



IQWiG-Berichte – Nr. 920

CT- oder MRT-Diagnostik bei Verdacht auf chronische koronare Herzkrankheit: eine Evidenzkartierung

Arbeitspapier

Auftrag: GA20-01
Version: 1.0
Stand: 29.05.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

CT- oder MRT-Diagnostik bei Verdacht auf chronische koronare Herzkrankheit: eine Evidenzkartierung

Auftraggeber

Bearbeitung im Rahmen des Generalauftrags

Interne Auftragsnummer

GA20-01

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Katrin Dreck
- Corinna Kiefer
- Martina Markes
- Inga Overesch

Schlagwörter: Koronararterienkrankung, Computertomographie-Angiographie, Diffusionsgewichtete Kernspintomographie, Scoping Review, Evidenzkartierung

Keywords: Coronary Artery Disease, Computed Tomography Angiography, Diffusion Magnetic Resonance Imaging, Scoping Review, Evidence Map

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
Kurzfassung	vii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	3
3 Projektverlauf	4
4 Methoden	5
4.1 Kriterien für den Einschluss von systematischen Übersichten in die Untersuchung	5
4.1.1 Systematische Übersichten auf Basis von RCTs.....	5
4.1.1.1 Population	5
4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention.....	5
4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	5
4.1.1.4 Studientypen	6
4.1.1.5 Publikationssprache	6
4.1.1.6 Publikationszeitraum	6
4.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Einschluss von systematischen Übersichten auf Basis von RCTs.....	6
4.1.1.8 Einschluss von systematischen Übersichten auf Basis von RCTs, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	7
4.1.2 Systematische Übersichten auf Basis von Studien zur diagnostischen Güte	7
4.1.2.1 Population	7
4.1.2.2 Indextest und Referenztest.....	7
4.1.2.3 Zielgrößen	8
4.1.2.4 Studientypen	8
4.1.2.5 Publikationssprache	8
4.1.2.6 Publikationszeitraum	8
4.1.2.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Einschluss von systematischen Übersichten auf Basis von Studien zur diagnostischen Güte.....	8
4.1.2.8 Einschluss von systematischen Übersichten auf Basis von Studien zur diagnostischen Güte, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	9
4.2 Informationsbeschaffung	9
4.2.1 Fokussierte Recherche nach systematischen Übersichten.....	9

4.2.1.1	Informationsquellen	9
4.2.1.2	Selektion relevanter systematischer Übersichten	9
4.2.2	Orientierende Recherche nach evidenzbasierten Leitlinien	9
4.2.2.1	Informationsquellen	9
4.2.2.2	Selektion relevanter evidenzbasierter Leitlinien.....	10
4.3	Informationsbewertung	10
4.3.1	Darstellung der Ergebnisse.....	10
4.3.2	Bewertung der Ergebnisse.....	11
5	Ergebnisse.....	12
5.1	Informationsbeschaffung.....	12
5.1.1	Fokussierte Recherche nach systematischen Übersichten.....	12
5.1.2	Orientierende Recherche nach evidenzbasierten Leitlinien	12
5.2	Systematische Übersichten auf Basis von RCTs	13
5.2.1	Charakteristika der in die Untersuchung eingeschlossenen systematischen Übersichten auf Basis von RCTs.....	13
5.2.2	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	16
5.2.2.1	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für die CTA	16
5.2.2.2	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für die MRT	20
5.3	Systematische Übersichten auf Basis von Studien zur diagnostischen Güte.....	22
5.3.1	Charakteristika der in die Untersuchung eingeschlossenen systematischen Übersichten auf Basis von Studien zur diagnostischen Güte	22
5.3.2	Ergebnisse zu Zielgrößen	25
5.3.2.1	Ergebnisse zu Zielgrößen für die CTA	25
5.3.2.2	Ergebnisse zu Zielgrößen für die MRT	27
5.4	Evidenzbasierte Leitlinien	30
5.4.1	Übersicht über die ausgewählten evidenzbasierten Leitlinien	30
5.4.2	Zusammenfassung der Empfehlungen	32
6	Diskussion.....	37
7	Fazit.....	40
8	Literatur	41
Anhang A	– Suchstrategie	45

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von systematischen Übersichten auf Basis von RCTs.....	7
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von systematischen Übersichten auf Basis von Studien zur diagnostischen Güte	8
Tabelle 3: In die Evidenzkartierung eingeschlossene systematische Übersichten mit Ergebnisdarstellung	12
Tabelle 4: Charakteristika der in die Untersuchung eingeschlossenen systematischen Übersichten auf Basis von RCTs.....	14
Tabelle 5: Aggregierte Ergebnisse der systematischen Übersichten auf Basis von RCTs mit CTA als diagnostischem Verfahren – Gesamtmortalität.....	17
Tabelle 6: Aggregierte Ergebnisse der systematischen Übersichten auf Basis von RCTs mit CTA als diagnostischem Verfahren – Myokardinfarkt	18
Tabelle 7: Aggregierte Ergebnisse der systematischen Übersichten auf Basis von RCTs mit CTA als diagnostischem Verfahren – Notwendigkeit einer nachgeschalteten ICA ...	19
Tabelle 8: Ergebnisse der systematischen Übersicht auf Basis von RCTs mit MRT als diagnostischem Verfahren – Gesamtmortalität	20
Tabelle 9: Ergebnisse der systematischen Übersicht auf Basis von RCTs mit MRT als diagnostischem Verfahren – Myokardinfarkt.....	21
Tabelle 10: Ergebnisse der systematischen Übersicht auf Basis von RCTs mit MRT als diagnostischem Verfahren – Notwendigkeit einer nachgeschalteten ICA	21
Tabelle 11: Charakteristika der in die Untersuchung eingeschlossenen systematischen Übersichten auf Basis von Studien zur diagnostischen Güte	23
Tabelle 12: Aggregierte Ergebnisse der systematischen Übersichten auf Basis von Studien zur diagnostischen Güte der CTA als Indextest	26
Tabelle 13: Aggregierte Ergebnisse der systematischen Übersichten auf Basis von Studien zur diagnostischen Güte der Stress-MRT als Indextest.....	28
Tabelle 14: Übersicht über die ergänzend in die Untersuchung eingeschlossenen evidenzbasierten Leitlinien.....	31
Tabelle 15: Auswahl der Empfehlungen aus den 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes	33
Tabelle 16: Auswahl der Empfehlungen aus der Leitlinie Recent-onset chest pain of suspected cardiac origin: assessment and diagnosis.....	34
Tabelle 17: Auswahl der Empfehlungen aus der Nationalen VersorgungsLeitlinie Chronische KHK	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CT	Computertomografie
CTA	Computed Tomography Angiography (computertomografische Angiografie)
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
FFR	fraktionelle Flussreserve
FFR-CT	computertomografische Messung der fraktionellen Flussreserve
ICA	Invasive coronary Angiography (invasive Koronarangiografie)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHK	koronare Herzkrankheit
MRT	Magnetresonanztomografie
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SPECT	Single Photon Emission computed Tomography (Single-Photonen-Emissions-Computer-Tomografie)
SPECT-MPI	SPECT-myocardial Perfusion Imaging (Bildgebung durch Myokard-Perfusions-Single-Photonen-Emissions-Computer-Tomografie)

Kurzfassung

Im Rahmen des Generalauftrags zu den diagnostischen Verfahren kardiale Computertomografie (CT) und kardiale Magnetresonanztomografie (MRT) wurde das Thema „CT- oder MRT-Diagnostik bei Verdacht auf chronische koronare Herzkrankheit: eine Evidenzkartierung“ bearbeitet.

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist eine Kartierung der Evidenz zu nicht invasiven diagnostischen Verfahren mittels computertomografischer Koronarangiografie und Magnetresonanztomografie

- im Vergleich zur invasiven Koronarangiografie ggf. mit Messung der fraktionellen Flussreserve sowie zu den nicht invasiven Verfahren Myokard-Perfusions-Single-Photonen-Emissions-Computer-Tomografie, Stress-Echokardiografie, Belastungs-Elektrokardiogramm und computertomografische Messung der fraktionellen Flussreserve auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien oder
- im Abgleich mit der invasiven Koronarangiografie ggf. mit Messung der fraktionellen Flussreserve oder mit der klinischen Nachbeobachtung als Referenztest auf Basis von Studien zur diagnostischen Güte

bei Personen mit Verdacht auf chronische koronare Herzkrankheit hinsichtlich ausgewählter patientenrelevanter Endpunkte bzw. Zielgrößen.

Methoden

Die Evidenzkartierung wurde auf Basis systematischer Übersichten vorgenommen. Evidenzbasierte Leitlinien wurden ergänzend hinzugezogen. Die Zielpopulation der Evidenzkartierung bildeten Personen mit Verdacht auf chronische koronare Herzkrankheit (KHK).

In systematischen Übersichten auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) stellten die nicht invasiven diagnostischen Verfahren computertomografische Angiografie (CTA) und Stress-MRT die Prüflinterventionen dar. Als Vergleichsintervention galten nicht invasive funktionelle diagnostische Verfahren und die invasive Koronarangiografie (ICA) ggf. mit Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR). Für die Darstellung in dieser Evidenzkartierung wurden die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität, Myokardinfarkt und Notwendigkeit einer nachgeschalteten ICA ausgewählt.

In systematischen Übersichten auf Basis von Studien zur diagnostischen Güte stellten die nicht invasiven diagnostischen Verfahren CTA und Stress-MRT die Indextests dar. Als Referenztest galt die ICA ggf. mit FFR-Messung oder die klinische Nachbeobachtung. Für die Darstellung in dieser Evidenzkartierung wurden beispielhaft die Sensitivität und Spezifität als Zielgrößen ausgewählt. Weitere Maßzahlen wurden ohne weitere Betrachtung tabellarisch extrahiert.

Eine fokussierte Recherche nach systematischen Übersichten wurde in der Datenbank MEDLINE sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence und der Agency for Healthcare Research and Quality durchgeführt. Die Suche wurde auf das Publikationsdatum ab 2015 eingeschränkt. Ergänzend erfolgte eine orientierende Recherche nach evidenzbasierten Leitlinien. Die Selektion relevanter systematischer Übersichten und evidenzbasierter Leitlinien erfolgte durch 1 Person. Die relevanten Dokumente wurden anschließend von einer 2. Person überprüft.

Im Rahmen dieser Evidenzkartierung wurden je Prüfintervention bzw. Indextest maximal 8 systematische Übersichten herangezogen. Die Ergebnisse hieraus wurden tabellarisch dargestellt und deskriptiv zusammengefasst. Darüber hinaus wurden die Empfehlungen ausgewählter Leitlinien dargestellt.

Aussagen zum Nutzen und Schaden wurden nicht getroffen.

Ergebnisse

Über die fokussierte Recherche wurden 24 systematische Übersichten als relevant für die Fragestellung der Evidenzkartierung identifiziert. Aus diesen wurden 9 für eine Darstellung der aggregierten Ergebnisse ausgewählt. Aus 4 systematischen Übersichten auf Basis von RCTs und 5 systematischen Übersichten auf Basis von Studien zur diagnostischen Güte wurden die Ergebnisse zu den ausgewählten Endpunkten bzw. Zielgrößen dargestellt. Aus der orientierenden Recherche wurden 3 Leitlinien ausgewählt; hieraus wurden für die Fragestellung relevante Empfehlungen bezüglich der Teststrategie zur Diagnose einer chronischen KHK dargestellt.

In 3 systematischen Übersichten auf Basis von RCTs zeigte sich, dass Myokardinfarkte nach einer CTA-basierter Diagnose – verglichen mit der jeweiligen Standardversorgung – statistisch signifikant seltener auftraten. Bei der Standardversorgung handelt es sich um nicht invasive funktionelle Verfahren sowie um eine nicht weiter definierte Standardversorgung. Außerdem zeigte sich in 1 systematischen Übersicht, dass infolge einer CTA – im Vergleich zu funktionellen Verfahren – statistisch signifikant häufiger die Durchführung einer ICA erforderlich war. Für die MRT wurde in 1 systematischen Übersicht gezeigt, dass – im Vergleich zur Standardversorgung – statistisch signifikant weniger ICAs im Nachgang dieses diagnostischen Verfahrens durchgeführt wurden. Weder für die CTA noch für die MRT wurde ein Effekt auf die Gesamtmortalität gezeigt. Für die MRT lag bei den Endpunkten Gesamtmortalität und Myokardinfarkt eine unzureichende Datenlage vor.

Aus den systematischen Übersichten auf Basis von Studien zur diagnostischen Güte zeigten sich für die CTA als Indextest Sensitivitäten von 90 % und mehr. Die ermittelten Spezifitäten lagen bei 78 % und 79 % gegenüber der ICA und von 39 % bis 53 % gegenüber der invasiven FFR als Referenztest.

Für die Stress-MRT als Indextest gegenüber der ICA als Referenztest zeigten sich Sensitivitäten von 82 % bis 91 % und Spezifitäten von 74 % bis 80 %. Gegenüber der invasiven FFR als Referenztest lagen die Sensitivitäten bei Werten von 87 % bis 90 %; die Spezifitäten reichten von 85 % bis 94 % und waren damit teilweise höher als die Sensitivitäten.

