

Kardiale Magnetresonanztomografie bei koronarer Herzkrankheit

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 20 small squares in various shades of blue and grey. The word 'POTENZIALBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue background that covers the first 15 squares of this bar.

POTENZIALBEWERTUNG

Projekt: E24-02

Version: 1.0

Stand: 12.04.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 2195

DOI: 10.60584/E24-02

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Kardiale Magnetresonanztomografie bei koronarer Herzkrankheit

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.03.2024

Interne Projektnummer

E24-02

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/E24-02>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kardiale Magnetresonanztomografie bei koronarer Herzkrankheit; Potenzialbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/E24-02>.

Schlagwörter

Magnetresonanztomografie, Koronararterienerkrankung, Potenzialbewertung

Keywords

Magnetic Resonance Imaging, Coronary Artery Disease, Assessment of Potential

An der Potenzialbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Martina Lietz
- Simone Heß
- Katharina Hirsch
- Julia Kreis
- Stefan Sauerland
- Wiebke Sieben

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
Kurzfassung	ix
1 Hintergrund.....	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	1
2 Bewertung der Antragsunterlagen	2
2.1 Fragestellung.....	2
2.1.1 Darlegung des Antragstellers	2
2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	6
2.2 Informationsbeschaffung.....	8
2.2.1 Bibliografische Datenbanken	9
2.2.1.1 Darlegung des Antragstellers.....	9
2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung	9
2.2.2 Studienregister	9
2.2.2.1 Darlegung des Antragstellers.....	9
2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung	10
2.2.3 Studienselektion	10
2.2.3.1 Darlegung des Antragstellers.....	10
2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung	10
2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung	10
2.3 Studienliste	10
2.3.1 Darlegung des Antragstellers	10
2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	11
2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien	25
2.4.1 Darlegung des Antragstellers	25
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	26
2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials.....	36
2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zum Potenzial der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien	36

2.6.1	Darlegung des Antragstellers	36
2.6.2	Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	36
3	Potenzialbewertung	41
4	Eckpunkte einer Erprobungsstudie.....	43
5	Erfolgsaussichten einer Erprobung	44
6	Literatur	45

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Relevanz der vom AS eingereichten Studien für die Bewertung	14
Tabelle 2: Ergebnisse – Gesamtmortalität	29
Tabelle 3: Ergebnisse – Kombiniertes Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität und nicht tödlichem Myokardinfarkt.....	30
Tabelle 4: Ergebnisse – MACE (ergänzend dargestellt)	32
Tabelle 5: Ergebnisse – Daten zur diagnostischen Güte	34

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Diagnostischer Pfad bei Patientinnen und Patienten „mit suspekter oder bekannter Koronarer Herzkrankheit (KHK), stabiler Angina Pectoris“; eigene Darstellung des AS	6

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACB	Aortocoronary Bypass (aortokoronarer Bypass)
ACS	Acute coronary Syndrome (akutes Koronarsyndrom)
AS	Antragsteller
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CCTA	Coronary Computed Tomography Angiography (kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie)
EKG	Elektrokardiogramm
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
FFR	fraktionelle Flussreserve
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICA	Invasive coronary Angiography (invasive Koronarangiografie)
iFR	Instantaneous Wave-free Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHK	koronare Herzkrankheit
LL	Leitlinie
MA	Metaanalyse
MACE	Major adverse cardiovascular Event (schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis)
MI	Myokardial Infarction (Myokardinfarkt)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSTEMI	Non-ST-Elevation myocardial Infarction (Nicht-ST-Hebungsinfarkt)
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
PET	Positronenemissionstomografie
PCI	Percutaneous coronary Intervention (perkutane Koronarintervention)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SAQ	Seattle Angina Questionnaire
SF-12	12-Item Short Form Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography (Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie)
STEMI	ST-Elevation myocardial Infarction (ST-Hebungsinfarkt)
SÜ	systematische Übersicht

Abkürzung	Bedeutung
VerfO	Verfahrensordnung
VTW	Vortestwahrscheinlichkeit

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Potenzials der Methode Kardiale Magnetresonanztomografie (MRT) bei koronarer Herzkrankheit gemäß § 137e Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Der Antrag wurde dem IQWiG am 01.03.2024 übermittelt.

Die Kardiale Magnetresonanztomografie bei koronarer Herzkrankheit (KHK) dient laut Antragsteller (AS) dazu, im Anschluss an die kardiologische Basisdiagnostik bei Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf KHK oder bei Verdacht auf Progression einer schon bekannten KHK als weiterführendes nicht invasives diagnostisches Verfahren eingesetzt zu werden.

Zur Bewertung der kardialen Magnetresonanztomografie lagen Ergebnisse aus 3 randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zum Vergleich von verschiedenen Diagnosestrategien vor. 2 RCTs untersuchten den Vergleich kardiale MRT versus direkte invasive Koronarangiografie (ICA) (ggf. mit fraktioneller Flussreserve [FFR]), 1 dreiarmlige RCT verglich ein MRT-gestütztes Vorgehen mit einem Single-Photon-Emission-Computed Tomography(SPECT)-basierten Vorgehen sowie einem spezifischen leitlinienbasierten diagnostischen Vorgehen. Die RCTs lieferten Ergebnisse u. a. zu den Endpunkten Mortalität, zu einem kombinierten Endpunkt mit den Einzelkomponenten kardiovaskuläre Mortalität und nicht tödlicher Myokardinfarkt, Major adverse cardiovascular Event (MACE) und zum Endpunkt unnötige invasive Diagnostik.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu kardiovaskulären Endpunkten sind die Daten aufgrund der Seltenheit der Ereignisse nur begrenzt aussagekräftig, weisen jedoch bisher nicht auf einen deutlichen Nachteil einer MRT-Untersuchung bei den hier betrachteten Patientinnen und Patienten hin.

Die vorgelegten Daten deuten darauf hin, dass durch die kardiale MRT im Vergleich zu einer direkten ICA unnötige invasive Diagnostik eingespart werden kann, wobei unklar ist, wie groß der Umfang an vermiedener unnötiger Diagnostik ist. Hinsichtlich des Vergleichs zu einer SPECT-basierten Diagnosestrategie deuten die Daten darauf hin, dass vergleichbar viel unnötige invasive Diagnostik eingespart werden kann.

Zusätzlich lagen Ergebnisse aus 3 Primärstudien sowie aus 2 systematischen Übersichten und Metaanalysen zur Testgüte der kardialen MRT vor (ICA [mit und ohne FFR] als Referenztest) und im Vergleich zu anderen nicht invasiven diagnostischen Verfahren, und hier insbesondere zur SPECT (ebenfalls jeweils ICA [mit und ohne FFR] als Referenztest).

Die unterstützend herangezogenen Daten zur diagnostischen Güte deuten darauf hin, dass die kardiale MRT eine zu der der SPECT mindestens vergleichbare diagnostische Güte aufweist,

wobei die kardiale MRT im Vergleich zur SPECT den immanenten Vorteil hat, dass sie ohne ionisierende Strahlung auskommt.

Damit lässt sich auf Basis der eingereichten Antragsunterlagen für die kardiale MRT bei Patientinnen und Patienten, bei denen sich nach der Basisdiagnostik der Verdacht einer chronischen KHK bzw. der Verdacht der Progression einer chronischen KHK ergibt, ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten. Dieses Potenzial beruht vorrangig auf Erkenntnissen zum Vergleich gegenüber einer direkten ICA sowie zum Vergleich gegenüber einer SPECT.

Insgesamt scheint es sinnvoll, im Rahmen einer Nutzenbewertung die bereits verfügbaren Daten auszuwerten. Dadurch könnte sich möglicherweise bereits eine Nutzensaussage ergeben oder es könnte genauer definiert werden, worin die gegebenenfalls dann noch vorhandene Evidenzlücke besteht und wie diese gegebenenfalls im Rahmen einer Erprobungsstudie geschlossen werden könnte. Aus diesem Grund werden für die beantragte Methode keine Eckpunkte einer Erprobungsstudie konkretisiert.

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Potenzials der Methode Kardiale Magnetresonanztomografie bei koronarer Herzkrankheit gemäß § 137e Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis des Antrags, der dem IQWiG am 01.03.2024 übermittelt wurde.

Die Potenzialbewertung erfolgte unter Berücksichtigung der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA [1]. Weitere Informationen zur Erprobung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die Potenzialbewertung gliedert sich in 6 Kapitel. Angelehnt an die Struktur der Antragsunterlagen werden in den Abschnitten 2.1 bis 2.6 jeweils zunächst die Angaben des Antragstellers (AS) zusammenfassend dargestellt, diese Angaben kommentiert und anschließend die Konsequenzen für die Potenzialbewertung dargestellt. In Kapitel 3 wird die Schlussfolgerung hinsichtlich des Vorliegens eines Potenzials dargelegt.

Bei Verweisen, die sich auf den Antrag beziehen, ist der betroffene Abschnitt des Antrags (I bis V) angegeben. Verweise ohne Angabe eines Abschnitts I bis V beziehen sich auf die vorliegende Potenzialbewertung.

2 Bewertung der Antragsunterlagen

2.1 Fragestellung

2.1.1 Darlegung des Antragstellers

Der AS benennt als antragsgegenständliche Methode die „kardiale Magnetresonanztomografie (MRT / CMR) zur Diagnostik der Koronaren Herzerkrankung (KHK)“ (Abschnitt II.1). Die weiteren Angaben des AS zur Fragestellung sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Indikation / Anwendungsgebiet

Der AS benennt als Indikation beziehungsweise Anwendungsgebiet die ambulante Versorgung von erwachsenen Patientinnen und Patienten „mit chronischer, stabiler Koronarer Herzkrankheit (KHK) (Leitsymptom stabiler Thoraxschmerz)“. Hierbei werde die chronische stabile KHK klinisch als Kontinuum verstanden und umfasse gleichermaßen den Verdacht auf eine KHK als auch die Progression einer bekannten chronischen stabilen KHK. Der AS betont, dass es sich hierbei um ein einheitliches Patientenkollektiv handele (Abschnitt II.2a). In diesem Zusammenhang führt er aus, dass sich laut aktueller Versorgungsleitlinien und -empfehlungen der diagnostische Pfad der antragsgegenständlichen Vergleichsinterventionen nicht zwischen dem Verdacht auf eine KHK und der Progression einer bekannten KHK unterscheide und dass auch die kardiale MRT für das Kollektiv einheitlich durchgeführt werde. Darüber hinaus weist der AS darauf hin, dass sich die ermittelte Evidenz ebenfalls auf beide Stadien beziehe, da großangelegte randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) ebenfalls sowohl Patientinnen und Patienten mit klinisch etabliertem Verdacht auf eine KHK und solche mit einer bekannten KHK gleichermaßen einschließen (Abschnitt II.2a).

Laut AS erfolgt die kardiale MRT als weiterführende Diagnostik „im Anschluss an die kardiologische Basisdiagnostik“, bei der es die „aktuell zu Verfügung stehende Methoden der weiterführenden rein diagnostischen Verfahren ersetzen“ könne. Dies gelte in Abhängigkeit einer geringen bis mittleren Vortest-Wahrscheinlichkeit für Patientinnen und Patienten mit stabiler Angina Pectoris (Abschnitt II.3c).

Nicht Gegenstand des Antrages seien dagegen Patientinnen und Patienten mit instabiler Angina und akutem Myokardinfarkt bzw. mit akutem Koronarsyndrom, die „notfallmäßig in die stationäre Versorgung aufzunehmen“ seien (Abschnitte II.2a und II.3c).

Als Besonderheit bei dem beschriebenen Patientenkollektiv nennt der AS u. a. die Tatsache, dass bei Menschen mit Klaustrophobie eine Untersuchung in neu entwickelten, schnellen Untersuchungsfrequenzen „in freier Atmung“ erfolgen könne, alternativ unter Sedierung. Auch könne die kardiale MRT nach sorgfältiger Prüfung bei vielen Metallimplantaten erfolgen. Hinsichtlich der Verwendung von Kontrastmitteln müsse bei Patientinnen und Patienten mit

eingeschränkter Nierenfunktion eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen, und bei Schwangeren sei eine Gadolinium-Kontrastmittel-Exposition „nicht empfohlen“ (Abschnitt II.2a), auch sei die Unbedenklichkeit der MRT bei Schwangeren nicht nachgewiesen, und es sei eine MRT insbesondere in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft oder bei unbekanntem Schwangerschaftsstatus „zu vermeiden“ (Abschnitt III.1.3c). Kontraindikation bestehe typischerweise bei elektronischen Implantaten, elektrisch leitfähigen Implantaten und Prothesen, künstlichen Herzklappen und Aneurysmenclips, Anus praeter mit Magnetverschluss, transdermalen Pflastern mit Trägermaterial aus Metall, metallischen intrauterinen Devices, Metallsplintern, Metallen, transdermalen ferromagnetischen Implantaten wie Piercings oder Tattoos – es sei denn, die Implantate, Herzklappen, Aneurysmenclips etc. seien als „MR-sicher“ eingestuft. Bei „bedingt MR-sicheren MP“ seien die Beschränkungen zu beachten (Abschnitt III.1.3c).

Intervention

Der AS benennt als Intervention die kardiale MRT. Die Kardio-MRT-Untersuchung werde unter Einsatz eines Magnetresonanztomografen und entsprechender Auswertungs- und Befundungssoftware durchgeführt.

Der AS beschreibt, dass die MRT mit einem starken permanenten Magnetfeld sowie rasch wechselnden elektromagnetischen Impulsen arbeitet, die die permanente Drehbewegung der Wasserstoffprotonen im Körper und damit die Präzession (Richtungsänderung der Rotationsachse) ihrer Magnetfelder geringfügig, aber zielgerichtet beeinflussen. Er führt weiter aus: „Der Magnetresonanztomograph kann die auf die Impulse folgenden Magnetfeldänderungen (Relaxation) detektieren und mit Hilfe eines Computers Schnittbilder durch den Körper berechnen. Art und Ausmaß des Einflusses der elektromagnetischen Impulse unterscheidet sich zwischen unterschiedlichen Körpergewebetypen, die dadurch sehr gut differenziert werden können. Der selektive Einsatz von Kontrastmitteln kann zudem die Relaxationszeiten gezielt beeinflussen, um die Perfusion oder Pathologien im Gewebe sichtbar zu machen oder als MRT-Angiographie die Durchblutung von Gefäßen zeigen. Die MRT-Bildgebung arbeitet daher ohne ionisierende Strahlung, die beispielsweise bei der SPECT Myokardszintigraphie, Computertomographie und bei der Koronarangiographie notwendig ist.“ (Abschnitt II.4).

Laut Antrag ist die Kardio-MRT ein multiparametrisches Verfahren, das „innerhalb einer Untersuchung diagnostische Informationen im Hinblick auf Morphologie, Funktionalität und Gewebecharakterisierung erbringt. Je nach Fragestellung können verschiedene Sequenz-techniken und Auswertungsmethoden miteinander kombiniert werden“ (Abschnitt II.4).

Sie weist laut AS in 3 Kernmerkmalen Alleinstellungsmerkmale auf, die sie „besonders für die Diagnostik der KHK qualifiziert“ und die von keinem anderen nicht invasiven Verfahren in der Kardiologie in der Komplexität und Qualität erfüllt werden. Sie werde

- für die Morphologie- und Funktionsdiagnostik
- für die Ischämiediagnostik und
- für die Myokard-Gewebecharakterisierung

eingesetzt (Abschnitt II.2b, vgl. auch Abschnitt II.3d).

Morphologie- und Funktionsdiagnostik – Cine-Bildgebung

Bei der Morphologie- und Funktionsdiagnostik könne die Anatomie der Herzmuskulatur und die Größe der Herzkavitäten evaluiert sowie die aktuelle links- und rechtsventrikuläre Funktion und die Funktion der Herzklappen beurteilt werden. Mithilfe der sogenannten Cine-Bildgebung könne die Funktion des Herzens visuell gemessen und quantitativ beurteilt werden. Die Kardio-MRT sei aufgrund hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung bei der Darstellung der 4 Herzhöhlen in Bezug auf die Funktionsmessung genauer und reproduzierbarer als alternative Verfahren (Abschnitt II.2b, vgl. auch Abschnitt II.3d).

Ischämiediagnostik mittels Stress-MRT

In der Ischämiediagnostik wird laut AS die Perfusion des Myokards mithilfe einer Vasodilatator-Stress-MRT mit einer hohen diagnostischen Genauigkeit beurteilt, welche von anderen Verfahren nicht erreicht werde (Abschnitte II.2b und II.3d).

Das Late Gadolinium Enhancement (LGE)-Verfahren mit Aufnahmen nach Gabe eines gadoliniumhaltigen Kontrastmittels diene zur Beurteilung der Myokardvitalität, dies sei entscheidend für die Planung einer koronaren Revaskularisation (Abschnitt II.3d).

Alternativ zur Perfusionsdiagnostik könne die Wandbewegung mithilfe der Dobutamin-Stress-MRT beurteilt werden (Abschnitt II.3d). Perfusions- oder Wandbewegungsstörungen unter Stress seien hinweisend auf eine hämodynamisch relevante obstruktive KHK (Abschnitt II.2b).

Myokard-Gewebecharakterisierung

Laut AS ermögliche die kardiale MRT es, die Veränderung der Gewebebeschaffenheit und -vitalität des Myokards zu erkennen, und kein anderes bildgebendes Verfahren biete diese Möglichkeit, unterschiedliche Veränderungen zu differenzieren bzw. dies zu tun ohne zusätzliche Exposition mit radioaktiven Markern oder anderweitiger Strahlenexposition. Insbesondere das Vorliegen von infarkt-typischem Narbengewebe sei hinweisend für eine obstruktive KHK bzw. für einen stattgehabten Myokardinfarkt. Beim LGE-Verfahren werde „in Regionen mit fokaler Fibrose/Narbe“ das weiß erscheinende Gewebe „gegen das gesunde,

schwarze (vitale) Gewebe kontrastiert“. Die Erfassung der Myokardvitalität sei zur Planung einer koronaren Revaskularisation mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) oder aortokoronarem Bypass (ACB) von entscheidender Bedeutung (Abschnitt II.2b).

