

Health Technology Assessment

Schriftenreihe des Deutschen Instituts für
Medizinische Dokumentation und Information
im Auftrag des Bundesministeriums für
Gesundheit und Soziale Sicherung

Reihenherausgeber:

Friedrich Wilhelm Schwartz

Ansgar Gerhardus

Johannes Köbberling

Heiner Raspe

J.-Matthias Graf von der Schulenburg

Band 26

Wertigkeit des Einsatzes der intravaskulären Ultraschallbildgebung (IVUS) im Rahmen von diagnostischen und therapeutischen Herzkatheteruntersuchungen

Ein medizinischer HTA-Bericht

Joanna Peeters, MPH¹; Uwe Siebert, MPH, MSc^{2,3}; Dr. Pamela Aidelsburger, MPH^{4,5};
Dr. Evelyn Regar^{1,6}; Dr. Johannes Rieber¹; Prof. Dr. Jürgen Wasem⁵; Dr. Volker Klaus¹

¹ Kardiologie, Medizinische Poliklinik – Innenstadt, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

² Arbeitsgruppe Health Technology Assessment and Decision Sciences, Bayerische Forschungs- und Koordinierungsstelle Public Health, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München

³ Institute for Technology Assessment and Department of Radiology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA

⁴ Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Medizinische Fakultät, Ludwig-Maximilians-Universität München

⁵ Alfried Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftungslehrstuhl für Medizinmanagement, Universität Duisburg-Essen, Standort Essen

⁶ Thoraxcentre, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands



Asgard-Verlag · Sankt Augustin

In der Schriftenreihe des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung werden Forschungsergebnisse, Untersuchungen, Umfragen usw. als Diskussionsbeiträge veröffentlicht. Die Verantwortung für den Inhalt obliegt der jeweiligen Autorin bzw. dem jeweiligen Autor.

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Alle Rechte vorbehalten.

© 2003 by Asgard-Verlag Dr. Werner Hippe GmbH,

Einsteinstraße 10 · 53757 Sankt Augustin

Telefon (0 22 41) 31 64-0

Telefax (0 22 41) 31 64 36

Internet: www.asgard.de

E-Mail: Info@asgard.de

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmung und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronische Systeme.

Titel-Nummer 270026

ISBN 3-537-27026-7

Druck: ICS Kommunikations-Service GmbH, Bergisch Gladbach

Gedruckt auf säurefreiem, alterungsbeständigem und chlorfreiem Papier.

Inhaltsverzeichnis

A. Abstract	1
B. Executive Summary	4
C. Hauptdokument	8
C.1. Policy Question	8
C.2. Einführung	10
C.2.1. Beschreibung der Zielkondition	10
C.2.1.1. Koronare Herzerkrankungen	11
C.2.1.2. Transplantatvaskulopathie	15
C.2.2. Beschreibung der Technologie	18
C.2.2.1. Geschichtliche Entwicklung	18
C.2.2.2. Technik der IVUS	19
C.2.2.3. Praktische Durchführung	20
C.2.2.4. Diagnostische Wertigkeit	23
C.2.2.5. Observervariabilität	23
C.2.2.6. Limitationen der Technologie, Störgrößen	23
C.2.2.7. Komplikationen	25
C.2.2.8. Internationale Daten zu Komplikationsraten	25
C.2.3. Alternativverfahren	26
C.2.4. Neuere technische Entwicklungen	27
C.2.5. Lebenszyklus der Technologie	29
C.3. Forschungsfragen	30
C.4. Methodik	32
C.4.1. Ergebnisparameter	32
C.4.2. Datenquellen und Recherche	32
C.4.2.1. Literaturdatenbanken	32
C.4.2.2. HTA-Datenbanken.....	33
C.4.2.3. Internetseiten	34
C.4.2.4. Unveröffentlichte Literatur	34
C.4.2.5. Handsuche	35
C.4.3. Literaturselektion und Bewertung der Publikationen	35
C.4.3.1. Literaturselektion	35
C.4.3.2. Bewertung der Publikationen	36
C.4.4. Qualitative und quantitative Informationssynthese	37
C.5. Ergebnisse	41
C.5.1. Ergebnisse der Literaturrecherche	41
C.5.1.1. Auswahl der HTA-Berichte	41
C.5.1.2. Auswahl der systematischen Reviews	42
C.5.1.3. Auswahl der Primärpublikationen	42
C.5.2. Darstellung der Ergebnisse der qualitativen und quantitativen Informationssynthese	43
C.5.2.1. Vergleich klinischer Ergebnisse nach IVUS- und angiographisch geführter Intervention (Forschungsfrage 1a).....	43

C.5.2.2. Vergleich der angiographischen Interventionsergebnisse nach IVUS- und angiographisch geführter Intervention (Forschungsfrage 1b).....	48
C.5.2.3. Einfluss des IVUS auf die Interventionswahl bei Patienten mit angiographisch nachgewiesener Koronarstenose (Forschungsfrage 2).....	55
C.5.2.4. Zusätzliche diagnostische Wertigkeit von IVUS bei Patienten mit klinischen Verdacht auf KHK und unauffälliger oder nicht eindeutiger Koronarangiographie (Forschungsfrage 3).....	64
C.5.2.5. Beurteilung der zusätzlichen diagnostischen Wertigkeit von IVUS im Vergleich zur Koronarangiographie bei Patienten nach Herztransplantation (Forschungsfrage 4a).....	69
C.5.2.5. Beurteilung einer zusätzlichen prognostischen Wertigkeit des IVUS im Vergleich zur Koronarangiographie bei Patienten nach Herztransplantation (Forschungsfrage 4b).....	75
C.6. Diskussion.....	80
C.6.1. Literaturrecherche und Bewertung der Literatur.....	80
C.6.2. Vergleich der klinischen Ergebnisse nach IVUS- und angiographisch geführter Intervention (Forschungsfrage 1a)	81
C.6.3. Vergleich der angiographischen Interventionsergebnisse nach IVUS- und angiographisch geführter Intervention (Forschungsfrage 1b).....	82
C.6.4. Einfluss der IVUS-Untersuchungen auf die Therapieentscheidung (Forschungsfrage 2).....	83
C.6.5. Zusätzliche diagnostische Wertigkeit von IVUS bei Patienten mit klinischem Verdacht auf KHK und unauffälliger oder nicht eindeutiger Koronarangiographie (Forschungsfrage 3)	84
C.6.6. Beurteilung der zusätzlichen diagnostischen Wertigkeit von IVUS im Vergleich zur Koronarangiographie bei Patienten nach Herztransplantation (Forschungsfrage 4a)	85
C.6.7. Beurteilung einer zusätzlichen prognostischen Wertigkeit des IVUS im Vergleich zur Koronarangiographie bei Patienten nach Herztransplantation (Forschungsfrage 4b)	86
C.6.8. Übertragbarkeit der Ergebnisse	87
C.7. Schlussfolgerungen.....	88
C.7.1. Klinische Relevanz	88
C.7.2. Weiterer Forschungsbedarf.....	89
C.8. Nachtrag	90
C.9. Literatur	93
C.9.1. Allgemeine Literatur.....	93
C.9.2. Eingeschlossene Literatur.....	99
C.9.3. Ausgeschlossene Literatur.....	102
Anhang	115

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Unterschätzung der Lumenreduktion bei komplexer Koronarmorphologie durch die Angiographie	14
Abbildung 2: Ultraschallkatheter – Design: elektronisches und mechanisches System	19
Abbildung 3: IVUS mit motorisiertem Katheterrückzug, Darstellungsmöglichkeiten.....	21
Abbildung 4: IVUS, qualitative Analyse der Plaquebeschaffenheit.....	22
Abbildung 5: Lebenszyklus einer Technologie	29
Abbildung 6: Forest Plot zum Vergleich der Häufigkeiten von MACEs zwischen IVUS und Angiographie während der Erstuntersuchung und des Follow-up. Darstellung der relativen Häufigkeit der MACE-Inzidenzen, des relativen Risikos für ein MACE und der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle	48
Abbildung 7: Forest Plot zum Vergleich der MLD prä-, postinterventionell und im Verlauf zwischen IVUS und Angiographie. Berechnung der gewichteten Mittelwertsdifferenz unter Angabe der Differenzen in den einzelnen Studien und der Gewichtung in der Metaanalyse.....	51
Abbildung 8: Forest Plot zum Vergleich der prozentualen Diameterstenose nach IVUS- und angiographisch geführter Intervention akut, postinterventionell und nach 6 Monaten:, Ergebnisse der Metaanalyse	52
Abbildung 9: Forest Plot zum Vergleich der Restenoserate nach IVUS- und angiographisch geführter Intervention:, Ergebnisse der Metaanalyse.....	55
Abbildung 10: Art und Anzahl der Therapieumstellung nach Bruchhäuser et al. 1997	57
Abbildung 11: Art und Anzahl der Therapieumstellung, nach Lee et al. 1995	59
Abbildung 12: Art und Anzahl der Therapieumstellung, nach Mintz et al. 1994.....	61
Abbildung 13: Art und Anzahl der Therapieumstellung, nach Wolfhard et al. 1998..	63

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	ICD-9 Verschlüsselung ischämischer Herzerkrankungen.....	10
Tabelle 2:	Risikofaktoren für die koronare Herzerkrankung	13
Tabelle 3:	Darstellung der definierten Endpunkte	33
Tabelle 4:	Internetseiten der berücksichtigten Institutionen	34
Tabelle 5:	Ein- und Ausschlusskriterien bei der Beurteilung der Publikationen.....	36
Tabelle 6:	Modifizierte Dokumentationsstruktur für die standardisierte Berichterstattung von Primärstudien (erarbeitet von der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care)	38
Tabelle 7:	Ausschlußgründe und Anzahl der im ersten Schritt ausgeschlossenen Publikationen	41
Tabelle 8:	Auflistung der Ausschlußgründe und Anzahl der ausgeschlossenen Reviews	42
Tabelle 9:	Forschungsfrage 1a: Auflistung der Einzelereignisse und die Gesamthäufigkeit der akuten MACE, unterteilt nach IVUS- und angiographisch geführter Intervention	46
Tabelle 10:	Forschungsfrage 1a: Vergleich der Häufigkeit akuter kardialer Ereignisse zwischen IVUS und Angiographie. Darstellung der interventionsspezifischen MACE-Inzidenzen, relativen Risiken und Gewichten und des gepoolten relativen Risikos (mit 95%- Konfidenzintervallen).....	47
Tabelle 11:	Forschungsfrage 1a: Vergleich der Häufigkeit von MACEs zwischen IVUS und Angiographie während des Follow-up. Darstellung der relativen und prozentualen Häufigkeit der MACE- Inzidenzen, des relativen Risikos für ein MACE und der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle, sowie der Dauer des zugrunde liegenden Follow-up.	47
Tabelle 12:	Forschungsfrage 1b: Darstellung der Werte der MLD prä-, postinterventionell und nach 6 Monaten für IVUS- und angiographisch geführte Interventionen mit 95% Konfidenzintervallen	49
Tabelle 13:	Forschungsfrage 1b: Vergleich der MLD prä-, postinterventionell und im Verlauf zwischen IVUS und Angiographie. Berechnung der gewichteten Mittelwertsdifferenz unter Angabe der Differenzen in den einzelnen Studien und der Gewichtung in der Metaanalyse.....	50

Tabelle 14:	Forschungsfrage 1b: Darstellung der extrahierten Parameter zur prozentualen Diameterstenose prä-, postinterventionell und nach 6 Monaten	52
Tabelle 15:	Fragestellung 1b: Darstellung der prozentualen Diameterstenose postinterventionell und im Verlauf mit 95%-Konfidenzintervallen	53
Tabelle 16:	Fragestellung 1b: Vergleich der Restenoserate nach IVUS- und angiographisch geführter Intervention: relative und prozentuale Häufigkeiten mit 95%-Konfidenzintervallen, Ergebnisse der Metaanalyse.	54
Tabelle 17:	Unterschiede in der Diagnostik von Angiographie und IVUS, nach Bruchhäuser et al. 1997	56
Tabelle 18:	Forschungsfrage 2: Therapiewechsel nach IVUS-Untersuchung, relative Häufigkeiten und 95% Konfidenzintervalle.....	64
Tabelle 19:	Forschungsfrage 3: Qualitative Informationssynthese zu Sensitivität und Spezifität der Angiographie in der Diagnostik atherosklerotischer Veränderungen.....	66
Tabelle 20:	Forschungsfrage 3: Darstellung der errechneten Sensitivität und Spezifität und des negativ prädiktiven Wertes für Angiographie (IVUS als Goldstandard).....	69
Tabelle 21:	Stanford Kriterien zur Bewertung der Intimadicke durch IVUS	70
Tabelle 22:	Forschungsfrage 4a: Qualitative Informationssynthese zu Sensitivität und Spezifität der Angiographie im Vergleich zum Goldstandard IVUS in der Diagnostik atherosklerotischer Veränderungen bei Patienten nach Herztransplantation	71
Tabelle 23:	Forschungsfrage 4a: Darstellung der Sensitivität und Spezifität der Angiographie unter Berücksichtigung des zeitlichen Abstandes der Untersuchung zum Zeitpunkt der Herztransplantation.....	74
Tabelle 24:	Forschungsfrage 4a: Vergleich der ermittelten Sensitivität der Angiographie unter Berücksichtigung des 0,3mm/Stanford III und 0,5 mm /Stanford IV Kriteriums	75
Tabelle 25:	Forschungsfrage 4b: Darstellung methodischer Charakteristika und relevanter Ergebnisse zur Beurteilung der prognostischen Wertigkeit des IVUS bei herztransplantierten Patienten	77

Abkürzungsverzeichnis

ACVB	Aortokoronarer Venenbypass
AMI	Akuter Myokardinfarkt
BMI	Body Mass Index
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
DCA	Direct Coronary Atherectomy
EBCT	Electron Beam Computer Tomography
EKG	Elektrokardiogramm
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HSRPROJ	Health Services Research Projects in Progress
HSTAT	Health Services/Technology Assessment
HTA	Health Technology Assessment
ICD	International Classification of Diseases
ISTAHC	International Society of Technology Assessment in Health Care
IVUS	Intravaskulärer Ultraschall
KHK	Koronare Herzerkrankung
LDL	Low density Lipoprotein
LMCA	Left Main Coronary Artery
LMS	Left Main Stem
MACE	Major Adverse Cardiac Events
MLD	Minimaler Lumendiameter
NPW	Negativ prädiktiver Wert
PTCA	Percutane Transluminale Koronarangioplastie
QCA	Quantitative Koronarangiographie
RCT	Randomised Controlled Trial
REM	Random Effects Modell
RR	Relatives Risiko
TVP	Transplantatvaskulopathie
TVR	Target Vessel Revascularisation
95%KI	95% Konfidenzintervall

English Abstract: The value of intravascular ultrasound (IVUS) for diagnostic and therapeutic coronary angiography – a medical health technology assessment

J Peeters, U Siebert, P Aidelsburger, E Regar, J Rieber, J Wasem, V Klauss

Background: Coronary angiography is the gold standard for diagnosing coronary artery disease (CAD). However, coronary angiography can only depict changes in the lumen of the coronary artery, but cannot identify pathologic morphology in the coronary wall itself. Intravascular ultrasound (IVUS) provides detailed information regarding both the lumen and vessel wall.

Objective: To assess the value of IVUS for diagnostic and therapeutic coronary angiography in 3 patient populations: patients with angiographically proven coronary stenoses (population A); patients with suspected CAD but normal or inconclusive coronary angiography (population B), and heart transplant recipients (population C).