Die 3 ausgewählten evidenzbasierten Leitlinien empfehlen übereinstimmend nicht invasive Verfahren als 1. Test zur Diagnose einer KHK.

Fazit

Zum Nutzen und Schaden nicht invasiver CTA- und Stress-MRT-Diagnostik bei Personen mit Verdacht auf KHK liegt aussagekräftige Evidenz vor. Daher wäre eine Nutzenbewertung eines der beiden oder beider Verfahren sinnvoll möglich. Vor allem die Ergebnisse der systematischen Übersichten auf Basis von RCTs, in denen Effekte der CTA auf patientenrelevante Endpunkte gezeigt wurden, sprechen dafür, dass in einer Nutzenbewertung eine Aussage zum Nutzen und Schaden der Interventionen getroffen werden könnte.

1 Hintergrund

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist definiert als Arteriosklerose an den Koronararterien. Dabei liegen in diesen auch Herzkranzgefäße genannten Arterien verschiedenartige Einlagerungen in den Gefäßwänden vor. Solche Einlagerungen können zu einer als Stenose bezeichneten Verengung der Blutgefäße und infolgedessen zu einer verminderten Durchblutung des Herzmuskels, einer myokardialen Ischämie, führen [1]. Die KHK war im Jahr 2013 sowohl bei Männern als auch bei Frauen die häufigste Todesursache im Erwachsenenalter in Deutschland [2].

Die führende klinische Symptomatik einer stenosierenden KHK ist die Angina Pectoris, ein Thoraxschmerz mit Engegefühl. Von einer stabilen Angina Pectoris spricht man, wenn der Schmerz vorübergehend bei körperlicher Belastung auftritt, weil der durch die Anstrengung ausgelöste erhöhte Sauerstoffbedarf des Herzmuskels nicht mehr ausreichend gedeckt werden kann. Der Schmerz klingt jedoch in Ruhephasen oder nach Medikamentengabe wieder ab, wodurch sich das Krankheitsbild von demjenigen einer instabilen Angina Pectoris beim akuten Koronarsyndrom unterscheidet. Von einer chronischen KHK Betroffene können aber auch asymptomatisch sein oder unter Dyspnoe ohne den typischen Brustschmerz leiden [1]. Eine eindeutige Diagnosestellung ist daher essenziell, um den Patientinnen und Patienten die bestmögliche Versorgung zur Verfügung stellen zu können.

Für den Nachweis einer chronischen KHK kommen verschiedene bildgebende Verfahren infrage. Neben der invasiven Koronarangiografie (ICA) mittels Linksherzkatheter können einige nicht invasive Verfahren wie die computertomografische Angiografie (CTA) oder Stress-Diagnostik mittels Magnetresonanztomografie (MRT) angewendet werden. Dabei unterscheidet man zwischen morphologischen Verfahren wie der ICA und der CTA und funktionellen Verfahren wie der Stress-MRT-Diagnostik, bei der die Durchblutung des Herzmuskels unter pharmakologischer Belastung untersucht wird. Dazu zählen die Stress-Perfusions-MRT, bei der Adenosin oder Regadenoson als Vasodilatator verwendet wird, und die Dobutamin-Stress-MRT. Morphologische Verfahren dienen dem direkten Nachweis von Stenosen, wohingegen die funktionellen Verfahren die Folgen von Stenosen für die Durchblutung des Herzmuskelgewebes nachweisen. Weitere nicht invasive Verfahren in der Versorgung sind neben der Stress-Perfusions-MRT und der Dobutamin-Stress-MRT die 3 ebenfalls funktionellen Verfahren Myokard-Perfusions-Single-Photonen-Emissions-Computer-Tomografie (SPECT), Stress-Echokardiografie und Belastungs-Elektrokardiogramm (EKG) [1].

Die ICA und CTA können isoliert durchgeführt keine Einschätzung der funktionellen Relevanz einer Stenose geben, denn ein morphologischer Nachweis allein heißt nicht zwingend, dass auch eine Ischämie vorliegt. Es besteht aber die Möglichkeit, während der ICA die fraktionelle Flussreserve (FFR) des Zielgefäßes zu bestimmen, wodurch die ICA um eine funktionelle Messung erweitert wird. Gleiches gilt für die computertomografische FFR-Messung (FFR-CT), die im Gegensatz zur invasiven FFR ein neues, nicht invasives funktionelles Verfahren für die

Diagnosestellung einer relevanten Koronarstenose darstellt. Somit handelt es sich bei der isolierten CTA aktuell um das einzige zur Verfügung stehende nicht invasive morphologische Verfahren, wohingegen es zu den nicht invasiven funktionellen Verfahren die genannten Alternativen gibt. Die Wahl des nicht invasiven Verfahrens richtet sich hauptsächlich nach der Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK, die in Abhängigkeit von dem Alter, Geschlecht und der Art der Symptomatik ermittelt wird. Weitere Faktoren sind die Eignung der Patientinnen und Patienten (z. B. bei bestehenden Unverträglichkeiten), die Testrisiken (z. B. Strahlenexposition) sowie die Geräteausstattung und Expertise vor Ort [1].

Die Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Chronische KHK [1] und die 2019 aktualisierten Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) [3] sprechen Positivempfehlungen für alle bisher genannten Verfahren mit Ausnahme der FFR-CT aus. Die NVL empfiehlt die nicht invasiven Verfahren bei einer mittleren KHK-Vortestwahrscheinlichkeit von 15 % bis 85 %. In der Aktualisierung der ESC-Guidelines wurden die bisher maßgeblichen Vortestwahrscheinlichkeiten nach unten korrigiert und zusätzlich zur Angina-Pectoris-Symptomatik um Dyspnoe erweitert. Darüber hinaus wurde der Ausdruck der klinischen Wahrscheinlichkeit einer KHK eingeführt, die durch den Einbezug verschiedener Risikofaktoren die Schätzung der Vortestwahrscheinlichkeit verringern oder erhöhen kann [3].

Vielleicht auch, weil sowohl Computertomografie(CT)- als auch MRT-basierte Verfahren zur KHK-Diagnostik derzeit nicht im Leistungsumfang der gesetzlichen Krankenversicherung enthalten sind [1], wurden in Deutschland im Jahr 2018 rund 490 000 ICAs durchgeführt [4], obwohl laut NVL in vielen Fällen eine starke Negativempfehlung für dieses Verfahren besteht. Insbesondere soll eine ICA nicht durchgeführt werden bei mittlerer KHK-Wahrscheinlichkeit, sofern nicht durch nicht invasive Diagnostik eine Ischämie festgestellt wurde [1].

Im Rahmen dieser Evidenzkartierung soll untersucht werden, in welchem Umfang aussagekräftige Evidenz zum Nutzen und Schaden nicht invasiver CTA- oder Stress-MRT-Diagnostik vorliegt, sodass eine Nutzenbewertung eines der beiden oder beider Verfahren sinnvoll möglich wäre.

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist eine Kartierung der Evidenz zu nicht invasiven diagnostischen Verfahren mittels computertomografischer Koronarangiografie und Magnetresonanztomografie

- im Vergleich zur invasiven Koronarangiografie ggf. mit Messung der fraktionellen Flussreserve sowie zu den nicht invasiven Verfahren Myokard-Perfusions-Single-Photonen-Emissions-Computer-Tomografie, Stress-Echokardiografie, Belastungs-Elektrokardiogramm und computertomografische Messung der fraktionellen Flussreserve auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien oder
- im Abgleich mit der invasiven Koronarangiografie ggf. mit Messung der fraktionellen Flussreserve oder mit der klinischen Nachbeobachtung als Referenztest auf Basis von Studien zur diagnostischen Güte

bei Personen mit Verdacht auf chronische koronare Herzkrankheit hinsichtlich ausgewählter patientenrelevanter Endpunkte bzw. Zielgrößen.

3 Projektverlauf

Im Rahmen des Generalauftrags wurde das Thema „CT- oder MRT-Diagnostik bei Verdacht auf chronische koronare Herzkrankheit: eine Evidenzkartierung“ bearbeitet. Bearbeitungsbeginn war der 27.01.2020.

Auf Basis der Projektskizze wurde das vorliegende Arbeitspapier erstellt, das 4 Wochen nach Übermittlung an den Gemeinsamen Bundesausschuss auf der Website des IQWiG veröffentlicht wurde.

4 Methoden

Die Evidenzkartierung wurde auf Basis systematischer Übersichten vorgenommen. Evidenzbasierte Leitlinien wurden ergänzend hinzugezogen.

4.1 Kriterien für den Einschluss von systematischen Übersichten in die Untersuchung

Herangezogen wurden sowohl systematische Übersichten mit randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) als auch solche mit Studien zur diagnostischen Güte.

4.1.1 Systematische Übersichten auf Basis von RCTs

4.1.1.1 Population

In die Evidenzkartierung aufgenommen wurden systematische Übersichten, die Personen mit Verdacht auf chronische KHK eingeschlossen haben.

Personen mit akutem Koronarsyndrom oder nach Myokardinfarkt gehörten nicht zur Zielpopulation dieses Berichts. Systematische Übersichten mit selektierten Populationen mit Vorerkrankungen wie Mitralklappeninsuffizienz, Diabetes oder einer Nierenerkrankung wurden nicht eingeschlossen. Systematische Übersichten mit Personen, die bereits eine perkutane Koronarintervention in Form eines Stents erhielten, eine Bypassoperation erhielten oder infolge einer Restenose erneut behandelt werden, wurden nicht eingeschlossen.

4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die Prüfinderventionen waren die nicht invasiven diagnostischen Verfahren kontrastverstärkte Mehrschicht-Spiral-CT, Stress-Perfusions-MRT und Dobutamin-Stress-MRT.

Die Vergleichsinterventionen waren die ICA ggf. mit FFR-Messung, die Myokard-Perfusions-SPECT, die Stress-Echokardiografie und das Belastungs-EKG. Dies entspricht der Vergleichsdiagnostik gemäß NVL. Darüber hinaus wurde die CT-FFR als Vergleichsintervention betrachtet.

Nicht betrachtet im Rahmen der Evidenzkartierung wurden die Myokard-Perfusions-Positronenemissionstomografie (PET), die Magnetresonanztomografie, die Myokardperfusions-CT (CT-Perfusion) und das Kalziumscoring.

4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung im Rahmen der Evidenzkartierung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
- kardiale Morbidität
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

- unerwünschte Ereignisse

Es war geplant, auch kombinierte Endpunkte aus Ereignissen wie z. B. kardiovaskulärem Tod, nicht fatalem Myokardinfarkt und Schlaganfall (Major adverse cardiovascular Event [MACE]) zu berücksichtigen. Bei kombinierten Endpunkten sollte keine Darstellung der enthaltenen Einzelendpunkte erfolgen.

4.1.1.4 Studientypen

Für den vorliegenden Bericht sind systematische Übersichten, die auf RCTs basieren, als relevante wissenschaftliche Literatur in die Evidenzkartierung eingeflossen.

Als Mindestkriterium für systematische Übersichten wurde gefordert, dass eine systematische Suche in mindestens 2 bibliografischen Datenbanken (z. B. MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials) sowie 1 weiteren Suchquelle (z. B. Studienregister wie ClinicalTrials.gov) erfolgte.

4.1.1.5 Publikationssprache

Die Publikation musste in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.1.1.6 Publikationszeitraum

Es wurden die unter Abschnitt 4.1.1.4 beschriebenen Studientypen mit einem Publikationsdatum ab 2015 eingeschlossen.

4.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Einschluss von systematischen Übersichten auf Basis von RCTs

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die systematische Übersichten erfüllen mussten, um in die Evidenzkartierung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von systematischen Übersichten auf Basis von RCTs

Einschlusskriterien	
E1a	Personen mit Verdacht auf chronische KHK (siehe auch Abschnitt 4.1.1.1)
E2a	Prüfintervention: Koronarangiografie mittels kontrastverstärkter Mehrschicht-Spiral-CT, Stress-Perfusions-MRT und Dobutamin-Stress-MRT (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)
E3a	Vergleichsintervention: ICA mittels Linksherzkatheter ggf. mit FFR-Messung, Myokard-Perfusions-SPECT, Stress-Echokardiografie, Belastungs-EKG und FFR-CT (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)
E4a	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.1.3 formuliert
E5a	Studientyp: systematische Übersicht über RCTs wie in Abschnitt 4.1.1.4 formuliert
E6a	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7a	Vollpublikation verfügbar
E8a	Publikation ab 2015

CT: Computertomografie; EKG: Elektrokardiogramm; FFR: fraktionelle Flussreserve; ICA: invasive Koronarangiografie; KHK: koronare Herzkrankheit; MRT: Magnetresonanztomografie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SPECT: Single-Photonen-Emissions-Computer-Tomografie

4.1.1.8 Einschluss von systematischen Übersichten auf Basis von RCTs, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention) und E3 (Vergleichsintervention) reichte es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche systematischen Übersichten Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wurde auf diese Analysen zurückgegriffen. Systematische Übersichten, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, wurden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

4.1.2 Systematische Übersichten auf Basis von Studien zur diagnostischen Güte

4.1.2.1 Population

In die Evidenzkartierung aufgenommen wurden systematische Übersichten, die Personen mit Verdacht auf chronische KHK eingeschlossen haben.

Systematische Übersichten zu selektierten Personen wurden nicht aufgenommen (vergleiche Abschnitt 4.1.1.1).