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Der AS weist im Zusammenhang mit der Vergleichsintervention beziehungsweise mit der bisherigen Versorgung darauf hin, dass die Initialdiagnostik inklusive kardiologischer Basisdiagnostik mittels Ruhe-Elektrokardiogramm(EKG), Labor, Ruhe-Echokardiografie und Röntgenthorax von der Kardio-MRT unberührt bleibe.

Laut AS stehen gemäß der nationalen Leitlinie zur Diagnostik der KHK im Anschluss an die Basisdiagnostik als weiterführende kardiale Diagnostik

- das Belastungs-EKG mittels Fahrradergometrie (werde nicht mehr als primäre diagnostische Methode empfohlen),
- die Echokardiografie (Ruhe/Stress),
- die rein diagnostische invasive Koronarangiografie (ICA), ggf. mit Messung der [fraktionellen Flussreserve/instantaneous Wave-free Ratio] FFR/iFR und
- die Single Photon Emission Computed Tomografie (SPECT) Myokardszintigrafie

zur Verfügung (Abschnitt II.2c, siehe Abbildung 1). Laut AS kann die Kardio-MRT diese genannten rein diagnostisch fungierenden Verfahren ersetzen.

Bezüglich der rein diagnostischen ICAs führt der AS aus, dass diese ersetzt und somit in der Regel vermieden werden können: So fungiere die Kardio-MRT als „Gatekeeper“ für die therapeutische PCI und selektiere die Patientinnen und Patienten, die von einer invasiven koronaren Revaskularisation profitieren. Auch eine Therapie- oder Verlaufskontrolle könne mittels der Kardio-MRT erfolgen, eine initiale Kardio-MRT als vergleichender Vorbefund werde hierfür nicht benötigt (Abschnitt II.2c).

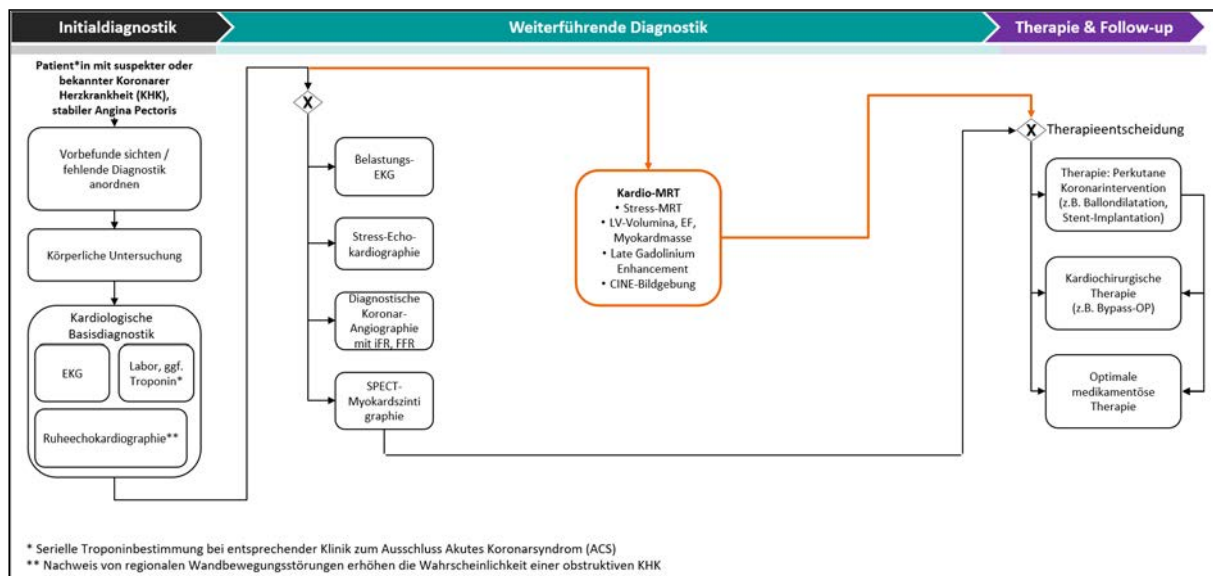


Abbildung 1: Diagnostischer Pfad bei Patientinnen und Patienten „mit suspekter oder bekannter Koronarer Herzkrankheit (KHK), stabiler Angina Pectoris“; eigene Darstellung des AS

Endpunkte / zu erwartender patientenrelevanter Nutzen

Der AS benennt im Abschnitt II.2d als zu erwartende Effekte die Vermeidung von rein diagnostischen ICAs, die Vermeidung von schweren kardialen Komplikationen (Major Adverse Cardiovascular Events [MACE]) wie kardial bedingtem Tod (inklusive des plötzlichen Herztodes), nicht tödlichem Myokardinfarkt, Bypass-OP und Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz. In Bezug auf Nutzen und Risiken ermögliche die Kardio-MRT eine verbesserte Therapieführung, z. B. durch Risikostratifizierung.

Des Weiteren führt der AS aus, dass die kardiale MRT zu einer Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit und einer Vermeidung invasiver oder strahlungs-assoziiierter Untersuchungen führe (Abschnitt II.3e).

2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Indikation / Anwendungsgebiet

Der Beschreibung der Indikation bzw. des Anwendungsgebietes im Erprobungsantrag kann weitgehend gefolgt werden. Die antragsgegenständliche Population bilden demnach Patientinnen und Patienten, bei denen sich nach der Basisdiagnostik der Verdacht auf eine chronische KHK bzw. der Verdacht auf eine Progression einer bekannten chronischen KHK ergibt. Auch in der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) [2] werden die Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf eine chronische KHK und die Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf Progression einer schon bekannten chronischen KHK als einheitliche Personengruppe betrachtet, für die gemeinsam ein diagnostischer Pfad empfohlen wird.

Im einschlägigen Abschnitt II.1.2a des Antrags werden keine Angaben dazu gemacht, bei welcher Vortestwahrscheinlichkeit (VTW) für eine stenosierende KHK die Patientinnen und Patienten nach Basisdiagnostik einer MRT zugeführt werden sollen. Im Zusammenhang mit den derzeit im Rahmen der GKV zur Verfügung stehenden Methoden ist im Antrag von einer „geringen bis mittleren Vortest-Wahrscheinlichkeit“ die Rede (Abschnitt II.1.2c). Laut der NVL KHK (NVL [2]; Abb. S.18) sind die funktionellen Verfahren einschließlich der Stress-MRT bei einer mittleren VTW von 15 % bis 85 % vorgesehen.

Insgesamt umfasst damit die Zielpopulation der vorliegenden Bewertung Patientinnen und Patienten, bei denen sich nach der Basisdiagnostik der Verdacht einer chronischen KHK bzw. der Verdacht der Progression einer chronischen KHK ergibt, jeweils mit mittlerer VTW (15 % bis 85 %).

Intervention

Antragsgegenständliche Intervention ist die kardiale Magnetresonanztomografie (kardiale MRT).

Bei der kardialen MRT handelt es sich um ein nicht invasives bildgebendes Verfahren, dessen Kernmerkmal es ist, dass starke Magnetfelder sowie elektromagnetische Impulse zur Bildgebung genutzt werden. Mithilfe entsprechender Auswertungs- und Befundungssoftware werden Schnittbilder erzeugt und eine Beurteilung des Herzens hinsichtlich der Morphologie, der Funktion und des Gewebes ermöglicht. Im Rahmen der kardialen MRT können auch je nach Indikation Kontrastmittel oder Arzneimittel zur Steigerung der kardialen Aktivität eingesetzt werden. Bei der kardialen MRT kommt keine ionisierende Strahlung zum Einsatz.

Im Rahmen der vorliegenden Potenzialbewertung wird die kardiale MRT als weiterführendes diagnostisches Verfahren nach erfolgter Basisdiagnostik bzw. eine Diagnosestrategie unter Einsatz einer kardialen MRT bewertet.

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Der Beschreibung der Vergleichsintervention bzw. der bisherigen Versorgung im Erprobungsantrag kann weitgehend gefolgt werden. Als Vergleichsinterventionen gelten die folgenden funktionellen Verfahren, die laut NVL bei einer VTW von 15 % bis 85 % nach der Basisdiagnostik eingesetzt werden können. Dies sind das Belastungs-EKG mittels Fahrradergometrie (dies wird allerdings nur als Option bei einer VTW von 15 % bis 30 % empfohlen), die Stress-Echokardiografie sowie die SPECT-Myokardszintigrafie (im Folgenden kurz SPECT genannt).

Die rein diagnostische ICA wird von der NVL nur unter bestimmten Bedingungen bei einer hohen VTW (> 85 %) empfohlen. Trotz einer starken Negativempfehlung in der aktuellen NVL gegen die ICA bei niedriger und mittlerer VTW erfolgen in Deutschland immer noch etwa ein

Drittel aller ICAs an Personen, bei denen trotz leichter oder moderater Symptomschwere vorher keine nicht invasive Diagnostik zur Sicherung objektiver Ischämiezeichen erfolgt ist [3]. Vor diesem Hintergrund wird, den Ausführungen des AS folgend, im Rahmen der vorliegenden Potenzialbewertung auch der Vergleich mit einer direkten ICA (gegebenenfalls mit einer FFR-Bestimmung) als relevant betrachtet.

Neben den im Antrag genannten funktionellen Verfahren empfiehlt die NVL aber auch die nicht invasive Computertomografie-Koronarangiografie (CCTA) als weitere Option einer weiterführenden Diagnostik, bei einer VTW von 15 % bis 50 %. Im Januar 2024 wurde vom G-BA der Beschluss gefasst, dass die CCTA bei solchen Patientinnen und Patienten „zulasten der Krankenkassen erbracht werden [darf] bei denen nach Bestimmung einer Vortestwahrscheinlichkeit (VTW) von mindestens 15 % weiterhin der Verdacht auf eine chronische koronare Herzkrankheit (cKHK) besteht [...]“ [4]. Insofern stellt für die vorliegende Bewertung für diese Patientinnen und Patienten auch die CCTA eine geeignete Vergleichsintervention dar.

Die Vergleichsintervention bilden somit die oben genannten diagnostischen Verfahren bzw. eine Diagnosestrategie unter Einsatz (eines oder mehrerer) dieser alternativen diagnostischen Verfahren ohne den Einsatz einer kardialen MRT.

Endpunkte / zu erwartender patientenrelevanter Nutzen

Insbesondere die folgenden, z. T. auch vom AS beschriebenen, Endpunkte werden als patientenrelevant angesehen: Mortalität (Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität), Morbidität (insbesondere Myokardinfarkt, Schlaganfall), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Weiterhin patientenrelevant ist die vom AS beschriebene unnötige invasive Diagnostik, d. h. also der Anteil von Patientinnen und Patienten, bei denen mittels ICA (ggf. mit FFR-Bestimmung) keine obstruktive KHK festgestellt worden war, denn die ICA geht aufgrund ihres invasiven Charakters mit dem Risiko schwerer Nebenwirkungen einher. Außerdem ist die Reduktion der Strahlenbelastung, d. h. die Vermeidung des Einsatzes von ionisierenden Strahlen als patientenrelevant zu betrachten.

Sofern auf Basis der Ergebnisse zu den oben genannten Endpunkten eine Bewertung des Potenzials der Methode nicht hinreichend sicher möglich ist, werden darüber hinaus Daten zur diagnostischen Güte herangezogen.

2.2 Informationsbeschaffung

Die Angaben zur Suche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern sowie zur Studienselektion (Abschnitte IV.1.1 bis IV.1.3) sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt und kommentiert.

2.2.1 Bibliografische Datenbanken

2.2.1.1 Darlegung des Antragstellers

Zur Identifizierung von relevanten Studien war eine Suche in bibliografischen Datenbanken gefordert. Diese wurde vom AS durchgeführt. Allerdings liegt die letzte Recherche (09.07.2023) des AS in bibliografischen Datenbanken fast 12 Monate zurück.

2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Die Recherche des AS ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die bibliografische Recherche sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgende Gründe:

- Der AS verwendet keine Schlagwörter und führt die Suche nach der Intervention lediglich im Titel durch. Zudem schränkt der AS die Suche über die PubMed Filter "Metaanalysis, Clinical Trial und Randomized Controlled Trial" ein.
- Darüber hinaus schränkt der AS die Suchen auf den Zeitraum ab 07.07.2013 ein. Potenziell relevante Referenzen, die vor diesem Zeitpunkt veröffentlicht wurden, werden somit ausgeschlossen.

Aus den oben genannten Gründen ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Potenzialbewertung sind. So werden beispielsweise

- die vom AS über die Suche in Abschnitt 1.3 S. 95 identifizierten, zur Studie MR-IMPACT II gehörigen Publikationen Schwitter 2012 und Schwitter 2013 [5,6]
- die zur Studie CE-MARC gehörige und vom AS zitierte, nicht im Studienpool enthaltene Publikation Greenwood 2012 [7], sowie
- die vom AS zitierten, jedoch ebenfalls nicht im Studienpool enthaltenen Metaanalysen Takx 2015 [8] und Knuuti 2018 [9]

nicht mit der Syntax des AS gefunden.

Ein kursorischer Abgleich mit der Evidenzkartierung GA20-01 [10] ergab zudem, dass es zusätzliche Übersichtsarbeiten gibt, die weitere Studien zur diagnostischen Güte einschließen, deren Relevanz allerdings nicht abschließend geprüft werden konnte.

2.2.2 Studienregister

2.2.2.1 Darlegung des Antragstellers

Zur Identifizierung von relevanten Studien war eine Suche in Studienregistern gefordert. Diese wurde vom AS durchgeführt.

2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Die Recherche des AS ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die Recherche in Studienregistern sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgende Gründe:

- Der AS gibt an, über die Suchen in Abschnitt IV.1.2 S. 93 und 1.3 S. 93 ff. 21 (5 + 16) Studienregistereinträge eingeschlossen zu haben, im Studienpool Abschnitt IV.1.5 S. 97 ff. führt der AS jedoch 35 Studienregistereinträge auf. Es bleibt unklar, woher die restlichen 14 Studienregistereinträge kommen.
- Es ist fraglich, ob die Suche im ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. So berücksichtigt der AS keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Indikation und Intervention in der Advanced Search [11]. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Potenzialbewertung sind.

2.2.3 Studienselektion

2.2.3.1 Darlegung des Antragstellers

Der AS legt das Vorgehen der Studienselektion für die bibliografische Recherche und die Studienregistersuche in Abschnitt IV.1.1 dar.

2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

In den E/A-Kriterien in Abschnitt IV.1.1 S. 89 ff. ist die Auswahl der Studientypen insgesamt unklar und wird nicht hinreichend dargestellt. Das genaue Vorgehen bei der Studienselektion bleibt anhand der Angaben im Antrag somit unklar.

2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung weist verschiedene Qualitätsmängel bei der bibliografischen Recherche, der Suche in Studienregistern sowie der Studienselektion auf.

So werden mehrere Publikationen im Antrag genannt, aber nicht durch die systematische Recherche identifiziert. Dies ist ein starker Hinweis darauf, dass die Informationsbeschaffung potenziell unvollständig ist und zusätzliche Publikationen bzw. auch Studien fehlen könnten.

2.3 Studienliste

2.3.1 Darlegung des Antragstellers

Die Angaben des AS zur Studienliste sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Studienpool

Der AS listet in der Tabelle 2 „Übersicht über den resultierenden Studienpool“ (Abschnitt IV.1.5) insgesamt 46 Studien – zum Teil mit mehreren Publikationen in separaten Zeilen (vgl. Einträge zu „AIDA-STEMI“ und „TATORT-STEMI“) – auf. Er ordnet hierbei 15 Studien der Kategorie „Studien zur diagnostischen Testgüte“ zu (darunter 1 Studie, zu der nur ein Studienregistereintrag existiert), 18 Studien zur Kategorie „Studien zum diagnostisch-therapeutischen Pfad – Dichotome Endpunkte“, 0 Studien zur Kategorie „Studien zum diagnostisch-therapeutischen Pfad – Kontinuierliche Endpunkte“ sowie 13 Studien zur Kategorie „Studienregistersuche“. Die 13 Studien aus der „Studienregistersuche“ beschreibt der AS im weiteren Verlauf des Antrags (in Tabelle 4 des Abschnitts IV.1.6.2) als „Studien zur angefragten Methode, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen“ und teilt diese dort auf in 4 abgeschlossene Studien, 7 laufende Studien, 1 geplante Studie und 2 abgebrochene Studien. Unter diesen 2 „abgebrochenen“ Studien in Tabelle 4 benennt der AS 1 Studie, die er in Tabelle 2 zum Studienpool unter der Kategorie „Studien zur diagnostischen Testgüte“ gelistet hat und nicht unter der Kategorie „Studienregistersuche“ (siehe oben).

Studiencharakteristika und Evidenzstufe / Ergebnissicherheit

Aufgrund der Vielzahl der im Antrag eingereichten Studien wird hier auf eine detaillierte Wiedergabe der Angaben des AS zu den Studiencharakteristika (vgl. Abschnitt IV.1.6) verzichtet.

Im Antrag wurden bei der Beschreibung der Studien keine Angaben zur Evidenzstufe gemäß Verfahrensordnung oder zur Ergebnissicherheit vorgenommen. In Tabelle 2 (Abschnitt IV.1.5) wurden die Studien mit Ergebnissen nur eingeteilt in „Studien zum diagnostisch-therapeutischen Pfad“ bzw. „Studien zur diagnostischen Güte“.

2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Für die Bewertung des Potenzials der kardialen MRT sind primär solche Studien relevant, in denen die gesamte diagnostisch-therapeutische Kette erfasst wird, d. h. Patientinnen und Patienten auf verschiedene Diagnosestrategien mit versus ohne kardiale MRT randomisiert und die Effekte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte miteinander verglichen werden. Sofern sich aus solchen Studien das Potenzial der Methode nicht ausreichend sicher bewerten ließ, sollten zusätzlich Studien zur diagnostischen Güte herangezogen werden (vgl. Abschnitt 2.1.2, Absatz „Endpunkte / zu erwartender patientenrelevanter Nutzen“).