Methods: We systematically screened electronic databases, health-technology assessment reports, congress abstracts, and the Internet (January 1994 to August 1999, publications in English and German) for relevant information regarding clinical effectiveness of IVUS. The methodological quality of the identified publications and the final selection was based on a standardized procedure applied by two independent investigators. The data were summarized using formal meta-analysis. We used a random effects model to calculate pooled relative risks (RR) and weighted mean differences (WMD) with 95% confidence intervals (95%CI).

Results: A total of 35 primary research articles were identified.

Population A:

Can IVUS-guidance improve the clinical and angiographic results of an intervention?

The meta-analysis of randomized clinical trials showed a reduced risk for acute cardiac events in IVUS-guided interventions compared to angiography-guided interventions (RR=0.52; 95%CI 0.26-1.04; p=0.37). However, this effect was not statistically significant. The results for angiographic outcomes were slightly, but not statistically significant better in the IVUS group. P-values were 0.53 for post-interventional minimal lumen diameter (MLD), 0.66 for MLD at follow-up, 0.96 for post-interventional percent diameter stenosis, and 0.84 for percent diameter stenosis at follow-up. IVUS guidance reduced the risk of restenosis at 6 months by 8% (p=0.45).

What is the impact of IVUS on the selection of the interventional devices?

In observational studies, a change in the selection of the interventional device based on IVUS findings occurred in 40.2% to 70.6% of cases.

Population B:

What is the incremental diagnostic value of IVUS?

Using IVUS as the gold standard, the sensitivity for detection of atherosclerotic changes using coronary angiography ranged from 23.8% to 77.8%, and specificity from 48.5% to 100%. The negative predictive value of coronary angiography ranged from 6.8% to 80.9%.

Population C:

What is the incremental diagnostic value of IVUS?

The definition of a relevant atherosclerotic lesion was not homogeneous with either method (IVUA and angiography). Based on the criterion of a plaque thickness of 0.5 mm measured by IVUS, sensitivity of coronary angiography as a screening method was relatively low and ranged from 41% to 66%.

What is the prognostic value of IVUS with respect to clinical events and/or progression of transplant vasculopathy (TVP)?

In two studies, IVUS was a predictor of angiographic progression of the disease. Three further studies reported a higher cardiac event rate in patients with TVP proven by IVUS.

Conclusions: IVUS guidance does not appear to provide an advantage regarding clinical events and restenosis within 12 months. Thus, it cannot currently be recommended for routine coronary interventions.

In special clinical situations, IVUS may influence the selection of the specific interventional strategy. These special situations are detected by means of IVUS imaging only.

In patients with inconclusive angiographic findings, IVUS may provide additional diagnostic information with respect to coronary morphology. Although outcome data are lacking, IVUS is of clinical relevance since such morphological information is not currently available by other diagnostic techniques.

In heart transplant recipients, prognostically relevant transplant vasculopathy can be detected with IVUS at a very early stage when coronary angiography is still normal. However, to date, there are no data showing that this type of information may help identify high-risk subgroups and improve prognosis.

A Abstract: Wertigkeit des Einsatzes der intravaskulären Ultraschallbildgebung (IVUS) im Rahmen von diagnostischen und therapeutischen Herzkatheteruntersuchungen - Ein medizinischer HTA-Bericht

J Peeters, U Siebert, P Aidelsburger, E Regar, J Rieber, J Wasem, V Klaus

Fragestellung: Die Koronarangiographie stellt das Standardverfahren zur Diagnostik von Veränderungen der Herzkranzgefäße dar. Sie kann jedoch allein Veränderungen des Gefäßlumens darstellen, die ursächlichen Veränderungen der Gefäßwand selbst können nicht erfasst werden. Die intravaskuläre Ultraschallbildgebung (IVUS) hingegen liefert detaillierte Informationen von Lumen *und* Gefäßwand *in vivo*. Wir analysierten die Wertigkeit von IVUS im Rahmen von diagnostischen und therapeutischen Herzkatheteruntersuchungen anhand von drei klinisch relevanten Patientenpopulationen.

Population A: Patienten mit angiographisch nachgewiesener Koronarstenose

Population B: Patienten mit Verdacht auf koronare Herzerkrankung (KHK) und unauffälliger oder nicht eindeutiger Koronarangiographie

Population C: Patienten nach Herztransplantation

Methodik: Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden wissenschaftliche Datenbanken, HTA-Berichte, Referenzlisten, Kongressbände und Internetseiten überprüft (1994 – August 1999; Sprache Englisch und Deutsch). Zusätzlich wurden Expertenmeinungen eingeholt.

Die Beurteilung der methodischen Qualität der Publikation und die Entscheidung zum Einschluss erfolgte in einem standardisierten Verfahren schriftlich von zwei unabhängigen Beurteilern. Die Informationssynthese aus den in die Studie eingeschlossenen Publikationen erfolgte als Metaanalyse. In einem Random Effects Modell wurde der gewichtete Schätzer errechnet und die Ergebnisse mit 95%-Konfidenzintervallen (95%KI) dargestellt. Als Signifikanzniveau wurde a-priori in allen Metaanalysen 0,05 gewählt.

Ergebnisse: Insgesamt standen 35 Primärstudien, die sich mit den in den Forschungsfragen definierten Aspekten von IVUS befassten, zur Verfügung.

Population A:

Ist eine Verbesserung des klinischen oder des angiographischen Ergebnisses bei einer Intervention durch die IVUS-Steuerung möglich?

Die Metaanalyse randomisierter klinischer Studien ergab, dass bei IVUS-geführter

Intervention das relative Risiko, ein akutes kardiales Ereignis zu erleiden, im Vergleich zur angiographisch geführten Intervention zwar niedriger (RR=0,52; 95%KI 0,26; 1,04; p=0,37) ist, nicht jedoch signifikant.

Die Analyse der angiographischen Parameter zeigte insgesamt etwas günstigere Ergebnisse in der IVUS-Gruppe, welche jedoch auf dem 0,05 Niveau nicht signifikant waren (postinterventioneller minimaler Lumendiameter (MLD): p=0,53; MLD in Verlauf: p=0,66; postinterventionelle prozentuale Diameterstenose (DS) p=0,96; DS im Verlauf: p=0,84). Das relative Risiko, nach 6 Monaten eine angiographisch nachgewiesene Restenose zu haben, ist bei IVUS-geführter Intervention um 8% niedriger als in der Vergleichsgruppe (RR=0,92; 95%KI 0,74; 1,14; p=0,45). Welchen Einfluss hat IVUS auf die Interventionswahl?

In Beobachtungsstudien wurde in einem hohen Prozentsatz ein Therapiewechsel aufgrund der IVUS-Befunde vorgenommen (relative Häufigkeit 40,2%, 95%KI: 34,7%; 46,0% bis 70,6%, 95%KI 52,3%; 84,3%).

Population B:

Wie ist die zusätzliche diagnostische Wertigkeit von IVUS?

Unter der Annahme von IVUS als Goldstandard konnte für die Angiographie eine Sensitivität von 23,8% bis 77,8% und eine Spezifität zwischen 48,5% und 100% in der Erfassung atherosklerotischer Veränderungen der Koronargefäße ermittelt werden. Der negativ prädiktive Wert der Angiographie lag zwischen 6,8% und 80,9%.

Population C:

Wie ist die zusätzliche diagnostische Wertigkeit von IVUS?

Die Definition von relevanten atherosklerotischen Veränderungen in beiden benutzten Methoden (Angiographie und IVUS) war bei den Studien wenig einheitlich. Unter Anwendung eines Stratum von 0,5 mm Plaquedicke ist die ermittelte Sensitivität von 41% - 66% für die Angiographie als Screeningmethode relativ niedrig. Welche prognostische Wertigkeit hat IVUS im Hinblick auf klinische Ereignisse und/oder eine angiographische Progression der Vaskulopathie? In zwei Studien konnten IVUS-Parameter eine angiographische Progression vorhersagen. Drei weitere Studien berichten über häufigere kardiale Ereignisse bei Patienten mit einem sonographischen Nachweis einer TVP.

Schlussfolgerungen: Bei der Routineintervention mit primärer Stentimplantation kann eine IVUS-Führung nicht empfohlen werden, da kein Vorteil bezüglich klinischer Ereignisse sowie der Restenoserate innerhalb von 12 Monaten belegt werden kann.

IVUS hat in einzelnen klinischen Situationen erheblichen Einfluss auf die interventionelle Strategieplanung. Diese Situationen werden außerdem nur durch IVUS in ausreichendem Maße erkannt werden.

Bei Patienten mit nicht eindeutigem angiographischen Befund kann der Einsatz von IVUS zusätzliche diagnostische Informationen zur Koronarmorphologie liefern. Obwohl diesbezüglich auch keine Outcome-Daten vorliegen, ist bei diesen Indikationen der Stellenwert von IVUS für die weitere Therapieplanung von großer klinischer Relevanz, da diese morphologischen Informationen durch andere diagnostische Verfahren derzeit nicht erhalten werden können.

Bei Patienten nach Herztransplantation kann die prognostisch relevante Transplantatvaskulopathie mit IVUS bereits in einem Stadium erkannt werden, in dem sie angiographisch noch nicht fassbar ist. Bis zum jetzigen Zeitpunkt liegen jedoch keine Daten vor, dass diese Informationen für eine Identifikation von Risikogruppen mit der Möglichkeit einer Verbesserung der klinischen Prognose verwendet werden können.

B. Executive Summary: Wertigkeit des Einsatzes der intravaskulären Ultraschallbildgebung (IVUS) im Rahmen von diagnostischen und therapeutischen Herzkatheteruntersuchungen - Ein medizinischer HTA-Bericht

J Peeters, U Siebert, P Aidelsburger, E Regar, J Rieber, J Wasem, V Klauss

Fragestellung: Die Koronarangiographie ist momentan die Standardmethode zur Diagnose pathologischer Veränderungen der Herzkranzgefäße. Diese treten insbesondere bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung (umschriebene Engstellen der Herzkranzgefäße) und bei herztransplantierten Patienten (diffuse Veränderungen bei Transplantatvaskulopathie) auf. Die Koronarangiographie ist jedoch methodisch bedingt in ihrer Aussagekraft auf Veränderungen des Lumens beschränkt. Die ursächlichen Veränderungen der Gefäßwand können nicht erfasst werden. Der intravaskuläre Ultraschall (IVUS) ist eine Methode, mit der in Ergänzung zur Koronarangiographie Informationen über die Morphologie von Lumen *und* Gefäßwand in Form tomographischer Schnittbilder in vivo gewonnen werden können.

Zur Analyse der Wertigkeit der intravaskulären Ultraschallbildgebung im Rahmen von diagnostischen und therapeutischen Herzkatheteruntersuchungen wurden drei klinisch relevante Patientenpopulationen identifiziert und folgende Forschungsfragen definiert:

Population A: Patienten mit angiographisch nachgewiesener Koronarstenose

- 1a Ist bei Patienten mit angiographisch nachgewiesener Koronarstenose eine Verbesserung des klinischen Ergebnisses bei einer Intervention durch die IVUS-Steuerung möglich?
- 1b Ist bei Patienten mit angiographisch nachgewiesener Koronarstenose eine Verbesserung des angiographischen Ergebnisses bei einer Intervention durch die IVUS-Steuerung möglich?
- 2 Welchen Einfluss hat IVUS auf die Interventionswahl bei Patienten mit angiographisch nachgewiesener Koronarstenose?

Population B: Patienten mit Verdacht auf koronare Herzerkrankung (KHK) und unauffälliger oder nicht eindeutiger Koronarangiographie

- 3 Wie ist die zusätzliche diagnostische Wertigkeit von IVUS bei Patienten mit Verdacht auf koronare Herzerkrankung und unauffälliger oder nicht eindeutiger Koronarangiographie?

Population C: Patienten nach Herztransplantation

- 4a Wie ist die zusätzliche diagnostische Wertigkeit von IVUS im Vergleich zur Koronarangiographie bei Patienten nach Herztransplantation?

- 4b Hat bei herztransplantierten Patienten IVUS im Vergleich zur Koronarangiographie eine zusätzliche prognostische Wertigkeit im Hinblick auf klinische Ereignisse und/oder eine angiographische Progression der Vaskulopathie?

Methodik: Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden wissenschaftliche Datenbanken, HTA-Berichte, Referenzlisten, Kongressbände und Internetseiten zum Thema intravaskuläre Ultraschallbildgebung überprüft. Dabei lag der Suche eine Eingrenzung bezüglich des Zeitraumes (1994 – August 1999) und der Sprache (Englisch und Deutsch) zugrunde. Zusätzliche Hinweise wurden durch Expertenkontakte eingeholt.

Die Beurteilung der methodischen Qualität der Publikation und die Entscheidung zum Einschluss oder Ausschluss erfolgte unabhängig von zwei Beurteilern. Die Datenextraktion aus den eingeschlossenen Studien erfolgte schriftlich mit Hilfe von standardisierten Vordrucken. Dabei wurden für die einzelnen Forschungsfragen jeweils spezifische Endpunkte definiert.

Die Informationssynthese aus den in die Studie eingeschlossenen Publikationen erfolgte bei ausreichender Datenmenge und –qualität in Form einer Metaanalyse. Die relevanten Parameter und methodischen Merkmale wurden extrahiert und in einem Random Effects Modell (DerSimonian & Laird, 1986) der gepoolte Schätzer (gewichtete Mittelwertsdifferenz bei kontinuierlichen Merkmalen und das gewichtete relative Risiko bei dichotomen Merkmalen) errechnet und die Ergebnisse mit 95%-Konfidenzintervallen (95%KI) dargestellt. Als Signifikanzniveau wurde a-priori in allen Metaanalysen 0,05 gewählt.

Die Darstellung von Primärpublikationen, bei denen aufgrund der Datenlage eine quantitative Informationssynthese nicht möglich war, erfolgte anhand der modifizierten Dokumentationsstruktur. Es wurden die für die klinischen Ergebnisse relevanten Elemente dieser übergreifenden Dokumentationsstruktur verwendet.

Ergebnisse: Die systematische Literaturrecherche wurde sehr sensitiv angelegt, es wurden 1363 themenbezogene Publikationen erfasst. Zusätzlich wurde die Kontaktaufnahme mit nationalen und internationalen Experten breit angelegt, so dass ein wichtiger Teil der berücksichtigten RCTs auf diesem Weg gewonnen werden konnte. Insgesamt standen 35 Primärstudien, die sich mit den in den Forschungsfragen definierten Aspekten von IVUS befassten, zur Verfügung. Diese Studien wurden entsprechend den Forschungsfragen eingeteilt.

Forschungsfrage 1a - 3 Studien

Es wurden ausschließlich randomisierte klinische Studien in die Analyse einbezogen. Die Metaanalyse ergab, dass bei IVUS-geführter Intervention das relative Risiko, ein akutes kardiales Ereignis zu erleiden, im Vergleich zur angiographisch geführten Intervention zwar niedriger (RR=0,52; 95%KI 0,26; 1,04; p=0,37) ist, nicht jedoch signifikant. Aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns sind die hier berichteten Werte deskriptiv und nicht im engeren Sinne statistisch inferentiell zu interpretieren

Forschungsfrage 1b - 5 Studien

Die Analyse zeigte in allen untersuchten Parametern etwas günstigere Ergebnisse in der IVUS-Gruppe, welche jedoch auf dem 0,05 Niveau nicht signifikant waren (postinterventioneller minimaler Lumendiameter (MLD): $p=0,53$; MLD in Verlauf: $p=0,66$; postinterventionelle prozentuale Diameterstenose (DS) $p=0,96$; DS im Verlauf: $p=0,84$). Das relative Risiko, nach 6 Monaten eine angiographisch nachgewiesene Restenose zu haben, ist bei IVUS-geführter Intervention um 8% niedriger als in der Vergleichsgruppe (RR=0,92; 95%KI 0,74; 1,14; $p=0,45$).