4.1.2.2 Indextest und Referenztest

Die Indextests waren die nicht invasiven diagnostischen Verfahren kontrastverstärkte Mehrschicht-Spiral-CT, Stress-Perfusions-MRT und Dobutamin-Stress-MRT.

Der Referenztest war, unabhängig vom Ergebnis des Indextests, die Verifizierung durch eine ICA ggf. mit FFR-Messung oder durch klinische Nachbeobachtung mit Erfassung der kardialen Ereignisse.

4.1.2.3 Zielgrößen

Es wurden geeignete statistische Maßzahlen wie Sensitivität und Spezifität dargestellt.

4.1.2.4 Studientypen

Für den vorliegenden Bericht sind systematische Übersichten, die auf Studien zur diagnostischen Güte basieren, als relevante wissenschaftliche Literatur in die Evidenzkartierung eingeflossen.

Es galt das unter Abschnitt 4.1.1.4 beschriebene Mindestkriterium.

4.1.2.5 Publikationssprache

Die Publikation musste in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.1.2.6 Publikationszeitraum

Es wurden die unter Abschnitt 4.1.2.4 beschriebenen Studientypen mit einem Publikationsdatum ab 2015 eingeschlossen.

4.1.2.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Einschluss von systematischen Übersichten auf Basis von Studien zur diagnostischen Güte

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die systematische Übersichten erfüllen mussten, um in die Evidenzkartierung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von systematischen Übersichten auf Basis von Studien zur diagnostischen Güte

Einschlusskriterien	
E1b	Personen mit Verdacht auf chronische KHK (siehe auch Abschnitt 4.1.2.1)
E2b	Indextest: Koronarangiografie mittels kontrastverstärkter Mehrschicht-Spiral-CT, Stress-Perfusions-MRT und Dobutamin-Stress-MRT (siehe auch Abschnitt 4.1.2.2)
E3b	Referenztest: ICA mittels Linksherzkatheter ggf. mit FFR-Messung oder klinische Nachbeobachtung (siehe auch Abschnitt 4.1.2.2)
E4b	Zielgrößen wie in Abschnitt 4.1.2.3 formuliert
E5b	Studientyp: systematische Übersicht über Studien zur diagnostischen Güte wie in Abschnitt 4.1.2.4 formuliert
E6b	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7b	Vollpublikation verfügbar
E8b	Publikation ab 2015

CT: Computertomografie; FFR: fraktionale Flussreserve; ICA: invasive Koronarangiografie; KHK: koronare Herzkrankheit; MRT: Magnetresonanztomografie

4.1.2.8 Einschluss von systematischen Übersichten auf Basis von Studien zur diagnostischen Güte, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Indextest) und E3 (Referenztest) reichte es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche systematischen Übersichten Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wurde auf diese Analysen zurückgegriffen. Systematische Übersichten, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, wurden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

4.2 Informationsbeschaffung

Da Vollständigkeit für die Evidenzkartierung nicht erforderlich ist, wurde keine umfassende Informationsbeschaffung durchgeführt.

4.2.1 Fokussierte Recherche nach systematischen Übersichten

4.2.1.1 Informationsquellen

Es wurde eine fokussierte Recherche nach systematischen Übersichten in der Datenbank MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews) sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence und der Agency for Healthcare Research and Quality durchgeführt.

4.2.1.2 Selektion relevanter systematischer Übersichten

Die durch die fokussierte Recherche identifizierten und zu screenenden Treffer wurden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente wurden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 1 Person. Die relevanten systematischen Übersichten wurden anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

4.2.2 Orientierende Recherche nach evidenzbasierten Leitlinien

4.2.2.1 Informationsquellen

In die Evidenzkartierung wurden ergänzend evidenzbasierte Leitlinien aufgenommen, um zu untersuchen, auf welcher Evidenzgrundlage die entsprechenden Empfehlungen für nicht invasive Verfahren, insbesondere die CTA und MRT, zum Nachweis einer chronischen KHK entwickelt wurden. Unter evidenzbasierten Leitlinien wurden im vorliegenden Bericht Leitlinien verstanden, deren Empfehlungen auf einer systematischen Literaturrecherche beruhen. Als Grundlage für die orientierende Recherche diente der Studienpool des Abschlussberichts

zum Auftrag V16-03 [5]. Die enthaltenen relevanten Leitlinien wurden auf Aktualisierungen geprüft und es wurde nur die jeweils aktuellste Version herangezogen.

4.2.2.2 Selektion relevanter evidenzbasierter Leitlinien

Die Auswahl der Leitlinien fand durch 1 Person statt. Die Qualitätssicherung des Ergebnisses erfolgte durch eine 2. Person.

4.3 Informationsbewertung

4.3.1 Darstellung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der diagnostischen Verfahren mittels CTA und MRT wurden separat dargestellt.

Geplant war ein 2-stufiges Vorgehen: Wenn die eingeschlossenen systematischen Übersichten auf vergleichbaren Studienpools beruhen und / oder inhaltlich ähnliche Aussagen machen, wurde eine Extraktion der aggregierten quantitativen Ergebnisse zu ausgewählten Endpunkten bzw. Zielgrößen durchgeführt. Es wurden je Prüfintervention bzw. Indextest maximal 8 Quellen dargestellt; die Auswahl erfolgte vorrangig nach Aktualität.

Eine Darstellung der zugrunde liegenden Primärstudien sollte dann erfolgen, wenn die Schlussfolgerungen der eingeschlossenen systematischen Übersichten deutlich voneinander abweichen und sich die Unterschiede in den Schlussfolgerungen nicht durch Informationen aus den eingeschlossenen systematischen Übersichten erklären lassen. In diesem Fall sollten aus den systematischen Übersichten Primärstudien nach Größe (Anzahl der eingeschlossenen bzw. ausgewerteten Personen) und Evidenzstufe ausgewählt werden. Es war geplant, aus maximal 8 Quellen je Prüfintervention bzw. Indextest Ergebnisse zu ausgewählten Endpunkten bzw. Zielgrößen zu extrahieren.

Zu den für die Evidenzkartierung relevanten Informationen zählten unter anderem:

- Für jede eingeschlossene systematische Übersicht: Studienpool je Intervention bzw. Indextest mit Angaben u. a. zu den Fallzahlen und den Populationen
- Vergleichbarkeit der Studienpools zwischen den systematischen Übersichten, das heißt Ausmaß der Überschneidung der Primärevidenz
- Bei vergleichbaren Studienpools und / oder inhaltlich ähnlichen Aussagen: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten bzw. Zielgrößen auf aggregierter Ebene
- Ähnlichkeit der berichteten Aussagen bzw. Schlussfolgerungen der systematischen Übersichten

Die Charakteristika der ausgewählten systematischen Übersichten sowie die Ergebnisse zu ausgewählten patientenrelevanten Endpunkten und Zielgrößen wurden aus den Unterlagen in Tabellen extrahiert. Dabei wurde keine vollständige Extraktion der quantitativen Ergebnisse

vorgenommen. Die extrahierten Ergebnisse decken nicht alle berichteten patientenrelevanten Endpunkte bzw. Zielgrößen ab. Darüber hinaus wurden die Empfehlungen ausgewählter Leitlinien für nicht invasive Verfahren, insbesondere die CTA und MRT, zum Nachweis einer chronischen KHK dargestellt.

Für den Fall, dass eine Darstellung von Primärstudien erfolgt wäre, sollten keine Metaanalysen gerechnet werden. Darüber hinaus sollten weder Sensitivitätsanalysen noch Subgruppenanalysen durchgeführt werden.

4.3.2 Bewertung der Ergebnisse

Für die eingeschlossenen systematischen Übersichten und Leitlinien wurde keine detaillierte Prüfung in Form einer Bewertung ihrer Qualität vorgenommen. Dies war auch nicht für das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen, eventuell darzustellenden Primärstudien geplant. Sofern RCTs als Primärstudien herangezogen worden wären, sollte lediglich geprüft werden, ob Fehler bei der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung gegen eine korrekte Randomisierung sprechen.

Da es sich bei dem vorliegenden Bericht um eine Evidenzkartierung handelt, wurden keine Aussagen zum Nutzen und Schaden getroffen. Es wurde eine Aussage darüber getroffen, ob eine Nutzenbewertung eines der beiden oder beider Verfahren sinnvoll möglich wäre.

5 Ergebnisse

5.1 Informationsbeschaffung

5.1.1 Fokussierte Recherche nach systematischen Übersichten

Das Screening der insgesamt 282 Treffer aus der fokussierten Recherche identifizierte 24 systematische Übersichten als relevant für die Fragestellung der Evidenzkartierung. Die Suchstrategie für die Suche in der bibliografischen Datenbank MEDLINE findet sich in Anhang A. Die letzte Suche fand am 02.03.2020 statt.

Tabelle 3 enthält die 9 systematischen Übersichten, die für die Darstellung der Ergebnisse aus den relevanten Volltexten ausgewählt wurden, darunter insgesamt 8 Quellen für die CTA und 5 Quellen für die MRT. Über die fokussierte Recherche wurde für die MRT nur 1 systematische Übersicht auf Basis von RCTs identifiziert.

Tabelle 3: In die Evidenzkartierung eingeschlossene systematische Übersichten mit Ergebnisdarstellung

	CTA	MRT
Systematische Übersichten auf Basis von RCTs		
Bittencourt 2016 [6]	X	
Hwang 2017 [7]	X	
Nudi 2016 [8]	X	
Siontis 2018 [9]	X	X
Systematische Übersichten auf Basis von Studien zur diagnostischen Güte		
Danad 2017 [10]	X	X
Haase 2019 [11]	X	
Kiaos 2018 [12]		X
Knuuti 2018 [13]	X	X
Pontone 2020 [14]	X	X
CTA: computertomografische Angiografie; MRT: Magnetresonanztomografie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Auf eine Beschreibung der restlichen 15 eingeschlossenen systematischen Übersichten [15-29] wird verzichtet.

5.1.2 Orientierende Recherche nach evidenzbasierten Leitlinien

Durch das Screening der orientierenden Recherche wurden 3 zentrale evidenzbasierte Leitlinien für die vorliegende Evidenzkartierung ausgewählt. Die Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK von 2019 [1] wurde als die für Deutschland geltende Leitlinie herangezogen. Die Leitlinie der European Society of Cardiology von 2019 [3] wurde als europäische Leitlinie zusätzlich ausgewählt. Die weitere Wahl fiel aus Gründen der Aktualität auf die im Jahr 2016

aktualisierte Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence [30]. Weitere Informationen zu den ausgewählten Leitlinien finden sich in Abschnitt 5.4.

5.2 Systematische Übersichten auf Basis von RCTs

5.2.1 Charakteristika der in die Untersuchung eingeschlossenen systematischen Übersichten auf Basis von RCTs

Es wurden insgesamt 4 systematische Übersichten auf Basis von RCTs ausgewählt (siehe Tabelle 4). In 1 systematischen Übersicht (Bittencourt 2016) wurden ausschließlich Personen mit stabilem Brustschmerz eingeschlossen, was vollständig der Zielpopulation dieser Evidenzkartierung entspricht. Aus den übrigen 3 systematischen Übersichten war dagegen jeweils nur 1 Subgruppe für die Evidenzkartierung relevant. In der vorliegenden Darstellung wurden die Ergebnisse der in Tabelle 4 beschriebenen Populationen herangezogen.

Für die CTA als diagnostisches Verfahren schließen die 4 systematischen Übersichten zwischen 3 und 6 Primärstudien ein. Dabei gibt es Überschneidungen, zum Beispiel sind die beiden größten Primärstudien (PROMISE mit n = 10 003 und SCOT-HEART mit n = 4146) in allen 4 systematischen Übersichten eingeschlossen.

Alle 4 systematischen Übersichten enthalten den Vergleich zur Standardversorgung. In Bittencourt 2016 [6], Hwang 2017 [7] und Nudi 2016 [8] werden die Vergleiche der jeweils eingeschlossenen Primärstudien übergreifend als Standardversorgung bezeichnet, unabhängig davon, welche Verfahren darunter zusammengefasst wurden. Es handelt sich dabei um die nicht invasiven funktionellen Verfahren Belastungs-EKG, SPECT-MPI und Stress-Echokardiografie, die in der Methodik der Evidenzkartierung als zulässige Vergleichsinterventionen festgelegt wurden (siehe Abschnitt 4.1.1.2), sowie um eine nicht weiter definierte Standardversorgung.

Siontis 2018 [9] untersucht neben der CTA auch die MRT als diagnostisches Verfahren. Es wurden funktionelle Verfahren (jeweils einzeln und gruppiert), die MRT, CTA und Standardversorgung mithilfe einer Netzwerk-Metaanalyse miteinander verglichen. Für die vorliegende Darstellung wurden die dort ebenfalls präsentierten paarweisen Metaanalysen bzw. Einzelstudienresultate herangezogen. Die CTA wurde in 5 Studien mit funktionellen Verfahren und in 1 Studie mit der Standardversorgung (SCOT-HEART) verglichen. Für die CTA-Ergebnisse wurden die gruppierten funktionellen Verfahren (Belastungs-EKG, SPECT-MPI, Stress-Echokardiografie und myokardiale Kontrast-Echokardiografie in Echtzeit) extrahiert. Die MRT wurde in einer 3-armigen Studie mit der SPECT-MPI und der Standardversorgung verglichen.