Aus dem Studienpool des AS zur Kategorie „Studien zum diagnostisch-therapeutischen Pfad – Dichotome Endpunkte“ wurden für die vorliegende Bewertung die 3 Studien **CE-MARC 2** (Greenwood 2016 [12], Ripley 2015a [13]), **MAGnet** (Buckert 2017c [14], Buckert 2018 [15])¹ und **MR-INFORM** (Hussain 2012 [16], Nagel 2019 [17]) herangezogen. Bei diesen Studien handelt es sich um RCTs, die verschiedene Diagnosestrategien untersuchten und hierbei die MRT mit einer (oder mehreren) der 5 relevanten diagnostischen Vergleichsinterventionen direkt verglichen (Belastungs-EKG, Stress-Echokardiografie, SPECT, CCTA oder ICA).

Die übrigen Studien dieser Kategorie untersuchten alle entweder eine andere Population oder prognostische Fragestellungen.

Zur Kategorie „Studien zum diagnostisch-therapeutischen Pfad – Kontinuierliche Endpunkte“ wurden vom AS keine Studien genannt.

Aus dem Studienpool des AS zur Kategorie „Studien zur diagnostischen Güte“ wurden die 3 Studien **CE-MARC** (Greenwood 2012 [7]², Kidambi 2016 [18], Ripley 2015b [19]), **Dan-NICAD** (Nissen 2018 [20]) und **MR-IMPACT II** (Schwitter 2012 [5], Schwitter 2013 [6]) für die vorliegende Bewertung herangezogen. Bei diesen Studien handelt es sich um Studien zur Testgüte, die die Testgüte der kardialen MRT mit der anderer nicht invasiver Verfahren vergleichen. Zusätzlich wurden zur Bewertung der Testgüte die systematischen Übersichtsarbeiten **Takx 2015** [8] und **Knuuti 2018** [9] berücksichtigt, wobei diese zwar vom AS eingereicht, aber nicht in der Tabelle 2 „Übersicht über den resultierenden Studienpool“ (Abschnitt IV.1.5) aufgelistet wurden.

Bei den übrigen Studien der Kategorie „Studien zur diagnostischen Güte“, die nicht für die Bewertung herangezogen wurden, handelte es sich u. a. um Studien mit einer anderen Population (z. B. STEMI- oder NSTEMI-Patientinnen und -Patienten) oder um Studien ohne (für die vorliegende Fragestellung verwertbare) Daten zur Testgüte. Darüber hinaus wurden 2 Primärstudien zur alleinigen Betrachtung der kardialen MRT (ICA als Referenztest) nicht herangezogen, da ausreichend Evidenz aus Studien mit Vergleichen mehrerer Verfahren vorliegt. Eine cursorische Sichtung dieser Studien ließ jedoch keine Ergebnisse erkennen, die denen der herangezogenen Studien entgegenstehen würden.

Die 13 Studien, die im Antrag in der Kategorie „Studienregistersuche“ des Studienpools aufgelistet werden, konnten nicht für die Bewertung des Potenzials herangezogen werden, da für diese Studien jeweils keine Ergebnisse vorlagen.

¹ Eine weitere Publikation „Buckert 2017a“ (eine Abstract-Publikation) wurde zwar im Antrag in Tabelle 2 „Übersicht über den resultierenden Studienpool“ gelistet, aber vom AS nicht eingereicht.

² Die Publikation Greenwood 2012 der Studie CE-MARC wird zwar im Antrag zitiert und vorgelegt, aber ist nicht in der Studienpool-Liste des AS vermerkt.

Studienpool

Tabelle 1 liefert einen zusammenfassenden Überblick über die in Abschnitt IV.1.5 in der Tabelle 2 „Übersicht über den resultierenden Studienpool“ gelisteten Studien und deren Relevanz für die vorliegende Bewertung. Hierbei wurden die Einteilung und Reihenfolge der Listung der Studien des AS übernommen.

Tabelle 1: Relevanz der vom AS eingereichten Studien für die Bewertung (mehreseitige Tabelle)

Studie ^a (Evidenzstufe ^b)	Herangezogen für Bewertung (ja / nein)	Vergleich / Referenztest	Kommentar
Abgeschlossene Studien			
Studien zur diagnostischen Güte^{a, c}			
Arai 2020 ▪ NCT01890421 [21] ▪ NCT01890434 [22]	nein	Referenztest: ▪ ICA + CCTA	▪ Daten zur Testgüte nicht verwertbar, da der Referenztest aus einer Kombination von ICA und CCTA besteht und diese beiden Elemente des Referenztests nicht separat dargestellt wurden. ▪ Die CCTA konnte zum Ausschluss einer KHK eingesetzt werden.
Buckert 2013 [23]	nein		▪ andere Population (Patientinnen und Patienten mit NSTEMI)
Everaars 2020 [24] ▪ NCT02422888 [25]	nein		▪ andere Population (Patientinnen und Patienten mit STEMI)
Görranson 2019 [26] ▪ NCT01435408 [27]	nein		▪ andere Population (Patientinnen und Patienten mit STEMI)
Javed 2020 [28]	nein		▪ keine Untersuchung der Testgüte der kardialen MRT
Kamiya 2014 [29]	nein	Vergleich: ▪ SPECT ▪ Stress-Echo Referenztest: ▪ ICA/FFR	▪ Daten zur Testgüte nicht herangezogen, da die Daten anscheinend auf Gefäßebene statt auf Patientenebene ausgewertet wurden (in der einschlägigen Tabelle 4 lassen sich die Daten jeweils nicht auf die genannte Patientenzahl von 25 aufaddieren) und da Evidenz zur Testgüte mit Auswertung auf Patientenebene vorliegt
CE-MARC (IIb) ▪ Greenwood 2012 ^d [7] ▪ Kidambi 2016 [18] ▪ Ripley 2015b [19] ▪ ISRCTN77246133 [30]	ja	Vergleich: ▪ SPECT Referenztest: ▪ ICA	
EMPIRE ▪ Le 2021 [31] ▪ NCT03217227 [32]	nein	Referenztest: ▪ ICA/FFR	▪ Studien zur alleinigen Betrachtung der kardialen MRT (ICA/FFR als Referenztest) werden nicht herangezogen, da ausreichend Evidenz aus Studien mit Vergleichen mehrerer Verfahren vorliegt
Manchuelle 2018 [33]	nein		▪ andere Population (Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz)
Nazir 2022 [34]	nein		▪ keine Daten zur Testgüte berichtet

Tabelle 1: Relevanz der vom AS eingereichten Studien für die Bewertung (mehrseitige Tabelle)

Studie ^a (Evidenzstufe ^b)	Herangezogen für Bewertung (ja / nein)	Vergleich / Referenztest	Kommentar
Dan-NICAD (IIb) ▪ Nissen 2018 [20] ▪ NCT02264717 [35]	ja	Vergleich: ▪ SPECT Referenztest: ▪ ICA/FFR	▪ Es wurden nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zuvor einen positiven CCTA-Befund erhalten hatten.
CARMENTA ▪ Smulders 2013 [36] ▪ Van Cauteren 2021 [37] ▪ NCT01559467 [38]	nein		▪ andere Population (Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf NSTEMI)
Villa 2018 [39]	nein	Referenztest: ▪ ICA	▪ Studien zur alleinigen Betrachtung der kardialen MRT (ICA als Referenztest) werden nicht herangezogen, da ausreichend Evidenz aus Studien mit Vergleichen mehrerer Verfahren vorliegt.
MR-IMPACT II (III) ▪ Schwitter 2012 [5] ▪ Schwitter 2013 [6] ▪ NCT00977093 [40]	ja	Vergleich: ▪ SPECT Referenztest: ▪ ICA	▪ Es wird hinsichtlich der Testgütedaten zu Sensitivität und Spezifität aus den Diagnose-ergebnissen von 3 Auswertenden („Reader“) jeweils ein Mittelwert einschließlich Standardabweichung gebildet.
„Myocardial Ischemia Detection With a Combined Cardiovascular Magnetic Resonance and Biomarker Protocol“ ▪ NCT05813210 [41]	nein		▪ keine Ergebnisse vorgelegt; laut Antrag Tabelle 4 „abgebrochen / geplant“
Studien zum diagnostisch-therapeutischen Pfad – Dichotome Endpunkte^{a, c}			
Buckert 2017b [42]	nein		▪ prognostische Fragestellung
MAGnet (Ib) ▪ Buckert 2017a ^e ▪ Buckert 2017c [14] ▪ Buckert 2018 [15] ▪ NCT02580851 [43]	ja	Vergleich: ▪ ICA	▪ RCT zur diagnostisch-therapeutischen Kette ▪ verwertbare Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten berichtet
Di Bella 2017 [44]	nein		▪ prognostische Fragestellung
AIDA-STEMI & TATORT-NSTEMI ▪ Eitel 2013 [45] ▪ NCT00712101 [46]	nein		▪ andere Population (Patientinnen und Patienten mit STEMI)
AIDA-STEMI & TATORT-NSTEMI ▪ Lange 2023 [47] ▪ NCT00712101 [46] ▪ NCT01612312 [48]	nein		▪ andere Population (Patientinnen und Patienten mit STEMI oder NSTEMI)

Tabelle 1: Relevanz der vom AS eingereichten Studien für die Bewertung (mehrsseitige Tabelle)

Studie ^a (Evidenzstufe ^b)	Herangezogen für Bewertung (ja / nein)	Vergleich / Referenztest	Kommentar
AIDA-STEMI & TATORT-NSTEMI ▪ Jensch 2022 [49] ▪ NCT00712101 [46]	nein		▪ andere Population (Patientinnen und Patienten mit STEMI)
AIDA-STEMI & TATORT-NSTEMI ▪ Pöss 2015 [50] ▪ NCT00712101 [46]	nein		▪ andere Population (Patientinnen und Patienten mit STEMI)
AIDA-STEMI & TATORT-NSTEMI ▪ Schuster 2019 [51] ▪ NCT00712101 [46] ▪ NCT01612312 [48]	nein		▪ andere Population (Patientinnen und Patienten mit STEMI oder NSTEMI)
AIDA-STEMI & TATORT-NSTEMI ▪ Eitel 2015 [52] ▪ NCT00712101 [46]	nein		▪ andere Population (Patientinnen und Patienten mit STEMI)
CE-MARC 2 (Ib) ▪ Ripley 2015a [13] ▪ Greenwood 2016 [12] ▪ NCT01664858 [53]	ja	Vergleich: ▪ NICE-LL ▪ SPECT	▪ 3-armige RCT zur diagnostisch-therapeutischen Kette ▪ verwertbare Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten berichtet ▪ NICE-LL: Diagnostisches Verfahren in Abhängigkeit von der VTW (inklusive ICA bei VTW über 61 %)
Kanaji 2019 [54]	nein		▪ andere Population (Patientinnen und Patienten mit NSTEMI-ACS)
MR-INFORM (Ib) ▪ Hussain 2012 [16] ▪ Nagel 2019 [17] ▪ NCT01236807 [55]	ja	Vergleich: ▪ ICA/FFR	▪ RCT zur diagnostisch-therapeutischen Kette ▪ verwertbare Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten berichtet
SPINS ▪ Kwong 2019 [56] ▪ Antiochos 2022 [57] ▪ Antiochos 2020a [58] ▪ Ge 2020a [59] ▪ Ge 2020b [60] ▪ NCT03192891 [61]	nein		▪ verschiedene prognostische Fragestellungen in den zur SPINS-Studie genannten Publikationen
Lai 2023 [62] ▪ NCT03768453 [63]	nein		▪ andere Population (STEMI-Patientinnen und Patienten einer Registerstudie)
Lenz 2016 [64]	nein		▪ andere Population (Patientinnen und Patienten mit STEMI)
Lønborg 2013 [65]	nein		▪ andere Population (Patientinnen und Patienten mit STEMI)

Tabelle 1: Relevanz der vom AS eingereichten Studien für die Bewertung (mehreseitige Tabelle)

Studie ^a (Evidenzstufe ^b)	Herangezogen für Bewertung (ja / nein)	Vergleich / Referenztest	Kommentar
Miller 2013 [66] ▪ NCT01035047 [67]	nein		▪ andere Population (Patientinnen und Patienten mit Symptomen eines ACS)
CMR-Impact Trial ▪ Miller 2023 [68] ▪ Popp 2023 [69] ▪ NCT01931852 [70]	nein		▪ andere Population (Patientinnen und Patienten mit Symptomen eines ACS und mindestens 1 Troponin-Wert zwischen der unteren Nachweisgrenze und 1,0 ng/ml innerhalb von 6 Stunden nach der Erstuntersuchung)
PUMI ▪ Nordenskjöld 2016 [71] ▪ NCT01257282 [72]	nein		▪ prognostische Fragestellung
Pontone 2016 [73]	nein		▪ prognostische Fragestellung
Shah 2013 [74] ▪ NCT01821924 [75]	nein		▪ prognostische Fragestellung
Symons 2017 [76]	nein		▪ andere Population (Patientinnen und Patienten mit STEMI)
CE-CaT ▪ Thom 2014 [77] ▪ ISRCTN47108462 [78]	nein	Vergleich: ▪ SPECT ▪ Stress-Echo ▪ ICA Referenztest: ▪ ICA	▪ Daten zur Testgüte und patienten-relevanten Endpunkten berichtet ▪ andere Population (69 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten eine hohe VTW [Pryor-Score > 0,8])
Studien zum diagnostisch-therapeutischen Pfad – Kontinuierliche Endpunkte^{a, c}			
Zu dieser Kategorie wurden vom AS keine Studien genannt.			
Studienregistersuche^{a, c, f}			
„Reproducibility of Perfusion Cardiac Magnetic Resonance Imaging“ ACTRN12609000097246 [79]	nein		▪ keine Ergebnisse vorgelegt ▪ „abgebrochen / Status unbekannt“
„Short and Long Term Outcomes of Acute Coronary Syndrome in Patients With Non Obstructive Coronary Atherosclerosis“ NCT02655718 [80]	nein		▪ keine Ergebnisse vorgelegt ▪ „abgeschlossen“
„Assessment of Global Myocardial Perfusion Reserve Using Coronary Sinus Flow Measurements“ NCT02697877 [81]	nein		▪ keine Ergebnisse vorgelegt ▪ „abgeschlossen“

Tabelle 1: Relevanz der vom AS eingereichten Studien für die Bewertung (mehrseitige Tabelle)

Studie ^a (Evidenzstufe ^b)	Herangezogen für Bewertung (ja / nein)	Vergleich / Referenztest	Kommentar
„Quantitative Cardiac Parametric Mapping“ NCT02855554 [82]	nein		- keine Ergebnisse vorgelegt „laufend“
„Whole-Heart Myocardial Blood Flow Quantification Using MRI“ NCT03064295 [83]	nein		- keine Ergebnisse vorgelegt „laufend“
„Correlation Between Quantitative Analysis of Coronary MRA and FFR“ NCT03117218 [84]	nein		- keine Ergebnisse vorgelegt „abgeschlossen“
„Cardiac MRI in Front Line for the Diagnosis of Coronary Artery Disease as the Etiology of Left Ventricular Dysfunction“ NCT03231189 [85]	nein		- keine Ergebnisse vorgelegt „laufend“
„Early Detection of Silent Myocardial Ischemia“ NCT04680338 [86]	nein		- keine Ergebnisse vorgelegt „laufend“
„CMR Versus CT in Coronary Artery Disease“ NCT04761991 [87]	nein		- keine Ergebnisse vorgelegt „laufend“
„Predictors of Adverse Left Ventricular Remodeling and Final Infarct Size After Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST Elevation Myocardial Infarction: A Strain Analysis Study Using Echocardiography and Feature Tracking Cardiac Magnetic Resonance“ NCT04773652 [88]	nein		- keine Ergebnisse vorgelegt „abgeschlossen“
„Coronary Microvascular Angina Cardiac Magnetic Resonance Imaging (CorCMR) Trial“ NCT04805814 [89]	nein		- keine Ergebnisse vorgelegt „laufend“
„iNav-based, Automated Coronary Magnetic Resonance Angiography for the Detection of Coronary Artery Stenosis“ NCT05473117 [90]	nein		- keine Ergebnisse vorgelegt „geplant“
„Predicting the Risk of Non-culprit Coronary Artery Disease After a Heart Attack“ NCT05781087 [91]	nein		- keine Ergebnisse vorgelegt „laufend“

Tabelle 1: Relevanz der vom AS eingereichten Studien für die Bewertung (mehreseitige Tabelle)

Studie ^a (Evidenzstufe ^b)	Herangezogen für Bewertung (ja / nein)	Vergleich / Referenztest	Kommentar
a. Gliederung bzw. Einteilung der Studien und deren Reihenfolge sowie die Bezeichnung der Publikationen aus dem Antrag übernommen. b. Evidenzstufen nur zu herangezogenen Studien angegeben c. Überschrift des Antragstellers übernommen d. Die Publikation Greenwood 2012 der Studie CE-MARC wird zwar im Antrag zitiert und vorgelegt, aber ist nicht in des Studienpool-Liste des AS vermerkt. e. Die Publikation Buckert 2017a (eine Abstract-Publikation) der Studie MAGnet wird zwar in der Studienpool-Liste des AS vermerkt, wurde aber nicht eingereicht. f. In der Spalte „Kommentar“ ist jeweils der Status der Studien vermerkt entsprechend der Angabe in Tabelle 4 des Antrags. ACS: akutes Koronarsyndrom; AS: Antragsteller; CCTA: Computertomografie-Koronarangiografie; FFR: fraktionelle Flussreserve; LL: Leitlinie; ICA: invasive Koronarangiografie; KHK: koronare Herzkrankheit; MI: Myokardinfarkt; MRT: kardiale Magnetresonanztomografie; NSTE-ACS: Nicht-ST-Hebungs-akutes Koronarsyndrom; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt; RCT: randomisiert kontrollierte Studie ; SPECT: Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie; STEMI: ST-Hebungsinfarkt; vs.: versus; VTW: Vortestwahrscheinlichkeit			

Studiencharakteristika und Evidenzstufe / Ergebnissicherheit

Im Folgenden werden nur die Studien beschrieben, die für die vorliegende Bewertung herangezogen wurden. Die jeweiligen Evidenzstufen sind in Tabelle 1 vermerkt.