Forschungsfrage 2 - 4 Studien

In diesen Beobachtungsstudien wurde in einem hohen Prozentsatz ein Therapiewechsel aufgrund der IVUS-Befunde vorgenommen. Die relative Häufigkeit des Therapiewechsels betrug 40,2% (95%KI 34,7%; 46,0%) bis 70,6% (95%KI 52,3%; 84,3%) je nach Autor. Da die Kriterien für einen Wechsel in der Strategie, sowie auch das Patientengut und die jeweiligen Interventionstechniken sehr unterschiedlich sind, ist ein direkter Vergleich dieser Studien nicht möglich.

Forschungsfrage 3 - 11 Studien

Unter der Annahme, dass IVUS den Goldstandard in der Diagnostik einer koronaren Herzerkrankung bildet, erkennt die Angiographie atherosklerotische Veränderungen der Koronargefäße mit einer Sensitivität von 23,8% bis 77,8% und einer Spezifität zwischen 48,5% und 100%. Der negativ prädiktive Wert der Angiographie lag zwischen 6,8% und 80,9%.

Forschungsfrage 4a - 12 Studien

Die Definition von relevanten atherosklerotischen Veränderungen in beiden benutzten Methoden (Angiographie und IVUS) war bei den angegebenen Arbeiten wenig einheitlich. Zur Einteilung der angiographischen Befunde fehlten häufig Angaben oder eine einheitliche Vergleichbarkeit war nicht gegeben. Benutzt man ein Stratum von 0,5 mm Plaquedicke so ist die erhaltene Sensitivität mit 41% - 66% für die Angiographie als Screeningmethode relativ niedrig. Sie ist IVUS daher insoweit unterlegen. Auf eine Metaanalyse der ermittelten Werte wurde aufgrund der mangelnden Vergleichbarkeit der Studien verzichtet.

Forschungsfrage 4b – 5 Studien

In zwei Studien konnte jeweils ein IVUS-Parameter eine angiographische Progression vorhersagen. Drei der eingeschlossenen Studien berichten über häufigere kardiale Ereignisse bei Patienten mit einem sonographischen Nachweis einer TVP.

Die Vergleichbarkeit der Studien ist jedoch deutlich limitiert (inhomogener Zeitraum der IVUS-Untersuchung seit Transplantation, nicht einheitliche IVUS-Parameter, retrospektives Studiendesign sowie die nur zum Teil erfolgte Korrektur für mögliche weitere konfundierende Variablen).

Schlussfolgerungen: Bei Patienten, die sich einer Intervention mit Stent-implantation unterziehen, die in Koronargefäßen mit einem mittleren Durchmesser von 3 mm sowie einer Läsionslänge < 25 mm in einer De-novo- oder Restenose durchgeführt wird, kann durch eine zusätzliche IVUS-Steuerung kein relevanter Vorteil bezüglich klinischer Ereignisse sowie der Restenoserate innerhalb von 12 Monaten erzielt werden. Somit kann bei einer Routineintervention mit primärer Stent-implantation oder bei sog. "provisional stenting" eine IVUS-Führung nicht empfohlen werden.

Zum Einfluss von IVUS auf die interventionelle Strategieplanung ist die Studienlage sehr heterogen bezüglich Patientenauswahl, Indikationsstellung und Interventionsart. Da Vergleichskollektive fehlen, kann keine Information hinsichtlich einer Verbesserung des angiographischen oder klinischen Outcomes abgeleitet werden. Aufgrund der vorliegenden Beobachtungsstudien kann jedoch davon ausgegangen werden, dass in einzelnen klinischen Situationen ein Therapiewechsel aufgrund der IVUS-Information sinnvoll ist und diese Situationen nur durch IVUS in ausreichendem Maße erkannt werden.

Bei Patienten mit nicht eindeutigem angiographischen Befund kann der Einsatz von IVUS zusätzliche diagnostische Informationen zur Koronarmorphologie liefern. Obwohl diesbezüglich auch keine Outcome-Daten vorliegen, ist bei diesen Indikationen der Stellenwert von IVUS für die weitere Therapieplanung von großer klinischer Relevanz, da diese morphologischen Informationen durch andere diagnostische Verfahren derzeit nicht erhalten werden können.

Bei Patienten nach Herztransplantation kann die prognostisch relevante Transplantatvaskulopathie mit IVUS bereits in einem Stadium erkannt werden, in dem sie angiographisch noch nicht fassbar ist. Bis zum jetzigen Zeitpunkt liegen jedoch keine Daten vor, dass diese Informationen für eine Identifikation von Risikogruppen mit der Möglichkeit einer Verbesserung der klinischen Prognose verwendet werden können.

Weiterer Forschungsbedarf besteht beim Stellenwert von IVUS bei der Behandlung von komplexen Läsionen. So ist auch bei den derzeitigen interventionellen Techniken die Restenoserate bei langen Läsionen (> 25 mm), bei kleinen Gefäßen ($< 2,75$ mm) sowie bei Abzweigungsstenosen nicht geklärt. Obwohl einige dieser Fragestellungen in derzeit laufenden RCTs beantwortet werden, besteht hier noch weiterer Forschungsbedarf. Weiterhin besteht ein Forschungsbedarf in der Anwendung von IVUS bei der sog. Brachytherapie, also bei der Bestrahlungstherapie von Koronarläsionen.

C. Hauptdokument

C.1 Policy Question

Die Erkrankungen des kardiovaskulären Systems stellen die mit Abstand häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität in den westlichen Industrieländern dar. Der Hauptteil dieser Erkrankungen wird dabei durch die fortschreitende Atherosklerose der Kranzgefäße des Herzens verursacht. Die Atherosklerose führt zur Entstehung von flussbehindernden Engstellen in der epikardialen Strombahn, was unter dem Syndrom der "koronaren Herzkrankheit" zusammengefasst wird. Sind diese Engstellen hochgradig, kann es zur Entwicklung einer typischen Symptomatik ("Angina pectoris") kommen, bei Verschluss eines Gefäßes, meist in Folge einer Plaqueruptur, kann ein Herzinfarkt entstehen. Zur Behandlung der Engstellen im Bereich der Herzkranzgefäße gibt es heute eine Vielzahl von kathetergestützten und operativen Möglichkeiten. Der momentane Standard zur Diagnosesicherung ist die Koronarangiographie. Sie ist jedoch als rein luminographische Methode durch patienteneigene sowie systemimmanente Limitationen in ihrer Aussagekraft deutlich eingeschränkt. Doch gerade von einer möglichst genauen Information über Art und Zusammensetzung der Läsionen könnte der behandelnde Arzt und der Patient im Hinblick auf die Interventionswahl und Interventionsplanung deutlich profitieren.

Der intravaskuläre Ultraschall (IVUS) ist eine Methode, mit der in Ergänzung zur Koronarangiographie Informationen über die Morphologie von Gefäßwand und -lumen in vivo in Form tomographischer Schnittbilder gewonnen werden können.

Neben dem diagnostischen Einsatz bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit findet der intravaskuläre Ultraschall in der Nachsorge von herztransplantierten Patienten Anwendung. Die klinische Langzeitprognose dieser Patientengruppe wird im besonderen Maße durch das Auftreten der Transplantatvaskulopathie (TVP), einer sehr rasch verlaufenden Form der Atherosklerose, eingeschränkt. Die operationstechnisch bedingte Denervierung des Transplantats verhindert bei diesen Patienten die Entwicklung einer Warnsymptomatik im Sinne einer "Angina pectoris" und bedingt so den hohen Stellenwert einer instrumentellen Diagnostik. Da bei der Entwicklung dieser Erkrankung eine oft homogene Verdickung der Gefäßintima ohne abrupte Diameteränderung auftritt, ist die Angiographie in der Erkennung von frühen Formen dieser Erkrankung dem intravaskulären Ultraschall deutlich unterlegen.

Ziel dieser Studie ist es, im Rahmen einer systematischen Übersicht randomisierter kontrollierter Studien Angaben über die Auswirkungen des mittels IVUS erreichten Informationszugewinns für die Diagnostik, Interventionsplanung und –durchführung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit im Hinblick auf den weiteren klinischen Verlauf zu erhalten.

Weiteres Ziel dieser Studie ist, den Nutzen der Anwendung des IVUS bei Patienten nach Herztransplantation zu untersuchen.

Darüber hinaus soll erörtert werden ob und im Zweifel für welche Indikationen der zumindest initial höhere Kostenaufwand durch die Verwendung des IVUS zusätzlich zur Angiographie medizinisch geboten und wirtschaftlich vertretbar ist.

Dieser Bericht fokussiert dabei die medizinischen Fragestellungen. Er wird durch einen zweiten Bericht ergänzt (Siebert et al. 2000), welcher auf die gesundheitsökonomischen Fragestellungen eingeht.

C.2. Einführung

Der intravaskuläre Ultraschall hat seit der ersten Anwendung 1972 im Verlauf der Zeit mehr und mehr Eingang in die Katheterlabors gefunden. Der Hauptteil dieser Untersuchungen entfällt dabei auf die USA, Japan und Europa. In Europa nehmen vor allem die Benelux-Staaten, Deutschland und Italien eine Spitzenstellung ein. In Deutschland wurde im Bereich der Kardiologie die intravaskuläre Ultraschallbildgebung 1998 ca. 4500 mal eingesetzt (Boston Scientific; Endosonics Corp.). Die Anwendung dieser Methode konzentriert sich derzeit auf eine Anzahl von ca. 60-80 spezialisierten Zentren. Obwohl der IVUS in vielen Studien auf dem Gebiet der interventionellen Kardiologie gegenüber der konventionellen Angiographie als Referenzmethode gilt, wird nur bei ca. 0,7% aller jährlich durchgeführten Herzkatheteruntersuchungen (136.000 Angioplastien und 479.000 diagnostische Untersuchungen) in den 323 Katheterlabors Deutschlands auf den zusätzlichen Informationsgewinn durch den IVUS zurückgegriffen.

C.2.1. Beschreibung der Zielkondition

Der intravaskuläre Ultraschall wird derzeit am häufigsten bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung eingesetzt.

Im ICD 9 wird diese Erkrankung unter den Ziffern 410 bis 414 geführt (Tabelle 1).

Tabelle 1: ICD-9 Verschlüsselung ischämischer Herzerkrankungen

Kodierung nach ICD 9	Diagnose
410	Akuter Myokardinfarkt
411	Sonstige akute und subakute Formen ischämischer Herzerkrankungen
412	Alter Myokardinfarkt
413	Angina pectoris
414	Sonstige Formen chronisch ischämischer Herzerkrankungen

Neben der koronaren Herzerkrankung findet der intravaskuläre Ultraschall ebenfalls Anwendung in der Untersuchung von herztransplantierten Patienten. Diese Patientengruppe entwickelt eine als Transplantatvaskulopathie (TVP) bezeichnete, besonders rasch verlaufende Form der Atherosklerose der Herzkranzgefäße. Da sich diese Form der Atherosklerose jedoch in pathophysiologischer und morphologischer Sicht von der konventionellen Atherosklerose unterscheidet, wurde diese Tatsache bei der Erstellung der Informationssynthesen besonders berücksichtigt.

Die im Rahmen dieses Berichtes durchgeführten Untersuchungen und Informationssynthesen beziehen sich daher auf die Patientengruppen Koronare Herzerkrankung und Transplantatvaskulopathie.

C.2.1.1. Koronare Herzerkrankungen

Epidemiologie

Herz- und Kreislauferkrankungen gehören, neben den bösartigen Neubildungen, zu den Krankheiten in Deutschland, auf die wesentliche Anteile der Sterblichkeit, insbesondere auch der vorzeitigen Sterblichkeit entfallen.

1997 starben in Deutschland insgesamt 178.650 Menschen an ischämischen Herzkrankheiten (ICD 9-Nr. 410-414), allein am akuten Myokardinfarkt (ICD 9-Nr. 410) starben 82.893 Menschen. Damit war der Myokardinfarkt die häufigste Einzeltodesursache in Deutschland. Die Sterbeziffer des akuten Myokardinfarktes lag bei 101 pro 100.000 Einwohner, die der sonstigen Formen von chronischen ischämischen Herzkrankheiten (ICD 9-Nr. 410-414) betrug 116,7 pro 100.000 Einwohner. Das durchschnittliche Alter der an koronaren Herzerkrankungen Verstorbenen lag in Deutschland 1997 bei 82,1 Jahren bei Frauen bzw. bei 73,9 Jahren bei Männern (Statistisches Bundesamt 1999; Bruckenberger, 1999).

Die Zahl der aufgrund von ischämischen Herzerkrankungen im Krankenhaus behandelten Patienten lag 1997 bei 688.160 Fällen, 18,6% davon betrafen Patienten mit akutem Myokardinfarkt (127.724 Fälle). Die stationäre Morbiditätsziffer des akuten Myokardinfarktes betrug 156 vollstationäre Patienten pro 100.000 Einwohner, die der sonstigen Formen von chronischen ischämischen Herzkrankheiten lag bei 683 (Bruckenberger, 1999).

In Deutschland beträgt die Inzidenz des akuten Myokardinfarktes etwa 330 von 100.000 Personen pro Jahr. Die Gesamtletalität beläuft sich auf 35%. Mehr als die Hälfte der Todesfälle ereignen sich vor der Aufnahme in die Klinik. Die intrahospitale Letalität des behandelten akuten Myokardinfarktes liegt bei 5-10%. Im Durchschnitt leiden 5-10% der Männer in Deutschland an einer koronaren Herzkrankheit, im mittleren Lebensalter beträgt die Prävalenz bis zu 20%.

In den Altersgruppen unter 40 Jahren spielen die ischämischen Herzkrankheiten nur eine untergeordnete Rolle. Bis zum 70. Lebensjahr sind von den ischämischen Herzerkrankungen hauptsächlich Männer betroffen, anschließend gleicht sich das Verhältnis von Männern zu Frauen aus (Statistisches Bundesamt 1999).

Sozioökonomische Gesichtspunkte

Ischämische Herzerkrankungen (ICD 9-Nr. 410-414) spielen eine sehr bedeutende Rolle unter gesundheitsökonomischen Aspekten und in volkswirtschaftlicher Hinsicht.

1993 waren etwa 10 Millionen Arbeitsunfähigkeitstage für die Pflichtversicherten der GKV und etwa 8 Millionen Krankenhaustage auf diese Krankheitsgruppe zurückzuführen (BMG 1997).

Stationäre Rehabilitationen aufgrund ischämischer Herzerkrankungen hatten einen Anteil von 4,9% an den im Jahre 1995 in Deutschland insgesamt 900.973 durchgeführten stationären Rehabilitationsmaßnahmen, Rehabilitationen aufgrund eines Myokardinfarktes hatten einen Anteil von 1,3% (Gesundheitsbericht für Deutschland 1998).

1997 wurden in Deutschland 5,3% der insgesamt 266.263 Zugänge an Renten wegen Erwerbs- und Berufsunfähigkeit mit ischämischen Herzkrankheiten (ICD 9-Nr. 410-414) begründet (Statistisches Bundesamt 1999).