Tabelle 4: Charakteristika der in die Untersuchung eingeschlossenen systematischen Übersichten auf Basis von RCTs (mehreseitige Tabelle)

Quelle	Studienpool	Population	Intervention vs. Vergleich	Endpunkte
CTA				
Bittencourt 2016	N = 4: CAPP, Min et al., PROMISE, SCOT-HEART	Personen mit stabilem Brustschmerz oder gleichwertigen Symptomen n = 14 817 Vortestwahrscheinlichkeit: mittel ^a	CTA vs. Standardversorgung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamt mortalität ▪ Myokardinfarkt ▪ Notwendigkeit einer nachgeschalteten ICA ▪ Revaskularisation ▪ Brustschmerzen oder instabile Angina Pectoris, die eine Einweisung ins Krankenhaus erfordern / erfordern
Hwang 2017	N = 5: CAPP, CRESCENT, IAEA-SPECT/CTA, PROMISE, SCOT-HEART	Personen mit Verdacht auf KHK; Subgruppe Personen mit stabilem Brustschmerz n = 15 290 ^b Vortestwahrscheinlichkeit: mittel ^c	CTA vs. Standardversorgung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamt mortalität ▪ Myokardinfarkt ▪ Notwendigkeit einer nachgeschalteten ICA ▪ Revaskularisation ▪ MACE (kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt und akutes Koronarsyndrom)
Nudi 2016	N = 3: Min et al., PROMISE, SCOT-HEART	Personen mit vermuteter oder bekannter KHK; Subgruppe Personen mit Verdacht auf KHK n = 14 329 ^b Vortestwahrscheinlichkeit: k. A.	CTA vs. Standardversorgung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamt mortalität ▪ Myokardinfarkt ▪ Notwendigkeit einer nachgeschalteten ICA ▪ Revaskularisation ▪ Tod / Myokardinfarkt

Tabelle 4: Charakteristika der in die Untersuchung eingeschlossenen systematischen Übersichten auf Basis von RCTs (mehreseitige Tabelle)

Quelle	Studienpool	Population	Intervention vs. Vergleich	Endpunkte
Siontis 2018	N = 6: CAPP, CRESCENT, IAEA-SPECT/CTA, Min et al., PROMISE, SCOT-HEART	Personen ohne zuvor bekannte KHK, aber mit Symptomen, die auf ein risikoarmes akutes Koronarsyndrom oder eine stabile KHK hindeuten; Subgruppe Personen mit Verdacht auf stabile KHK CTA: n = 15 482 ^b Vortestwahrscheinlichkeit: k. A.	CTA vs. funktionelle Verfahren und Standardversorgung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtmortalität ▪ Myokardinfarkt ▪ Notwendigkeit einer nachgeschalteten ICA ▪ Revaskularisation ▪ nachgeschaltete Tests insgesamt
MRT				
Siontis 2018	N = 1: CE-MARC 2 (3-armig)	Personen ohne zuvor bekannte KHK, aber mit Symptomen, die auf ein risikoarmes akutes Koronarsyndrom oder eine stabile KHK hindeuten; Subgruppe Personen mit Verdacht auf stabile KHK MRT: n = 1202 Vortestwahrscheinlichkeit: k. A.	MRT vs. SPECT-MPI vs. Standardversorgung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtmortalität ▪ Myokardinfarkt ▪ Notwendigkeit einer nachgeschalteten ICA ▪ Revaskularisation ▪ nachgeschaltete Tests insgesamt
<p>a. Die Autorinnen und Autoren geben folgende Werte an: CAPP: 46 ± 30 %, PROMISE: 53 ± 21 % (Klassifikation nach Diamond und Forrester). In Min et al. sind laut den Autorinnen und Autoren die Mittelwerte nicht berichtet, aber 65 % der Personen wurden zur mittleren Vortestwahrscheinlichkeit nach Diamond und Forrester kategorisiert. In SCOT-HEART ist laut den Autorinnen und Autoren die Vortestwahrscheinlichkeit nicht berichtet, aber die ärztliche Basisdiagnose einer KHK lag bei ca. 47 %, wobei nach Einschätzung der Ärztin oder des Arztes 36 % der Personen mit einer durch KHK verursachten Angina Pectoris vorstellig wurden.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Die Autorinnen und Autoren geben folgende Werte an: CAPP: 46,3 %, CRESCENT: 45 %, IAEA-SPECT/CTA: mittel, PROMISE: 53,3 %, SCOT-HEART: 47 %.</p> <p>CTA: computertomografische Angiografie; ICA: invasive Koronarangiografie; k. A.: keine Angabe; KHK: koronare Herzkrankheit; MACE: Major adverse cardiovascular Event (schwere kardiale Komplikation); MRT: Magnetresonanztomografie; n: Anzahl ausgewerteter relevanter Personen; N: Anzahl der eingeschlossenen relevanten Primärstudien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SPECT-MPI: Bildgebung durch Myokard-Perfusions-Single-Photonen-Emissions-Computer-Tomografie</p>				

5.2.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Für die Ergebnisdarstellung wurden die Gesamtmortalität, der Myokardinfarkt und die Notwendigkeit einer nachgeschalteten ICA als Endpunkte ausgewählt. Hinsichtlich des Endpunkts Notwendigkeit einer nachgeschalteten ICA wurden in den ausgewählten systematischen Übersichten keine weiteren Angaben zu den Gründen für die Durchführung einer ICA als 2. Test nach bereits erfolgter CTA oder MRT gemacht.

Es war geplant, unter anderem die gesundheitsbezogene Lebensqualität und ggf. kombinierte Endpunkte wie beispielsweise den Endpunkt MACE zu betrachten. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde jedoch in keiner der ausgewählten systematischen Übersichten erhoben. Der kombinierte Endpunkt MACE wurde im Rahmen der Evidenzkartierung nicht für die Darstellung ausgewählt, weil dieser Endpunkt nur in 1 der ausgewählten systematischen Übersichten erhoben wurde (siehe Tabelle 4).

Da die ausgewählten systematischen Übersichten auf Basis von RCTs auf vergleichbaren Studienpools beruhen und inhaltlich ähnliche Aussagen machen, wurden die aggregierten Ergebnisse in dieser Evidenzkartierung herangezogen.

5.2.2.1 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für die CTA

Tabelle 5, Tabelle 6 und Tabelle 7 enthalten die aggregierten Ergebnisse der systematischen Übersichten auf Basis von RCTs mit der CTA als diagnostischem Verfahren, separat dargestellt nach den ausgewählten Endpunkten.

Tabelle 5: Aggregierte Ergebnisse der systematischen Übersichten auf Basis von RCTs mit CTA als diagnostischem Verfahren – Gesamtmortalität

Quelle	CTA			Vergleich			CTA vs. Vergleich		
	N	Ereignisse		N	Ereignisse		Effektmaß	[95 %-KI]	p-Wert
		n	% ^a		n	% ^a			
Vergleich: Standardversorgung									
Bittencourt 2016	7403	92	1,2	7414	96	1,3	IDR: 0,96 ^b	[0,72; 1,28] ^b	0,78 ^b
Hwang 2017	7699	95	1,2	7582	98	1,3	RR: 0,96 ^c	[0,72; 1,26] ^c	0,75 ^c
Nudi 2016	7160	91 ^a	1,3	7169	95 ^a	1,3	RR: 0,96 ^d	[0,72; 1,28] ^d	k. A.
Siontis 2018^e	2073	17	0,8	2073	20	1,0	OR: 0,85 ^a	[0,44; 1,62] ^a	0,682 ^f
Vergleich: funktionelle Verfahren									
Siontis 2018	5731 ^a	78 ^a	1,4	5605 ^a	77 ^a	1,4	OR: 1,04 ^{a, b}	[0,79; 1,37] ^{a, b}	k. A.
<p>a. eigene Berechnung b. Modell mit zufälligen Effekten c. Modell mit festem Effekt nach Mantel und Haenszel d. Modell mit festem Effekt und Modell mit zufälligen Effekten mit identischem Ergebnis e. Die Ergebnisse dieses Vergleichs stammen nicht aus einer Metaanalyse, sondern aus einer einzelnen Studie. f. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [31]])</p> <p>CTA: computertomografische Angiografie; IDR: Inzidenzdichtequotient; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko</p>									

Tabelle 6: Aggregierte Ergebnisse der systematischen Übersichten auf Basis von RCTs mit CTA als diagnostischem Verfahren – Myokardinfarkt

Quelle	CTA			Vergleich			CTA vs. Vergleich		p-Wert
	N	Ereignisse		N	Ereignisse		Effektmaß	[95 %-KI]	
		n	% ^a		n	% ^a			
Vergleich: Standardversorgung									
Bittencourt 2016	7403	53	0,7	7414	77	1,0	IDR: 0,69 ^b	[0,49; 0,98] ^b	0,038 ^b
Hwang 2017	7551	54	0,7	7433	78	1,0	OR: 0,68 ^c	[0,48; 0,97] ^c	0,03 ^c
Nudi 2016	7160	52 ^a	0,7	7169	75 ^a	1,0	RR: 0,69 ^d	[0,49; 0,99] ^d	k. A.
Siontis 2018^e	2073	22	1,1	2073	35	1,7	OR: 0,62 ^a	[0,37; 1,07] ^a	0,086 ^f
Vergleich: funktionelle Verfahren									
Siontis 2018	5731 ^a	33 ^a	0,6	5605 ^a	45 ^a	0,8	OR: 0,72 ^{a, b}	[0,46; 1,12] ^{a, b}	k. A.
<p>a. eigene Berechnung b. Modell mit zufälligen Effekten c. Modell mit festem Effekt nach Mantel und Haenszel d. Modell mit festem Effekt und Modell mit zufälligen Effekten mit identischem Ergebnis e. Die Ergebnisse dieses Vergleichs stammen nicht aus einer Metaanalyse, sondern aus einer einzelnen Studie. f. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [31]])</p> <p>CTA: computertomografische Angiografie; IDR: Inzidenzdichtequotient; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko</p>									

Tabelle 7: Aggregierte Ergebnisse der systematischen Übersichten auf Basis von RCTs mit CTA als diagnostischem Verfahren – Notwendigkeit einer nachgeschalteten ICA

Quelle	CTA		Vergleich			CTA vs. Vergleich		p-Wert	
	N	Ereignisse		N	Ereignisse		Effektmaß		[95 %-KI]
		n	%		n	%			
Vergleich: Standardversorgung									
Bittencourt 2016	7403	942	12,7	7414	724	9,8	Heterogenität: p = 0,001; I ² = 82,6 % ^a		
Hwang 2017^b	7699	819	10,6 ^c	7580	495	6,5 ^c	Heterogenität: p < 0,001; I ² = 88 % ^d		
Nudi 2016	2164	267 ^c	12,3 ^c	2162	267 ^c	12,3 ^c	RR: 1,00 ^e [0,85; 1,17] ^e	k. A.	
							RR: 1,07 ^f [0,73; 1,56] ^f	k. A.	
Siontis 2018^g	2073	255	12,3 ^c	2073	260	12,5 ^c	OR: 0,98 ^c [0,81; 1,18] ^c	0,875 ^h	
Vergleich: funktionelle Verfahren									
Siontis 2018	5731 ^c	737 ^c	12,9 ^c	5605 ^c	494 ^c	8,8 ^c	OR: 1,54 ^{c, f} [1,35; 1,72] ^{c, f}	k. A.	
<p>a. Die Autorinnen und Autoren geben trotz Heterogenität eine gepoolte Schätzung an: OR [95 %-KI]: 1,33 [0,95; 1,84]; p = 0,09 (Modell der Metaanalyse unklar). Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Studie SCOT-HEART: OR [95 %-KI]: 1,56 [1,38; 1,78]; p < 0,001</p> <p>b. Für die Studie SCOT-HEART (CTA vs. Standardversorgung) geht hier ein OR [95 %-KI] von 12,26 [5,94; 25,30] ein. In allen übrigen systematischen Übersichten geht für SCOT-HEART ein OR [95 %-KI] von 0,98 [0,81; 1,18] ein.</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. Die Autorinnen und Autoren geben trotz Heterogenität eine gepoolte Schätzung an: OR [95 %-KI]: 1,98 [1,10; 3,55]; p = 0,02 (Modell mit festem Effekt nach Mantel und Haenszel).</p> <p>e. Modell mit festem Effekt</p> <p>f. Modell mit zufälligen Effekten</p> <p>g. Die Ergebnisse dieses Vergleichs stammen nicht aus einer Metaanalyse, sondern aus einer einzelnen Studie.</p> <p>h. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [31]])</p> <p>CTA: computertomografische Angiografie; ICA: invasive Koronarangiografie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko</p>									

Hinsichtlich der Endpunkte Gesamtmortalität und Myokardinfarkt stimmen die Ergebnisse der 4 eingeschlossenen systematischen Übersichten überein. In keiner systematischen Übersicht wurde ein Effekt auf die Gesamtmortalität ermittelt (Tabelle 5). Für das Auftreten von Myokardinfarkten (Tabelle 6) zeigten sich in 3 systematischen Übersichten statistisch signifikante Effekte zugunsten der CTA für die Zielpopulation der Evidenzkartierung. Bei Siontis 2018 zeigte sich hier zwar ebenfalls bei beiden Vergleichen ein numerischer Vorteil der CTA, dieser war allerdings nicht statistisch signifikant.

