiography to drive coronary revascularization. *Journal of Interventional Cardiology* 2018; 31(6): 725-730. <https://dx.doi.org/10.1111/joic.12551>.

Nicht E3

1. Dai X, Yu Y, Yu L et al. Design and rationale of randomized CT-PRECISION study. *Cardiovascular Diagnosis & Therapy* 2021; 11(3): 760-767. <https://dx.doi.org/10.21037/cdt-21-57>.

2. Lubbers M, Coenen A, Kofflard M et al. Comprehensive Cardiac CT With Myocardial Perfusion Imaging Versus Functional Testing in Suspected Coronary Artery Disease: The Multicenter, Randomized CRESCENT-II Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11(11): 1625-1636. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.10.010>.

Nicht E4

1. Celeng C, Leiner T, Maurovich-Horvat P et al. Anatomical and Functional Computed Tomography for Diagnosing Hemodynamically Significant Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; Part 2. 12(7): 1316-1325.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.07.022>.

2. Cury RC, Kitt TM, Feaheny K et al. Regadenoson-stress myocardial CT perfusion and single-photon emission CT: rationale, design, and acquisition methods of a prospective, multicenter, multivendor comparison. *Journal of cardiovascular computed tomography* 2014; 8(1): 2-12. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcct.2013.09.004>.

3. Geindreau D, Guittet L, Bauters C et al. Additional diagnostic value of new CT imaging techniques for the functional assessment of coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2019; 29(6): 3044-3061. <https://dx.doi.org/10.1007/s00330-018-5919-8>.

4. Hlatky MA, Saxena A, Koo BK et al. Projected costs and consequences of computed tomography-determined fractional flow reserve. *Clin Cardiol* 2013; 36(12): 743-748.
<https://dx.doi.org/10.1002/clc.22205>.

5. Liu K, Diao K, Hu S et al. Achieving Low Radiation Dose in "One-Stop" Myocardial Computed Tomography Perfusion Imaging in Coronary Artery Disease Using 16-cm Wide Detector CT. *Acad Radiol* 2020; 27(11): 1531-1539.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2019.11.018>.

6. Lu M, Wang S, Sirajuddin A et al. Dynamic stress computed tomography myocardial perfusion for detecting myocardial ischemia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2018; 258: 325-331. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.095>.

Nicht E5

1. Chinnaiyan KM, Safian RD, Gallagher ML et al. Clinical Use of CT-Derived Fractional Flow Reserve in the Emergency Department. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13(2 Pt 1): 452-461. <https://dx.doi.org/10.1016/j.icmg.2019.05.025>.

2. Colleran R, Douglas PS, Hadamitzky M et al. An FFRCT diagnostic strategy versus usual care in patients with suspected coronary artery disease planned for invasive coronary angiography at German sites: one-year results of a subgroup analysis of the PLATFORM (Prospective Longitudinal Trial of FFRCT: Outcome and Resource Impacts) study. *Open Heart* 2017; 4(1): e000526. <https://dx.doi.org/10.1136/openhrt-2016-000526>.

3. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography* 2022; 16(1): 54-122. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcct.2021.11.009>.

4. Karady J, Mayrhofer T, Ivanov A et al. Cost-effectiveness Analysis of Anatomic vs Functional Index Testing in Patients With Low-Risk Stable Chest Pain. *JAMA Network Open* 2020; 3(12): e2028312. <https://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.28312>.

5. Kim SH, Kang SH, Chung WY et al. Validation of the diagnostic performance of 'HeartMedi V.1.0', a novel CT-derived fractional flow reserve measurement, for patients with coronary artery disease: a study protocol. *BMJ Open* 2020; 10(7): e037780. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-037780>.

6. Kumar N, Sinha AK, Kumar P et al. Systemic review and meta-analysis of diagnostic efficacy of fractional flow reserve using computed tomography angiography for first-time diagnosis of coronary artery disease. *Research in Cardiovascular Medicine* 2018; 7(4): 159-164. https://dx.doi.org/10.4103/rcm.rcm_28_18.