Bei volkswirtschaftlichen Überlegungen dürfen die durch ischämische Herzerkrankungen zur Diagnostik und Therapie indizierten Herzkatheteruntersuchungen nicht außer acht gelassen werden. So wurden 1998 nach Schätzungen in Deutschland insgesamt 528.429 Linksherzkatheteruntersuchungen und 146.662 perkutane transluminale Koronarangioplastien (PTCA) durchgeführt. Dabei schwankten diese Zahlen stark in Abhängigkeit vom untersuchten Bundesland, von 4.454 PTCA pro 1 Mio. Einwohner in Hamburg bis 714 PTCA pro 1 Mio. Einwohner in Thüringen (Brucknerberger, 1999).

1996 wurden in Deutschland 452.016 diagnostische Herzkatheteruntersuchungen, davon 71,3% zur Diagnose von ischämischen Herzerkrankungen durchgeführt. Von 125.840 interventionellen Eingriffen an den Herzkranzgefäßen entfielen 34,4% alleine auf die Stentimplantation. Insgesamt hat die Zahl kardiologischer Interventionen, wie Angiographie, PTCA und Bypassoperation (CABG = engl. Coronary Artery Bypass Graft), vor allem bei Patienten im Alter zwischen 50 und 59 Jahren stark zugenommen (Gleichmann et al. 1997).

Die Gesundheitsausgaben für ischämische Herzerkrankungen (ICD 9-Nr. 410-414) betragen in Deutschland für das Jahr 1994 14,9 Mrd. DM, wobei die meisten Kosten durch Krankenhauskosten und Medikamente (8,8 Mrd. DM) entstanden (Perleth, 1999)

Risikofaktoren

Zahlreiche international bekannte große Studien haben sich mit der Identifizierung von möglichen Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung beschäftigt (Dawber et al. 1966). Über die Rolle der sog. "klassischen Risikofaktoren" (Tabelle 2) herrscht heute allgemein Einigkeit. In letzter Zeit werden jedoch zunehmend neuere Risikofaktoren diskutiert, die eine infektiöse und genetische Komponente fokussieren. Die Datenlage bezüglich dieser Risikomarker ist jedoch noch sehr widersprüchlich, so dass eine prognostische Wertigkeit dieser Faktoren noch weiter untersucht werden muss.

Tabelle 2: Risikofaktoren für die koronare Herzerkrankung

Klassische Risikofaktoren

- Arterieller Hypertonus
- Rauchen
- Hypercholesterinämie
- Diabetes mellitus
- Genetische Disposition

"Neue Risikofaktoren"

- Lipoprotein –a (Armstrong et al. 1986)
- ACE Genotyp: (Cambien et al. 1992)
- Homocystein (Duell et al. 1997)
- Infektionen z.B. Clamydien (Davidson et al. 1998)
- Gerinnungsfaktoren z.B. Fibrinogen, TPA, etc. (Folsom et al. 1997)

Pathophysiologie

Der Prozess der Atherosklerose läuft in unterschiedlichem Ausmaß in jedem Gefäß des Körpers ab. Besondere Bedeutung kommt diesem Prozess jedoch im Bereich der Kranzgefäße des Herzens zu, da dieses sehr stoffwechselaktive Organ eine Minderversorgung nur in sehr engen Grenzen toleriert.

Der Mechanismus der Entstehung solcher atherosklerotischer Veränderungen besteht in einem äußerst komplexen Zusammenspiel verschiedener Faktoren, über deren spezifische Funktionen noch kontrovers diskutiert wird. Weitgehend einig ist man sich jedoch darin, dass die Erkrankung ihren Anfang in einer initialen Schädigung des Gefäßendothels nimmt. Diese kann z.B. durch entzündliche Prozesse (z.B. diskutierter Zusammenhang mit Clamydien, Davidson et al. 1998) oder durch mechanische oder chemische Faktoren (sog. "shear stress", freie Radikale usw.) hervorgerufen werden. Im Anschluss an diese initiale Schädigung kommt es zur einer lokalisierten entzündlichen Reaktion, an der verschiedene Zellen und Faktoren des Immunsystems beteiligt sind. Eine wichtige Rolle spielen dabei Makrophagen, die, über verschiedene Botenstoffe (Zytokine) gesteuert, aus dem Blutkreislauf in das Gewebe einwandern. Nach der Aufnahme von zirkulierenden Lipiden wandeln sich diese Zellen zu sog. Schaumzellen um. Im weiteren Verlauf kommt es in unterschiedlichem Ausmaß zu einem Einsprossen von Fibroblasten und glatten Muskelzellen, die einen bindegewebigen Umbau der Läsion verursachen (Ross et al. 1993).

Durch ein stetiges Voranschreiten dieses Prozesses kommt es zu einer Verengung der Gefäße, die bis zu einem gewissen Grad durch adaptive Veränderungen der Gefäßwand ausgeglichen werden kann (Glagov et al. 1987). Kann durch diese flussbehindernden Verengungen die Sauerstoffversorgung des Herzens unter Belastungsbedingungen nicht mehr gewährleistet werden, kommt es zum typischen als "Angina pectoris" bezeichneten Ischämieschmerz.

Je nach Art und Zusammensetzung sowie hämodynamischen Verhältnissen besitzen diese atherosklerotischen Plaques eine unterschiedliche Stabilität. Kommt es zum Aufbrechen eines solchen Plaques, kann es zur Entwicklung eines akuten koronaren

Syndroms mit intermittierender (instabile Angina) oder vollständiger Verlegung (Herzinfarkt) der abhängigen koronaren Strombahn kommen.

Diagnostik

Konventionelle Verfahren zur Beurteilung der Koronarmorphologie

Die derzeit als Standardmethode eingesetzte selektive Koronarangiographie ist ein Verfahren, mit dem sich ein Luminogramm des epikardialen Gefäßbaums gewinnen lässt. Hierzu wird dem Patienten unter Röntgendurchleuchtung ein röntgendichtes Kontrastmittel in die Koronararterien injiziert. Das erhaltene "Luminogramm" ermöglicht es dem Untersucher, Diameteränderungen im Gefäßverlauf der herzversorgenden epikardialen Arterien in verschiedenen Ebenen rasch zu erfassen. Die Sensitivität in der Erkennung von atherosklerotischen Veränderungen und die Genauigkeit der Stenosequantifizierung ist jedoch in hohem Maße von der Läsionsmorphologie abhängig. So können Stenosen, die nicht mit einer konzentrisch runden Lumeneinengung einhergehen, je nach Wahl der Durchleuchtungsebene in der Betrachtung unterschiedlich hochgradig erscheinen. Hier kann die Wahl von multiplen möglichst orthogonalen Durchleuchtungsebenen eine gewisse Verbesserung erreichen. Ungleich schwieriger ist es, angiographisch die Flächenreduktion bei komplexen Läsionen zu ermitteln. Hier können lediglich über das Einstromverhalten sowie die erhöhte Transparenz des Kontrastmittels im Bereich der Läsion indirekte Hinweise gewonnen werden.

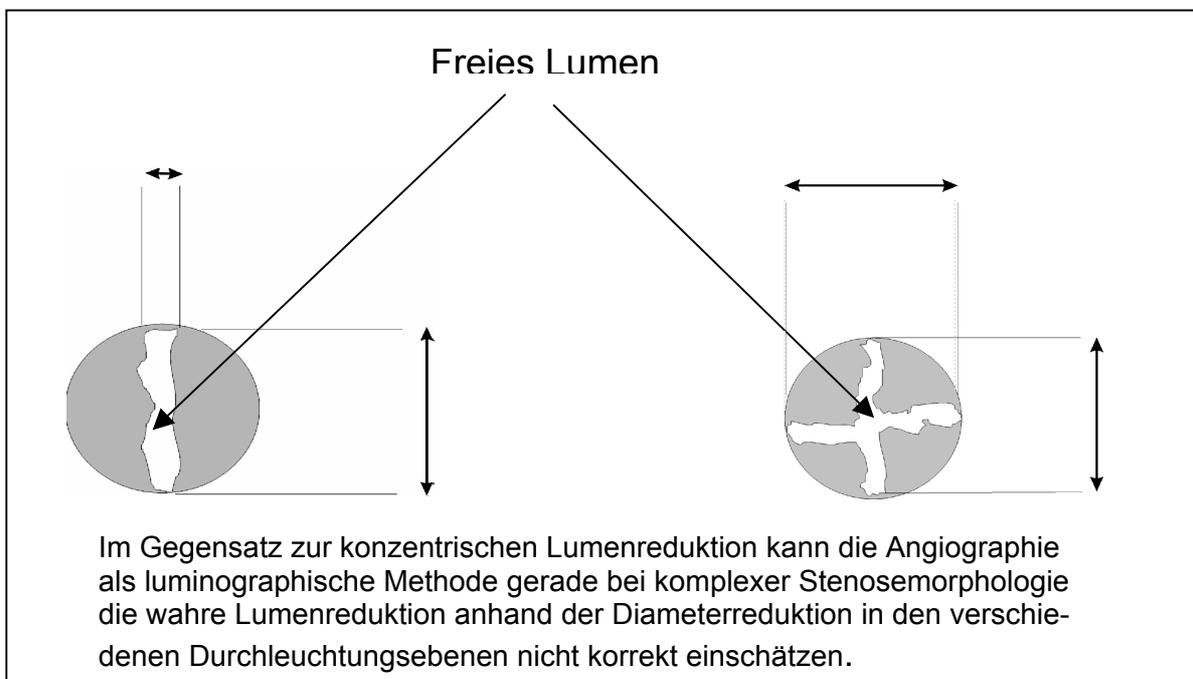


Abbildung 1: Unterschätzung der Lumenreduktion bei komplexer Koronarmorphologie durch die Angiographie.

Methodisch limitiert ist die Angiographie ebenso in der Erkennung und Quantifizierung von pathologischen Veränderungen, die keine abrupte Diameteränderung im Gefäßverlauf aufweisen. So können Prozesse, die mit einer kompensatorischen Dilatation der Gefäßwand einhergehen (sog. „Remodelling“ = Glagov-Effekt; Glagov et al. 1987) oder der diffuse Befall der gesamten Gefäßstrombahn mit gleichmäßiger Lumenreduktion in den benachbarten Segmenten lange Zeit unerkannt bleiben.

Neben diesen Problemen ist aus vielen Publikationen bekannt, dass die Angiographie die Ausprägung von Gefäßveränderungen in unterschiedlichem Ausmaß systematisch unterschätzt (Alfonso et al. 1994; Arnett et al. 1979; Grondin et al. 1974; Isner et al. 1981; Roberts et al. 1979; Vlodayer et al. 1973; Werner et al. 1991).

Diese Limitationen der Koronarangiographie machen die Bedeutung von IVUS deutlich. In der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung können, insbesondere bei angiographisch unklaren Befunden, durch den Einsatz von IVUS zusätzliche Informationen gewonnen werden. Im therapeutischen Bereich wird IVUS, zusätzlich zur Koronarangiographie, sowohl präinterventionell zur Bestimmung der Plaquemorphologie, als auch postinterventionell zur Beurteilung des Erfolges einer Prozedur eingesetzt.

C.2.1.2. Transplantatvaskulopathie

Epidemiologie

Die Herztransplantation ist eine etablierte Therapie bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, die medikamentös oder mit konventioneller operativer Therapie nicht mehr ausreichend behandelbar sind. In Deutschland wurden im Jahr 1998 542 Herztransplantationen durchgeführt (Bruckenberg, 1999).

Durch den Einsatz von modernen Immunsuppressiva beträgt die 1-Jahres-Überlebensrate nach Transplantation heute 79% (Hosenpud et al. 1998). Mit der Steigerung auch der Langzeitüberlebensrate gewinnt die als Transplantatvaskulopathie bezeichnete Erkrankung der Herzkranzgefäße des Spenderherzens an Bedeutung. Hierbei handelt es sich um eine besonders schnelle und stark progrediente Form der Atherosklerose. Im Jahr 1970 von Bieber et al. (1970) zum ersten Mal beschrieben, ist das Auftreten dieser Gefäßveränderungen heute der limitierende Faktor für die Langzeitprognose nach Transplantation (Gao et al. 1996; Hosenpud 1998). Die Inzidenz beträgt je nach Quelle zwischen 5-21% pro Lebensjahr nach Transplantation (Costanzo et al. 1996; Gao et al. 1990).

Pathophysiologie

Die durch Autopsie der Spenderorgane gewonnenen histologischen Erkenntnisse zeigen ein weites Spektrum möglicher Veränderungen auf. Dieses erstreckt sich von

geringer Verbreiterung der Gefäßintima über obliterierende Stenosen bis hin zur diffus nekrotisierenden Vaskulitis (Johnson et al. 1989). Diese Veränderungen können sich eher fokal oder aber diffus über die ganze Länge der Gefäße ausbreiten. Diese Veränderungen finden sich auch an intramural gelegenen Abschnitten und kleinlumigen Seitenästen der epikardialen Gefäße.

Erfasst die Transplantatvaskulopathie auch die kleineren Gefäße, so kann aufgrund des geringeren Querschnittsdiameters eine Okklusion des Lumens bereits erfolgen, wenn in den größeren epikardialen Abschnitten nur geringgradige oder keine Veränderungen bemerkt werden.

Risikofaktoren

In einer Vielzahl von Studien wurde die Bedeutung von immunologischen sowie nicht-immunologischen Faktoren für die Entstehung und das Fortschreiten der Erkrankung untersucht (Eich et al. 1991; Heroux et al. 1992; Olivari et al. 1989). Die vorliegenden Ergebnisse sind jedoch je nach untersuchter Patientenzahl und Methode sehr unterschiedlich. Übereinstimmend wird jedoch vermutet, dass die Entstehung einer Primärläsion als Ausdruck einer immunologisch, ischämisch oder durch andere Faktoren bedingten Endothelschädigung am Beginn der Erkrankung steht (Ardehali et al. 1993; Dong et al. 1996; Hauptmann et al. 1995).

Zu den so genannten nicht-immunologischen Risikofaktoren, die vor allem für das Fortschreiten der Gefäßveränderungen von Bedeutung sein sollen, zählen unter anderem Empfängercharakteristika wie Alter, Geschlecht, Grundkrankheit sowie das Vorhandensein von klassischen Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit. Unter diesen Risikofaktoren bei transplantierten Patienten sind vor allem hohe Werte der LDL-Fraktion des Cholesterins sowie hohe Plasmafibrinogenwerte von Bedeutung (Gullestad et al. 1997; Jaeger et al. 1997). Ebenso sind auch das Spendergeschlecht sowie das Spenderalter, besonders vor dem Hintergrund eines noch nicht ausreichenden Spenderaufkommens Gegenstand intensiver Untersuchungen. Unklar ist derzeit noch der Stellenwert von bereits vorbestehenden atherosklerotischen Veränderungen des Spenderorgans (sog. "donor transmitted disease"), die ebenfalls die Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie initiieren könnten (Schuler et al. 1993; Tuzcu et al. 1995; Weis et al. 1997). Als weitere Risikofaktoren gelten auch Nebenwirkungen der immunsuppressiven Medikation sowie die Anzahl und Stärke der durchlaufenen akuten zellulären Abstoßungsreaktionen (Mehra et al. 1997). Als prognostische Faktoren konnten u.a. auch der Body Mass Index (BMI) sowie die maximale Dicke der Gefäßintima identifiziert werden (Klauss et al. 1999).