Studien zur diagnostisch-therapeutischen Kette

MR-INFORM

Die Nichtunterlegenheitsstudie MR-INFORM (Hussain 2012 [16], Nagel 2019 [16]) ist eine von 12/2010 bis 12/2016 multizentrisch durchgeführte RCT (1:1-Randomisierung) bei 918 Patientinnen und Patienten mit vermuteter stabiler KHK und moderater bis hoher VTW hierfür. Die 16 beteiligten Untersuchungszentren waren im Vereinigten Königreich, in Portugal, Deutschland und Australien.

Eingeschlossen wurden Personen mit Angina Pectoris Beschwerden der Canadian Cardiovascular Society (CCS) Klassen 2 und 3 und entweder mehr als 2 kardiovaskulären Risikofaktoren oder einem auffälligen Belastungs-EKG-Befund im Alter ab 18 Jahre. Ausschlussgründe waren unter anderem eine Kontraindikation gegen die MRT-Untersuchung, eine linksventrikuläre Auswurfraction von $\leq 30\%$, Vorhofflimmern, stark eingeschränkte Nierenfunktion, vorherige Versorgung mit koronarem Bypass oder eine kardiale Revaskularisationsbehandlung im letzten halben Jahr. Auch wenn ein Belastungs-EKG nicht Teil der in Deutschland vorgesehenen Basisdiagnostik ist und unklar ist, wie viele Personen über kardiovaskuläre Risikofaktoren ohne Vortest und wie viele über das Belastungs-EKG

eingeschlossen wurden, werden die Ergebnisse für die vorliegende Potenzialbewertung als hinreichend übertragbar angesehen.

Ziel der Studie war es nachzuweisen, dass die Therapiesteuerung mittels Stress-Perfusions-MRT (MRT-Arm) nicht unterlegen ist im Vergleich zur Therapiesteuerung mittels ICA mit Bestimmung der fraktionierten FFR (ICA/FFR-Arm). In beiden Studienarmen wurde als erste Untersuchung eine kardiale MRT durchgeführt, allerdings wurden deren Ergebnisse in der ICA/FFR-Gruppe nicht bekannt gemacht und das Management ausschließlich auf die Ergebnisse der invasiven ICA mit FFR-Bestimmung gestützt. Als Ko-Intervention erhielten die betreuenden Hausärztinnen und Hausärzte aller Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer zu Beginn der Untersuchung sowie nach 6 und 12 Monaten leitliniengerechte Empfehlungen zur medikamentösen Therapie.

Die 454 (MRT-Arm) bzw. 464 (ICA/FFR-Arm) Patientinnen und Patienten waren in beiden Gruppen im Mittel 62 Jahre alt, zu 72,5 % (MRT-Arm) bzw. 72,2 % (ICA/FFR-Arm) männlich und hatten als Grunderkrankungen in 24,7 % (MRT-Arm) bzw. 29,7 % (ICA/FFR-Arm) einen Diabetes, in 69,8 % (MRT-Arm) bzw. 72,6 % (ICA/FFR-Arm) einen Bluthochdruck, in 5,5 % (MRT-Arm) bzw. 6,2 % (ICA/FFR-Arm) eine zerebrovaskuläre Erkrankung und in 8,6 % (MRT-Arm) bzw. 7,1 % (ICA/FFR-Arm) einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte. Die Auswurfleistung des linken Ventrikels war im Mittel bei 61 % (MRT-Arm) bzw. 60 % (ICA/FFR-Arm) und der Schweregrad der pektanginösen Beschwerden (CCS-Klasse) lag bei 89,6 % (MRT-Arm) bzw. 89,4 % (ICA/FFR-Arm) in Klasse 2 sowie bei 9,9 % (MRT-Arm) bzw. 10,3 % (ICA/FFR-Arm) in Klasse 3. Die VTW für eine KHK lag im MRT-Arm im Mittel bei 75 % (SD 14 %) bzw. bei 74 % (SD 13 %) im ICA/FFR-Arm.

Der primäre Endpunkt der Studie (MACE) war zusammengesetzt aus den Endpunktkomponenten Tod jeder Ursache, nicht tödlichem Myokardinfarkt oder erneute Revaskularisationsbehandlung im Zielgefäß innerhalb eines Jahres. Sekundäre Endpunkte umfassten unter anderem die Einzelkomponenten des primären Endpunkts, Symptomatik und die linksventrikuläre Funktion. Es wurden auch Nebenwirkungen erhoben.

Die Gruppenzuweisung war für die Patientinnen und Patienten sowie die Behandelnden nicht verblindet, lediglich die Adjudizierung der Endpunkterfolge verblindet. Die qualitative Ergebnissicherheit der Studienergebnisse aus MR-INFORM ist als mindestens mäßig einzustufen.

MAGnet

Die Studie MAGnet (Buckert 2017c [14], Buckert 2018 [15]), durchgeführt an 200 Patientinnen und Patienten mit vermuteter oder bereits bekannter stabiler KHK, ist eine prospektive monozentrische RCT. Ziel der Studie war es, nachzuweisen, dass eine Steuerung der Therapie mittels einer Stress-Perfusions-MRT im Vergleich zur Therapiesteuerung mittels ICA bezüglich

eines kombinierten Endpunkts mit den Einzelkomponenten kardialer Tod und nicht tödlicher Myokardinfarkt über einen Zeitraum von 3 Jahren nicht unterlegen ist. Die Studie wurde zwischen 12/2011 und 02/2018 an der Universitätsklinik Ulm durchgeführt.

Eingeschlossen wurden über 18-jährige Patientinnen und Patienten aus der kardiologischen Ambulanz mit pektanginösen Beschwerden oder Luftnot unter Anstrengung, die eine mittlere bis hohe KHK-Vortestwahrscheinlichkeit und eine Klasse I- oder IIa-Indikation für eine Koronarangiografie aufwiesen. Ausschlusskriterien für die Teilnahme waren u. a. das Vorliegen einer instabilen Angina Pectoris oder einer sonstigen kardialen oder respiratorischen Instabilität, MRT-Kontraindikationen, bekannte Kontrastmittelallergie oder stark eingeschränkte Nierenfunktion.

Nach einer kardiologischen Basisdiagnostik unter Einschluss von Ruhe-EKG, Belastungs-EKG und Echokardiografie (ggf. auch Stress-Echokardiografie) und Risikoeinschätzung wurden die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer zufällig im Verhältnis 1:1 einer Therapiesteuerung mittels Stress-Perfusions-MRT (MRT-Arm) bzw. ICA (ICA-Arm) zugeteilt. Im ICA-Arm erfolgte je nach Befundlage der Koronarangiografie (nur fallweise auch mit FFR-Bestimmung) direkt eine PCI zur Revaskularisation sowie falls erforderlich eine leitlinienorientierte Optimierung der Medikation. Im MRT-Arm wurde beim Befund einer reversiblen Ischämie im Anschluss eine Koronarangiografie mit evtl. damit verbundener PCI durchgeführt und ggf. die Medikation leitliniengerecht eingestellt.

101 Personen (59,2 % Männer) mit einem mittleren Alter von 63,3 Jahren waren dem ICA-Arm und 99 (70,4 % Männer) mit einem Durchschnittsalter von 65 Jahren dem MRT-Arm zugewiesen worden. Bezüglich der Vorerkrankungen waren die Gruppen vergleichbar bezüglich Bluthochdrucks (ICA-Arm 79,6 % vs. 83,7 % MRT-Arm), Fettstoffwechselstörungen (ICA-Arm 67,3 % vs. 71,4 % MRT-Arm), eines Myokardinfarkts in der Vorgeschichte (ICA-Arm 30,6 % vs. 31,6 % MRT-Arm) sowie des mittleren Framingham 10-Jahres-Risikoscores (ICA-Arm 11,4 % vs. 12,1 % MRT-Arm) und des mittleren PROCAM 10-Jahres-Risikoscores (ICA-Arm 8,1 % vs. 8,0 % MRT-Arm). Hingegen war der Anteil der von Diabetes Betroffenen im ICA-Arm kleiner (ICA-Arm 13,4 % vs. 25,5 % MRT-Arm) wie auch der Anteil derjenigen mit bereits bekannter KHK (ICA-Arm 49,0 % vs. 72,4 % MRT-Arm).

Den primären Endpunkt stellt eine Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht tödlichem Myokardinfarkt innerhalb von 3 Jahren dar. Auch als Endpunkte erfasst wurden unerwünschte Ereignisse, initial nicht geplante interventionelle Eingriffe am Herzen sowie die subjektive Symptombelastung der Betroffenen mithilfe des SAQ (Seattle Angina Questionnaire).

Die Gruppenzuweisung war für die Patientinnen und Patienten sowie die Behandelnden nicht verblindet. Die qualitative Ergebnissicherheit der Studienergebnisse aus MAGnet ist als mindestens mäßig einzustufen.

CE-MARC 2

Die Studie CE-MARC 2 (Ripley et al. 2015a [13], Greenwood 2016 [12]) an 1202 Patientinnen und Patienten mit KHK-Verdacht wurde als dreiarmlige multizentrische RCT (1:2:2 Randomisierung) zwischen 11/2012 und 03/2018 unter Beteiligung von 6 Krankenhäusern im Vereinigten Königreich durchgeführt. Primäres Ziel der Studie war es, bei Personen mit KHK-Verdacht und einer VTW von 10 % bis 90 % die Überlegenheit einer kardialen MRT-basierten Diagnostik im Vergleich zu einer NICE-Leitlinien(LL) basierten Diagnostik und einer SPECT-gestützten Diagnostik in Bezug auf unnötige Koronarangiografien innerhalb von 12 Monaten nachzuweisen. Das Vorgehen basierend auf den NICE-LL war derartig gestaltet, dass Patientinnen und Patienten mit einer VTW von 10 % bis 29 % eine CCTA erhielten, Patientinnen und Patienten mit einer VTW von 30 % bis 60 % eine SPECT erhielten und Patientinnen und Patienten mit einer VTW von 61 % bis 90 % direkt eine ICA erhielten [92]. In die Untersuchung eingeschlossen wurden über 30-jährige Patientinnen und Patienten mit klinisch stabilen pektanginösen Beschwerden (typische Schmerzlokalisationen, durch Anstrengung ausgelöst und Besserung nach Gabe von Nitrospray), die einer weiteren Abklärung bedurften, eine Score-basierte KHK-Vortestwahrscheinlichkeit von 10 % bis 90 % aufwiesen und die für eine ggf. erforderliche Revaskularisationsbehandlung geeignet waren. Ausgeschlossen wurden Personen unter anderem wegen normaler kardialer SPECT- oder CCTA-Befunde in den letzten 2 Jahren, vorheriger Revaskularisationsbehandlung oder bei Zustand nach Myokardinfarkt, klinischer Instabilität, ausgeprägt reduzierter Nierenfunktion, MRT-Kontraindikationen oder bekannter Kontrastmittelallergie.

Durch die Zufallszuweisung waren dem NICE-LL-Arm 240 Personen zugeordnet und jeweils 481 dem MRT-Arm und dem SPECT-Arm (Greenwood 2016 [12]). Die Patientinnen und Patienten waren im NICE-LL-Arm und im MRT-Arm im Durchschnitt 56,5 Jahre alt, im SPECT-Arm im Mittel 55,9 Jahre alt. Nahezu die Hälfte der Teilnehmenden waren in allen 3 Studienarmen Frauen (NICE-LL-Arm 46,7 % vs. MRT-Arm 47,2 % vs. SPECT-Arm 46,8 %). Hinsichtlich Vorerkrankungen lagen die Anteile für den Bluthochdruck im NICE-LL-Arm bei 41,3 %, 36,8 % im MRT-Arm und 37,8 % im SPECT-Arm. An Diabetes erkrankt waren 10,0 % im NICE-LL-Arm, 11,0 % im MRT-Arm und 15,2 % im SPECT-Arm. Fettstoffwechselstörungen wiesen 41,3 % im NICE-LL-Arm auf, 38,7 % im MRT-Arm und 41,2 % im SPECT-Arm. Von zerebrovaskulären Vorerkrankungen waren 3,3 % vs. 3,5 % vs. 3,5 % betroffen. Insgesamt hatten in allen 3 Studienarmen die Teilnehmerinnen und Teilnehmer im Durchschnitt 2 Risikofaktoren für eine KHK und bestimmt über den Pryor-Score eine mittlere Vortestwahrscheinlichkeit von 49,5 %, die sich in den 3 Gruppen nur sehr geringfügig unterschied. Das galt auch für die Verteilung der Risikostufen, die in der gesamten

Studiengruppe (N = 1202) bei Anteilen von 26,1 % für die niedrige VTW-Stufe (10 % bis 29 %), 37,4 % für die mittlere Stufe (30 % bis 60 %) und 36,4 % für die höchste Stufe (61 % bis 90 %) lagen.

Der primäre Endpunkt der Studie war die unnötige ICA innerhalb von 1 Jahr. Eine ICA galt hierbei als unnötig, wenn entweder keine Stenose sichtbar war oder die FFR bei $\geq 0,8$ lag (für alle Herzkranzgefäße mit einem Durchmesser $\geq 2,5$ mm).

Sekundäre Endpunkte in der CE-MARC 2-Studie waren der über 3 Jahre beobachtete Kombinationsendpunkt MACE (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, ungeplante Revaskularisation und stationäre Behandlung wegen kardiovaskulärer Erkrankung), die Untersuchungskomplikationen und der Anteil an Patientinnen und Patienten, die sich einer ICA unterziehen, mit positivem (pathologischen) FFR-Ergebnis. Außerdem sollten gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesundheitsstatus und Symptomenschwere erfasst werden (z. B. mittels 12-Item Short Form Health Survey (SF-12), European Quality of Life – 5 Dimensions (EQ-5D) und SAQ – UK-Version). Weiterhin wurden Nebenwirkungen als Komplikationen, die direkt mit dem verwendeten Diagnoseverfahren assoziiert waren, erhoben.

Die Gruppenzuteilung war für die Patientinnen und Patienten sowie die Behandelnden nicht verblindet. Die qualitative Ergebnissicherheit der Studienergebnisse aus CE-MARC 2 ist als mindestens mäßig einzustufen.

Studien zur diagnostischen Güte

CE-MARC

In der prospektiven Kohortenstudie CE-MARC (Greenwood 2012 [7], Kidambi 2016 [18] und Ripley 2015b [19]) aus dem Vereinigten Königreich wurde die diagnostische Güte der kardialen MRT im Vergleich zur SPECT untersucht, wobei die ICA als Referenztest fungierte. In 2 Krankenhäusern wurden insgesamt 752 Patientinnen und Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor und mit Verdacht auf Angina Pectoris im Zeitraum von März 2006 und August 2009 konsekutiv rekrutiert. Ausschlusskriterien waren u. a. stattgehabte koronare Bypassoperationen, eine Crescendo-Angina oder ein akutes Koronarsyndrom. Alle Patientinnen und Patienten erhielten die beiden diagnostischen Verfahren jeweils als Ruhe- und als Stress-Test. Sie erhielten jeweils beide Tests, wobei sie hinsichtlich der Reihenfolge von kardialer MRT und SPECT randomisiert wurden, stratifiziert nach Alter und nach Geschlecht. Anschließend wurden sie innerhalb von 4 Wochen der ICA unterzogen. Die nach internationalen Kriterien durchgeführte Auswertung der kardialen MRT, der SPECT und der ICA erfolgte im Konsensus durch jeweils 2 verblindete Auswertende („Reader“) mit mindestens 10 Jahren Bewertungserfahrung in den Bildgebungsverfahren. Primäres Ziel der Studie war die Bewertung der Testgüte der multiparametrischen kardialen MRT in Hinsicht

auf Diagnostik einer signifikanten Koronarstenose im Vergleich zur ICA. Sekundäre Ziele waren unter anderem die Bewertung des prognostischen Nutzens der kardialen MRT und die Bewertung der diagnostischen Güte der kardialen MRT im Vergleich zur SPECT. Die Publikation Greenwood 2012, die hauptsächlich die Daten für die vorliegende Bewertung liefert, wurde zwar mehrfach im Antrag zitiert, war aber nicht in der Studienpool-Liste des AS aufgeführt.

Dan-NICAD

Die dänische Studie Dan-NICAD (Nissen 2018 [20]) untersuchte die diagnostische Güte der kardialen MRT und der SPECT bezogen auf den Referenztest ICA mit FFR-Bestimmung bei Patientinnen und Patienten mit einem positiven CCTA-Vorbefund. Von September 2014 bis Ende März 2016 wurden 1675 Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf eine KHK bei niedrig-intermediärer VTW rekrutiert, von diesen hatten 392 einen positiven CCTA-Vorbefund und wurden im Verhältnis 1:1 entweder in eine Gruppe mit kardialer MRT (n = 197) oder in eine Gruppe mit SPECT (n = 195) als nicht invasives diagnostisches Verfahren randomisiert. Es folgte in beiden Gruppen die Diagnostik mittels ICA/FFR als Referenztest. Vollständige Testdaten lagen vor für 148 Personen der MRT-Gruppe und 144 Personen der SPECT-Gruppe. Die Studie wurde in 2 regionalen Kliniken durchgeführt, die jährlich mehr als 1000 CCTA-Scans durchführen. Die Ärztinnen und Ärzte, die die ICA/FFR durchführten, waren verblindet hinsichtlich der Ergebnisse der kardialen MRT und der SPECT. Die Labore, die die beiden nicht invasiven Verfahren auswerteten, waren verblindet hinsichtlich der Ergebnisse der ICA/FFR. Für die vorliegende Bewertung wurden (trotz Selektion der Patientinnen und Patienten mittels CCTA) die Ergebnisse zur Sensitivität und Spezifität der kardialen MRT und der SPECT herangezogen, die auf Patientenebene ermittelt wurden.