Beim Endpunkt Notwendigkeit einer nachgeschalteten ICA (Tabelle 7) weichen die Ergebnisse voneinander ab. Siontis 2018 stellte im Vergleich zu den funktionellen Verfahren einen statistisch signifikanten Effekt zuungunsten der CTA fest. Verglichen mit der Standardversorgung stellte Nudi 2016 ebenso wie Siontis 2018 dagegen keinen Effekt auf die Notwendigkeit einer nachgeschalteten ICA fest. Bei Bittencourt 2016 und Hwang 2017 zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität zwischen den Ergebnissen der eingeschlossenen Studien. Dennoch

wurden in beiden systematischen Übersichten gepoolte Schätzungen angegeben, die ebenfalls Effekte zuungunsten der CTA zeigten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in 3 der 4 systematischen Übersichten der Einsatz der CTA verglichen mit der Standardversorgung in einer statistisch signifikant geringeren Häufigkeit von Myokardinfarkten und in 1 systematischen Übersicht in einen statistisch signifikanten Anstieg der Notwendigkeit einer ICA resultierte, wobei die Ergebnisse der anderen systematischen Übersichten zumindest keine gegenteiligen Effekte berichteten.

5.2.2.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für die MRT

Tabelle 8, Tabelle 9 und Tabelle 10 enthalten die Ergebnisse der systematischen Übersicht auf Basis von RCTs mit der MRT als diagnostischem Verfahren, separat dargestellt nach den ausgewählten Endpunkten.

Im vorliegenden Bericht konnten für die MRT nur aus 1 systematischen Übersicht auf Basis von RCTs Ergebnisse dargestellt werden. Die Datenbasis von Siontis 2018 bestand hierbei aus 1 RCT, der Studie CE-MARC 2 (siehe Tabelle 4).

Tabelle 8: Ergebnisse der systematischen Übersicht auf Basis von RCTs mit MRT als diagnostischem Verfahren – Gesamtmortalität

Quelle	MRT			Vergleich			MRT vs. Vergleich		
	N	Ereignisse		N	Ereignisse		OR ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
		n	% ^a		n	% ^a			
Siontis 2018									
Vergleich: SPECT-MPI				481	3	0,6	1,34	[0,30; 6,00]	0,794
Vergleich: Standard- versorgung	481	4	0,8	240	3	1,3	0,66	[0,15; 2,98]	0,625
a. eigene Berechnung									
b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [31]])									
KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomografie; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SPECT-MPI: Bildgebung durch Myokard-Perfusions-Single-Photonen-Emissions-Computer-Tomografie									

Tabelle 9: Ergebnisse der systematischen Übersicht auf Basis von RCTs mit MRT als diagnostischem Verfahren – Myokardinfarkt

Quelle	MRT			Vergleich			MRT vs. Vergleich		
	N	Ereignisse		N	Ereignisse		OR ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
		n	% ^a		n	% ^a			
Siontis 2018									
Vergleich: SPECT-MPI				481	2	0,4	2,52	[0,49; 13,03]	0,290
Vergleich: Standard- versorgung	481	5	1,0	240	2	0,8	1,25	[0,24; 6,49]	0,848
a. eigene Berechnung b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [31]]) KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomografie; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SPECT-MPI: Bildgebung durch Myokard-Perfusions-Single-Photonen-Emissions-Computer-Tomografie									

Tabelle 10: Ergebnisse der systematischen Übersicht auf Basis von RCTs mit MRT als diagnostischem Verfahren – Notwendigkeit einer nachgeschalteten ICA

Quelle	MRT			Vergleich			MRT vs. Vergleich		
	N	Ereignisse		N	Ereignisse		OR ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
		n	% ^a		n	% ^a			
Siontis 2018									
Vergleich: SPECT-MPI				481	78	16,2	1,11	[0,79; 1,55]	0,565
Vergleich: Standard- versorgung	481	85	17,7	240	102	42,5	0,29	[0,21; 0,41]	< 0,001
a. eigene Berechnung b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [31]]) ICA: invasive Koronarangiografie; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomografie; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SPECT-MPI: Bildgebung durch Myokard-Perfusions-Single-Photonen-Emissions-Computer-Tomografie									

Sowohl verglichen mit der SPECT-MPI als auch mit der Standardversorgung liegt in Siontis 2018 für die MRT für den Endpunkt Gesamtmortalität eine unzureichende Datenlage vor, da die 95 %-Konfidenzintervalle derart unpräzise sind, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann (Tabelle 8). Das Gleiche gilt für den Endpunkt Myokardinfarkte, für den ebenfalls bei beiden Vergleichen keine Aussage zum Effekt getroffen werden kann (Tabelle 9).

Beim Endpunkt Notwendigkeit einer nachgeschalteten ICA infolge einer MRT zeigte sich verglichen mit der SPECT-MPI kein statistisch signifikanter Effekt, verglichen mit der

Standardversorgung dagegen ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der MRT (Tabelle 10).

5.3 Systematische Übersichten auf Basis von Studien zur diagnostischen Güte

5.3.1 Charakteristika der in die Untersuchung eingeschlossenen systematischen Übersichten auf Basis von Studien zur diagnostischen Güte

Es wurden insgesamt 5 systematische Übersichten auf Basis von Studien zur diagnostischen Güte ausgewählt (siehe Tabelle 11). In jeweils 4 systematischen Übersichten wurden die CTA [10,11,13,14] und die Stress-MRT [10,12-14] als Indextest ausgewertet.

Danad 2017 [10] wertete insgesamt 6 verschiedene kardiale Bildgebungsverfahren gegenüber invasiver FFR als Referenztest aus. Bei Haase 2019 [11] wurde eine Metaanalyse mit individuellen Patientendaten für die CTA mit der ICA als Referenztest durchgeführt, die durch das zu diesem Zweck gegründete COME-CCT-Konsortium erhoben wurden. Kiaos 2018 [12] untersuchte die Stress-Perfusions-MRT sowohl mit der ICA als auch mit der invasiven FFR als Referenztest. Knuuti 2018 [13] wertete 5 verschiedene kardiale Bildgebungsverfahren sowie das Belastungs-EKG mit der ICA als Referenztest aus. Darüber hinaus wurden 5 Verfahren mit invasiver FFR als Referenztest ausgewertet. Pontone 2020 [14] untersuchte 7 verschiedene kardiale Bildgebungsverfahren und 1 Kombination aus 2 Verfahren gegenüber invasiver FFR als Referenztest.

Die Mehrheit der systematischen Übersichten präsentiert sowohl Analysen auf Patientenebene als auch auf Gefäßebene. Für die vorliegende Ergebnisdarstellung wurden die Analysen auf Patientenebene extrahiert. Die Anzahl der eingeschlossenen Primärstudien je Indextest unterscheidet sich zwischen den systematischen Übersichten erheblich mit einer Spanne von 10 bis 65 für die CTA und von 4 bis 67 für die Stress-MRT.

Tabelle 11: Charakteristika der in die Untersuchung eingeschlossenen systematischen Übersichten auf Basis von Studien zur diagnostischen Güte (mehreseitige Tabelle)

Quelle	Studienpool	Population	Indextest vs. Referenztest	Zielgrößen
Danad 2017	CTA: N = 10 (4 in Per-Patient-Analyse) MRT: N = 4 (2 in Per-Patient-Analyse)	Personen, bei denen diagnostische Bildgebungsverfahren für hämodynamisch signifikante KHK durchgeführt wurden Per-Patient-Analyse: CTA: n = 694 MRT: n = 70 Vortestwahrscheinlichkeit: mittel bis hoch	CTA und Stress-MRT vs. invasive FFR (Grenzwert: 0,75 oder 0,80)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sensitivität ▪ Spezifität ▪ positives Likelihood Ratio ▪ negatives Likelihood Ratio ▪ diagnostisches Odds Ratio ▪ Area under the Curve
Haase 2019	CTA: N = 65	Personen mit klinischer Indikation für eine Koronarangiografie bei einer vermuteten KHK aufgrund von stabilem Brustschmerz (ausgenommen Personen mit Koronararterien-Stents oder Bypässen) n = 5332 Vortestwahrscheinlichkeit: 0 % bis 100 %	CTA vs. ICA (Grenzwert: ≥ 50 %)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sensitivität ▪ Spezifität ▪ negativer prädiktiver Wert ▪ positiver prädiktiver Wert ▪ positives Likelihood Ratio ▪ negatives Likelihood Ratio ▪ Area under the Curve
Kiaos 2018	MRT: N = 67 (50 in Per-Patient-Analyse vs. ICA in 4 Subgruppen, 6 in Per-Patient-Analyse vs. invasive FFR)	Personen, bei denen Stress-Perfusions-MRT als diagnostischer Test für ischämische KHK durchgeführt wurde Per-Patient-Analyse: n = 5937 ^a vs. ICA in 4 Subgruppen n = 516 vs. invasive FFR Vortestwahrscheinlichkeit: k. A.	Stress-MRT vs. ICA (Grenzwert: ≥ 50 % oder ≥ 70 %) und invasive FFR (Grenzwert: $< 0,75$ oder $< 0,80$)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sensitivität ▪ Spezifität ▪ positives Likelihood Ratio ▪ negatives Likelihood Ratio ▪ diagnostisches Odds Ratio ▪ Area under the Curve
Knuuti 2018	CTA: N = 16 (9 vs. ICA, 7 vs. invasive FFR) MRT: N = 16 (11 vs. ICA, 5 vs. invasive FFR)	Personen mit stabiler KHK Per-Patient-Analyse: CTA: n = 3896 ^a MRT: n = 3981 ^a Vortestwahrscheinlichkeit: mittel	CTA und Stress-MRT vs. ICA (Grenzwert: > 50 %) und invasive FFR (Grenzwert: $\leq 0,80$)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sensitivität ▪ Spezifität ▪ positives Likelihood Ratio ▪ negatives Likelihood Ratio

Tabelle 11: Charakteristika der in die Untersuchung eingeschlossenen systematischen Übersichten auf Basis von Studien zur diagnostischen Güte (mehreseitige Tabelle)

Quelle	Studienpool	Population	Indextest vs. Referenztest	Zielgrößen
Pontone 2020	CTA: N = 17 (14 in Per-Patient-Analyse) MRT: N = 23 (14 in Per-Patient-Analyse)	Personen mit vermuteter oder bekannter KHK (ausgenommen Personen mit einer Vorgeschichte von Revaskularisation) Per-Patient-Analyse: CTA: n = 1478 MRT: n = 1085 Vortestwahrscheinlichkeit: mittel ^b	CTA und Stress-MRT vs. invasive FFR (Grenzwert: 0,75 oder 0,8)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sensitivität ▪ Spezifität ▪ negativer prädiktiver Wert ▪ positiver prädiktiver Wert ▪ positives Likelihood Ratio ▪ negatives Likelihood Ratio ▪ diagnostisches Odds Ratio ▪ Area under the Curve
<p>a. eigene Berechnung</p> <p>b. Die Angaben zu den Primärstudien umfassen > 20 %, 20 % bis 80 %, 0 % bis 80 % und > 80 %, wobei die ersten beiden Angaben vorherrschen.</p> <p>CTA: computertomografische Angiografie; FFR: fraktionelle Flussreserve; ICA: invasive Koronarangiografie; k. A.: keine Angabe; KHK: koronare Herzkrankheit; MRT: Magnetresonanztomografie; n: Anzahl ausgewerteter relevanter Personen; N: Anzahl der eingeschlossenen relevanten Primärstudien</p>				

5.3.2 Ergebnisse zu Zielgrößen

Für die Zusammenfassung der Ergebnisse wurden die Sensitivität und Spezifität als Zielgrößen ausgewählt.

Neben Sensitivität und Spezifität wurden in den ausgewählten systematischen Übersichten noch weitere Maßzahlen erhoben; im Einzelnen handelt es sich um den positiven und negativen prädiktiven Wert, das positive und negative Likelihood Ratio, das diagnostische Odds Ratio und die Area under the Curve (siehe Tabelle 11). Im Rahmen der Evidenzkartierung werden diese Zielgrößen tabellarisch dargestellt, jedoch in der Zusammenfassung der Ergebnisse nicht berücksichtigt.

Da die Ergebnisse der ausgewählten systematischen Übersichten auf Basis von Studien zur diagnostischen Güte in derselben Größenordnung liegen und somit inhaltlich ähnliche Aussagen gemacht werden, wurden die aggregierten Ergebnisse in dieser Evidenzkartierung herangezogen.

In allen ausgewählten systematischen Übersichten wurden gepoolte Schätzungen für die dargestellten Zielgrößen angegeben. Diese wurden so, wie sie berichtet sind, ohne Prüfung einer ggf. vorliegenden Heterogenität extrahiert.

5.3.2.1 Ergebnisse zu Zielgrößen für die CTA

Die Tabelle 12 enthält die aggregierten Ergebnisse der systematischen Übersichten auf Basis von Studien zur diagnostischen Güte mit der CTA als Indextest.