Klinik

Frühzeichen einer beginnenden Alteration der Gefäßwände, entsprechend einer von der koronaren Herzkrankheit bekannten Angina pectoris Symptomatik, können aufgrund des operationstechnisch bedingten, denervierten Status des Spendergewebes bei transplantierten Patienten meist nicht entwickelt werden. Eine funktionelle Reinnervation ist zwar möglich, findet aber - von Einzelfällen abgesehen - nicht in ausrei-

chendem Maße statt. Den somit oftmals einzigen klinischen Anhalt für das Vorliegen einer Transplantatvaskulopathie bilden Ischämiezeichen im Elektrokardiogramm, Zeichen der Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen oder der plötzliche Herztod. Hieraus leitet sich der hohe Stellenwert der erweiterten instrumentellen Diagnostik zur möglichst frühzeitigen Erfassung von derartigen Veränderungen des Herzens ab. Es stehen gegenwärtig verschiedenartige diagnostische Verfahren zur Beurteilung der Koronarmorphologie sowie spezielle Funktionsuntersuchungen zur Verfügung.

Diagnostik

Derzeit wird - in den meisten Zentren noch in jährlichen Intervallen - die Koronarangiographie als Standardmethode zur Diagnostik der Transplantatvaskulopathie eingesetzt.

Zusätzlich zu den bereits beschriebenen Limitationen der Koronarangiographie erweist sich das oftmals homogene Verteilungsmuster der Transplantatvaskulopathie für die Sensitivität dieser Methode als besonders problematisch, da hierdurch bei der Progression der Erkrankung keine abrupten Diametersprünge im Gefäßverlauf auftreten. Hier kann lediglich versucht werden, durch konsekutive Diametermessungen mit quantitativer Koronarangiographie, ausgehend von einem früh-postoperativen Befund, die Sensitivität zu erhöhen; dieses Vorgehen hat sich in der Praxis aufgrund des hohen Aufwandes solcher konsekutiver Messungen und der damit verbundenen Fehlermöglichkeiten jedoch nicht durchgesetzt.

Eine weitere Limitation der Koronarangiographie ist neben der Strahlenbelastung die Kontrastmittelexposition. Viele transplantierte Patienten entwickeln unter der notwendigen langjährigen immunsuppressiven Therapie eine Nierenfunktionsstörung, die durch die Injektion von Kontrastmittel weiter beeinträchtigt werden kann.

Im weiteren finden die übrigen zur Diagnostik der "konventionellen koronaren Herzkrankheit" verwendeten Methoden wie Myokardszintigraphie, Belastungs-EKG und Dobutamin-Stress-Echokardiographie mit den bereits beschriebenen Limitationen Anwendung.

Während sich die Myokardszintigraphie sowie das Belastungs-EKG in der Diagnostik der Transplantatvaskulopathie aufgrund der niedrigeren Sensitivität nicht durchsetzen, hat die Dobutamin-Stress-Echokardiographie einen hohen Stellenwert in der nicht-invasiven Diagnostik erlangt, nach dem das Verfahren mit Hilfe des intravaskulären Ultraschall validiert worden war (Spes et al. 1999).

Therapie

Die Therapie der Transplantatvaskulopathie besteht in erster Linie in der Behandlung von Risikofaktoren, die einer Therapie zugänglich sind. Eine befriedigende Therapie von bereits veränderten Koronargefäßen ist, mehr noch als bei der konventionellen koronaren Herzkrankheit, nicht möglich. Zeigen sich lokalisierte Verengungen an den größeren epikardialen Abschnitten des koronaren Stromgebietes, kann versucht

werden, diese mittels PTCA und Stentimplantation zu behandeln, aber der Erfolg dieses Vorgehens konnte bislang nur in kleinen Studien belegt werden (Musci et al. 1998). Die einzige kausale Therapie stellt dann die erneute Listung zur Transplantation dar. Umfangreiche Studien haben jedoch belegt, dass die Retransplantation in der Regel zu deutlich schlechteren Ergebnissen führt als die initiale Transplantation (Chan et al. 1998).

C.2.2. Beschreibung der Technologie

C.2.2.1. Geschichtliche Entwicklung

Die Idee der intravaskulären Ultraschallbildgebung entwickelte sich aus der experimentellen Anwendung kleiner Transducer, die zur Darstellung und Quantifizierung direkt in die rechte und linke Herzkammer eingebracht wurden. Dieses Verfahren wurde bereits Ende der 50iger Jahre von Cieszynski beschrieben (Cieszynski, 1960). Bald schon wurde nach Möglichkeiten gesucht, eine zirkumferentielle Darstellung über 360° und damit tomographische Querschnittsbilder zu gewinnen (Kossov, 1966). Zehn Jahre später erfolgte die Entwicklung eines zylindrischen Transducers von 3,1mm Durchmesser zur zirkumferentiellen Darstellung (Peronneau, 1970; Carleton et al. 1969). Das Prinzip eines kathetergestützten rotierenden Transducers wurde bereits von Wild und Reid zur transrektalen Untersuchung der Prostata eingesetzt (Carleton & Clark, 1968). Es ermöglichte die Erstellung eines Querschnittsbildes aus den radial erfassten Echos senkrecht zum Transducer befindlicher Strukturen bei bekannter, konstanter Rotationsgeschwindigkeit. Omoto verwendete dasselbe Prinzip in einem Katheter, welcher über einen Führungsdraht intravenös eingesetzt wurde, zur Analyse kardialer Strukturen (Wild & Reid, 1950), Ebina zur intraösophagealen Bildgebung (Omoto, 1967). Trotz weiterer Verbesserung der Kathetereigenschaften (Ebina et al. 1965) und Transducereigenschaften (Wells, 1966) blieb die praktische Anwendung eingeschränkt. Mangelnde Flexibilität des Katheters, Größe des Transducers und Bildqualität waren ebenso limitierend wie Nahfeldartefakte und lange Aquisitionsdauer zur Rekonstruktion des Querschnittsbildes. Deshalb initiierten Bom und Mitarbeiter bereits 1969 ein Forschungsprogramm zur Entwicklung eines invasiven Ultraschallbildgebungsverfahrens, welches in der Lage sein sollte, Querschnittsbilder in Echtzeit zu erstellen. So erfolgte die Konstruktion eines 9F-Bildgebungskatheters mit einem 5.6MHz-Transducer, der mit 32 Einzelkristallen nach dem Prinzip der "dynamischen Apertur" arbeitete. Tierexperimentell gelang 1975 damit die intraluminale Darstellung des linken Ventrikels in Echtzeit. Die Kombination des Transducers mit einem Prozessor zur initialen Verarbeitung der Echodaten an der Spitze des Katheters reduzierte die Zahl der benötigten elektrischen Leitungen und ermöglichte so mit weiterer Miniarisierung die Anwendung des Systems auch in kleinen Gefäßen wie den Koronararterien (Eggleton et al. 1976).

C.2.2.2. Technik der IVUS

Bildgebung durch Ultraschallverfahren beruht auf dem piezoelektrischen Effekt: Anlegen einer elektrischen Wechselspannung verursacht eine Dickenänderung eines Kristalls und führt dadurch zur Aussendung von Schallwellen. Die von angrenzenden Strukturen reflektierten Schallwellen wiederum können empfangen und in elektrische Energie umgewandelt werden. Die Zeitdifferenz zwischen Aussendung und Empfang der Ultraschallwelle dient als Grundlage des räumlichen Bildaufbaus, die Intensität der reflektierten Wellen als Information für die Umsetzung in unterschiedliche Grauwerte. Die Eindringtiefe des Ultraschalles ist abhängig von der Oberfläche des Ultraschallwandlers und der Schallfrequenz. Auflösungsvermögen und Schallfrequenz korrelieren negativ miteinander.

Das Grundkonzept der intravaskulären Sonographie besteht in der vollständigen Darstellung des Gefäßquerschnittes über die zeitlich differenzierte sektorielle Erfassung einzelner Abschnitte. Dabei dient der Transducer jeweils als Sender und Empfänger des Signals. In der technischen Realisation stehen derzeit zwei prinzipiell unterschiedliche Systeme zur Verfügung: mechanisches sowie elektronisches System (Eggleton et al. 1969; Yock et al. 1989).

Mechanisches System

Mechanische Systeme arbeiten mit einem über eine Welle angetriebenen, piezoelektrischen Kristall im Zentrum des Katheters (Abbildung 2). Er tastet während einer Umdrehung die gesamte Gefäßzirkumferenz ab und erlaubt so ihre rechnergestützte tomographische Darstellung. Diese Katheter sind je nach Fabrikat in "over-the-wire"- oder "monorail"-Technik zu führen und arbeiten mit Frequenzen zwischen 20 (Potkin et al. 1990) und 40 MHz (Di Mario et al. 1992).

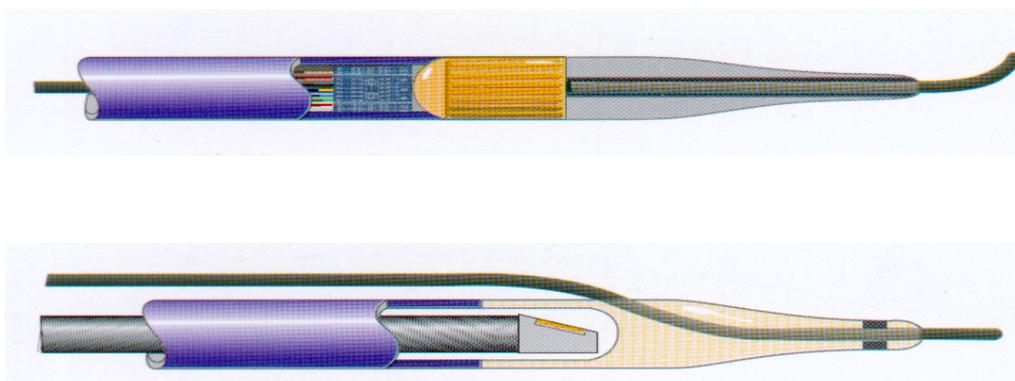


Abbildung 2: Ultraschallkatheter – Design: elektronisches und mechanisches System

Es ergeben sich folgende Vorteile: Über den relativ großen Einzelkristall kann eine hohe Schallenergie übertragen werden, was die Anwendung höherer Ultraschallfrequenzen (30/40 MHz), auch in relativ großen Gefäßen (Diameter >6mm) ermöglicht. Nahfeldartefakte sind systemimmanent gering ausgeprägt (Linker et al. 1989).

Die Nachteile sind: Die im Katheter befindliche Welle verringert die Flexibilität. Der koaxial liegende Führungsdraht bedingt Abschattungseffekte. Insbesondere in torquierten Gefäßen und engen Stenosen wird die gleichmäßige Rotation der Welle behindert, so dass es beim Bildaufbau zur Rotationsverzerrung kommt (TenHoff et al. 1989).

Elektronisches System

Elektronische Ultraschallkatheter arbeiten mit zirkulär angeordneten piezoelektrischen Einzelkristallen (bis zu 64) an der distalen Katheterspitze (Abbildung 2). Nach dem Prinzip der "dynamischen Apertur" wird jedes Element bzw. variable Gruppen individuell angesteuert und tastet einen definierten Sektor ab. Aus allen Einzelinformationen werden mittels verschiedener Algorithmen 360° Schnittbilder in Echtzeit errechnet und aufgebaut (Nissen et al. 1991). Der Führungskatheter wird durch ein zentrales Lumen in over-the-wire Technik geführt.

Vorteile: Das Prinzip der dynamischen Apertur ermöglicht optimale Fokussierung, unabhängig von der Transducer-Objekt-Distanz. Die Transducer können sehr klein dimensioniert werden, eine Antriebswelle ist nicht erforderlich. Daraus resultiert eine relativ hohe Katheterflexibilität. Ihr geringes Profil sowie die zentrale Lage des Führungsdrahtes ermöglichen die Kombination mit konventionellen Katheterbauteilen, wie beispielsweise dem PTCA-Ballon, so dass ein zusätzlicher Katheterwechsel (Zeit- und Kostenaufwand) vermieden werden kann.

Nachteile: Die maximale Schallenergie ist bei den sehr kleinen Einzelkristallen geringer als bei mechanischen Systemen, was die Anwendung in größeren Gefäßen (Diameter >6mm) limitiert. Nahfeldartefakte ("ring down") sind deutlich ausgeprägt.

C.2.2.3. Praktische Durchführung

Der Zugang erfolgt gewöhnlich nach Punktion der Arteria femoralis über eine 6F- bis 8F-Schleuse. Die intrakoronare Bildgebung erfolgt in unmittelbarem Anschluss an die Routine-Angiographie nach Applikation von Heparin intravenös (2000 IE – 10000 IE, in Abhängigkeit von geplanter Prozedur und lokalem Standard). Zunächst wird in konventioneller Technik ein Führungskatheter über die Aorta in das Koronarostium platziert, dann erfolgt die Sondierung des Gefäßes mit einem PTCA-Führungsdraht. Nach intrakoronarer Applikation von Nitroglyzerin (z.B. 0,25mg) zur Vermeidung von Koronarspasmen wird der Bildgebungskatheter über den Führungsdraht unter Durchleuchtungskontrolle in die Peripherie der Koronararterie eingebracht. Die Transducerposition wird anhand seiner röntgendichten Markierung und ggf. Kontrastmittelgabe bestimmt. Nach sorgfältiger koaxialer, zentraler Positionierung des Ultraschallkatheters erfolgt die Bildgebung unter kontinuierlicher Audio- und Videodokumentation auf Super-VHS-Videoband während des Katheterrückzugs von distal

nach proximal. Der Katheterrückzug erfolgt heutzutage motorisiert, was eine kontinuierliche, konstante Geschwindigkeit und damit optimale Orientierung und Bildqualität gewährleistet. Anschließend können die IVUS Bilddaten mit Hilfe unterschiedlicher Software und Algorithmen longitudinal oder dreidimensional rekonstruiert werden (Abbildung 3). Die quantitative Auswertung erfolgt On-Line oder Off-Line manuell oder mittels Verfahren zur automatischen Konturerkennung.

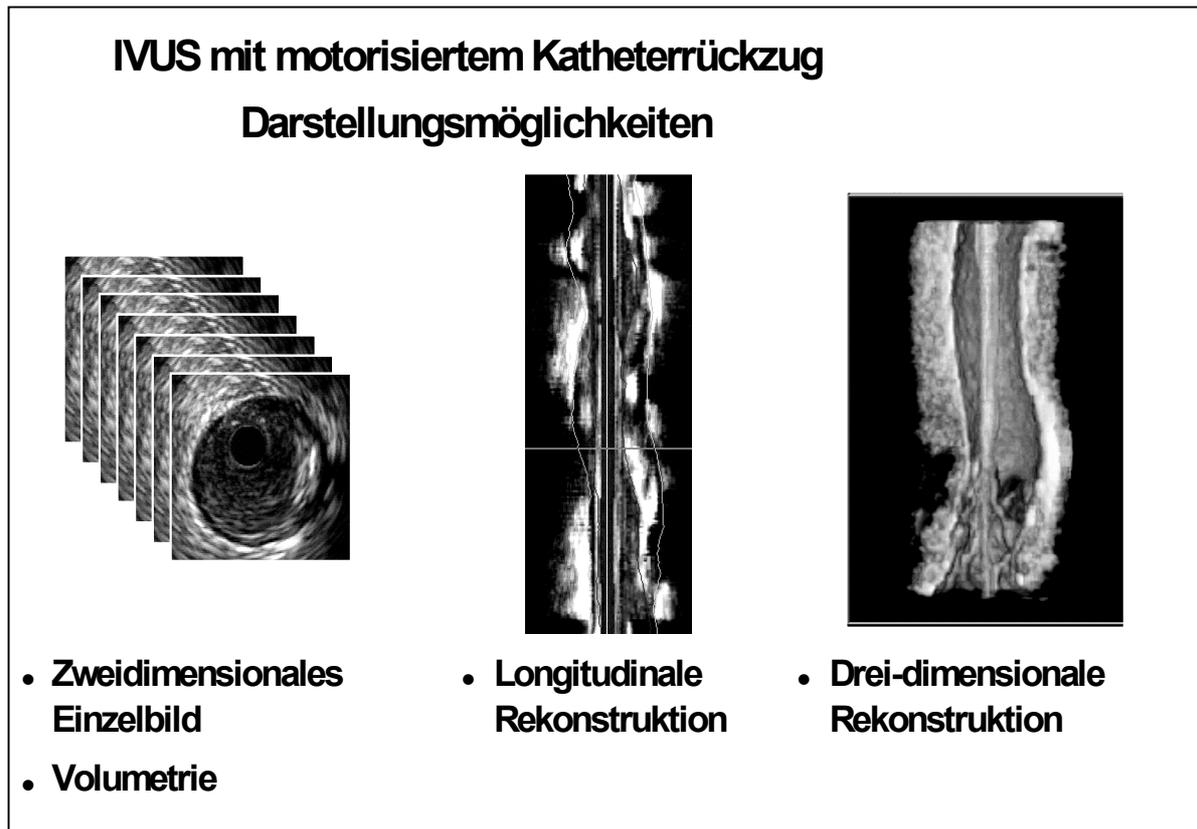


Abbildung 3: IVUS mit motorisiertem Katheterrückzug, Darstellungsmöglichkeiten.