MR-IMPACT II

Die prospektive Kohortenstudie MR-IMPACT II (Schwitter 2012 [5] und Schwitter 2013 [6]) untersuchte die diagnostische Güte der Perfusions-MRT im Vergleich zur SPECT, mit der konventionellen ICA als Referenztest. Als multizentrische Studie schloss sie in 33 Zentren in den USA und in Europa 533 erwachsene Patientinnen und Patienten ein, die aus klinischen Gründen für eine Diagnostik mittels SPECT und / oder mittels konventioneller ICA vorgesehen waren. Ausschlusskriterien waren u. a. Vorliegen eines akuten Myokardinfarkts, stattgehabter koronarer Bypass-Transplantationen, einer instabilen Angina Pectoris oder einer dekompensierten Herzinsuffizienz. SPECT und ICA wurden innerhalb von 4 Wochen vor oder nach der Perfusions-MRT durchgeführt, mit der ICA meist als zuletzt durchgeführten Test, da erst im Anschluss an alle 3 Tests Koronarinterventionen vorgenommen werden durften. Für 465 Patientinnen und Patienten lagen für alle 3 diagnostischen Verfahren Daten vor, diese gingen in die Bewertung ein. Primäres Studienziel war die Bewertung der diagnostischen Güte der kardialen MRT für die Diagnose einer KHK hinsichtlich einer Nichtunterlegenheitsfragestellung im Vergleich zur SPECT (Nichtunterlegenheitsgrenze 10 Prozentpunkte). Aus den Testgütedaten zu Sensitivität und Spezifität von 3 Bewertenden („Reader“) wurde hierbei

jeweils ein Mittelwert einschließlich Standardabweichung gebildet. Diese ermittelten Mittelwerte zu Sensitivität und Spezifität wurden dann der Bewertung der diagnostischen Güte der kardialen MRT im Vergleich zur SPECT zugrunde gelegt. Für die vorliegende Bewertung der antragsgegenständlichen Methode hinsichtlich eines Potenzials sind diese Daten verwertbar.

Zusätzlich eingereichte Systematische Übersichten / Metaanalysen zur diagnostischen Güte

Im Antrag verweist der AS an mehreren Stellen auf systematische Übersichtsarbeiten zur diagnostischen Güte, listet diese aber nicht in der Tabelle 2 „Übersicht über den resultierenden Studienpool“ auf. Für die vorliegende Bewertung wurden 2 systematische Übersichten zusätzlich zu den Primärstudien aus der Studienpool-Tabelle herangezogen, da diese verschiedene diagnostische Verfahren bezüglich ihrer diagnostischen Güte auf Grundlage von metaanalytischen Zusammenfassungen gegenüberstellen. Es handelt sich bei **Takx 2015** [8] um eine systematische Übersicht und Metaanalyse (SÜ/MA) zur diagnostischen Güte verschiedener Stress-Myokardperfusions-Bildgebungsverfahren (kardiale MRT, SPECT, Echokardiografie, CCTA und Positronenemissionstomografie [PET]) hinsichtlich der Diagnose einer hämodynamisch bedeutsamen KHK bei Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf KHK bzw. mit einer schon bekannten KHK. Den Referenztest stellte jeweils die ICA/FFR dar. Bei **Knuuti 2018** [9] handelt es sich ebenfalls um eine SÜ/MA. Untersucht wurden 5 verschiedene kardiale Bildgebungsverfahren, nämlich neben der Stress-MRT die SPECT, das Stress Echo, die CCTA und die PET sowie das Belastungs-EKG. Es wurden Studien eingeschlossen, die sich mit der stabilen KHK befassen (solche, die sich mit einem akuten Koronarsyndrom befassen, wurden explizit ausgeschlossen). Hierbei wurden sowohl Studien mit der ICA als Referenztest als auch solche mit ICA/FFR als Referenztest eingeschlossen, jeweils bei Patientinnen und Patienten mit mittlerer VTW. Während es keine Überschneidungen des Studienpools von Takx 2015 mit dem des AS gab, wurden in Knuuti 2018 auch Studien eingeschlossen, die im Studienpool des AS waren.

Für die vorliegende Bewertung wurden primär die Ergebnisse der metaanalytischen Zusammenfassung zu Sensitivität und Spezifität sowohl der kardialen MRT als auch der SPECT, jeweils bezogen auf den Referenztest ICA sowie ICA/FFR, herangezogen. Die Ergebnisse zur Echokardiografie und der CCTA jeweils im Vergleich zum Referenztest ICA bzw. ICA/FFR wurden ebenfalls dargestellt.

2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien

2.4.1 Darlegung des Antragstellers

Im Antrag wurden Ergebnisse für folgende Endpunkte berichtet:

Im Antrag wurden im Abschnitt IV.1.6.3 in Tabelle 5 Ergebnisse zu dichotomen Endpunkten berichtet, und zwar für „Schwere adverse kardiale Ereignisse (z. B. Tod / Herztod, (wiederholter) Myokardinfarkt, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz u. a.)“. Ergebnisse zu kontinuierlichen Endpunkten (Tabelle 6 in Abschnitt IV.1.6.3) wurden nicht berichtet. In Tabelle 7 wurden Ergebnisse von Studien zur diagnostischen Testgenauigkeit (Sensitivität, Spezifität, NPV, PPV etc.) dargestellt (Abschnitt IV.1.6.3). Die Darstellung der Ergebnisse in Abschnitt IV.1.6.3 durch den AS wurde im Rahmen der vorliegenden Bewertung in der Weise berücksichtigt, als die dort zitierten relevanten Studien anhand der übermittelten Volltexte ausgewertet wurden.

2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Für die vorliegende Bewertung wurden primär die Ergebnisse zu den Endpunkten Mortalität, kardiovaskuläre Morbidität und unnötige invasive Diagnostik herangezogen sowie zusätzlich Ergebnisse zur Testgüte. Diese Ergebnisse sind im Folgenden dargestellt. Da auf der Basis der Ergebnisse zu diesen Endpunkten das Potenzial schon ausreichend sicher beurteilbar war, wurde auf eine Prüfung der Ergebnisse hinsichtlich weiterer Endpunkte wie gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Symptomatik verzichtet. Dieses Vorgehen entspricht dem des AS (vgl. Abschnitt 2.4.1). Eine kursorische Betrachtung der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen ergab kein anderes Bild.

Vergleich kardiale MRT versus direkte ICA (ggf. mit FFR-Bestimmung)

Zum Vergleich der kardialen MRT mit einer direkten ICA lagen 2 RCTs mit Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten vor: MR-INFORM und MAGnet. Für die vorliegende Bewertung wurden aus diesen RCTs Daten zu den Endpunkten Mortalität, kardiovaskuläre Morbidität und unnötige invasive Diagnostik herangezogen. Beide dargestellten Studien untersuchten Nichtunterlegenheitsfragestellungen; auf eine Prüfung der Annahmen der Nichtunterlegenheitsgrenzen wurde im Rahmen der Potenzialbewertung verzichtet.

Die Nichtunterlegenheitsstudie **MR-INFORM** (Hussain 2012 [16]; Nagel 2019 [17]) verglich über einen Zeitraum von 12 Monaten eine Diagnosestrategie mit Stress-Perfusions-MRT gegenüber einer Diagnosestrategie unter direkter Anwendung der ICA mit FFR-Bestimmung (vgl. Tabelle 2, Tabelle 3 und Tabelle 4).

Die Publikation Nagel 2019 berichtet nicht den Endpunkt **unnötige invasive Koronarangiografien**, daher wurde dieser aus den Angaben in der Publikation abgeleitet. Um sich dem Endpunkt zu nähern, wurden für die vorliegende Bewertung in der ICA/FFR-Gruppe diejenigen Patientinnen und Patienten mit negativem Testergebnis und in der MRT-Gruppe diejenigen, die nach auffälligem MRT-Testergebnis eine ICA mit negativem Testergebnis aufwiesen, als Personen mit Ereignis gezählt. In der ICA/FFR-Gruppe unterzogen sich gemäß dem Studiendesign (fast) alle randomisierten Patientinnen und Patienten einer invasiven

Koronarangiografie (449 von 464; 96,7 %), in der MRT-Gruppe wurden nach einem auffälligen MRT-Befund 221 von 454 randomisierten Patientinnen und Patienten für eine invasive Koronarangiografie vorgesehen (48,7 %; allerdings nahmen 2 Personen nicht an der vorgesehenen Koronarangiografie teil). In der ICA/FFR-Gruppe waren von den 449 durchgeführten ICAs 167 negativ und somit unnötig im oben beschriebenen Sinne, in der MRT-Gruppe waren dies 35 von 219 durchgeführten ICAs. Die Ergebnisse zeigen, dass sich in dieser Studie bei Vorschaltung der MRT-Diagnostik tatsächlich erheblich weniger Patientinnen und Patienten einer unnötigen ICA unterzogen. Da in der ICA/FFR-Gruppe alle Patientinnen und Patienten einer ICA unterzogen wurden, was nicht dem deutschen Versorgungsalltag entspricht, kann der Umfang der tatsächlichen Einsparungen (unnötiger) invasiver Koronarangiografien im Versorgungsalltag mit diesen Daten aber nicht genauer abgeschätzt werden. Für die **Gesamtmortalität** sowie die **kardiovaskuläre Mortalität** ergab sich – bei jeweils sehr wenigen Ereignissen – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Gesamtmortalität: HR = 2,05; 95 %-KI: [0,38; 11,21]; kardiovaskuläre Mortalität: HR = 1,03; 95 %-KI: [0,15; 7,29]). Auch für den Endpunkt **nicht tödlicher Myokardinfarkt** ergab sich kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied (HR = 0,84; 95 %-KI: [0,35; 2,02]). Darüber hinaus wurden Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt **MACE** berichtet, der zusammengesetzt war aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und Zielgefäß-Revaskularisation. Auch wenn die einzelnen Komponenten nicht von ähnlicher Schwere sind und die Zielgefäß-Revaskularisation lediglich einen Surrogatendpunkt für die kardiale Morbidität vor dem Eingriff darstellt, zumal unklar war, ob diese aufgrund von Symptomen erfolgten, und „gesplittete“ Endpunkte³ grundsätzlich sehr kritisch zu sehen sind, wurde dieser kombinierte Endpunkt im Rahmen der vorliegenden Bewertung des Potenzials ergänzend dargestellt. In diesem Endpunkt wurde in der Studie eine Nichtunterlegenheit der Stress-Perfusions-MRT-basierten Diagnosestrategie gegenüber der Diagnosestrategie unter direkter Anwendung der ICA mit FFR-Bestimmung nachgewiesen mit einer Risikodifferenz in Prozentpunkten von -0,2 (95 %-KI: [-2,7; 2,4] (bezogen auf modifizierte ITT-Population) bei einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 6 Prozentpunkten.

Die Nichtunterlegenheitsstudie **MAGnet** (Buckert 2017c [14], Buckert 2018 [15]) verglich über 3 Jahre hinweg ebenfalls eine Diagnosestrategie mit Stress-Perfusions-MRT gegenüber einer Diagnosestrategie unter direkter Anwendung der ICA (vgl. Tabelle 2, Tabelle 3 und Tabelle 4).

Die Publikation Buckert 2018 berichtet nicht den Endpunkt **unnötige invasive Koronarangiografien**, daher wurde dieser aus den Angaben in der Publikation abgeleitet. Um sich dem Endpunkt zu nähern, wurden für die vorliegende Bewertung in der ICA-Gruppe diejenigen Patientinnen und Patienten mit negativem Testergebnis und in der MRT-Gruppe diejenigen, die nach auffälligem MRT-Testergebnis eine ICA mit negativem Testergebnis

³ Dies bezieht sich auf die isolierte Betrachtung der erneuten Revaskularisation des Zielgefäßes, ohne Betrachtung der erneuten Revaskularisation von Nicht-Zielgefäßen.

aufwiesen, als Personen mit Ereignis gezählt. In der ICA-Gruppe unterzogen sich gemäß dem Studiendesign (fast) alle randomisierten Patientinnen und Patienten einer Koronarangiografie (98 von 101; 97,0 %), in der MRT-Gruppe waren dies nach einem auffälligen MRT-Befund 27,2 % der Gesamtgruppe (27 von 99). In der ICA-Gruppe waren 53 (52,5 %) ICAs rein diagnostisch und somit unnötig, in der MRT-Gruppe stellte sich bei 1 Person im Rahmen der Koronarangiografie heraus, dass keine KHK vorlag (1 unnötige ICA). Diese Studienergebnisse zeigen, dass sich bei Vorschaltung der MRT-Diagnostik tatsächlich erheblich weniger Patientinnen und Patienten einer unnötigen ICA unterzogen. Auch für dieses Ergebnis gilt allerdings, dass damit die tatsächliche Einsparung von ICAs im deutschen Versorgungsalltag nicht abgeschätzt werden kann. Für den **kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität und nicht tödlichem Myokardinfarkt** ergab sich nach 1 und nach 3 Jahren jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (OR = 1,38; 95 %-KI: [0,30; 6,31] bzw. 2,43; 95 %-KI: [0,72; 8,15]). Allerdings konnte in der Studie die angestrebte Nichtunterlegenheit in diesem Endpunkt nach 3 Jahren nicht nachgewiesen werden mit einer jährlichen Ereignisrate von 3,1 Prozentpunkten vs. 1,4 Prozentpunkten. Die Nichtunterlegenheitsgrenze betrug 1 Prozentpunkt für die Differenz der jährliche Ereignisanteile.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Vergleich der kardialen MRT mit der direkten invasiven Koronarangiografie

Die betrachteten Studien zeigen, dass bei Anwendung der kardialen MRT im Vergleich zu einer direkten Anwendung der ICA unnötige invasive Koronarangiografien vermieden werden können. Auch wenn der Umfang der Vermeidung unnötiger invasiver Koronarangiografie auf Grundlage der Daten nicht eingeordnet werden kann, ist dies als Vorteil im Sinne eines Potenzials zu werten. In der Gesamtschau der Ergebnisse zu kardiovaskulären Endpunkten sind die Daten aufgrund der Seltenheit der Ereignisse nur begrenzt aussagekräftig, weisen jedoch bisher nicht auf einen deutlichen Nachteil einer MRT-Untersuchung statt einer direkten ICA bei den hier betrachteten Patientinnen und Patienten hin.

Vergleich kardiale MRT gegenüber anderen nicht invasiven diagnostischen Verfahren

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Über einen Zeitraum von 3 Jahren verglich die Studie **CE-MARC 2** (Greenwood 2016 [12]; Ripley 2015a [13]) 3 diagnostisch unterschiedlich ausgestaltete Diagnosestrategien (MRT-gestütztes Vorgehen, NICE-LL basiertes diagnostisches Vorgehen, SPECT-gestütztes Vorgehen; vgl. Tabelle 2, Tabelle 3 und Tabelle 4).

Dabei ergab sich beim Vergleich eines MRT-gestützten Vorgehens im Vergleich zu einem SPECT-basierten Vorgehen hinsichtlich des **kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärer Mortalität und nicht tödlichem Myokardinfarkt** nach einer Studiendauer von 3 Jahren kein statistisch signifikanter Unterschied mit 5 von 481 Personen mit Ereignis in der MRT-Gruppe

und 4 von 481 Personen in der SPECT-Gruppe (Odds Ratio von 1,25; 95 %-KI: [0,33; 4,69]). Darüber hinaus wurden Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt **MACE** berichtet, der zusammengesetzt war aus kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt, ungeplanter koronarer Revaskularisation und Krankenhauseinweisung aufgrund kardiovaskulärer Ursache. Auch wenn die einzelnen Komponenten nicht von ähnlicher Schwere sind und koronare Revaskularisation lediglich einen Surrogatendpunkt darstellt, zumal nicht eindeutig geschildert wird, dass die Revaskularisationen aufgrund von Symptomen erfolgten, wurde dieser kombinierte Endpunkt im Rahmen der vorliegenden Bewertung des Potenzials ergänzend dargestellt. Hier ergab sich nach einer Studiendauer von 3 Jahren mit einem HR von 0,95 (95 %-KI: [0,46; 1,95]) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Auch der Anteil der Patientinnen und Patienten mit **unnötiger invasiver Diagnostik** unterschied sich nicht zwischen dem MRT-gestützten Vorgehen (7,5 %) und dem SPECT-gestützten Vorgehen (7,1 %) (RD = 0,4 %; 95 %-KI: [-6,0 %; -6,8 %]). Beim Vergleich des MRT-gestützten Vorgehens mit dem Management auf Basis der NICE-LL ergab sich bei den kardiovaskulären Endpunkten ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede (kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität und nicht tödlichem Herzinfarkt; 3 Jahre; kardiale MRT vs. NICE-LL: OR = 0,83; 95 %-KI: [0,20; 3,50]; p = 0,866; MACE; 3 Jahre; kardiale MRT vs. NICE-LL: HR = 1,37; 95 %-KI: [0,52; 3,57]; p = 0,52). Allerdings lag der Anteil der Patientinnen und Patienten mit unnötiger invasiver Diagnostik in der Gruppe mit MRT-gestützten Vorgehen (7,5 %) deutlich niedriger als in der Gruppe, in der das Management auf Basis der NICE-LL erfolgte (28,8 %) (RD = -21,3 %; 95 %-KI: [-28,7 %; -13,6 %]).