Tabelle 12: Aggregierte Ergebnisse der systematischen Übersichten auf Basis von Studien zur diagnostischen Güte der CTA als Indextest

Quelle	n	RP	FN	FP	RN	Sensitivität in % [95 %-KI]	Spezifität in % [95 %-KI]	NPV in % [95 %-KI]	PPV in % [95 %-KI]	Positives LR [95 %-KI]	Negatives LR [95 %-KI]	Diagnostisches OR [95 %-KI]	AUC
Referenztest ICA													
Haase 2019	5332	2251	322	728	2031	95,2 [92,6; 96,9] ^a	79,2 [74,9; 82,9] ^a	86,3 ^b [k. A.; k. A.]	75,6 ^b [k. A.; k. A.]	3,32 ^b [k. A.; k. A.]	0,17 ^b [k. A.; k. A.]	k. A.	0,90 ^a
Knuuti 2018 ^c	2756	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	97 [93; 99]	78 [67; 86]	k. A.	k. A.	4,44 [2,64; 7,45]	0,04 [0,01; 0,09]	k. A.	k. A.
Referenztest invasive FFR													
Danad 2017 ^d	694	279 ^e	30 ^e	234 ^e	151 ^e	90 [86; 93]	39 [34; 44]	k. A.	k. A.	1,54 [1,25; 1,90]	0,22 [0,10; 0,50]	6,91 [2,80; 17,03]	0,57
Knuuti 2018 ^c	1140	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	93 [89; 96]	53 [37; 68]	k. A.	k. A.	1,97 [1,28; 3,03]	0,13 [0,06; 0,25]	k. A.	k. A.
Pontone 2020 ^f	1478	587	45	488	358	93 [91; 95]	42 [39; 46]	93 [85; 100]	62 [57; 66]	1,72 [1,35; 2,18]	0,17 [0,10; 0,30]	10,48 [5,85; 20,07]	0,823
<p>a. bivariates generalisiertes lineares gemischtes Modell b. aus kumulierter Vierfeldertafel c. bivariate Metaanalyse d. Metaanalyse mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird e. eigene Berechnung f. Metaanalyse mit zufälligen Effekten</p> <p>AUC: Area under the Curve; CTA: computertomografische Angiografie; FFR: fraktionelle Flussreserve; FN: falsch-negativ; FP: falsch-positiv; ICA: invasive Koronarangiografie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LR: Likelihood Ratio; n: Anzahl ausgewerteter Personen; NPV: negativer prädiktiver Wert; OR: Odds Ratio; PPV: positiver prädiktiver Wert; RN: richtig-negativ; RP: richtig-positiv</p>													

Für die CTA als Indextest zeigten sich gegenüber beiden Referenztests vergleichbare Sensitivitäten von 90 % und mehr, wobei die untere Konfidenzintervallgrenze bei mindestens 86 % lag. Die Spezifitäten fielen dagegen geringer aus: Gegenüber der ICA lagen sie bei 78 % und 79 % (untere Konfidenzintervallgrenze: mindestens 67 %) und gegenüber der invasiven FFR als Referenztest zeigten sich Spezifitäten von 39 % bis 53 % (untere Konfidenzintervallgrenze: mindestens 34 %).

5.3.2.2 Ergebnisse zu Zielgrößen für die MRT

Die Tabelle 13 enthält die aggregierten Ergebnisse der systematischen Übersichten auf Basis von Studien zur diagnostischen Güte mit der Stress-MRT als Indextest.

Tabelle 13: Aggregierte Ergebnisse der systematischen Übersichten auf Basis von Studien zur diagnostischen Güte der Stress-MRT als Indextest (mehrseitige Tabelle)

Quelle Subgruppe	n	RP	FN	FP	RN	Sensitivität in % [95 %-KI]	Spezifität in % [95 %-KI]	NPV in % [95 %-KI]	PPV in % [95 %-KI]	Positives LR [95 %-KI]	Negatives LR [95 %-KI]	Diagnostisches OR [95 %-KI]	AUC
Referenztest ICA													
Kiaos 2018													
1,5 Tesla, ≥ 50 %-Stenose	2415	1071 ^a	227 ^a	284 ^a	833 ^a	82 [79; 84] ^b	75 [71; 80] ^b	k. A.	k. A.	3,35 [2,76; 4,05] ^b	0,25 [0,21; 0,29] ^b	17 [11; 25] ^c	0,897 ^d
1,5 Tesla, ≥ 70 %-Stenose	2902	1269 ^a	199 ^a	258 ^a	1176 ^a	86 [83; 89] ^b	77 [71; 81] ^b	k. A.	k. A.	3,73 [3,01; 4,61] ^b	0,18 [0,14; 0,22] ^b	22 [16; 31] ^c	0,926 ^d
3 Tesla, ≥ 50 %-Stenose	406	226 ^a	23 ^a	34 ^a	123 ^a	90 [82; 95] ^b	79 [69; 86] ^b	k. A.	k. A.	4,29 [2,95; 6,19] ^b	0,13 [0,07; 0,22] ^b	38 [20; 73] ^c	0,959 ^d
3 Tesla, ≥ 70 %-Stenose	376	172 ^a	14 ^a	51 ^a	139 ^a	91 [79; 96] ^b	74 [59; 85] ^b	k. A.	k. A.	3,65 [2,33; 5,66] ^b	0,14 [0,06; 0,26] ^b	30 [15; 60] ^c	0,965 ^d
Knuuti 2018 ^b	3393	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	90 [83; 94]	80 [69; 88]	k. A.	k. A.	4,54 [2,37; 8,72]	0,13 [0,07; 0,24]	k. A.	k. A.
Referenztest invasive FFR													
Danad 2017 ^c	70	34 ^a	4 ^a	2 ^a	30 ^a	90 [75; 97]	94 [79; 99]	k. A.	k. A.	10,31 [3,14; 33,88]	0,12 [0,05; 0,30]	92,15 [16,35; 519,42]	0,94
Kiaos 2018	516	226 ^a	23 ^a	39 ^a	228 ^a	90 [85; 93] ^b	85 [80; 89] ^b	k. A.	k. A.	6,12 [4,54; 8,15] ^b	0,12 [0,08; 0,17] ^b	49 [27; 86] ^c	0,961 ^d
Knuuti 2018 ^b	588	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	89 [85; 92]	87 [83; 91]	k. A.	k. A.	7,10 [5,07; 9,95]	0,13 [0,09; 0,18]	k. A.	k. A.
Pontone 2020 ^e	1085	476	69	66	474	87 [84; 90]	88 [85; 90]	86 [84; 88]	86 [84; 89]	6,65 [5,30; 8,34]	0,15 [0,12; 0,19]	49,36 [33,73; 72,25]	0,919

Tabelle 13: Aggregierte Ergebnisse der systematischen Übersichten auf Basis von Studien zur diagnostischen Güte der Stress-MRT als Indextest (mehreseitige Tabelle)

Quelle Subgruppe	n	RP	FN	FP	RN	Sensitivität in % [95 %-KI]	Spezifität in % [95 %-KI]	NPV in % [95 %-KI]	PPV in % [95 %-KI]	Positives LR [95 %-KI]	Negatives LR [95 %-KI]	Diagnostisches OR [95 %-KI]	AUC
a. eigene Berechnung b. bivariate Metaanalyse c. Metaanalyse mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird d. Hollings-proportional-Hazards-Modell e. Metaanalyse mit zufälligen Effekten AUC: Area under the Curve; FFR: fraktionelle Flussreserve; FN: falsch-negativ; FP: falsch-positiv; ICA: invasive Koronarangiografie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LR: Likelihood Ratio; MRT: Magnetresonanztomografie; n: Anzahl ausgewerteter Personen; NPV: negativer prädiktiver Wert; OR: Odds Ratio; PPV: positiver prädiktiver Wert; RN: richtig-negativ; RP: richtig-positiv													

Für die Stress-MRT als Indextest gegenüber der ICA als Referenztest zeigten sich Sensitivitäten von 82 % bis 91 % (untere Konfidenzintervallgrenze: mindestens 79 %) und Spezifitäten von 74 % bis 80 % (untere Konfidenzintervallgrenze: mindestens 59 %). Bei den Sensitivitäten gegenüber der invasiven FFR zeigte sich eine kleine Spanne von 87 % bis 90 % mit der unteren Konfidenzintervallgrenze bei mindestens 75 %. Die Spezifitäten waren hierbei, anders als mit der ICA als Referenztest, mit Werten von 85 % bis 94 % (untere Konfidenzintervallgrenze: mindestens 79 %) teilweise höher als die Sensitivitäten.

5.4 Evidenzbasierte Leitlinien

5.4.1 Übersicht über die ausgewählten evidenzbasierten Leitlinien

Die Tabelle 14 enthält eine Übersicht über die ergänzend in die Evidenzkartierung eingeschlossenen evidenzbasierten Leitlinien.

Tabelle 14: Übersicht über die ergänzend in die Untersuchung eingeschlossenen evidenzbasierten Leitlinien

Abkürzung	Titel	Berücksichtigte Dokumente	Herausgeber	Land	Zielpopulation
ESC 2019	2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes	Leitlinie und Supplement [3]	Arbeitsgruppe der ESC für die Diagnose und Behandlung des chronischen Koronarsyndroms	der ESC zugehörige nationale Gesellschaften	Patientinnen oder Patienten mit chronischem Koronarsyndrom
NICE 2016	Recent-onset chest pain of suspected cardiac origin: assessment and diagnosis	NICE-Leitlinie CG95 und Anhänge A–U [30,32]	NICE	Großbritannien	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit kürzlich aufgetretenen Brustschmerzen / Beschwerden, bei denen der Verdacht auf einen kardialen Ursprung besteht, mit oder ohne Vorgeschichte und / oder Diagnose einer kardiovaskulären Erkrankung
NVL 2019	Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK	Langfassung und Leitlinienreport [1,33]	BÄK, KBV, AWMF	Deutschland	Patientinnen oder Patienten mit bereits bestehender chronischer KHK und Verdacht auf KHK

AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; BÄK: Bundesärztekammer; ESC: European Society of Cardiology; KBV: Kassenärztliche Bundesvereinigung; KHK: koronare Herzkrankheit; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie

5.4.2 Zusammenfassung der Empfehlungen

Tabelle 15, Tabelle 16 und Tabelle 17 enthalten für die Fragestellung dieser Evidenzkartierung relevante Empfehlungen der ergänzend eingeschlossenen evidenzbasierten Leitlinien.

Tabelle 15: Auswahl der Empfehlungen aus den 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes

ESC 2019	Empfehlungsgrad	Evidenzlevel	Fundstelle
Einsatz von diagnostischen Bildgebungsverfahren bei der Erstdiagnostik von symptomatischen Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf KHK			
Nicht invasive funktionelle Bildgebung (Stress-Echokardiografie, Stress-MRT, SPECT oder PET) oder CTA wird als 1. Test bei symptomatischen Patientinnen und Patienten empfohlen, bei denen eine obstruktive KHK durch die klinische Beurteilung allein nicht ausgeschlossen werden kann.	I ^a	B ^b	3.1.5 S. 20
Funktionelle Bildgebung wird empfohlen, wenn CTA eine KHK von unsicherer funktioneller Bedeutung gezeigt hat oder nicht diagnostisch ist.	I ^a	B ^b	
ICA wird als alternativer Test bei Patientinnen und Patienten u. a. mit hoher Vortestwahrscheinlichkeit empfohlen.	I ^a	B ^b	
ICA mit invasiver Funktionsmessung sollte zur Bestätigung der Diagnose bei Patientinnen und Patienten mit unsicherer Diagnose durch nicht invasive Tests in Betracht gezogen werden.	IIa ^d	B ^b	
CTA sollte als Alternative zur ICA in Betracht gezogen werden, wenn ein anderer nicht invasiver Test nicht eindeutig oder nicht diagnostisch ist.	IIa ^d	C ^c	
CTA wird nicht empfohlen, wenn eine gute Bildqualität unwahrscheinlich ist.	III ^e	C ^c	
<p>a. Evidenz und / oder allgemeines Einverständnis, dass eine gegebene Behandlung oder Prozedur vorteilhaft, nützlich und wirksam ist</p> <p>b. Daten abgeleitet aus einer einzelnen RCT oder aus großen nicht randomisierten Studien</p> <p>c. Konsensus der Expertenmeinung und / oder kleine Studien, retrospektive Studien, Register</p> <p>d. Widersprüchliche Evidenz und / oder Divergenz der Meinungen bezüglich der Nützlichkeit / Wirksamkeit der gegebenen Behandlung oder Prozedur. Das Gewicht der Evidenz / Meinung verlagert sich zugunsten der Nützlichkeit / Wirksamkeit.</p> <p>e. Evidenz oder allgemeines Einverständnis, dass die gegebene Behandlung oder Prozedur nicht nützlich / wirksam ist und in manchen Fällen schädlich sein könnte</p> <p>CTA: computertomografische Angiografie; ESC: European Society of Cardiology; ICA: invasive Koronarangiografie; KHK: koronare Herzkrankheit; MRT: Magnetresonanztomografie; PET: Positronenemissionstomografie; SPECT: Single-Photonen-Emissions-Computer-Tomografie</p>			

Tabelle 16: Auswahl der Empfehlungen aus der Leitlinie Recent-onset chest pain of suspected cardiac origin: assessment and diagnosis