C.2.2.4. Diagnostische Wertigkeit

Plaquerkennung und Plaquemorphologie

Zur Validierung der intravaskulären Ultraschalltechnik führten zahlreiche Arbeitsgruppen In-vitro-Studien durch, die den direkten Vergleich zwischen intravaskulärem Ultraschallquerschnittsbild und histopathologischem Präparat ermöglichten (Gusenhoven et al. 1989; Nishimura et al. 1990; Pandian et al. 1990; Picano et al. 1983; Siegel et al. 1991). Diese Untersuchungen bestätigen übereinstimmend erstens, daß Koronararterien mittels intravaskulärem Ultraschall exakt dargestellt werden können und zweitens, daß unterschiedliche histologische und histopathologische Befunde

jeweils unterschiedliche, spezifische Korrelate im Ultraschallbild aufweisen. Demnach erscheint eine histologisch gesunde Arterie vom muskulären Typ wie die Koronarien dreischichtig. Eine zarte, echogene Struktur grenzt das Gefäß zum Lumen hin ab. Die Echogenität dieser Linie beruht auf dem Impedanzunterschied zwischen Gefäßlumen und Endothelschicht (Nishimura et al. 1990), sowie dem Gehalt an elastischen Fasern der Lamina elastica interna (Yock et al. 1989). Ihr folgt als Media-Korrelat eine dünne, echoarme Zone, die nach außen von den echogenen Strukturen der Adventitia abgegrenzt wird (Yock et al. 1989). In atherosklerotischen Gefäßabschnitten verändert sich das Echobild der Koronarien in Abhängigkeit vom histologischen Plaquetyp auf charakteristische Weise. Fibröses Plaquematerial stellt sich als homogen echodichte Struktur im Bereich der sog. "leading edge" dar. Verkalkte Plaques imponieren als stark echodichte Bezirke, die eine dorsale Schallauslöschung bedingen. Lipidhaltige Plaques hingegen stellen sich als wenig echogene Wandverdickungen dar (Potkin et al. 1990).

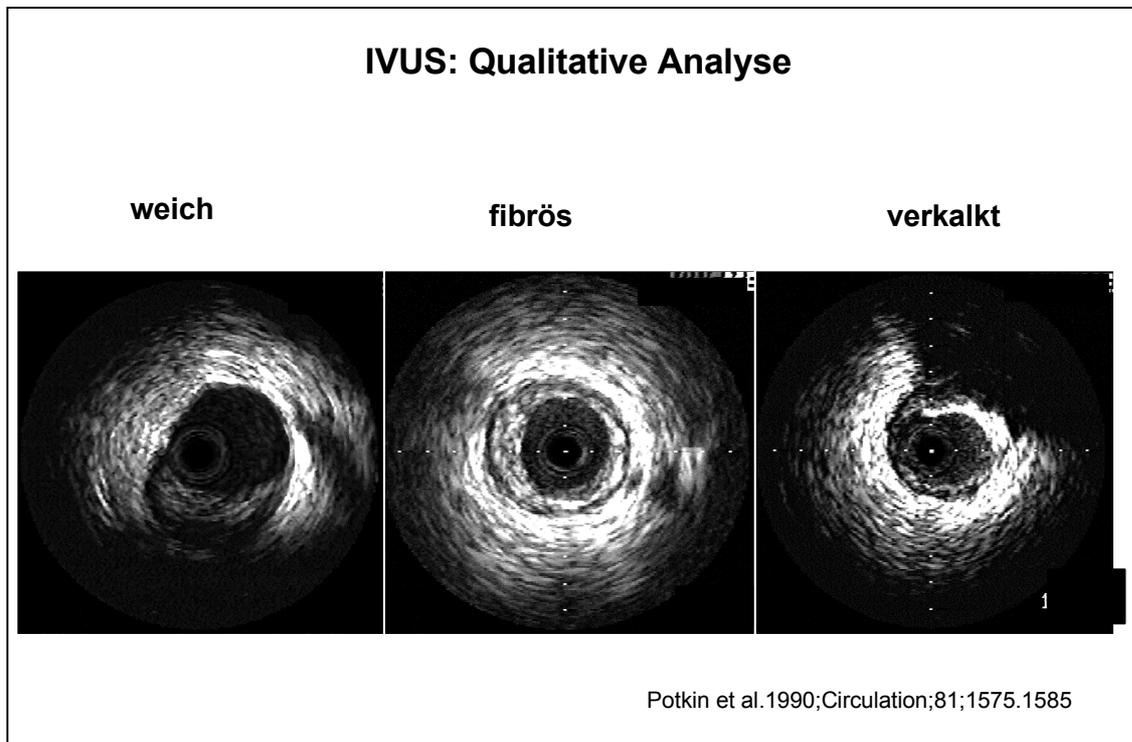


Abbildung 4: IVUS, qualitative Analyse der Plaquebeschaffenheit

Morphometrie

Untersuchungen an Phantommodellen zeigen gute Korrelationen und Übereinstimmung der absoluten Zahlenwerte zwischen der direkten Ausmessung der verwand-

ten Phantome und der Messung mit intravaskulärem Ultraschall für Durchmesser (Hodgson et al. 1989), Fläche, Umfang und Wanddicke (Ge et al. 1991). Vergleichsanalysen mit histologischen Präparaten bestätigen dieses Ergebnis auch für die Geometrie arterieller Gefäße. In-vitro-Studien an Arteriensegmenten von Tieren zeigen hohe Korrelationen (Pandian et al. 1988) zwischen ultrasonographischer und histologischer Messung von Lumenfläche ($r=0.98$), Lumendiameter ($r=0.97$) und Wanddicke ($r=0.76$). Ähnlich gute Korrelationswerte an humanen Präparaten ermittelten Di Mario für Mediadicke und Plaquefläche mit $r=0.93$ bzw. $r=0.87$ (Di Mario et al. 1992) sowie Mallery für die Intimadicke ($r=0.91$) (Mallery et al. 1990). Übereinstimmung herrscht darüber, dass für Abweichungen der absoluten Zahlenwerte zwischen intravaskulärem Ultraschall und Präparat die Ursache im wesentlichen in anisotropen, gewebeabhängigen Schrumpfungsprozessen während der histologischen Aufarbeitung der Gefäße liegt (Di Mario et al. 1992).

C.2.2.5. Observervariabilität

Es liegen zahlreiche Untersuchungen zur Morphometrie anhand von digitalisierten Einzelbildern vor. Verschiedene Arbeitsgruppen konnten eine geringe Intra- und Interobservervariabilität für normale und atherosklerotisch veränderte Arterien nachweisen (Di Mario et al. 1992; Pandian et al. 1990). Neuere Untersuchungen prüften die Messvariabilität für gesamte Rückzugssequenzen, wobei auch die untersucherabhängige Bildauswahl einging. Auch unter diesen praxisnahen Bedingungen zeigte sich eine gute Übereinstimmung der Messwerte und eine geringe Intra- und Interobservervariabilität (Kearney et al. 1997; Regar et al. 1999). Weiterhin konnte eine gute Langzeitreproduzierbarkeit der Messungen dokumentiert werden (Regar et al. 2000).

C.2.2.6. Limitationen der Technologie, Störgrößen

Transducergröße

Prinzipiell ist der Einsatz des Transducers beschränkt durch seine Größe. Der Durchmesser verfügbarer Transducer beträgt derzeit 2.9 F und ermöglicht so die Anwendung in Gefäßen und Stenosen mit einem Durchmesser über 1,0 mm.

Limitierend für den Einsatz sind ein stark torquierter Gefäßverlauf bzw. die Flexibilität und Gleiteigenschaften des Katheters.

Notwendigkeit eines Führungsdrahtes

Der Bildgebungskatheter wird über einen Draht geführt. Damit ist das zusätzliche Einbringen eines Führungsdrahtes in die Koronarien bei rein diagnostischen Herzkatheteruntersuchungen notwendig.

Artefakte

Bei elektronischen Systemen können "ring-down"-Artefakte im Nahfeldbereich des Ultraschallkristalls bei der Auswertung und Interpretation hinderlich werden. In sehr engen Gefäßen können sie Strukturen der Gefäßwand überlagern und ihre eindeutige Differenzierbarkeit erschweren. Bei mechanischen Systemen kann es zu Rotationsverzerrungen kommen, welche die Bildinterpretation einschränken und quantitative Messungen beeinträchtigen können. Ebenso können führungsdrahtbedingte Abschattungsartefakte die Bildinterpretation erschweren.

Auflösungsvermögen

Ein weiteres Problem stellt der Verlust sehr dünner Strukturen dar. So kann die "leading edge" häufig nicht über die gesamte Gefäßzirkumferenz in einem Einzelbild dargestellt werden. Hier ist durch die Analyse konsekutiver Bilder der Videoaufzeichnung und die Berücksichtigung der Information aus den dynamischen Bildern dennoch in den meisten Fällen eine sichere Identifizierung möglich.

Katheterposition

Darüber hinaus ist die koaxiale, zentrierte Lage des Katheters im Gefäßlumen von Bedeutung für eine korrekte Darstellung des Gefäßquerschnittes. Die nichtkoaxiale Lage des Katheters führt einerseits zu Veränderungen der Echogenität der Wandstrukturen, welche jedoch leicht als Artefakte identifiziert werden können (Honye et al. 1992). Andererseits können Fehlinterpretationen der Gefäßgeometrie und Morphologie von großen Gefäßen unterlaufen. So beschreibt die Arbeitsgruppe um Nishimura (1990) Versuche über den Einfluss der Katheterlage an Phantommodellen mit 20 mm Durchmesser:

Eine exzentrische Katheterposition führt zur verstärkt echodichten Darstellung der Zylinderwand, die absoluten Dimensionen erfahren jedoch keine Veränderung. Eine nichtkoaxiale Katheterlage hingegen führt zur elliptischen Verzerrung eines runden Lumens (Nishimura et al. 1990). Derartige Effekte konnten allerdings nur bei relativ großen Modellen (Diameter 20 mm) nachgewiesen werden, bei kleinkalibrigen Gefäßen wie humanen Koronarien scheinen sie auch nach unseren Erfahrungen keine ausgeprägte Rolle zu spielen. De Kroon konnte bei Untersuchungen über die Abhängigkeit der Schallreflexion vom Schallwinkel an humanen Iliakalarterien prinzipiell unterschiedliches Verhalten der verschiedenen Wandschichten nachweisen, gelangt aber zu der Schlussfolgerung, dass unterschiedliche Schallwinkel die Messung von Intima und Media nur unwesentlich beeinflussen (de Kroon et al. 1991).

Plaquemorphologie

Die Ultraschallbildgebung spiegelt zunächst eine physikalische Eigenschaft (Impedanz) des untersuchten Materials wider. Unterschiedliche Gewebearten zeigen unterschiedliches Impedanzverhalten, was eine Gewebestypisierung nach histologischem Vorbild ermöglicht. Lipidreiche Plaques und die Media normaler Gefäße be-

sitzen ähnliche echogene Eigenschaften und erschweren damit eine solche Differenzierung.

Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass die Echoreflexion und damit das Kriterium echoarm/echoreich entscheidend von Schallfrequenz und -intensität abhängig ist. Die Begriffe "echoarm" und "echoreich" werden daher immer relativ, d.h. bezüglich der Echointensität des schwach echogenen Lumens bzw. des stark echoreflektiven adventitiellen Bindegewebes angegeben.

Schwierigkeiten kann im Einzelfall die korrekte Beurteilung großer, symptomatischer Dissektionen bereiten. Sie kommen in der angiographischen Übersicht meist besser zur Darstellung, da das Dissekat durch den Bildgebungskatheter bei der Inspektion wieder an die Gefäßwand gedrückt wird. Dieser "Stenting-Effekt" (Honye et al. 1992) birgt die Gefahr einer Unterschätzung des tatsächlichen Ausmaßes der Lumeineinschränkung. Kleine, angiographisch nicht sichtbare Dissektionen konnten hingegen mit sehr hoher Genauigkeit dargestellt werden (Werner et al. 1991; Jain et al. 1992).

C.2.2.7. Komplikationen

Die intravaskuläre Ultraschallbildgebung erfolgt im Rahmen der Koronarangiographie und/oder Koronarangioplastie. Damit können zunächst alle Komplikationen auftreten, die mit der Durchführung der Koronarangiographie (d.h. Gefäßpunktion, Einbringen eines Führungskatheters/-drahtes, Kontrastmittel) verbunden sind. Dazu gehören: Dissektionen, akuter Gefäßverschluss, Seitenastverschluss, Koronarspasmen, Koronarembolien, Gefäßperforation und -ruptur, periphere vaskuläre Komplikationen. Weitere Komplikationsmöglichkeiten sind Apoplex, Kontrastmittelallergien, Herzrhythmusstörungen und Verletzungen der punktierten Arterie (Hämatome, Aneurysmen und AV-Fisteln). Selten kann sich der Katheter verhaken oder verknoten, so dass eine operative Entfernung notwendig wird.

Spezifische Komplikationen, die mit dem Einbringen eines Ultraschallkatheters in das Koronargefäß assoziiert sind, sind zum einen auf den Bildgebungskatheter (Abgabe von Ultraschallenergie, Größe, Flexibilität) selbst, zum anderen auf die Notwendigkeit eines - im Vergleich zur diagnostischen Herzkatheteruntersuchung - zusätzlichen Führungsdrahtes und Führungskatheters zurückzuführen.

Zu Komplikationen von IVUS vgl. auch ausführliche Erläuterungen in Perleth & Koch (1999).