7. Norgaard BL, Terkelsen CJ, Mathiassen ON et al. Coronary CT Angiographic and Flow Reserve-Guided Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(18): 2123-2134. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.043>.

8. Qiao HY, Tang CX, Schoepf UJ et al. One-year outcomes of CCTA alone versus machine learning-based FFRCT for coronary artery disease: a single-center, prospective study. *Eur Radiol* 2022; 32(8): 5179-5188. <https://dx.doi.org/10.1007/s00330-022-08604-x>.

9. Rief M, Chen MY, Vavere AL et al. Coronary Artery Disease: Analysis of Diagnostic Performance of CT Perfusion and MR Perfusion Imaging in Comparison with Quantitative Coronary Angiography and SPECT-Multicenter Prospective Trial. *Radiology* 2018; 286(2): 461-470. <https://dx.doi.org/10.1148/radiol.2017162447>.

10. Zhou T, Wang X, Wu T et al. Clinical application of computed tomography angiography and fractional flow reserve computed tomography in patients with coronary artery disease: A meta-analysis based on pre- and post-test probability. *Eur J Radiol* 2021; 139: 109712. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.109712>.

Nicht E7

1. Pontone G, De Cecco C, Baggiano A et al. Design of CTP-PRO study (impact of stress Cardiac computed Tomography myocardial Perfusion on downstream resources and PROgnosis in patients with suspected or known coronary artery disease: A multicenter international study). *Int J Cardiol* 2019; 292: 253-257. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.06.012>.

2. Yang J, Shan D, Dong M et al. The effect of on-site CT-derived fractional flow reserve on the management of decision making for patients with stable chest pain (TARGET trial): objective, rationale, and design. *Trials* 2020; 21(1): 728. <https://dx.doi.org/10.1186/s13063-020-04649-9>.

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

Es wurden keine aus den durch den G-BA übermittelten Dokumente im Volltext als nicht relevant ausgeschlossen.

A7 Bewertung der Qualität der Basis-SÜ

Die Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung der Basis-SÜ erfolgte in Anlehnung an AMSTAR, Item 3 [137].

Tabelle 64: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht Siontis et al., 2018

Siontis et al, 2018 [48]	Bewertung	Erläuterung
1. Wurden mindestens 2 verschiedene Informationsquellen durchsucht (z. B. bibliografische Datenbanken und Studienregister)?	ja	1. Bibliografische Datenbanken 2. Studienregister
2. Wurden mindestens 2 verschiedene bibliografische Datenbanken durchsucht?	ja	Medline, Medline in process, Embase, Cochrane Library, PubMed, Web of Science, SCOPUS
3. Werden Suchzeitraum oder Suchdatum genannt?	ja	2005 bis November 2015, eine weitere Update Recherche, die nur in Pubmed durchgeführt wurde, deckt den Zeitraum vor 2005 und von 2015 bis November 2016 ab.
4. Werden zumindest die wichtigsten Freitextbegriffe oder Schlagwörter der Suchstrategie genannt?	ja	Darstellung aller Suchstrategien in Appendix 1.
Frage 1.–4. mit ja: umfassend; mindestens 1 Frage mit nein: fraglich	umfassend	

A8 Suchstrategien

A8.1 Bibliografische Datenbanken

A8.1.1 Suche nach systematischen Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to April 28, 2022

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [138] – High specificity strategy

#	Searches
1	Coronary Artery Disease/
2	Angina Stable/
3	(coronary* adj1 artery* adj1 disease*).ti,ab.
4	(angina* adj1 (stable* or pectoris*)).ti,ab.
5	(angina* adj3 (coronary* adj1 heart* adj1 disease*)).ti,ab.
6	or/1-5
7	Computed Tomography Angiography/
8	Coronary Angiography/
9	((coronary* or CT) adj3 angiography*).ti,ab.
10	or/7-9
11	and/6,10
12	..l/ 11 yr=2020-Current
13	Fractional Flow Reserve, Myocardial/
14	fractional flow reserve*.ti,ab.
15	or/13-14
16	and/6,15
17	Myocardial Perfusion Imaging/
18	perfusion*.ti,ab.
19	or/17-18
20	and/6,19
21	or/16,20
22	..l/ 21 yr=2017-Current
23	or/12,22
24	Cochrane database of systematic reviews.jn.
25	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
26	meta analysis.pt.
27	or/24-26