Tabelle 2: Ergebnisse – Gesamtmortalität

Studie Zeitpunkt	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		HR	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
MR-INFORM									
1 Jahr									
kardiale MRT vs. ICA+FFR	454	4	0,9 ^a	464	2	0,4 ^a	2,05 ^b	[0,38; 11,21] ^b	k. A.
CE-MARC 2									
1 Jahr									
kardiale MRT vs. NICE-LL	481	4	0,8 ^a	240	3	1,3 ^a	k. A.	k. A.	k. A.
kardiale MRT vs. SPECT	481	4	0,8 ^a	481	3	0,6 ^a	k. A.	k. A.	k. A.
a. Die Prozentangaben in dieser Tabelle wurden selbst berechnet. b. Cox-Proportional-Hazards-Modell, unstratifiziert FFR: fraktionale Flussreserve; HR: Hazard Ratio; ICA: invasive Koronarangiografie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomografie; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NICE-LL: NICE-Leitlinie; SPECT: „Single-Photon-Emissions-Computertomografie“-Szintigrafie									

Tabelle 3: Ergebnisse – Kombierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität und nicht tödlichem Myokardinfarkt (mehrseitige Tabelle)

Studie	Betrachteter Vergleich	Zeitpunkt	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
			N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		OR	[95 %-KI]	p-Wert
				n	%		n	%			
Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität und nicht tödlichem Myokardinfarkt											
CE-MARC 2	Kardiale MRT vs. NICE-LL	3 Jahre ^b	481	5	1,0	240	3	1,3	0,83 ^c	[0,20; 3,50] ^c	0,866 ^c
	Kardiale MRT vs. SPECT	3 Jahre ^b	481	5	1,0	481	4	0,8	1,25 ^c	[0,33; 4,69] ^c	0,821 ^c
MAGnet	Kardiale MRT vs. ICA	1 Jahr	99	4	4	101	3	3	1,38 ^c	[0,30; 6,31] ^c	0,768 ^c
	Kardiale MRT vs. ICA	3 Jahre	99	9	9	101	4	4	2,43 ^c	[0,72; 8,15] ^c	0,153 ^c
Einzelkomponente kardiovaskuläre Mortalität											
CE-MARC 2	Kardiale MRT vs. NICE-LL	3 Jahre ^b	481	1	0,2 ^d	240	1	0,4 ^d	0,50 ^c	[0,03; 8,15] ^c	0,735 ^c
	Kardiale MRT vs. SPECT	3 Jahre ^b	481	1	0,2 ^d	481	3	0,6 ^d	0,33 ^c	[0,03; 3,20] ^c	0,378 ^c
MAGnet	Kardiale MRT vs. ICA	1 Jahr	99	0	0	101	0	0	–		
	Kardiale MRT vs. ICA	3 Jahre	k. A. ^e								
MR-INFORM ^f	Kardiale MRT vs. ICA + FFR	1 Jahr	454	2	0,4 ^d	464	2	0,4 ^d	HR: 1,03 ^g	[0,15; 7,29] ^g	k. A.
Einzelkomponente nicht tödlicher Myokardinfarkt											
CE-MARC 2	Kardiale MRT vs. NICE-LL	3 Jahre	481	5	1,0 ^d	240	2	0,8 ^d	1,25 ^c	[0,24; 6,49] ^c	0,848 ^c
	Kardiale MRT vs. SPECT	3 Jahre	481	5	1,0 ^d	481	2	0,4 ^d	2,52 ^c	[0,49; 13,03] ^c	0,290 ^c
MAGnet	Kardiale MRT vs. ICA	1 Jahr	99	4	4,2 ^d	101	3	3,1 ^d	1,38 ^c	[0,30; 6,31] ^c	0,768 ^c
	Kardiale MRT vs. ICA	3 Jahre	k. A. ^e								
MR-INFORM ^h	Kardiale MRT vs. ICA+FFR	1 Jahr	454	9	2,0	464	10	2,2	HR: 0,84 ^g	[0,35; 2,02] ^g	k. A.

Tabelle 3: Ergebnisse – Kombierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität und nicht tödlichem Myokardinfarkt (mehrseitige Tabelle)

Studie	Betrachteter Vergleich	Zeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich		
			N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	OR	[95 %-KI]	p-Wert
			n	%	n	%			
a. Ereignisanteile innerhalb des ersten Jahres, mit 95 %-KI									
b. Angaben zu 3 Jahren. Die Patientinnen und Patienten wurden im Median 16 Monate nachbeobachtet.									
c. eigene Berechnungen, asymptotisch; unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [93])									
d. Die Prozentangaben in dieser Tabelle wurden selbst berechnet.									
e. 2 Patientinnen und Patienten verstarben an einem kardiovaskulären Ereignis und 11 Patientinnen und Patienten erlitten einen nicht tödlichen Myokardinfarkt, Aufteilungen in die Diagnosegruppen werden nicht berichtet.									
f. Die Studie MR-INFORM liefert nur Daten zu den Einzelkomponenten kardiovaskuläre Mortalität und nicht tödlicher Myokardinfarkt, Angaben zum kombinierten Endpunkt fehlen.									
g. Cox-Proportional-Hazards-Modell, unstratifiziert									
FFR: fraktionelle Flussreserve; HR: Hazard Ratio; ICA: invasive Koronarangiografie; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomografie; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NICE-LL: NICE-Leitlinie; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography (Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie)									

Tabelle 4: Ergebnisse – MACE (ergänzend dargestellt)

Studie	Betrachteter Vergleich	Zeit- punkt	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
			N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		HR	[95 %-KI]	p-Wert
				n	%		n	%			
CE-MARC 2 ^a	Kardiale MRT vs. NICE-LL	3 Jahre ^b	481	15	3,1 ^c	240	6	2,5 ^c	1,37 ^d	[0,52; 3,57] ^d	0,52 ^d
	Kardiale MRT vs. SPECT	3 Jahre ^b	481	15	3,1 ^c	481	15	3,1 ^c	0,95 ^d	[0,46; 1,95] ^d	0,88 ^d
MR-INFORM ^e	Kardiale MRT vs. ICA + FFR	1 Jahr	454	15	3,3 ^c	464	16	3,4 ^c	0,96 ^f	[0,47; 1,94] ^f	k. A.

a. kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE): kardiovaskuläre Mortalität; Myokardinfarkt, ungeplante koronare Revaskularisation und Krankenhauseinweisung aufgrund kardiovaskulärer Ursache.

b. Angaben zu 3 Jahren, die Patientinnen und Patienten wurden im Median 16 Monate nachbeobachtet.

c. Die Prozentangaben in dieser Tabelle wurden selbst berechnet.

d. Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert für Zentrum, Alter, Geschlecht, KHK Vortestwahrscheinlichkeit, Bluthochdruck, Abstammung, Diabetes und Rauchstatus. P-Wert basiert auf Likelihood Ratio Test.

e. kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE): Gesamtmortalität; nicht tödlicher Myokardinfarkt und Zielgefäß-Revaskularisation

f. Cox-Proportional-Hazards-Modell, unstratifiziert

FFR: fraktionelle Flussreserve; HR: Hazard Ratio; ICA: invasive Koronarangiografie; k. A.: keine Angaben; KHK: koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomografie; MACE: schweres kardiovaskuläres unerwünschtes Ereignis; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NICE-LL: NICE-Leitlinie; OR: Odds Ratio; SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography (Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie)

Ergebnisse zur diagnostischen Güte

Zusätzlich wurde für die vorliegende Bewertung auch die diagnostische Güte der kardialen MRT mit anderen nicht invasiven diagnostischen Verfahren verglichen. Alle in diesem Abschnitt berichteten Ergebnisse zur diagnostischen Güte sind zusätzlich in Tabelle 5 aufgeführt.

Da in den herangezogenen RCTs ausschließlich für den Vergleich mit einem SPECT-basierten Vorgehen Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorlagen, wurden primär die Daten zur diagnostischen Güte der kardialen MRT und der SPECT herangezogen. Dazu wurden im Rahmen der vorliegenden Bewertung solche Primärstudien zur diagnostischen Güte aus dem vom AS eingereichten Studienpool herangezogen, in denen die kardiale MRT mit der SPECT verglichen wurde, jeweils im Vergleich zur ICA als Referenztest.

In der Studie **CE-MARC** (Greenwood 2012 [7]; Kidambi 2016 [18]; Ripley 2015b [19]) ergab sich für die kardiale MRT bzw. die SPECT eine Sensitivität von 86,3 % (95 %-KI: [81,5 %; 90,0 %]) bzw. 66,5 % (95 %-KI: [60,4 %; 72,1 %]) und Spezifität von 83,2 % (95 %-KI: [79,1 %; 86,6 %]) bzw. 82,6 % (95 %-KI: [78,5 %; 86,1 %]).

In der **MR-IMPACT II**-Studie (Schwitter 2012 [5]; Schwitter 2013 [6]) wurden die Daten zur Testgüte mit der ICA als Referenztest bezogen auf jeweils 3 Bewerter berichtet. Die über die 3 Bewerter gemittelten Testgüte von kardiale MRT bzw. SPECT betrug 75 % bzw. 59 % (Sensitivität) und 59 % bzw. 72 % (Spezifität).

In der **Dan-NICAD-Studie** (Nissen 2018), in die ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem positiven CCTA-Vorbefund eingeschlossen wurden, lag bezüglich der diagnostischen Güte auf Patientenebene die Sensitivität für die kardiale MRT bei 41 % (95 %-KI: [28 %; 54 %]) und für die SPECT bei 36 % (95 %-KI: [24 %; 50 %]) sowie die Spezifität für die kardiale MRT bei 84 % (95 %-KI: [75 %; 91 %]) und für die SPECT bei 93 % (95 %-KI: [85 %; 97 %]).

Ergänzend wurde die systematische Übersicht **Takx 2015** [8] herangezogen, die neben Daten zur diagnostischen Güte der kardialen MRT auch Daten zu u. a. SPECT, Echokardiografie und CCTA im Vergleich zur ICA mit FFR-Bestimmung als Referenztest liefert. Auf Patientenebene ergab sich eine Sensitivität für die kardiale MRT von 89 % (95 %-KI: [86 %; 92 %]) und für die SPECT von 74 % (95 %-KI: [67 %; 79 %]) sowie eine Spezifität für die kardiale MRT von 87 % (95 %-KI: [83 %; 90 %]) und für die SPECT von 79 % (95 %-KI: [74 %; 83 %]). (Für die Echokardiografie ergab sich eine Sensitivität von 69 % (95 %-KI: [56 %; 79 %]) und eine Spezifität von 84 % (95 %-KI: [75 %; 90 %]) und für die CCTA ergab sich eine Sensitivität von 88 % (95 %-KI: [82 %; 92 %]) und eine Spezifität von 80 % (95 %-KI: [73 %; 86 %]).) Die systematische Übersicht **Knuuti 2018** [9] lieferte ähnliche Ergebnisse. Bezogen auf den Referenztest ICA ergab die Sensitivität für die kardiale MRT 90 % (95 %-KI: [83 %; 94 %]) bzw. für die SPECT 87 % (95 %-KI: [83 %; 90 %]) und die Spezifität für die kardiale MRT 80 %

(95 %-KI: [69 %; 88 %]) bzw. für die SPECT 70 % (95 %-KI: [63 %; 76 %]). Bezogen auf den Referenztest ICA mit FFR-Bestimmung ergab die Sensitivität für die kardiale MRT 89 % (95 %-KI: [85 %; 92 %]) bzw. für die SPECT 73 % (95 %-KI: [62 %; 82 %]) und die Spezifität für die kardiale MRT 87 % (95 %-KI: [83 %; 91 %]) bzw. für die SPECT 83 % (95 %-KI: [71 %; 90 %]). (Bezogen auf die ICA als Referenztest ergab sich für die Stress-Echokardiografie eine Sensitivität von 85 % (95 %-KI: [80 %; 89 %]) und eine Spezifität von 82 % (95 %-KI: [72 %; 89 %]) und für die CCTA eine Sensitivität von 97 % (95 %-KI: [93 %; 99 %]) und eine Spezifität von 78 % (95 %-KI: [67 %; 86 %]). Bezogen auf die ICA mit FFR-Bestimmung wurden für die Stress-Echokardiografie keine Daten berichtet, für die CCTA ergab sich eine Sensitivität von 93 % (95 %-KI: 89 %; 96 %) und eine Spezifität von 53 % (95 %-KI: [37 %; 68 %]).)

Tabelle 5: Ergebnisse – Daten zur diagnostischen Güte (mehrseitige Tabelle)

Studie	Diagnostik	Sensitivität in %	[95 %-KI]	Spezifität in %	[95 %-KI]
CE-MARC					
(ICA als Referenztest)	Kardiale MRT	86	[82; 90]	83	[79; 87]
	SPECT	67	[60; 72]	83	[79; 86]
MR-IMPACT II					
(ICA als Referenztest; MW aus 3 Auswertenden)	Kardiale MRT	75	k. A.	59	k. A.
	SPECT	59	k. A.	72	k. A.
Dan-NICAD					
(ICA/FFR als Referenztest)	Kardiale MRT	41	[28; 54]	84	[75; 91]
	SPECT	36	[24; 50]	93	[85; 97]
Takx 2015					
(ICA/FFR als Referenztest)	Kardiale MRT	89	[86; 92]	87	[83; 90]
	SPECT	74	[67; 79]	79	[74; 83]
	Echokardiografie ^a	69	[56; 79]	84	[75; 90]
	CCTA ^a	88	[82; 92]	80	[73; 86]
Knuuti 2018					
(ICA als Referenztest)	Kardiale MRT	90	[83; 94]	80	[69; 88]
	SPECT	87	[83; 90]	70	[63; 76]
	Stress-Echokardiografie ^a	85	[80; 89]	82	[72; 89]
	CCTA ^a	97	[93; 99]	78	[67; 86]
Knuuti 2018					
(ICA/FFR als Referenztest)	Kardiale MRT	89	[85; 92]	87	[83; 91]
	SPECT	73	[62; 82]	83	[71; 90]
	Stress-Echokardiografie ^a	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
	CCTA ^a	93	[89; 96]	53	[37; 68]

Tabelle 5: Ergebnisse – Daten zur diagnostischen Güte (mehrseitige Tabelle)

Studie	Diagnostik	Sensitivität in %	[95 %-KI]	Spezifität in %	[95 %-KI]
a. ergänzend betrachtet					
CCTA: Coronary Computed Tomography Angiography (kontrastverstärkte Computertomografie-Koronarangiografie); FFR: fraktionale Flussreserve; ICA: invasive Koronarangiografie; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomografie; MW: Mittelwert; SPECT: „Single Photon Emission Computed Tomography“-Szintigrafie					

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Vergleich der kardialen MRT mit anderen nicht invasiven diagnostischen Verfahren

In der Gesamtschau deuten die Ergebnisse aus der RCT CE-MARC 2 darauf hin, dass der Anteil der Personen mit unnötiger invasiver Diagnostik bei einer MRT-basierten Diagnosestrategie vergleichbar niedrig ist wie bei einer SPECT-basierten Diagnosestrategie. In der Gesamtschau der Ergebnisse zu kardiovaskulären Endpunkten sind die Daten aufgrund der Seltenheit der Ereignisse nur begrenzt aussagekräftig, weisen jedoch bisher nicht auf einen deutlichen Nachteil einer MRT-Untersuchung statt einer SPECT-basierten Diagnosestrategie bei den hier betrachteten Patientinnen und Patienten hin. Deshalb wurden unterstützend Daten zur diagnostischen Güte herangezogen. Diese deuten darauf hin, dass die kardiale MRT eine mindestens vergleichbare diagnostische Güte aufweist wie die SPECT, wobei die Punktschätzungen auf eine höhere Sensitivität und eine ähnliche oder ggf. leicht niedrigere Spezifität hindeuten. Da die kardiale MRT im Vergleich zur SPECT den immanenten Vorteil hat, dass sie ohne ionisierende Strahlung auskommt, ist eine zu erwartende Vergleichbarkeit in den patientenrelevanten Endpunkten bei einer erwartbar mindestens vergleichbaren diagnostischen Güte insgesamt als Vorteil im Sinne eines Potenzials zu werten.

2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials

Der AS stellt in Abschnitt IV.2 keine weiteren aussagekräftigen Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials dar.

2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zum Potenzial der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien

2.6.1 Darlegung des Antragstellers

In Abschnitt IV.3 gibt der AS über die kardiale MRT an, dass die bereits durchgeführten Studien „ein konsistentes Bild bezüglich der geringeren Invasivität bei gleichzeitig höherer diagnostischer Sicherheit“ gegenüber den anderen diagnostischen Verfahren ergeben.

Unter beispielhafter Nennung einiger Studien beschreibt er hierbei die kardiale MRT als eine „äußerst wertvolle nicht invasive Methode“, die „in vielen Fällen eine rein diagnostische Koronarangiographie vermeiden kann“, sie ergänze die Basisdiagnostik, erlaube eine „deutlich verbesserte Risikostratifizierung“ und sei „durch Vermeidung ionisierender Strahlung“ schonender als die SPECT oder die ICA. Dieser Nutzen der kardialen MRT ist laut AS in „mehreren groß angelegten“ RCTs „wie CE-MARC [...] und MR-INFORM [...] evaluiert“. Auch Registerstudien wie SPINS tragen laut AS zur Ergebnissicherheit bei. Viele weitere dargestellte Beobachtungsstudien „ergänzen wichtige Erkenntnisse zur Risikostratifizierung der Patient:innen mittels in der MRT gemessener Parameter“ (Abschnitt IV.3).

Zum Nutzen-Risiko-Verhältnis (Abschnitt III.3.2) sagt der AS aus – auch in Hinsicht auf die im Zusammenhang mit der Vigilanz berichteten Ereignisse, die laut Tabelle zum internen Vigilanz-Prozess (Abschnitt III.2 des Antrags ab S. 58) überwiegend aus Anwenderfehlern resultierten, – dass „die Wahrscheinlichkeit, dass Patient:innen bei der Verwendung der o. g. Medizinprodukte einen erheblichen Nutzen erfährt, die Wahrscheinlichkeit, aufgrund eines Restrisikos des Medizinprodukts einen gesundheitlichen Schaden zu erleiden, deutlich überwiegt“; der Einsatz des Gerätes „in der Kardio-Diagnostik“ weise demzufolge „ein akzeptables Nutzen-Risiko-Profil“ auf.