C.2.2.8. Internationale Daten zu Komplikationsraten

Zur Häufigkeit von Komplikationen bei der Anwendung der intravaskulären Ultraschallbildgebung liegen bisher Daten einer europäischen und einer internationalen

Registrierung vor. Europaweit wurden 12 kardiologische Zentren befragt. Komplikationen wurden in 8/718 (1.1%) der durchgeführten IVUS-Untersuchungen berichtet. Es handelte sich dabei um transiente Koronarspasmen (0.6%), möglicherweise durch den Bildgebungskatheter verursachte Dissektionen (0.3%), und in zwei Fällen (0.3%) um Verlust des Führungsdrahtes nach unsachgemäßem Vorschub des Bildgebungskatheters nach distal in das Gefäß. Die Dissektionen konnten in allen Fällen komplikationslos durch zusätzliche Balloninflationen stabilisiert werden (Batkoff & Linker, 1996). Die internationale Registrierung stützt sich auf Daten von 2207 IVUS-Untersuchungen in 28 kardiologischen Zentren. Bei 2.9% der Untersuchungen traten transiente Koronarspasmen auf, bei 9 (0.4%) weiteren Untersuchungen traten folgende Komplikationen mit sicherem Zusammenhang zur intravaskulären Bildgebung auf: 5 Akute Gefäßverschlüsse, 2 Dissektionen, 1 Koronarembolie, 1 Thrombusbildung. Insgesamt entwickelten 3 dieser Patienten einen akuten Myokardinfarkt. In 14 weiteren Fällen von prozeduralen Komplikationen wurde der Zusammenhang mit der IVUS-Bildgebung als unwahrscheinlich eingestuft, hierbei handelte es sich um 5 akute Gefäßverschlüsse, 3 Notfall-Bypass Operation, 2 Myokardinfarkte, 3 Dissektionen, 1 Arrhythmie. IVUS-assoziierte Komplikationen traten häufiger bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und/oder instabiler Angina pectoris auf (Hausmann et al. 1995). Die Daten dieser Registrierungen können auf Deutschland übertragen werden, da keine wesentlichen nationalen Unterschiede bezüglich Häufigkeit, Anwendung und Handling der verschiedenen intravaskulären Ultraschallsysteme vorhanden sind. Insgesamt ist die Komplikationsrate bei der Durchführung der intravaskulären Ultraschallbildgebung gering, der Großteil der Komplikationen besteht aus passageren Koronarspasmen.

C.2.3. Alternativverfahren

Der intravaskuläre Ultraschall ermöglicht als tomographische Schnittbildtechnik eine sehr detaillierte Darstellung der Gefäßwand *in vivo*. Mit seiner Hilfe können die Dimensionen der untersuchten Herzkranzarterien genau vermessen und so z.B. im Rahmen von Interventionen Ballon- sowie Stentgrößen und Längen sicher abgeschätzt werden. Neben diesen Diameterbestimmungen gestattet der intravaskuläre Ultraschall als einzige Methode ebenfalls einen Blick unter die Gefäßoberfläche. Hierdurch können Rückschlüsse auf den histologischen Aufbau der Gefäßwand gezogen werden. Besonders in der Erkennung von Kalzifikationen besitzt der Ultraschall eine hohe Sensitivität.

Ebenfalls von großem klinischen Interesse ist die Erkennung von Dissektionen, vor allem im Rahmen von Interventionen. Hier hat der intravaskuläre Ultraschall in zahlreichen Studien seine Überlegenheit gegenüber der konventionellen Angiographie dokumentiert. Klinisch relevant ist auch die Erkennung von Thromben. Hier besitzt der intravaskuläre Ultraschall eine zwar deutlich geringere Sensitivität als in der Erkennung von Kalzifikationen oder Dissektionen, dennoch liegt diese deutlich höher als bei der Angiographie (Abela et al. 1999).

Eine Untersuchungsmethode, die hierbei Verbesserungen erreichen kann, ist die sog. Angioskopie. Bei dieser Technik wird im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung eine kleine Glasfaseroptik in die Herzkranzarterien vorgeschoben. Mit Hilfe dieser Glasfaseroptik kann dann die Oberfläche des Gefäßes abgebildet werden. Besonders gut eignet sich diese Methode deshalb zur Darstellung von oberflächlichen Veränderungen der Gefäßinnenhaut wie z.B. Dissektionen oder adhärente Strukturen wie beispielsweise Thromben (Franzen et al. 1998). Veränderungen die unterhalb der oberflächlichen Schichten der Gefäßinnenhaut stattfinden, bleiben bei dieser Untersuchung jedoch verborgen. Ein weiterer Nachteil dieses Systems ist die Notwendigkeit einer Unterbrechung des Blutflusses sowie einer nachfolgenden Spülung in dem zu untersuchenden Gefäßabschnitt. Dies limitiert die Anwendung dieser Methode auf ein sehr eng umschriebenes Patientengut.

Neben diesen invasiven Untersuchungsmethoden wird sehr intensiv an der Entwicklung von Verfahren gearbeitet, die einen arteriellen Zugang zum Herzen für rein diagnostische Zwecke entbehrlich machen. Als viel versprechend gelten hier die Elektronenstrahl-Computer-Tomographie sowie die ultraschnelle Magnet-Resonanz-Tomographie. Für diese beiden Verfahren wird derzeit die Wertigkeit als Screeningmethode für die koronare Herzkrankheit untersucht (Moshage, 1997; Taylor et al. 1997; Bruaire et al. 1996). Aufgrund der nach heutigem Stand der Technik noch nicht ausreichenden örtlichen Auflösung werden diese Methoden die invasiven Untersuchungsmethoden in absehbarer Zeit jedoch noch nicht ersetzen können.

Allen bisher genannten Untersuchungsmethoden ist gemein, dass sie basierend auf unterschiedlichen Grundprinzipien nur mehr oder minder genau ein rein morphologisches Bild der Koronaranatomie erbringen können. Hinweise auf eine mögliche hämodynamische Relevanz von atherosklerotischen Veränderungen sind jedoch nur indirekt möglich.

Eine direkte Messung der hämodynamischen Verhältnisse in den Koronararterien ermöglichen die intrakoronare Flussgeschwindigkeitsmessung sowie die intrakoronare Druckmessung (Kern et al. 1997; Pijls, 1998). Mit beiden Methoden können nach Einführen von speziellen Drucksensoren oder Dopplerkristallen im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung invasive Funktionsuntersuchungen durchgeführt werden. Zur Quantifizierung wird nach Hyperämieinduktion entweder die Steigerung der koronaren Flussgeschwindigkeit oder ein möglicher transstenotischer Druckgradient gemessen. Diese Parameter sind etablierte, sensitive und leicht zu ermittelnde Indikatoren für eine hämodynamische Wirksamkeit und damit vorliegende Interventionsbedürftigkeit von atherosklerotischen Veränderungen.

C.2.4. Neuere technische Entwicklungen

- Seit dem Beginn der intravaskulären Ultraschallbildgebung durch Bom et al. 1972 wurde diese Technik bis heute beständig weiterentwickelt. Im Zuge der fortschrei-

tenden Miniaturisierung (Transducerdiameter von 2,9 French entsprechend 0,97 mm) sind heute in der Regel alle Gefäßabschnitte, die sinnvollerweise auch therapiert werden können, einer Untersuchung zugänglich.

- Durch technische Weiterentwicklungen wurde der Bildqualitätsunterschied zwischen den so genannten "mechanischen" und "elektronischen" Systemen deutlich vermindert.
- Ein weiteres Hauptziel der Entwicklung ist, neben der Miniaturisierung der Systeme, die weitere Verbesserung der Bildqualität durch Erhöhung der maximalen Auflösung (momentan 0,04 – 0,05 Millimeter). Um die Limitationen, die durch Reflexion der Schallwellen an korpuskulären Bestandteilen des vorbeifließenden Blutes bedingt sind zu eliminieren, müssen neue aufwendige Filterungsalgorithmen wie z.B. "zeitabhängige Signalverarbeitung" (time dependent processing®) entwickelt werden.
- Die Einführung eines automatischen Rückzugsystems war durch zusätzliche genauere Informationen über die longitudinale Ausdehnung einer untersuchten Struktur die Voraussetzung für eine mögliche computergestützte Rekonstruktion (Regar et al. 1999).
- Zur Erfassung und Eliminierung von Bewegungsartefakten während der verschiedenen Funktionsphasen des Herzens wurde die EKG-getriggerte Erfassung der Ultraschalldaten entwickelt. Durch eine wesentliche Verlängerung der Untersuchungsprozedur ist diese Methode jedoch bei einigen Patientengruppen, z.B. mit hochgradigen Stenosen, nicht durchführbar.
- Die Erfassung der Absolutposition des Schallkopfes mit Hilfe eines extern gelegenen Positionierungssystems ermöglicht die morphologischen Information des Ultraschalls und die Lageinformation jedes Bildpunktes zu kombinieren. Aus diesen Datensätzen kann eine Rekonstruktion erfolgen, die sowohl die Morphologie als auch die genaue Orientierung der untersuchten Herzkranzarterie im Raum beinhaltet (Krams, 1997; Slager et al. 1997; Wahle et al. 1999).
- Ein weiteres Gebiet für technische Innovationen ergibt sich aus der Kombination des Ultraschalltransducers mit anderen interventionellen Techniken, wie z.B. dem konventionellen Ballonkatheter. Ziel einer solchen Kombination ist es, in einem System Diagnostik und Therapie zu vereinen und so einen möglichst einfachen Wechsel zwischen beiden Methoden und zusätzlich eine Kostenersparnis zu erreichen.
- Die Anwendung von intravaskulärem Ultraschall in Kombination mit intrakoronarem Doppler ermöglicht durch die gleichzeitigen Informationen über die Flussgeschwindigkeit und die durchströmte Fläche die Messung von absoluten Flussmengen. Diese Anwendung könnte auch die Abgrenzung von Gefäß und Lumen erleichtern (Eberle et al. 1997).

C.2.5. Lebenszyklus der Technologie

Eine medizinische Technologie durchläuft verschiedene Phasen ihrer Entwicklung (Abbildung 5). Diese erstrecken sich von einem experimentellen Stadium über eine Phase der Einführung der Technologie, der Akzeptanz und des Einsatzes der Technologie hin zu einer Phase des Niedergangs.

Bei der Beurteilung einer Technologie ist der gegenwärtige Stand im Lebenszyklus von besonderer Bedeutung, da mit zunehmenden Voranschreiten im Lebenszyklus der Technologie zum einen die zur Evaluation verfügbaren Daten, ihre Qualität, sowie durch die zunehmende Erfahrung der Anwender die Stabilität der Daten zunehmen, gleichzeitig jedoch der mögliche Einfluss einer Technologiefolgenabschätzung auf die rationale Verbreitung und Anwendung der Technologie abnimmt.

Der augenblickliche Stand des IVUS ist zwischen Phase III und Phase IV anzusiedeln, wobei wohl ein stabiles Tableau erreicht wurde. Durch zahlreiche Beobachtungsstudien wurden wichtige Erkenntnisse insbesondere auf dem Gebiet der Interventionen (Stentimplantation) durch die Anwendung von IVUS erzielt. Hier ist an erster Stelle zu erwähnen, dass erst durch den Einsatz von IVUS erkannt wurde, dass die zur Beginn der Stent-Ära verwendeten Implantationsdrucke nicht ausreichten, um eine optimale Stentausdehnung zu erzielen. Die nicht optimale Stentexpansion wurde dann als mitverantwortlich für die damals hohe Rate an akuten Verschlüssen erkannt. Diese Erkenntnisse führten in der Folgezeit dazu, dass Stentimplantationen auch bei allein angiographisch geführter Intervention mit sehr viel höheren Ballondrücken durchgeführt wurden. Die Übertragung der durch IVUS gewonnenen Erkenntnisse in die Routine hat dazu geführt, dass die Anwendung dieser Technologie selbst wieder zurückgedrängt wurde. Nachdem die bis jetzt durchgeführten RCTs (s. Kapitel C.5.2.) den Einsatz von IVUS bei der Routineintervention nicht unterstützen, ist mit einer weiteren Steigerung der Anwendungen nicht zu rechnen.

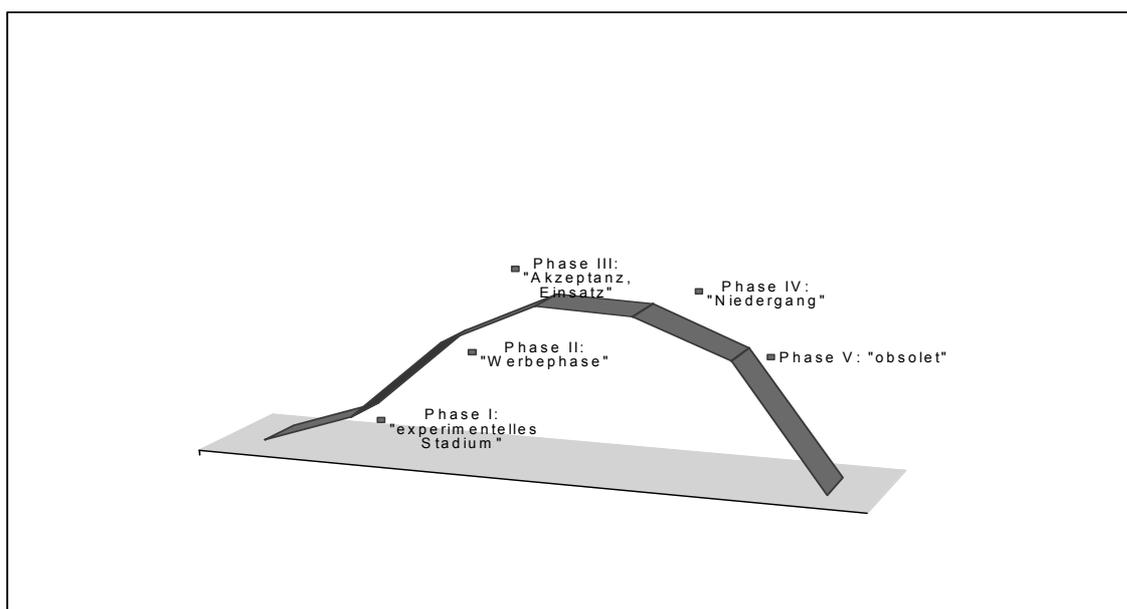


Abbildung 5: Lebenszyklus einer Technologie, nach Matuszewski & Burnett, 1996.

C.3. Forschungsfragen

Die zuvor aufgeführten Limitationen der Koronarangiographie begründeten den Einsatz von IVUS. Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung kann IVUS in der Diagnostik Zusatzinformationen bei angiographisch unklaren Befunden liefern. Im Rahmen von Interventionen ist durch den Einsatz von IVUS die präinterventionelle Bestimmung der Plaquemorphologie einschließlich quantitativer Parameter möglich, postinterventionell kann der Erfolg der Prozedur im Hinblick auf die erzielte Lumen- bzw. Stentfläche sowie bezüglich möglicher Dissektionen gemacht werden. Werden aus der IVUS-Untersuchung Konsequenzen hinsichtlich Wahl der Interventionsmethode, Auswahl der Ballon- bzw. Stentgröße bzw. Optimierung des Interventionsergebnisses gezogen, so wird der Begriff der IVUS-gesteuerten Intervention verwendet.

Bei Patienten mit Z.n. Herztransplantation kann durch den Einsatz von IVUS die Transplantatvaskulopathie im Vergleich zur Koronarangiographie früher erkannt werden. Nachdem die Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie die Prognose herztransplantierten Patienten jenseits des ersten Jahres nach Operation entscheidend bestimmt, können möglicherweise durch eine frühzeitige Diagnostik dieser Koronaropathie Informationen zum Verlauf und zur Prognose erhalten werden.

Ziel dieser Arbeit ist es, in einem systematischen Review die Wertigkeit des Einsatzes der intravaskulären Ultraschallbildgebung im Rahmen von diagnostischen und therapeutischen Herzkatheteruntersuchungen zu evaluieren. Unter dem Hintergrund der bisherigen Ausführungen wurden drei klinisch relevante Patientenpopulationen identifiziert und folgende Forschungsfragen definiert:

Population A: Patienten mit angiographisch nachgewiesener Koronarstenose

- 1a Ist bei Patienten mit angiographisch nachgewiesener Koronarstenose eine Verbesserung des klinischen Ergebnisses bei einer Intervention durch die IVUS-Steuerung möglich?
- 1b Ist bei Patienten mit angiographisch nachgewiesener Koronarstenose eine Verbesserung des angiographischen Ergebnisses bei einer Intervention durch die IVUS-Steuerung möglich?
- 2 Welchen Einfluss hat IVUS auf die Interventionswahl bei Patienten mit angiographisch nachgewiesener Koronarstenose?