#	Searches
28	27 not (exp animals/ not humans.sh.)
29	and/23,28
30	29 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

2. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	coronary disease

A8.1.2 Suche nach Primärstudien

Fragestellung 1 (Diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA)

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to June 02, 2022

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Cochrane HSS: sensitivity-maximizing version (2008 revision) Lefebvre [139] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	exp Coronary Stenosis/
2	Coronary Artery Disease/
3	Angina, Stable/
4	(coronary* adj1 artery* adj1 disease*).ti,ab.
5	(coronary* adj3 stenosis*).ti,ab.
6	(angina* adj1 (stable* or pectoris*)).ti,ab.
7	(angina* adj3 (coronary* adj1 heart* adj1 disease*)).ti,ab.
8	or/1-7
9	Computed Tomography Angiography/
10	Coronary Angiography/
11	((coronary* or CT* or (computed adj1 tomograph*)) adj3 angiography*).ti,ab.
12	or/9-11
13	and/8,12
14	Randomized Controlled Trial.pt.
15	Controlled Clinical Trial.pt.

#	Searches
16	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
17	drug therapy.fs.
18	or/14-17
19	exp animals/ not humans/
20	18 not 19
21	and/13,20
22	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
23	hi.fs. or case report.mp.
24	or/22-23
25	21 not 24
26	25 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
27	26 and 201511:3000.(dt).

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations June 02, 2022

#	Searches
1	(coronary* adj3 artery* adj3 disease*).ti,ab.
2	(coronary* adj5 stenosis*).ti,ab.
3	(angina* adj3 (stable* or pectoris*)).ti,ab.
4	(angina* and (coronary* adj3 heart* adj3 disease*)).ti,ab.
5	or/1-4
6	((coronary* or CT* or (computed adj3 tomograph*)) and angiography*).ti,ab.
7	and/5-6
8	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
9	trial.ti.
10	or/8-9
11	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
12	hi.fs. or case report.mp.
13	or/11-12
14	10 not 13
15	and/7,14
16	15 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
17	16 and 201511:3000.(dt).

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2022 June 02

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [138] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp Coronary artery disease/
2	angina pectoris/
3	stable angina pectoris/
4	*ischemic heart disease/
5	(coronary* adj1 artery* adj1 disease*).ti,ab.
6	(coronary* adj3 stenosis*).ti,ab.
7	(angina* adj1 (stable* or pectoris*)).ti,ab.
8	(angina* adj3 (coronary* adj1 heart* adj1 disease*)).ti,ab.
9	or/1-8
10	computed tomographic angiography/
11	coronary angiography/
12	*computer assisted tomography/
13	((coronary* or CT* or (computed adj1 tomograph*)) adj3 angiography*).ti,ab.
14	or/10-13
15	and/9,14
16	(random* or double-blind*).tw.
17	placebo*.mp.
18	or/16-17
19	and/15,18
20	19 not medline.cr.
21	20 not (exp animal/ not exp human/)
22	21 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
23	22 not ((afrikaans or albanian or arabic or armenian or azerbaijani or basque or belorussian or bosnian or bulgarian or catalan or chinese or croatian or czech or danish or dutch or english or esperanto or estonian or finnish or french or gallegan or georgian or german or greek or hebrew or hindi or hungarian or icelandic or indonesian or irish gaelic or italian or japanese or korean or latvian or lithuanian or macedonian or malay or norwegian or persian or polish or polyglot or portuguese or pushto or romanian or russian or scottish gaelic or serbian or slovak or slovene or spanish or swedish or thai or turkish or ukrainian or urdu or uzbek or vietnamese) not (english or german)).lg.
24	23 and 201511:3000.(dc).