2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Zielpopulation der vorliegenden Bewertung sind Patientinnen und Patienten, bei denen sich nach der Basisdiagnostik der Verdacht einer chronischen KHK bzw. der Verdacht der Progression einer chronischen KHK ergibt, jeweils mit mittlerer VTW (15 % bis 85 %). Als relevante Vergleichsinterventionen wurden andere nicht invasive Verfahren betrachtet, die laut NVL bei diesen Patientinnen und Patienten als weiterführende Diagnostik eingesetzt werden können und vom Leistungskatalog der GKV umfasst sind. Dabei handelt es sich um das Belastungs-EKG mittels Fahrradergometrie (dies wird allerdings nur als Option bei einer VTW

von 15 % bis 30 % empfohlen), die Echokardiografie (Ruhe / Stress), die SPECT sowie seit Kurzem auch die nicht invasive CCTA (laut NVL empfohlen bei einer VTW von 15 % bis 50 %). Weiterhin wurde im Rahmen der vorliegenden Bewertung auch die direkte ICA, ggf. mit FFR, als relevante Vergleichsintervention betrachtet, weil diese (trotz einer starken Negativempfehlung in der aktuellen NVL) in Deutschland häufig bei diesen Patientinnen und Patienten zum Einsatz kommt.

Vergleich kardiale MRT versus direkte ICA (ggf. mit FFR)

Zum Vergleich der kardialen MRT mit einer direkten ICA lagen 2 RCTs mit Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten vor, die jeweils Nichtunterlegenheitsfragestellungen untersuchten (siehe Abschnitt 2.4.2).

Die Studien **MR-INFORM** und **MAGnet** verglichen über einen Zeitraum von 12 Monaten (MR-INFORM) bzw. 3 Jahren (MAGnet) eine Diagnosestrategie mit Stress-Perfusions-MRT gegenüber einer Diagnosestrategie unter direkter Anwendung der ICA mit bzw. ohne FFR-Bestimmung.

In beiden Studien unterzogen sich bei Vorschaltung der MRT-Diagnostik erheblich weniger Patientinnen und Patienten einer unnötigen ICA. Diese Studien zeigen, dass durch eine Diagnosestrategie mit kardialer MRT gegenüber einer Diagnosestrategie unter direkter Anwendung der ICA mit FFR-Bestimmung unnötige invasive Koronarangiografien vermieden werden können. Auch wenn der Umfang, in dem die ICAs vermieden werden, auf Grundlage der vorliegenden Daten nicht eingeordnet werden kann, ist dies als Vorteil im Sinne eines Potenzials zu werten. In der Studie MAGnet ergab sich zwischen den beiden Vergleichsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied im kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität und nicht tödlichem Myokardinfarkt, dies gilt auch für die Einzelkomponenten aus MAGnet und MR-INFORM sowie den Endpunkt Gesamtmortalität aus MR-INFORM (siehe Tabelle 2 und Tabelle 3). Für den Endpunkt MACE, der für die vorliegende Bewertung ergänzend dargestellt wurde, wurde in der Studie MR-INFORM eine Nichtunterlegenheit nachgewiesen. In der Gesamtschau der Ergebnisse zu kardiovaskulären Endpunkten sind die Daten aufgrund der Seltenheit der Ereignisse nur begrenzt aussagekräftig, weisen jedoch bisher nicht auf einen deutlichen Nachteil einer MRT-Untersuchung statt einer direkten ICA bei den hier betrachteten Patientinnen und Patienten hin.

Vergleich kardiale MRT gegenüber anderen nicht invasiven diagnostischen Verfahren

Es lag 1 RCT vor zum Vergleich einer MRT-basierten Diagnosestrategie gegenüber einer Diagnosestrategie mit einem anderen nicht invasiven diagnostischen Verfahren (siehe Abschnitt 2.4.2).

Die Studie **CE-MARC 2** verglich über einen Zeitraum von 3 Jahren 3 diagnostisch unterschiedlich ausgestaltete Diagnosestrategien (MRT-gestütztes Vorgehen, NICE-LL basiertes diagnostisches Vorgehen, SPECT-gestütztes Vorgehen). Beim Vergleich des MRT-gestützten Vorgehen gegenüber dem SPECT-basierten Vorgehen ergab sich hinsichtlich des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärer Mortalität und nicht tödlichem Myokardinfarkt sowie hinsichtlich des kombinierten Endpunkte MACE, der für die vorliegende Bewertung ergänzend dargestellt wurde, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 3 und Tabelle 4). Auch der Anteil der Patientinnen und Patienten mit unnötiger invasiver Diagnostik unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen dem MRT-gestützten Vorgehen und dem SPECT-gestützten Vorgehen. Beim Vergleich des MRT-gestützten Vorgehens mit dem Management auf Basis der NICE-LL ergaben sich bei den kardiovaskulären Endpunkten ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede. Allerdings lag der Anteil der Patientinnen und Patienten mit unnötiger invasiver Diagnostik in der Gruppe mit MRT-gestützten Vorgehen deutlich niedriger als in der Gruppe, in der das Management auf Basis der NICE-LL erfolgte. In der Gesamtschau deuten die Ergebnisse aus der RCT CE-MARC 2 darauf hin, dass der Anteil der Personen mit unnötiger invasiver Diagnostik bei einer MRT-basierten Diagnosestrategie vergleichbar niedrig ist wie bei einer SPECT-basierten Diagnosestrategie. In der Gesamtschau der Ergebnisse zu kardiovaskulären Endpunkten sind die Daten aufgrund der Seltenheit der Ereignisse nur begrenzt aussagekräftig, weisen jedoch bisher nicht auf einen deutlichen Nachteil einer MRT-Untersuchung statt einer SPECT-basierten Diagnosestrategie bei den hier betrachteten Patientinnen und Patienten hin.

Für den Vergleich der kardialen MRT gegenüber anderen nicht invasiven Verfahren zur weiterführenden Diagnostik, die im Rahmen der GKV-Erstattung zur Verfügung stehen und durch eine kardiale MRT ersetzt werden könnten, wurden für die vorliegende Bewertung zusätzlich die diagnostische Güte betrachtet. Da in den herangezogenen RCTs ausschließlich für den Vergleich mit einem SPECT-basierten Vorgehen Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorlagen, wurden für die vorliegende Bewertung primär die Daten zur diagnostischen Güte der kardialen MRT und der SPECT herangezogen.

Von den Primärstudien zur diagnostischen Güte, die der Antragsteller eingereicht hatte, wurden 3 Studien herangezogen, in denen die kardiale MRT mit der SPECT verglichen wurde. Es handelte sich dabei um die Studien **CE-MARC** und **MR-IMPACT II** mit ICA als Referenztest und die Studie **Dan-NICAD** mit dem Referenztest ICA einschließlich FFR-Bestimmung.

Hier ergab sich in den 3 Studien (bezogen auf die Punktschätzungen) eine höhere Sensitivität der kardialen MRT gegenüber der SPECT (von 5 Prozentpunkte [Dan-NICAD] bis 20 Prozentpunkte [CE-MARC]) bei teilweise niedrigerer Spezifität (von –13 Prozentpunkte [MR-IMPACT II] bis 1 Prozentpunkt [CE-MARC]).

Ergänzend wurden zur Einschätzung der diagnostischen Güte 2 systematische Übersichten mit metaanalytischen Auswertungen herangezogen (**Takx 2015** und **Knuuti 2018**), die neben Daten zur diagnostischen Güte der kardialen MRT auch Daten zu u. a. SPECT, Echokardiografie und CCTA im Vergleich zur ICA mit FFR-Bestimmung (Takx 2015, Knuuti 2018) bzw. ICA ohne FFR-Bestimmung (Knuuti 2018) als Referenztest liefern. In diesen beiden systematischen Übersichten ergab sich bezogen auf den Referenztest ICA/FFR in der Publikation Takx 2015 bzw. Knuuti 2018 jeweils eine Sensitivität (im Folgenden nur Punktschätzungen angegeben) für die kardiale MRT von jeweils 89 % und für die SPECT von 74 % bzw. 73 %; die Spezifität lag für die kardiale MRT bei jeweils 87 % und für die SPECT bei 79 % bzw. 83 %. Bezogen auf den Referenztest ICA ohne FFR-Bestimmung ergab sich bei Knuuti 2018 eine Sensitivität (im Folgenden nur Punktschätzungen angegeben) für die kardiale MRT von 90 % und für die SPECT von 87 %; die Spezifität lag für die kardiale MRT bei 80 % und für die SPECT bei 70 %.

In der Gesamtschau deuten die Daten darauf hin, dass die kardiale MRT eine zu der der SPECT mindestens vergleichbare diagnostische Güte aufweist, wobei die vorliegenden Daten – vor allem die der systematischen Übersichtsarbeiten – höhere Punktschätzungen insbesondere für die Sensitivität aufweisen.

Da die kardiale MRT im Vergleich zur SPECT den immanenten Vorteil hat, dass sie ohne ionisierende Strahlung auskommt, ist eine zu erwartende Vergleichbarkeit in den patientenrelevanten Endpunkten bei einer erwartbar mindestens vergleichbaren diagnostischen Güte insgesamt als Vorteil im Sinne eines Potenzials zu werten.

Zusammenfassung

Insgesamt lässt sich aus den vorliegenden Unterlagen für die kardiale MRT bei Patientinnen und Patienten, bei denen sich nach der Basisdiagnostik eine mittlere Vortestwahrscheinlichkeit auf eine chronische KHK bzw. Progression einer chronischen KHK ergibt, ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten im Vergleich zu den bisher zulasten der GKV erbringbaren Untersuchungsmethoden. Dieses Potenzial beruht vorrangig auf Erkenntnissen zum Vergleich gegenüber einer direkten ICA sowie zum Vergleich gegenüber einer SPECT.

Ein Beleg für den Nutzen der Methode kann auf Basis der vorliegenden Daten unter anderem aus den folgenden Gründen nicht abgeleitet werden:

Bezüglich der Auswirkungen einer MRT-basierten Diagnosestrategie auf patientenrelevante Endpunkte liegen insgesamt in den vorgelegten Unterlagen nur vergleichsweise wenige Daten vor, sodass ein relevanter Nachteil bislang nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

Zudem weist die Informationsbeschaffung verschiedene Qualitätsmängel auf. So werden mehrere Publikationen im Antrag genannt, aber nicht durch die systematische Recherche

identifiziert. Dies ist ein starker Hinweis darauf, dass die Informationsbeschaffung potenziell unvollständig ist und zusätzliche Publikationen bzw. auch Studien fehlen könnten.

Im Rahmen der vorliegenden Bewertung kann nicht sicher abgeschätzt werden, ob die Daten aus RCTs, die die Auswirkungen der MRT-basierten Diagnosestrategie auf patientenrelevante Endpunkte untersuchen, erwartbar ausreichen würden für eine Nutzaussage. Gegebenenfalls wäre hierfür die zusätzliche Betrachtung der Testgüte auch im Rahmen einer Nutzenbewertung erforderlich.

Insgesamt scheint es angesichts der Schwächen des vorgelegten Antrags bezüglich der Informationsbeschaffung und angesichts der auf Basis der Evidenzkartierung GA20-01 [10] bekannten Übersichtsarbeiten sinnvoll, im Rahmen einer Nutzenbewertung die bereits verfügbaren Daten auszuwerten. Dadurch könnte sich möglicherweise bereits eine Nutzaussage ergeben oder es könnte genauer definiert werden, worin die gegebenenfalls dann noch vorhandene Evidenzlücke besteht und wie diese gegebenenfalls im Rahmen einer Erprobungsstudie geschlossen werden könnte.

3 Potenzialbewertung

Der vorliegende Antrag bezieht sich auf eine Potenzialbewertung nach § 137e SGB V für die Methode Kardiale Magnetresonanztomografie bei koronarer Herzkrankheit (KHK) bei Patientinnen und Patienten, bei denen sich nach der Basisdiagnostik der Verdacht einer chronischen KHK bzw. der Verdacht der Progression einer chronischen KHK ergibt, jeweils mit mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit (15 % bis 85 %).

Zur Bewertung der kardialen Magnetresonanztomografie lagen Ergebnisse aus 3 randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zum Vergleich von verschiedenen Diagnosestrategien vor. 2 RCTs untersuchten den Vergleich kardiale MRT versus direkte invasive Koronarangiografie (ICA) (ggf. mit fraktioneller Flussreserve [FFR]), 1 dreiarmlige RCT verglich ein MRT-gestütztes Vorgehen mit einem Single-Photon-Emission-Computed Tomography(SPECT)-basierten Vorgehen sowie einem spezifischen leitlinienbasierten diagnostischen Vorgehen. Die RCTs lieferten Ergebnisse u. a. zu den Endpunkten Mortalität, zu einem kombinierten Endpunkt mit den Einzelkomponenten kardiovaskuläre Mortalität und nicht tödlicher Myokardinfarkt, Major adverse cardiovascular Event (MACE) und zum Endpunkt unnötige invasive Diagnostik.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu kardiovaskulären Endpunkten sind die Daten aufgrund der Seltenheit der Ereignisse nur begrenzt aussagekräftig, weisen jedoch bisher nicht auf einen deutlichen Nachteil einer MRT-Untersuchung bei den hier betrachteten Patientinnen und Patienten hin.

Die vorgelegten Daten deuten darauf hin, dass durch die kardiale MRT im Vergleich zu einer direkten ICA unnötige invasive Diagnostik eingespart werden kann, wobei unklar ist, wie groß der Umfang an vermiedener unnötiger Diagnostik ist. Hinsichtlich des Vergleichs zu einer SPECT-basierten Diagnosestrategie deuten die Daten darauf hin, dass vergleichbar viel unnötige invasive Diagnostik eingespart werden kann.

Zusätzlich lagen Ergebnisse aus 3 Primärstudien sowie aus 2 systematischen Übersichten und Metaanalysen zur Testgüte der kardialen MRT vor (ICA [mit und ohne FFR] als Referenztest) und im Vergleich zu anderen nicht invasiven diagnostischen Verfahren, und hier insbesondere zur SPECT (ebenfalls jeweils ICA [mit und ohne FFR] als Referenztest).

Die unterstützend herangezogenen Daten zur diagnostischen Güte deuten darauf hin, dass die kardiale MRT eine zu der der SPECT mindestens vergleichbare diagnostische Güte aufweist, wobei die kardiale MRT im Vergleich zur SPECT den immanenten Vorteil hat, dass sie ohne ionisierende Strahlung auskommt.

Damit lässt sich auf Basis der eingereichten Antragsunterlagen für die kardiale MRT bei Patientinnen und Patienten, bei denen sich nach der Basisdiagnostik der Verdacht einer

chronischen KHK bzw. der Verdacht der Progression einer chronischen KHK ergibt, ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten. Dieses Potenzial beruht vorrangig auf Erkenntnissen zum Vergleich gegenüber einer direkten ICA sowie zum Vergleich gegenüber einer SPECT.

4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie

Der AS hat keine Erprobungsstudie vorgeschlagen.

Da primär eine Nutzenbewertung anzustreben ist (siehe letzter Absatz in Kapitel 2), werden hier für die beantragte Methode keine Eckpunkte einer Erprobungsstudie konzipiert.

5 Erfolgsaussichten einer Erprobung

Wie in Kapitel 4 erläutert, wurden keine Eckpunkte einer Erprobungsstudie konzipiert. Die Bewertung der Erfolgsaussichten einer Erprobung entfällt daher.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK; Version 6.0 [online]. 2022 [Zugriff: 19.03.2024]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/khk>.
3. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. Perkutane Koronarintervention und Koronarangiographie; Erfassungsjahre 2022 und 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 22.03.2024]. URL: https://igtig.org/downloads/auswertung/2022/pci/DeQS_PCI_2022_BUAW_V01_2023-10-20.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung; Computertomographie-Koronarangiographie bei Verdacht auf eine chronische koronare Herzkrankheit [online]. 2024 [Zugriff: 21.03.2024].
5. Schwitter J, Wacker CM, Wilke N et al. Superior diagnostic performance of perfusion-cardiovascular magnetic resonance versus SPECT to detect coronary artery disease: The secondary endpoints of the multicenter multivendor MR-IMPACT II (Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary Artery Disease Trial). J Cardiovasc Magn Reson 2012; 14(1): 61. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-14-61>.
6. Schwitter J, Wacker CM, Wilke N et al. MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative multicentre, multivendor trial. Eur Heart J 2013; 34(10): 775-781. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs022>.
7. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. Lancet 2012; 379(9814): 453-460. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61335-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61335-4).
8. Takx RA, Blomberg BA, El Aidi H et al. Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging compared to invasive coronary angiography with fractional flow reserve meta-analysis. Circ Cardiovasc Imaging 2015; 8(1). <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.114.002666>.

9. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J* 2018; 39(35): 3322-3330. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy267>.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. CT- oder MRT-Diagnostik bei Verdacht auf chronische koronare Herzkrankheit: eine Evidenzkartierung; Arbeitspapier [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/ga20-01_herz-ct-oder-mrt-bei-verdacht-auf-khk_arbeitspapier_v1-0.pdf.
11. Knelangen M, Hausner E, Metzendorf MI et al. Trial registry searches for randomized controlled trials of new drugs required registry-specific adaptation to achieve adequate sensitivity. *J Clin Epidemiol* 2018; 94: 69-75. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.11.003>.
12. Greenwood JP, Ripley DP, Berry C et al. Effect of Care Guided by Cardiovascular Magnetic Resonance, Myocardial Perfusion Scintigraphy, or NICE Guidelines on Subsequent Unnecessary Angiography Rates: The CE-MARC 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316(10): 1051-1060. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.12680>.
13. Ripley DP, Brown JM, Everett CC et al. Rationale and design of the Clinical Evaluation of Magnetic Resonance Imaging in Coronary heart disease 2 trial (CE-MARC 2): a prospective, multicenter, randomized trial of diagnostic strategies in suspected coronary heart disease. *Am Heart J* 2015; 169(1): 17-24 e11. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.10.008>.
14. Buckert D, Witzel S, Cieslik M et al. Magnetic resonance Adenosine perfusion imaging as Gatekeeper of invasive coronary intervention (MAGnet): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017; 18(1): 358. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-2101-6>.
15. Buckert D, Witzel S, Steinacker JM et al. Comparing Cardiac Magnetic Resonance-Guided Versus Angiography-Guided Treatment of Patients With Stable Coronary Artery Disease: Results From a Prospective Randomized Controlled Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11(7): 987-996. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.05.007>.
16. Hussain ST, Paul M, Plein S et al. Design and rationale of the MR-INFORM study; stress perfusion cardiovascular magnetic resonance imaging to guide the management of patients with stable coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012; 14(1): 65. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-14-65>.
17. Nagel E, Greenwood JP, McCann GP et al. Magnetic Resonance Perfusion or Fractional Flow Reserve in Coronary Disease. *N Engl J Med* 2019; 380(25): 2418-2428. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716734>.