NICE 2016	Empfehlungsgrad	Evidenzlevel	Fundstelle
Diagnostische Tests für Personen, bei denen eine stabile Angina Pectoris nicht allein durch die klinische Beurteilung ausgeschlossen werden kann			
64-Schicht-CTA (oder höher) wird empfohlen, wenn <ul style="list-style-type: none"> ▪ die klinische Beurteilung auf eine typische oder atypische Angina Pectoris hinweist oder ▪ die klinische Beurteilung auf nicht anginöse Brustschmerzen hinweist, aber ein Ruhe-EKG mit 12 Ableitungen durchgeführt wurde, das auf ST-T-Veränderungen oder Q-Zacken hinweist. 	k. A.	k. A.	1.3.4.3
Zusätzliche diagnostische Untersuchungen			
Nicht invasive funktionelle Bildgebung wird empfohlen, wenn die 64-Schicht-CTA (oder höher) eine KHK von unsicherer funktioneller Bedeutung gezeigt hat oder nicht diagnostisch ist. ICA wird als Drittlinienuntersuchung empfohlen, wenn die Ergebnisse der nicht invasiven funktionellen Bildgebung nicht schlüssig sind.	k. A.	k. A.	1.3.5.1– 1.3.5.2
Einsatz von nicht invasiven funktionellen Tests zur Untersuchung auf Myokardischämie			
Empfohlene nicht invasive funktionelle Bildgebungsverfahren: <ul style="list-style-type: none"> ▪ myokardiale Perfusionsszintigrafie mit SPECT ▪ Stress-Echokardiografie ▪ kontrastverstärkte Magnetresonanzperfusion im 1. Durchgang ▪ Magnetresonanzbildgebung für stressinduzierte Wandbewegungsanomalien 	k. A.	k. A.	1.3.6.1
Diagnosestellung			
Die Bestätigung der Diagnose einer stabilen Angina Pectoris und das Befolgen der lokalen Richtlinien für Angina Pectoris werden empfohlen, wenn <ul style="list-style-type: none"> ▪ eine signifikante KHK durch ICA oder 64-Schicht-CTA (oder höher) gefunden wird oder ▪ eine reversible Myokardischämie durch nicht invasive funktionelle Bildgebung gefunden wird. Ist dies nicht der Fall, wird die Untersuchung anderer Ursachen von Brustschmerzen empfohlen.	k. A.	k. A.	1.3.7.1– 1.3.7.2
CTA: computertomografische Angiografie; EKG: Elektrokardiogramm; ICA: invasive Koronarangiografie; k. A.: keine Angabe; KHK: koronare Herzkrankheit; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; SPECT: Single-Photonen-Emissions-Computer-Tomografie			

Tabelle 17: Auswahl der Empfehlungen aus der Nationalen VersorgungsLeitlinie Chronische KHK

NVL 2019	Empfehlungsgrad	Evidenzlevel	Fundstelle
Bei niedriger Vortestwahrscheinlichkeit (< 15 %) sollte zum Nachweis einer stenosierenden KHK kein Verfahren zur Diagnostik angewendet, sondern eine andere Ursache der Beschwerden in Betracht gezogen werden.	B abgeschwächte Positivempfehlung	k. A.	4.1.5 4-8
Bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit (> 85 %) sollte ohne weitere Diagnostik eine stenosierende KHK als Ursache der Beschwerden angenommen und mit der Therapieplanung begonnen werden.	B abgeschwächte Positivempfehlung	k. A.	4.1.5 4-9
Bei mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit (15–85 %) sollten zur weiteren Diagnostik nicht invasive Verfahren angewendet werden, um den Verdacht auf eine stenosierende KHK weitgehend einzugrenzen.	B abgeschwächte Positivempfehlung	k. A.	4.1.5 4-10
Eine ICA soll nicht durchgeführt werden <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei niedriger Wahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK, ▪ bei mittlerer Wahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK und fehlendem Ischämienachweis nach nicht invasiver Diagnostik, ▪ bei hoher Komorbidität, bei der das Risiko der ICA größer ist als der Nutzen durch die Sicherung der Diagnose und hieraus resultierender therapeutischer Maßnahmen. 	A starke Negativempfehlung	k. A.	4.1.6 4-13
Patientinnen und Patienten mit hochgradigem Verdacht auf eine stenosierende KHK nach nicht invasiver Diagnostik, bei denen die Symptomatik trotz optimaler konservativer Therapie persistiert (symptomatische Indikation), soll eine ICA angeboten werden.	A starke Positivempfehlung	k. A.	4.1.6 4-15
ICA: invasive Koronarangiografie; k. A.: keine Angabe; KHK: koronare Herzkrankheit; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie			

Die Leitlinie ESC 2019 (Tabelle 15) empfiehlt nicht invasive Verfahren als 1. Test zur Diagnose einer KHK, und dies wird mit dem höchstmöglichen Empfehlungsgrad untermauert. Sofern eine obstruktive KHK nicht allein aufgrund der klinischen Untersuchung ausgeschlossen werden kann, kann entweder die nicht invasive funktionelle Bildgebung oder die morphologische Bildgebung mittels CTA zum Ausschluss oder zur Feststellung der Diagnose eines chronischen Koronarsyndroms verwendet werden. Dabei werden beide Optionen als gleich gut geeignet erachtet. Die Empfehlungen besagen zusammengefasst, dass die nicht invasiven Verfahren der ICA in den meisten Fällen vorzuziehen sind.

Die Empfehlungen der Leitlinie NICE 2016 (Tabelle 16) basieren auf folgender Untersuchung: Um die Frage nach unter anderem der Testgenauigkeit und dem klinischen Nutzen von nicht invasiven und invasiven diagnostischen Tests bei Personen mit stabilen Brustschmerzen mit Verdacht auf einen kardialen Ursprung zu beantworten, wurden 60 diagnostische Querschnittsstudien in ein Review der klinischen Evidenz eingeschlossen. Dabei wurden unter Verwendung der ICA als Referenzstandard 9 alternative identifizierte Teststrategien einschließlich der CTA und MRT separat und teilweise in Metaanalysen ausgewertet. Die Evidenz für die Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Tests mit der ICA als Referenztest wurde mit den beiden Grenzwerten 50 %-Stenose und 70 %-Stenose für die Diagnose einer KHK bewertet. Des Weiteren wurde zusätzliche Evidenz aus den 3 RCTs SCOT-HEART, PROMISE und CAPP berücksichtigt. Durch die Ergebnisse dieser Untersuchung ist das NICE-Komitee der Ansicht, dass die CTA als diagnostischer Test der 1. Wahl für alle Personen mit typischer oder atypischer Angina Pectoris betrachtet werden sollte. Außerdem wird die weitere Reihenfolge der diagnostischen Tests zur Untersuchung auf myokardiale Ischämie benannt, bei der nicht invasiven funktionellen Bildgebung an 2. Stelle und anschließend die ICA als Drittlinienuntersuchung empfohlen wird.

In Rahmen der Entwicklung der NVL 2019 (Tabelle 17) wurde nach relevanten Quell- und Referenzleitlinien gesucht und wurden die gültigen Leitlinien mit der größten Relevanz und Übertragbarkeit ausgewählt und bewertet. Die NVL 2019 ist an den Inhalten der Deutsche-Gesellschaft-für-Allgemeinmedizin-und-Familienmedizin-e.-V.(DEGAM)-Leitlinie Brustschmerz von 2011 orientiert. Für einzelne Empfehlungen wurden zudem 2 ESC-Leitlinien herangezogen. Darüber hinaus wurde systematisch nach aggregierter Evidenz zu bildgebenden Verfahren recherchiert, woraus der Einschluss und die Bewertung von 31 Volltexten zur diagnostischen Testgenauigkeit dieser Verfahren resultierten [33]. Im Endergebnis ergab sich daraus eine Empfehlung für nicht invasive Verfahren als 1. Test zur Eingrenzung des Verdachts auf eine stenosierende KHK. Dabei wird nicht zwischen morphologischen und funktionellen nicht invasiven Verfahren unterschieden. Dies legt den Schluss nahe, dass die CTA und die Stress-MRT sowie weitere nicht invasive Verfahren als gleichwertig bei der Wahl des 1. Tests betrachtet werden. Die ICA wird lediglich nach bereits erfolgter nicht invasiver Diagnostik empfohlen.

6 Diskussion

Möglichkeit der Durchführung einer Nutzenbewertung

Alle für diese Evidenzkartierung herangezogenen Quellen zeigen, dass umfangreiche und aussagekräftige Evidenz zur Diagnosestellung einer KHK durch nicht invasive Verfahren vorliegt. Dies gilt sowohl für systematische Übersichten auf Basis von RCTs als auch für solche auf Basis von Studien zur diagnostischen Güte sowie für die ergänzend eingeschlossenen evidenzbasierten Leitlinien.

Insbesondere das im Rahmen der Evidenzkartierung betrachtete Verfahren CTA wurde in mehreren aktuellen systematischen Übersichten auf Basis von RCTs hinsichtlich klinischer Endpunkte bewertet, wobei sich für die Endpunkte Myokardinfarkte und Notwendigkeit einer nachgeschalteten ICA Effekte dieses diagnostischen Verfahrens zeigten. Dementsprechend liegt für die CTA umfangreiche Evidenz zur relevanten Fragestellung auf RCT-Basis vor.

Bezüglich der MRT konnte im vorliegenden Bericht nur aus 1 systematischen Übersicht auf Basis von RCTs eine Aussage zum Effekt auf die Notwendigkeit einer nachgeschalteten ICA getroffen werden. In der einzigen berücksichtigten RCT, der CE-MARC-2-Studie, kann aufgrund ihrer Fallzahl (N = 1202) in Kombination mit der Seltenheit der Ereignisse für die ausgewählten patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität und Myokardinfarkt keine ausreichende statistische Präzision erreicht werden (siehe Tabelle 8 und Tabelle 9). Es ist jedoch erkennbar, dass in der Zwischenzeit weitere RCTs veröffentlicht wurden, die die MRT und ICA miteinander verglichen haben [34,35]. Insbesondere die MR-INFORM-Studie [34] (N = 918) ist hier nennenswert. Es ist davon auszugehen, dass durch die zusätzliche Evidenz aus diesen und weiteren, im Rahmen der Evidenzkartierung nicht identifizierten RCTs, unter Einbezug aller erhobener Endpunkte ggf. vorhandene Effekte der MRT mit ausreichender statistischer Präzision gezeigt werden können.

Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl von systematischen Übersichten zur diagnostischen Güte der CTA und MRT. Die Studienpools der in dieser Evidenzkartierung ausgewählten systematischen Übersichten bestehen teilweise aus einer erheblichen Anzahl von Primärstudien, und auch dies gilt für beide diagnostischen Verfahren. Dies spricht zusätzlich zur Evidenz aus RCTs dafür, dass sowohl für die CTA als auch für die MRT genug Daten für eine Nutzenbewertung vorliegen.

Die 3 ausgewählten evidenzbasierten Leitlinien empfehlen übereinstimmend nicht invasive Verfahren als 1. Test zur Diagnose einer KHK, was die Bedeutung einer Nutzenbewertung der CTA und / oder MRT verdeutlicht.

Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass in der vorliegenden Untersuchung lediglich eine Auswahl der Evidenz dargestellt wurde, kann die insgesamt verfügbare Evidenz als ausreichend für eine Nutzenbewertung erachtet werden. Die aggregierten Ergebnisse sprechen dafür, dass in einer Nutzenbewertung eine Aussage zum Nutzen und Schaden der Interventionen getroffen

werden kann. In einer Nutzenbewertung könnte aufgrund der Evidenz auf RCT-Basis möglicherweise auf die Darstellung der Evidenz zur diagnostischen Güte verzichtet werden.

Abgrenzung zu einer Nutzenbewertung

In dieser Evidenzkartierung wurde keine umfassende Informationsbeschaffung durchgeführt. Stattdessen erfolgten eine fokussierte Recherche nach systematischen Übersichten mit einem eingegrenzten Publikationszeitraum und eine orientierende Recherche nach evidenzbasierten Leitlinien (siehe Abschnitt 4.2). Von den identifizierten systematischen Übersichten und Leitlinien wurde in dieser Evidenzkartierung ein ausgewählter Anteil dargestellt.

Diese Evidenzkartierung legt niedrigere Kriterien für den Einschluss von Evidenz an, als es eine Nutzenbewertung tun würde. Es wurden keine weiteren Anforderungen an die systematischen Übersichten über das in Abschnitt 4.1.1.4 beschriebene Mindestkriterium hinaus gestellt. Auch wurde in der vorliegenden Untersuchung keine detaillierte Prüfung der Qualität der eingeschlossenen systematischen Übersichten und Leitlinien vorgenommen. Bei den systematischen Übersichten auf Basis von Studien zur diagnostischen Güte wurden die Ergebnisse so, wie sie berichtet sind, ohne Prüfung einer ggf. vorliegenden Heterogenität extrahiert.