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

4) Cochrane Central Register of Controlled Trials, Issue 5 of 12, May 2022

#	Searches
1	[mh "Coronary Stenosis"]
2	[mh ^"Coronary Artery Disease"]
3	[mh ^"Angina, Stable"]
4	(coronary* NEAR/1 artery* NEAR/1 disease*):ti,ab
5	(coronary* NEAR/3 stenosis*):ti,ab
6	(angina* NEAR/1 (stable* or pectoris*)):ti,ab
7	(angina* NEAR/3 (coronary* NEAR/1 heart* NEAR/1 disease*)):ti,ab
8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7
9	[mh ^"Computed Tomography Angiography"]
10	[mh ^"Coronary Angiography"]
11	((coronary* or CT* or (computed NEAR/1 tomograph*)) NEAR/3 angiography*):ti,ab
12	#9 or #10 or #11
13	#8 and #12
14	#13 not (*clinicaltrial*gov* or *trialssearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
15	#14 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown)))
16	#15 with Cochrane Library publication date Between Nov 2015 and Dec 2022, in Trials

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

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to June 24, 2022

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Cochrane HSSS: sensitivity-maximizing version (2008 revision) Lefebvre [139] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	exp Coronary Stenosis/
2	Coronary Artery Disease/
3	Angina, Stable/
4	(coronary* adj1 artery* adj1 disease*).ti,ab.
5	(coronary* adj3 stenosis*).ti,ab.
6	(angina* adj1 (stable* or pectoris*)).ti,ab.
7	(angina* adj3 (coronary* adj1 heart* adj1 disease*)).ti,ab.
8	or/1-7
9	Computed Tomography Angiography/
10	Coronary Angiography/
11	((coronary* or CT* or (computed adj1 tomograph*)) adj3 angiography*).ti,ab.
12	or/9-11
13	exp Perfusion Imaging/
14	((myocardial* or tomograph*) adj3 perfusion*).ti,ab.
15	or/13-14
16	and/8,12,15
17	Fractional Flow Reserve, Myocardial/
18	fractional flow reserve*.ti,ab.
19	FFR*.ti,ab.
20	or/17-19
21	and/12,20
22	or/16,21
23	Randomized Controlled Trial.pt.
24	Controlled Clinical Trial.pt.
25	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
26	drug therapy.fs.
27	or/23-26
28	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
29	hi.fs. or case report.mp.
30	or/28-29
31	27 not 30
32	and/22,31
33	32 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations June 24, 2022

#	Searches
1	(coronary* adj3 artery* adj3 disease*).ti,ab.
2	(coronary* adj5 stenosis*).ti,ab.
3	(angina* adj3 (stable* or pectoris*)).ti,ab.
4	(angina* and (coronary* adj3 heart* adj3 disease*)).ti,ab.
5	or/1-4
6	((coronary* or CT* or (computed adj3 tomograph*)) and angiography*).ti,ab.
7	((myocardial* or tomograph*) and perfusion*).ti,ab.
8	and/5-7
9	fractional flow reserve*.ti,ab.
10	FFR*.ti,ab.
11	or/9-10
12	and/6,11
13	or/8,12
14	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
15	trial.ti.
16	or/14-15
17	and/13,16
18	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
19	hi.fs. or case report.mp.
20	or/18-19
21	17 not 20
22	21 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2022 June 24