18. Kidambi A, Sourbron S, Maredia N et al. Factors associated with false-negative cardiovascular magnetic resonance perfusion studies: A Clinical evaluation of magnetic resonance imaging in coronary artery disease (CE-MARC) substudy. *J Magn Reson Imaging* 2016; 43(3): 566-573. <https://doi.org/10.1002/jmri.25032>.
19. Ripley DP, Motwani M, Brown JM et al. Individual component analysis of the multi-parametric cardiovascular magnetic resonance protocol in the CE-MARC trial. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015; 17(1): 59. <https://doi.org/10.1186/s12968-015-0169-2>.
20. Nissen L, Winther S, Westra J et al. Diagnosing coronary artery disease after a positive coronary computed tomography angiography: the Dan-NICAD open label, parallel, head to head, randomized controlled diagnostic accuracy trial of cardiovascular magnetic resonance and myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018; 19(4): 369-377. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex342>.
21. Bayer. Gadobutrol/Gadavist-enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging (CMRI) to Detect Coronary Artery Disease (CAD) (GadaCAD 1) [online]. 2018 [Zugriff: 14.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01890421>.
22. Bayer. Gadobutrol / Gadavist-enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging (CMRI) to Detect Coronary Artery Disease (CAD) (GadaCAD 2) [online]. 2019 [Zugriff: 14.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01890434>.
23. Buckert D, Mariyadas M, Walcher T et al. Angiographic validation of magnetic resonance assessment of myocardium at risk in non-ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013; 29(6): 1295-1301. <https://doi.org/10.1007/s10554-013-0210-1>.
24. Everaars H, van der Hoeven NW, Janssens GN et al. Cardiac Magnetic Resonance for Evaluating Nonculprit Lesions After Myocardial Infarction: Comparison With Fractional Flow Reserve. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13(3): 715-728. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.07.019>.
25. Amsterdam UMC. Reducing Micro Vascular Dysfunction in Acute Myocardial Infarction by Ticagrelor (REDUCE-MVI) [online]. 2018 [Zugriff: 14.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02422888>.
26. Goransson C, Ahtarovski KA, Kyhl K et al. Assessment of the myocardial area at risk: comparing T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging with contrast-enhanced cine (CE-SSFP) imaging-a DANAMI3 substudy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019; 20(3): 361-366. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev106>.
27. Rigshospitalet. DANish Study of Optimal Acute Treatment of Patients With ST-elevation Myocardial Infarction (DANAMI-3) [online]. 2023 [Zugriff: 14.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01435408>.

28. Javed A, Yoon A, Cen S et al. Feasibility of coronary endothelial function assessment using arterial spin labeled CMR. *NMR Biomed* 2020; 33(2): e4183. <https://doi.org/10.1002/nbm.4183>.
29. Kamiya K, Sakakibara M, Asakawa N et al. Cardiac Magnetic Resonance Performs Better in the Detection of Functionally Significant Coronary Artery Stenosis Compared to Single-Photon Emission Computed Tomography and Dobutamine Stress Echocardiography. *Circ J* 2014; 78(10): 2468-2476. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-13-1454>.
30. British Heart Foundation. Clinical Evaluation of Magnetic Resonance Imaging in Coronary Heart Disease [online]. 2015 [Zugriff: 14.03.2024]. URL: <https://www.isrctn.com/ISRCTN77246133>.
31. Le TT, Ang BWY, Bryant JA et al. Multiparametric exercise stress cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of coronary artery disease: the EMPIRE trial. *J Cardiovasc Magn Reson* 2021; 23(1): 17. <https://doi.org/10.1186/s12968-021-00705-8>.
32. National Heart Centre Singapore. Evaluating Myocardial Ischemia in Chest Pain Using Exercise CMR (EMPIRE) [online]. 2023 [Zugriff: 14.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03217227>.
33. Manchuelle A, Pontana F, De Groote P et al. Accuracy of cardiac magnetic resonance imaging to rule out significant coronary artery disease in patients with systolic heart failure of unknown aetiology: Single-centre experience and comprehensive meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis* 2018; 111(11): 686-701. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2018.04.004>.
34. Nazir MS, Shome J, Villa ADM et al. 2D high resolution vs. 3D whole heart myocardial perfusion cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022; 23(6): 811-819. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ieab103>.
35. University of Aarhus. Dan-NICAD; Danish Study of Non-Invasive Diagnostic Testing in Coronary Artery Disease [online]. 2016 [Zugriff: 14.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02264717>.
36. Smulders MW, Kietzelaer BL, Das M et al. The role of cardiovascular magnetic resonance imaging and computed tomography angiography in suspected non-ST-elevation myocardial infarction patients: design and rationale of the CARdiovascular Magnetic rEsoNance imaging and computed Tomography Angiography (CARMENTA) trial. *Am Heart J* 2013; 166(6): 968-975. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.09.012>.
37. van Cauteren YJM, Smulders MW, Theunissen R et al. Cardiovascular magnetic resonance accurately detects obstructive coronary artery disease in suspected non-ST elevation myocardial infarction: a sub-analysis of the CARMENTA Trial. *J Cardiovasc Magn Reson* 2021; 23(1): 40. <https://doi.org/10.1186/s12968-021-00723-6>.

38. Maastricht University Medical Center. The Supplementary Role of Non-invasive Imaging to Routine Clinical Practice in Suspected Non-ST-elevation Myocardial Infarction (CARMENTA) [online]. 2017 [Zugriff: 14.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01559467>.
39. Villa ADM, Corsinovi L, Ntalas I et al. Importance of operator training and rest perfusion on the diagnostic accuracy of stress perfusion cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson 2018; 20(1): 74. <https://doi.org/10.1186/s12968-018-0493-4>.
40. Amersham Buchler. A Study of Gadodiamide Injection in Myocardial Perfusion Magnetic Resonance Imaging (MR-IMPACT-II) [online]. 2009 [Zugriff: 14.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00977093>.
41. Kantonsspital Olten. Myocardial Ischemia Detection With a Combined Cardiovascular Magnetic Resonance and Biomarker Protocol [online]. 2023 [Zugriff: 14.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05813210>.
42. Buckert D, Kelle S, Buss S et al. Left ventricular ejection fraction and presence of myocardial necrosis assessed by cardiac magnetic resonance imaging correctly risk stratify patients with stable coronary artery disease: a multi-center all-comers trial. Clin Res Cardiol 2017; 106(3): 219-229. <https://doi.org/10.1007/s00392-016-1042-5>.
43. University of Ulm. Magnetic Resonance Adenosine Perfusion Imaging as Gatekeeper of Invasive Coronary Intervention (MAGnet) [online]. 2018 [Zugriff: 14.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02580851>.
44. Di Bella G, Pizzino F, Aquaro GD et al. High-risk patients with mild-moderate left ventricular dysfunction after a previous myocardial infarction. A long-term prognostic data by cardiac magnetic resonance. Int J Cardiol 2017; 245: 13-19. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.064>.
45. Eitel I, Gehmlich D, Amer O et al. Prognostic relevance of papillary muscle infarction in reperfused infarction as visualized by cardiovascular magnetic resonance. Circ Cardiovasc Imaging 2013; 6(6): 890-898. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.000411>.
46. University of Leipzig. Abciximab i.v. Versus i.c. in ST-elevation Myocardial Infarction (AIDA STEMI) [online]. 2011 [Zugriff: 14.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00712101>.
47. Lange T, Backhaus SJ, Schulz A et al. Cardiovascular magnetic resonance-derived left atrioventricular coupling index and major adverse cardiac events in patients following acute myocardial infarction. J Cardiovasc Magn Reson 2023; 25(1): 24. <https://doi.org/10.1186/s12968-023-00929-w>.

48. University of Leipzig. Thrombus Aspiration in Thrombus Containing culprit Lesions in Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (TATORT-NSTEMI), [online]. 2017 [Zugriff: 14.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01612312>.
49. Jensch PJ, Stiermaier T, Reinstadler SJ et al. Prognostic relevance of peri-infarct zone measured by cardiovascular magnetic resonance in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2022; 347: 83-88. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.11.017>.
50. Pöss J, Desch S, Eitel C et al. Left Ventricular Thrombus Formation After ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Insights From a Cardiac Magnetic Resonance Multicenter Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; 8(10): e003417. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.003417>.
51. Schuster A, Backhaus SJ, Stiermaier T et al. Left Atrial Function with MRI Enables Prediction of Cardiovascular Events after Myocardial Infarction: Insights from the AIDA STEMI and TATORT NSTEMI Trials. *Radiology* 2019; 293(2): 292-302. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019190559>.
52. Eitel I, Poss J, Jobs A et al. Left ventricular global function index assessed by cardiovascular magnetic resonance for the prediction of cardiovascular events in ST-elevation myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015; 17(1): 62. <https://doi.org/10.1186/s12968-015-0161-x>.
53. University of Leeds. Clinical Evaluation of Magnetic Resonance Imaging in Coronary Heart Disease-2 (CE-MARC2) [online]. 2018 [Zugriff: 14.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01664858>.
54. Kanaji Y, Yonetsu T, Hamaya R et al. Prognostic Value of Phase-Contrast Cine-Magnetic Resonance Imaging-Derived Global Coronary Flow Reserve in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome Treated With Urgent Percutaneous Coronary Intervention. *Circ J* 2019; 83(6): 1220-1228. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-1196>.
55. King's College London. MR INFORM; MR Perfusion Imaging to Guide Management of Patients With Stable Coronary Artery Disease [online]. 2022 [Zugriff: 14.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01236807>.
56. Kwong RY, Ge Y, Steel K et al. Cardiac Magnetic Resonance Stress Perfusion Imaging for Evaluation of Patients With Chest Pain. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(14): 1741-1755. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.074>.
57. Antiochos P, Ge Y, Heydari B et al. Prognostic Value of Stress Cardiac Magnetic Resonance in Patients With Known Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022; 15(1): 60-71. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.06.025>.

58. Antiochos P, Ge Y, Steel K et al. Imaging of Clinically Unrecognized Myocardial Fibrosis in Patients With Suspected Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(8): 945-957. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.063>.
59. Ge Y, Antiochos P, Steel K et al. Prognostic Value of Stress CMR Perfusion Imaging in Patients With Reduced Left Ventricular Function. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13(10): 2132-2145. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.05.034>.
60. Ge Y, Pandya A, Steel K et al. Cost-Effectiveness Analysis of Stress Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging for Stable Chest Pain Syndromes. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13(7): 1505-1517. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.02.029>.
61. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. Stress CMR Perfusion Imaging in the United States (SPINS) Study (SPINS) [online]. 2019 [Zugriff: 14.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03192891>.
62. Lai W, Chen-Xu Z, Jian-Xun D et al. Prognostic implications of left ventricular torsion measured by feature-tracking cardiac magnetic resonance in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2023; 24(6): 785-795. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeac177>.
63. Renji Hospital. EARLY-MYO-CMR Registry [online]. 2020 [Zugriff: 14.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03768453>.
64. Lenz CJ, Abdelmoneim SS, Anavekar NS et al. A comparison of infarct mass by cardiac magnetic resonance and real time myocardial perfusion echocardiography as predictors of major adverse cardiac events following reperfusion for ST elevation myocardial infarction. *Echocardiography* 2016; 33(10): 1539-1545. <https://doi.org/10.1111/echo.13308>.
65. Lønborg JT, Engstrom T, Møller JE et al. Left atrial volume and function in patients following ST elevation myocardial infarction and the association with clinical outcome: a cardiovascular magnetic resonance study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14(2): 118-127. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jes118>.
66. Miller CD, Case LD, Little WC et al. Stress CMR reduces revascularization, hospital readmission, and recurrent cardiac testing in intermediate-risk patients with acute chest pain. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6(7): 785-794. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.11.022>.
67. Wake Forest University Health Sciences. Randomized Investigation of Chest Pain Diagnostic Strategies [online]. 2018 [Zugriff: 03.04.2024]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01035047>.

68. Miller CD, Mahler SA, Snavely AC et al. Cardiac Magnetic Resonance Imaging Versus Invasive-Based Strategies in Patients With Chest Pain and Detectable to Mildly Elevated Serum Troponin: A Randomized Clinical Trial. *Circ Cardiovasc Imaging* 2023; 16(6): e015063. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.122.015063>.

69. Popp LM. Sex and Race Disparities in Patients With Chest Pain and Detectable or Mildly Elevated Troponin: SAEM2023 Annual Meeting Abstracts. *Acad Emerg Med* 2023; 30 Suppl 1: 8-423, 181. <https://doi.org/10.1111/acem.14718>.

70. Wake Forest University Health Sciences. Cardiac Magnetic Resonance Imaging Strategy for the Management of Patients With Acute Chest Pain and Detectable to Elevated Troponin (CMR-IMPACT) [online]. 2022 [Zugriff: 14.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01931852>.

71. Nordenskjöld AM, Hammar P, Ahlstrom H et al. Unrecognized Myocardial Infarction Assessed by Cardiac Magnetic Resonance Imaging--Prognostic Implications. *PLoS One* 2016; 11(2): e0148803. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148803>.

72. Uppsala University. Prevalence and Prognostic Value of Unrecognized Myocardial Injury in Stable Coronary Artery Disease (PUMI) (PUMI) [online]. 2010 [Zugriff: 14.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01257282>.

73. Pontone G, Andreini D, Bertella E et al. Prognostic value of dipyridamole stress cardiac magnetic resonance in patients with known or suspected coronary artery disease: a mid-term follow-up study. *Eur Radiol* 2016; 26(7): 2155-2165. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-4064-x>.

74. Shah R, Heydari B, Coelho-Filho O et al. Stress cardiac magnetic resonance imaging provides effective cardiac risk reclassification in patients with known or suspected stable coronary artery disease. *Circulation* 2013; 128(6): 605-614. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001430>.

75. Brigham and Women's Hospital. Role of Stress Cardiac MRI in Predicting Adverse Clinical Events in Patients With Known or Suspected Ischemic Heart Disease [online]. 2013 [Zugriff: 14.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01821924>.

76. Symons R, Pontone G, Schwitter J et al. Long-Term Incremental Prognostic Value of Cardiovascular Magnetic Resonance After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Study of the Collaborative Registry on CMR in STEMI. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11(6): 813-825. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.05.023>.

77. Thom H, West NE, Hughes V et al. Cost-effectiveness of initial stress cardiovascular MR, stress SPECT or stress echocardiography as a gate-keeper test, compared with upfront invasive coronary angiography in the investigation and management of patients with stable chest pain: mid-term outcomes from the CECaT randomised controlled trial. *BMJ Open* 2014; 4(2): e003419. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003419>.
78. Department of Health (UK). The cost-effectiveness of functional cardiac testing in the diagnosis and management of coronary heart disease [online]. 2014 [Zugriff: 03.04.2024]. URL: <https://www.isrctn.com/ISRCTN47108462>.
79. Victor Chang Cardiac Research Institute. Reproducibility of First Pass Perfusion Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Multivessel Symptomatic Coronary Artery Disease [online]. 2012 [Zugriff: 14.03.2024]. URL: <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12609000097246>.
80. Russian Academy of Medical Sciences. Short and Long Term Outcomes of Acute Coronary Syndrome in Patients With Non Obstructive Coronary Atherosclerosis (NOCA) [online]. 2016 [Zugriff: 14.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02655718>.
81. University of Illinois at Chicago. Assessment of Global Myocardial Perfusion Reserve Using Coronary Sinus Flow Measurements [online]. 2019 [Zugriff: 14.03.2014]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02697877>.
82. Medical University of South Carolina. Quantitative Cardiac Parametric Mapping (Myomapping) [online]. 2023 [Zugriff: 14.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02855554>.
83. Cedars-Sinai Medical Center. Whole-Heart Myocardial Blood Flow Quantification Using MRI [online]. 2023 [Zugriff: 14.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03064295>.
84. Seoul National University Bundang Hospital. Correlation Between Quantitative Analysis of Coronary MRA and FFR [online]. 2017 [Zugriff: 14.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03117218>.
85. Assistance Publique. Cardiac MRI in Front Line for the Diagnosis of Coronary Artery Disease as the Etiology of Left Ventricular Dysfunction (CAMAREC) [online]. 2023 [Zugriff: 14.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03231189>.
86. van der Harst P. Early Detection of Silent Myocardial Ischemia (EarlySynergy) [online]. 2021 [Zugriff: 14.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04680338>.
87. University of Leicester. CMR Versus CT in Coronary Artery Disease (CONCORD) [online]. 2023 [Zugriff: 14.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04761991>.

88. Cairo University. Predictors of Adverse Left Ventricular Remodeling and Final Infarct Size After Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST Elevation Myocardial Infarction; A Strain Analysis Study Using Echocardiography and Feature Tracking Cardiac Magnetic Resonance [online]. 2023. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04773652>.
89. NHS National Waiting Times Centre Board. Coronary Microvascular Angina Cardiac Magnetic Resonance Imaging (CorCMR) Trial (CorCMR) [online]. 2021 [Zugriff: 14.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04805814>.
90. Aarhus University Hospital. iNav-based, Automated Coronary Magnetic Resonance Angiography for the Detection of Coronary Artery Stenosis (iNav-AUTO CMRA) [online]. 2023 [Zugriff: 14.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05473117>.
91. Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust. Predicting the Risk of Non-culprit Coronary Artery Disease After a Heart Attack (OCT-RISK) [online]. 2023 [Zugriff: 14.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05781087>.
92. National Institute for Health and Care Excellence. Recent-onset chest pain of suspected cardiac origin; assessment and diagnosis [online]. 2016 [Zugriff: 21.03.2024]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg95>.
93. Martín Andrés AM, Silva Mato AM. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computational Statistics & Data Analysis 1994; 17: 555-574.