Da sich die angelegten Qualitätsmaßstäbe für den Einschluss von Evidenz zwischen dieser Evidenzkartierung und einer Nutzenbewertung unterscheiden, kann man von Abweichungen im Pool der einzuschließenden systematischen Übersichten und / oder Primärstudien ausgehen. Darüber hinaus ist zu erwarten, dass laufende Studien in absehbarer Zeit abgeschlossen werden und im Rahmen einer Nutzenbewertung berücksichtigt werden können. Zu nennen ist in diesem Zusammenhang neben den bereits erwähnten Studien für die MRT [34,35], die multizentrische RCT DISCHARGE [36,37] mit der CTA als Intervention. Diese Studie mit rund 3500 Patientinnen und Patienten, die unter der Leitung der Charité Berlin durchgeführt wird, soll gemäß dem Studienregistereintrag voraussichtlich im Frühjahr 2021 abgeschlossen sein. Aus den hier erläuterten Gründen ist es möglich, dass eine Nutzenbewertung zu anderen Ergebnissen käme, als es in den für die vorliegende Untersuchung ausgewählten systematischen Übersichten berichtet wurde.

Überlegungen zu den Endpunkten Myokardinfarkt und Notwendigkeit einer nachgeschalteten ICA

In 3 systematischen Übersichten resultierte der Einsatz der CTA im Vergleich zur Standardversorgung in einer statistisch signifikant geringeren Häufigkeit von Myokardinfarkten (siehe Tabelle 6). Dies könnte sich dadurch erklären, dass die zuverlässige Diagnosestellung durch die CTA in einer effektiven Therapieplanung resultiert.

Des Weiteren fällt bei den Ergebnissen auf, dass es teilweise (und in unterschiedlicher Häufigkeit) notwendig ist, trotz bereits erfolgter CTA eine ICA im Anschluss durchzuführen (siehe Tabelle 7). In den ausgewählten systematischen Übersichten wurden keine weiteren Angaben zu den Gründen für die Durchführung einer ICA als 2. Test nach der CTA gemacht.

Dennoch liegt die Vermutung nahe, dass das nicht invasive Verfahren diagnostisch nicht informativ war, weil möglicherweise die Bildqualität der CTA für eine eindeutige Diagnosestellung zu gering war. Der Endpunkt kann nur vor dem Hintergrund des jeweiligen Versorgungskontextes bezüglich der Strategie zur Diagnose einer KHK eingeordnet werden. Da diese Informationen in der Evidenzkartierung nicht erhoben wurden, ist die Bedeutung des Endpunkts für den deutschen Versorgungskontext unklar. Durch die im Rahmen der vorliegenden Untersuchung fehlende Möglichkeit zur Einordnung sind die Ergebnisse zu diesem Endpunkt schwer interpretierbar.

Unabhängig davon werden die rund 490 000 isoliert durchgeführten ICAs in Deutschland im Jahr 2018 [4] als unter Umständen unnötig hohe Zahl eingeschätzt. Wenn man davon ausgeht, dass in Deutschland trotz der Empfehlungen der NVL 2019 häufig eine ICA zu diagnostischen Zwecken als 1. Test durchgeführt wird, würde sich durch den Einsatz nicht invasiver Verfahren als 1. Test die Gesamtzahl der durchgeführten ICAs sehr wahrscheinlich verringern. Wenn der 1. Test diagnostisch informativ war und kein weiterer Test zur Diagnosestellung benötigt wird, wäre die Anzahl an ICAs demnach geringer im Vergleich zum hohen Ausgangslevel. Dies trifft vermutlich sogar dann zu, wenn für einen Teil der nicht invasiven Verfahren im Anschluss eine ICA zur Klärung der Diagnose durchgeführt wird.

7 Fazit

Zum Nutzen und Schaden nicht invasiver CTA- und Stress-MRT-Diagnostik bei Personen mit Verdacht auf KHK liegt aussagekräftige Evidenz vor. Daher wäre eine Nutzenbewertung eines der beiden oder beider Verfahren sinnvoll möglich. Vor allem die Ergebnisse der systematischen Übersichten auf Basis von RCTs, in denen Effekte der CTA auf patientenrelevante Endpunkte gezeigt wurden, sprechen dafür, dass in einer Nutzenbewertung eine Aussage zum Nutzen und Schaden der Interventionen getroffen werden könnte.

8 Literatur

1. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie: chronische KHK; Langfassung; Version 1 [online]. 04.2019 [Zugriff: 13.03.2020]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-5aufl-vers1-lang.pdf>.
2. Statistisches Bundesamt. Die zehn häufigsten Todesursachen 2013 [online]. 15.04.2015 [Zugriff: 18.03.2020]. URL: http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc_tab?fid=25074&suchstring=&query_id=&sprache=D&fund_ty p=TXT&methode=&vt=&verwandte=1&page_ret=0&seite=1&p_lfd_nr=2&p_news=&p_spr achkz=D&p_uid=gast&p_aid=65806751&hlp_nr=2&p_janein=J.
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41(3): 407-477.
4. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. Qualitätsreport 2019. Berlin: IQTiG; 2019. URL: https://iqtig.org/downloads/berichte/2018/IQTIG_Qualitaetsreport-2019_2019-09-25.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Leitliniensynopse für das DMP Koronare Herzkrankheit: Abschlussbericht; Auftrag V16-03 [online]. 29.01.2018 [Zugriff: 25.04.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 592). URL: https://www.iqwig.de/download/V16-03_Leitliniensynopse-fuer-das-DMP-Koronare-Herzkrankheit_Abschlussbe....pdf.
6. Bittencourt MS, Hulten EA, Murthy VL, Cheezum M, Rochitte CE, Di Carli MF et al. Clinical outcomes after evaluation of stable chest pain by coronary computed tomographic angiography versus usual care: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; 9(4): e004419.
7. Hwang IC, Choi SJ, Choi JE, Ko EB, Suh JK, Choi I et al. Comparison of mid- to long-term clinical outcomes between anatomical testing and usual care in patients with suspected coronary artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Cardiol* 2017; 40(11): 1129-1138.
8. Nudi F, Lotrionte M, Biasucci LM, Peruzzi M, Marullo AGM, Frati G et al. Comparative safety and effectiveness of coronary computed tomography: systematic review and meta-analysis including 11 randomized controlled trials and 19,957 patients. *Int J Cardiol* 2016; 222: 352-358.
9. Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP, Coles B, Nikolakopoulou A, Jüni P et al. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ* 2018; 360: k504.

10. Danad I, Szymonifka J, Twisk JWR, Norgaard BL, Zarins CK, Knaapen P et al. Diagnostic performance of cardiac imaging methods to diagnose ischaemia-causing coronary artery disease when directly compared with fractional flow reserve as a reference standard: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2017; 38(13): 991-998.
11. Haase R, Schlattmann P, Gueret P, Andreini D, Pontone G, Alkadhi H et al. Diagnosis of obstructive coronary artery disease using computed tomography angiography in patients with stable chest pain depending on clinical probability and in clinically important subgroups: meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2019; 365: 11945.
12. Kiaos A, Tziatzios I, Hadjimiltiades S, Karvounis C, Karamitsos TD. Diagnostic performance of stress perfusion cardiac magnetic resonance for the detection of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2018; 252: 229-233.
13. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AWS 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.
14. Pontone G, Guaricci AI, Palmer SC, Andreini D, Verdecchia M, Fusini L et al. Diagnostic performance of non-invasive imaging for stable coronary artery disease: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2020; 300: 276-281.
15. Baumann S, Renker M, Hetjens S, Fuller SR, Becher T, Losnitzer D et al. Comparison of coronary computed tomography angiography-derived vs invasive fractional flow reserve assessment: meta-analysis with subgroup evaluation of intermediate stenosis. *Acad Radiol* 2016; 23(11): 1402-1411.
16. Ding A, Qiu G, Lin W, Hu L, Lu G, Long X et al. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in ischemia-causing coronary stenosis: a meta-analysis. *Jpn J Radiol* 2016; 34(12): 795-808.
17. Hamon M, Geindreau D, Guittet L, Bauters C, Hamon M. Additional diagnostic value of new CT imaging techniques for the functional assessment of coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2019; 29(6): 3044-3061.
18. Jiang B, Cai W, Lv X, Liu H. Diagnostic performance and clinical utility of myocardial perfusion MRI for coronary artery disease with fractional flow reserve as the standard reference: a meta-analysis. *Heart Lung Circ* 2016; 25(10): 1031-1038.
19. Li S, Tang X, Peng L, Luo Y, Dong R, Liu J. The diagnostic performance of CT-derived fractional flow reserve for evaluation of myocardial ischaemia confirmed by invasive fractional flow reserve: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2015; 70(5): 476-486.
20. Menke J, Kowalski J. Diagnostic accuracy and utility of coronary CT angiography with consideration of unevaluable results: a systematic review and multivariate Bayesian random-effects meta-analysis with intention to diagnose. *Eur Radiol* 2016; 26(2): 451-458.

21. Sethi P, Panchal HB, Veeranki SP, Rahman ZU, Mamudu H, Paul TK. Diagnostic value of noninvasive computed tomography perfusion imaging and coronary computed tomography angiography for assessing hemodynamically significant native coronary artery lesions. *Am J Med Sci* 2017; 354(3): 291-298.
22. Skelly AC, Hashimoto R, Buckley DI, Brodt ED, Noelck N, Totten AM et al. Noninvasive testing for coronary artery disease: AHRQ publication no. 16-EHC011-EF [online]. 03.2016 [Zugriff: 02.03.2020]. (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews; Band 171). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/cer171/pdf/>.
23. Takx RAP, Blomberg BA, El Aidi H, Habets J, De Jong PA, Nagel E 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): e002666.
24. Tang CX, Wang YN, Zhou F, Schoepf UJ, Van Assen M, Stroud RE et al. Diagnostic performance of fractional flow reserve derived from coronary CT angiography for detection of lesion-specific ischemia: a multi-center study and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2019; 116: 90-97.
25. Verardi R, Fioravanti F, Barbero U, Conrotto F, Omede P, Montefusco A et al. Network meta-analysis comparing iFR versus FFR versus coronary angiography to drive coronary revascularization. *J Intervent Cardiol* 2018; 31(6): 725-730.
26. Xu R, Li C, Qian J, Ge J. Computed tomography-derived fractional flow reserve in the detection of lesion-specific ischemia: an integrated analysis of 3 pivotal trials. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(46): e1963.
27. Yang FB, Guo WL, Sheng M, Sun L, Ding YY, Xu QQ et al. Diagnostic accuracy of coronary angiography using 64-slice computed tomography in coronary artery disease. *Saudi Med J* 2015; 36(10): 1156-1162.
28. Yin X, Wang J, Zheng W, Ma J, Hao P, Chen Y. Diagnostic performance of coronary computed tomography angiography versus exercise electrocardiography for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis* 2016; 8(7): 1688-1696.
29. Zhuang B, Wang S, Zhao S, Lu M. Computed tomography angiography-derived fractional flow reserve (CT-FFR) for the detection of myocardial ischemia with invasive fractional flow reserve as reference: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2020; 30(2): 712-725.
30. National Guideline Centre. Recent-onset chest pain of suspected cardiac origin: assessment and diagnosis; NICE guideline CG95; methods, evidence and recommendations [online]. 11.2016 [Zugriff: 19.02.2020]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg95/evidence/full-guideline-pdf-245282221>.
31. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.

32. National Guideline Centre. Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin (update); NICE guideline CG95; appendices A – U [online]. 11.2016 [Zugriff: 20.03.2020]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg95/evidence/appendices-au-pdf-245282222>.
33. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie: chronische KHK; Leitlinienreport; Version 1 [online]. 04.2019 [Zugriff: 27.04.2020]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-5aufl-vers1-llr.pdf>.
34. Nagel E, Greenwood JP, McCann GP, Bettencourt N, Shah AM, Hussain ST et al. Magnetic resonance perfusion or fractional flow reserve in coronary disease. *N Engl J Med* 2019; 380(25): 2418-2428.
35. Buckert D, Witzel S, Steinacker JM, Rottbauer W, Bernhardt P. 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.
36. De Rubeis G, Napp AE, Schlattmann P, Geleijns J, Laule M, Dreger H et al. Pilot study of the multicentre DISCHARGE Trial: image quality and protocol adherence results of computed tomography and invasive coronary angiography. *Eur Radiol* 2020; 30(4): 1997-2009.
37. Napp AE, Haase R, Laule M, Schuetz GM, Rief M, Dreger H et al. Computed tomography versus invasive coronary angiography: design and methods of the pragmatic randomised multicentre DISCHARGE trial. *Eur Radiol* 2017; 27(7): 2957-2968.
38. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

Anhang A – Suchstrategie

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to February 28, 2020

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [38] – High specificity strategy

#	Searches
1	exp coronary disease/
2	(coronary* adj1 (artery* or heart*) adj1 disease*).ti,ab.
3	(coronary* adj3 (stenos* or lesion*)).ti,ab.
4	or/1-3
5	coronary angiography/
6	tomography, x-ray computed/
7	exp tomography, spiral computed/
8	computed tomography angiography/
9	exp magnetic resonance imaging/
10	((computed* adj1 tomograph*) or (ct* adj3 angiography*)).ti,ab.
11	((magnetic* adj1 resonance*) or (mr or mri or cmr)).ti,ab.
12	or/5-11
13	cochrane database of systematic reviews.jn.
14	(search or medline or systematic review).tw.
15	meta analysis.pt.
16	or/13-15
17	16 not (exp animals/ not humans.sh.)
18	and/4,12,17
19	18 and (english or german).lg.
20	..l/ 19 yr=2015-Current