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [138] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp Coronary artery disease/
2	angina pectoris/
3	stable angina pectoris/
4	*ischemic heart disease/
5	(coronary* adj1 artery* adj1 disease*).ti,ab.
6	(coronary* adj3 stenosis*).ti,ab.
7	(angina* adj1 (stable* or pectoris*)).ti,ab.
8	(angina* adj3 (coronary* adj1 heart* adj1 disease*)).ti,ab.
9	or/1-8
10	computed tomographic angiography/
11	coronary angiography/
12	*computer assisted tomography/
13	((coronary* or CT* or (computed adj1 tomograph*)) adj3 angiography*).ti,ab.
14	or/10-13
15	Myocardial Perfusion Imaging/
16	heart muscle perfusion/
17	((myocardial* or tomograph*) adj3 perfusion*).ti,ab.
18	or/15-17
19	and/9,14,18
20	fractional flow reserve/
21	fractional flow reserve*.ti,ab.
22	FFR*.ti,ab.
23	or/20-22
24	and/14,23
25	or/19,24
26	(random* or double-blind*).tw.
27	placebo*.mp.
28	or/26-27
29	and/25,28
30	29 not medline.cr.
31	30 not (exp animal/ not exp human/)
32	31 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
33	32 not ((afrikaans or albanian or arabic or armenian or azerbaijani or basque or belorussian or bosnian or bulgarian or catalan or chinese or croatian or czech or danish or dutch or english or esperanto or estonian or finnish or french or gallegan or georgian or german or greek or hebrew or hindi or hungarian or icelandic or indonesian or irish gaelic or italian or japanese or korean or latvian or lithuanian or macedonian or malay or norwegian or persian or polish or polyglot or portuguese or pushto or romanian or russian or scottish gaelic or serbian or slovak or slovene or spanish or swedish or thai or turkish or ukrainian or urdu or uzbek or vietnamese) not (english or german)).lg.

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials Issue 6 of 12, June 2022

#	Searches
#1	[mh "Coronary Stenosis"]
#2	[mh ^"Coronary Artery Disease"]
#3	[mh ^"Angina, Stable"]
#4	(coronary* NEAR/1 artery* NEAR/1 disease*):ti,ab
#5	(coronary* NEAR/3 stenosis*):ti,ab
#6	(angina* NEAR/1 (stable* or pectoris*)):ti,ab
#7	(angina* NEAR/3 (coronary* NEAR/1 heart* NEAR/1 disease*)):ti,ab
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7
#9	[mh ^"Computed Tomography Angiography"]
#10	[mh ^"Coronary Angiography"]
#11	((coronary* or CT* or (computed NEAR/1 tomograph*)) NEAR/3 angiography*):ti,ab
#12	#9 or #10 or #11
#13	[mh "Perfusion Imaging"]
#14	((myocardial* or tomograph*) NEAR/3 perfusion*):ti,ab
#15	#13 or #14
#16	#8 and #12 and #15
#17	[mh ^"Fractional Flow Reserve, Myocardial"]
#18	fractional flow reserve*:ti,ab
#19	FFR*:ti,ab
#20	#17 or #18 or #19
#21	#12 and #20
#22	#16 or #21
#23	#22 not (*clinicaltrial*gov* or *trialssearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#24	#23 not ((language next (afn or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown)))
#25	#24 in Trials

A8.2 Studienregister

Fragestellung 1 (Diagnostische Strategien mit Anwendung einer CCTA)

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

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

Suchstrategie
AREA[ConditionSearch] (coronary artery disease OR angina stable OR angina pectoris OR coronary stenosis) AND AREA[InterventionSearch] (coronary angiography OR cardiac computed tomography)

2. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialssearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(coronary artery disease OR angina stable OR angina pectoris OR coronary stenosis) AND (coronary angiography OR CT angiography OR cardiac CT OR cardiac computed tomography)

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

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

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

Suchstrategie
(AREA[ConditionSearch] (coronary artery disease OR angina stable OR angina pectoris OR coronary stenosis) AND AREA[InterventionSearch] (perfusion OR CTP)) OR (((computed tomography OR CT) AND (FFR OR fractional flow reserve)) OR FFRCT)

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialssearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
((coronary artery disease OR angina stable OR angina pectoris OR coronary stenosis) AND (perfusion OR CTP)) OR (((computed tomography OR CT) AND (FFR OR fractional flow reserve)) OR FFRCT)