Population B: Patienten mit Verdacht auf koronare Herzerkrankung (KHK) und unauffälliger oder nicht eindeutiger Koronarangiographie

- 3 Wie ist die zusätzliche diagnostische Wertigkeit von IVUS bei Patienten mit Verdacht auf koronare Herzerkrankung und unauffälliger oder nicht eindeutiger Koronarangiographie?

Population C: Patienten nach Herztransplantation

- 4a Wie ist die zusätzliche diagnostische Wertigkeit von IVUS im Vergleich zur Koronarangiographie bei Patienten nach Herztransplantation?
- 4b Hat bei herztransplantierten Patienten IVUS im Vergleich zur Koronarangiographie eine zusätzliche prognostische Wertigkeit im Hinblick auf klinische Ereignisse und/oder eine angiographische Progression der Vaskulopathie?

C.4. Methodik

C.4.1. Ergebnisparameter

Um die medizinische Wertigkeit des Einsatzes der intravaskulären Ultraschallbildgebung im Rahmen von diagnostischen und therapeutischen Herzkatheteruntersuchungen zu evaluieren wurden für die einzelnen Fragestellungen die in Tabelle 3 dargestellten Endpunkte definiert. Die Ergebnisparameter wurden systematisch extrahiert und nach Fragestellungen getrennt in Tabellen zusammengestellt.

C.4.2. Datenquellen und Recherche

C.4.2.1. Literaturdatenbanken

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden folgende Datenbanken auf wissenschaftliche Literatur zum Thema intravaskuläre Ultraschallbildgebung überprüft: Medline/PreMedline, Embase, Cancerlit, Health-Star, Health Services Research Projects in Progress (HSRPROJ), Health Services/Technology Assessment (HSTAT), Catline, SOMED sowie Econlit. Die genutzten Literaturdatenbanken sowie die berücksichtigten Jahrgänge sind in Dokument 1 im Anhang 1 aufgeführt.

Die Recherche erfolgte überwiegend über eine Freitextsuche mit Schlagwörtern und deren Verknüpfungen mit AND/OR/NOT-Operatoren. Dabei lag der Suche eine Eingrenzung bezüglich des Zeitraumes (1994 – August 1999) und der Sprache (Englisch und Deutsch) zugrunde. Die Suchstrategie wurde a priori in Absprache mit einem klinischen Experten festgelegt. Dabei wurden als Publikationsart "letters", "editorials", "comments", "case-reports" sowie, als Studienart, Studien zur Grundlagenforschung, Studien an Tieren, "in-vitro" und "ex-vivo" Studien ausgeschlossen. Um die Präzision der Suche zu erhöhen wurde nach den Begriffen von Studiendesigns (z.B. "RCT") oder Zielkriterien ("sensitivity", "specificity") bzw. relevanten klinischen/angiographischen Outcome-Parametern (z.B. "acute lumen gain", "restenosis rate", "myocard infarction", etc.) gesucht.

Die vollständigen verwendeten Suchstrategien mit den jeweiligen Ergebnissen wurden in Dokument 2 im Anhang 1 explizit zusammengestellt.

Die Aktualisierung der Literaturrecherche erfolgte über die Online-Dienste Reuters Health Online und Oncolink.

C.4.2.2. HTA-Datenbanken

Die HTA- Datenbanken Health Technology Assessment (HTA), Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE), Health Services/Technology Assessment (HSTAT), INAHTA-Projektdatenbank, Cochrane-Library und Economic Evaluation Database (NHS) wurden nach relevanten HTA-Berichten und Reviews zum Thema durchsucht.

Tabelle 3: Darstellung der definierten Endpunkte

Fragestellung	Endpunkte	Definition	Zeitspanne
1a) Ist bei Patienten mit angiographisch nachgewiesener Koronarstenose eine Verbesserung des klinischen Ergebnisses bei einer Intervention durch die IVUS-Steuerung möglich?	MACE ¹	relative Häufigkeit der Ereignisse (bezogen auf Gesamtpopulation)	Periprozedural/in-Hospital und im Verlauf
	Blutung ²	relative Häufigkeit der Ereignisse (bezogen auf Gesamtpopulation)	
1b) Ist bei Patienten mit angiographisch nachgewiesener Koronarstenose eine Verbesserung des angiographischen Ergebnisses bei einer Intervention durch die IVUS-Steuerung möglich?	Minimaler Lumendiameter (MLD prä-, postinterventionell)	kleinster Durchmesser des stenotierten Gefäßsegmentes (mm) Mittelwert±SD	Postinterventionell und im Verlauf
	Prozentuale Diameterstenose	(1-(MLD:Referenzdiameter))* 100 (%)	
	Restenoserate	Relative Häufigkeit der Läsionen mit Diameterstenose≥50% (bezogen auf Gesamtpopulation)	Im Verlauf
2) Welchen Einfluss hat IVUS auf die Interventionswahl bei Patienten mit angiographisch nachgewiesener Koronarstenose?	Häufigkeit des Therapiewechsels nach IVUS-Untersuchung	Relative Häufigkeit der Therapiewechsel (bezogen auf Gesamtpopulation)	Präinterventionell
3) Wie ist die zusätzliche diagnostische Wertigkeit von IVUS bei Patienten mit Verdacht auf koronare Herzerkrankung und unauffälliger oder nicht eindeutiger Koronarangiographie?	Beurteilung von Wanddicke, Plauebelastung und Stenosegrad mit IVUS und Angiographie	Sensitivität (%) Spezifität (%)	Diagnosezeitpunkt
4a) Wie ist die zusätzliche diagnostische Wertigkeit von IVUS im Vergleich zur Koronarangiographie bei Patienten nach Herztransplantation?	Beurteilung von Wanddicke, Plauebelastung und Stenosegrad mit IVUS und Angiographie	Sensitivität (%) Spezifität (%)	Diagnosezeitpunkt
4b) Hat bei herztransplantierten Patienten IVUS im Vergleich zur Koronarangiographie eine zusätzliche prognostische Wertigkeit im Hinblick auf klinische Ereignisse und/ oder eine angiographische Progression der Vasculopathie?	MACE ¹	Relative Häufigkeit der Ereignisse (bezogen auf Gesamtpopulation)	Im Verlauf, 1-3 Jahre
	Angiographische Progression	Relative Häufigkeit der Läsionen mit Progression (bezogen auf Gesamtpopulation)	

¹MACE-major adverse clinical event: Tod, akuter Myokardinfarkt, Re-PTCA, Bypass-Operation, Zielgefäßrevaskularisierung, ²periprozedural/ In-Hospital

Die genauen Suchstrategien sind in Dokument 2 im Anhang 1 aufgeführt. Dokument 3 in Anhang 1 listet die durchsuchten Datenbanken mit den entsprechenden Internetadressen auf.

C.4.2.3. Internetseiten

Die in Tabelle 4 aufgeführten Internetseiten wurden nach relevanten aktuellen Projekten und Publikationen durchsucht.

Tabelle 4: Internetseiten der berücksichtigten Institutionen

AETS-Agencia de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias	http://www.isciii.es/aets
AHCPR-Agency for Health Care Policy and Research	http://www.ahcpr.gov
AHFMR-Alberta Heritage Foundation for Medical Research	http://www.AHFMR.ab.ca
BCOHTA-British Columbia Office of Health Technology Assessment	http://www.chspr.ubc.ca/bcohta
BCCCPG-British Columbia Council on Clinical Practice Guidelines	http://www.hlth.gov.bc.ca/msp
CCOHTA-Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment	http://www.ccohta.ca
CETS-Conseil d'évaluation des technologies de la sante du Quebec , Kanada	http://www.msss.gouv.qc.ca/cets
DIHTA-Danish Institute for Health Technology Assessment	http://www.dihta.dk
Department of Economics University of York	http://www.york.ac.uk/depts/econ
Department of Epidemiology and Biostatistics/McGill University	http://www.epi.mcgill.ca
Dutch Fund for Investigative Medicine ZiekenfondsRaad Dutch Health Insurance	http://www.ziekenfondsraad.nl/inv-med
FINOHTA-Finnish Office for Health Care Technology	http://www.stakes.fi/finohta/e
ISTAHC –International Society of Technology in Health Care	http://www.istahc.org
Manitoba Health CA-Winnipeg, Manitoba	http://www.umanitoba.ca/centres/mchpe/1mchpe.htm
Medical Technology and Practice Patterns Institute, INC.(MTPPI), USA-Washington,DC	http://www.mtppi.org
CAHTA-Catalan Agency for Health Technology Assessment	http://www.aatm.es
NZHTA-New Zealand Health Technology Assessment	http://nzhta.chmeds.ac.nz
SHPIC-Scottish Health Purchasing Information Centre	http://www.nhsconfed.net/shpic/doc03.htm
SBU-The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care	http://www.sbu.se
Reuters Health Information	http://www.reutershealth.com
Oncolink	http://www.oncolink.com

C.4.2.4. Unveröffentlichte Literatur

Zur Ermittlung "grauer Literatur" wurden national und international relevante medizinische Zentren, die sich mit der intravaskulären Ultraschallbildgebung befassen, angeschrieben sowie die einschlägigen Fachgesellschaften kontaktiert. Die entsprechenden Kliniken und Institutionen sind aus Dokument 4 in Anhang 1 ersichtlich.

C.4.2.5. Handsuche

Ergänzend erfolgte eine manuelle Sichtung von folgenden Kongressabstracts und relevanten Fachzeitschriften:

Kongressberichte

- Beyond Angiography, Intravascular Ultrasound State-of-the-Art, XIXth Congress of the European Society of Cardiology, 1997
- Transcatheter Cardiovascular Therapeutics, Tenth Annual Symposium, 1998
- Education and Training Programme on "Ultrasound Guided Stenting", 1998

Fachzeitschriften

- American Journal of Cardiology
- American Heart Journal
- Circulation
- Journal of American College of Cardiology
- Journal of Heart and Lung Transplantation
- European Heart Journal
- Heart

C.4.3. Literaturselektion und Bewertung der Publikationen

C.4.3.1. Literaturselektion

Die gefundenen Literaturstellen wurden in eine Literaturdatenbank (EndNote Plus 2) importiert. Durch Sichtung der Titel und Abstracts erfolgte, in zwei Schritten, der Ausschluss der gefundenen Literatur:

1. Schritt:

Ausgeschlossen wurden:

- doppelt geführte Publikationen
- Publikationen ohne Abstract

- Publikationen mit Inhalten aus anderen, nicht themenrelevanten, medizinischen Fachbereichen
- Bücher, Videomaterialien und Industriebeschreibungen

2. Schritt:

In einem zweiten Schritt wurden in Zusammenarbeit mit den klinischen Experten die Publikationen anhand der Titel und Abstracts den in Tabelle 5 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien zugeordnet.

C.4.3.2. Bewertung der Publikationen

Zur Beurteilung der methodischen Qualität der Publikationen wurden die Checklisten 1a, 1b, 2a und 2b verwendet (Lühmann et al. 1999). Dabei erfolgte die Beurteilung der Publikation und die Entscheidung zum Einschluss oder Ausschluss unabhängig von zwei Beurteilern. Bei Abweichungen in der Entscheidungsfindung wurde versucht über die Beurteilung und den Ein-/Ausschluss der Publikation ein Konsens herzustellen. Eine Verblindung der Beurteiler gegenüber Autor und durchführender Institution war dabei aus organisatorischen Gründen nicht möglich.

Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Beurteilung der Publikationen

Ausschlusskriterien	<p>Studien zur Reproduzierbarkeit von Untersuchungsergebnissen</p> <p>Studien zu Untersuchungen von 3D- und longitudinalen Rekonstruktionen</p> <p>Studien über den Mechanismus des Remodelling</p> <p>Studien zur Beurteilung spezieller Stent-Designs</p> <p>Studien mit Einsatz von IVUS zur Validierung von anderen invasiven Funktionstests</p> <p>Studien zur Beurteilung von Plaquecharakteristika und Korrelation zu klinischen Symptomen</p> <p>Studien zum Mechanismus einer Intervention</p>
Einschlusskriterien	<p>Studien mit Angabe von Sensitivität und Spezifität von Angiographie im Vergleich zu IVUS in den drei Patientengruppen: Patienten mit angiographisch nachgewiesener Koronarstenose Patienten mit Verdacht auf KHK und unauffälliger oder nicht eindeutiger Koronarangiographie Patienten nach Herztransplantation</p> <p>Studien mit Angabe von quantitativen oder qualitativen IVUS- oder angiographischen Parametern beim intraindividuellen Vergleich nach katheter-gestützter Intervention</p> <p>Studien mit Angaben zu direkten oder indirekten Kosten beim Einsatz von IVUS (für die gesundheitsökonomische Fragestellung, vgl. parallelen Bericht)</p>

Checkliste 1a dient zur qualitativen Beurteilung von "Kontextdokumenten" (HTA-Berichte, Leitlinienpublikationen etc.), Checkliste 1b dokumentiert die methodische Qualität von systematischen Reviews und Metaanalysen, sowie von Publikationen, die Informationssynthesen enthalten. In Checkliste 2a wird die methodische Qualität von Primärstudien und in Checkliste 2b die Qualität von Diagnosestudien dokumentiert (Siebert et al. 1999 (1); Siebert et al. 1999 (2)).

C.4.4. Qualitative und quantitative Informationssynthese

Die Informationssynthese aus den in die Studie eingeschlossenen Publikationen erfolgte bei ausreichender Datenmenge und –qualität (Forschungsfragen 1a und 1b) quantitativ in Form einer Metaanalyse unter Verwendung der Software ReviewManager® (Version 3.1.1., 1998) der Cochrane Collaboration.

In die Metaanalysen wurden ausschließlich randomisierte klinische Studien (RCTs) einbezogen. Aus den entsprechenden Studien wurden die relevanten Parameter und methodischen Merkmale extrahiert und tabellarisch zusammengestellt, um die Konsistenz der Outcome-Parameter und die Vergleichbarkeit der Studien zu überprüfen.

In allen Metaanalysen wurde das Random Effects Modell (REM) verwendet (DerSimonian & Laird, 1986), um auch eine Aussage über heterogene Effekte zu erhalten. Das in den meisten Fällen konservativere Random Effects Modell (REM) approximiert für homogene Effekte das Fixed Effects Modell (FEM).

Im Rahmen der Metaanalyse wurde der gepoolte Schätzer (gewichtete Mittelwertsdifferenz bei kontinuierlichen Merkmalen und das gewichtete relative Risiko bei dichotomen Merkmalen) errechnet und die Ergebnisse mit 95%-Konfidenzintervallen (95%KI) dargestellt und interpretiert. Alle Mittelwertsdifferenzen und relativen Risiken beziehen sich auf den Vergleich IVUS vs. Angiographie allein.

Wo erforderlich, wurden aus Literaturangaben relative Häufigkeiten und deren 95%-Konfidenzintervalle berechnet. Hierzu wurde die Software EpiCalc 2000 (Version 1.02, 1998) eingesetzt, welche die Berechnungsmethode nach Fleiss (Fleiss 1981) verwendet.

Die Darstellung von Primärpublikationen, bei denen aufgrund der Datenlage eine quantitative Informationssynthese nicht möglich war, erfolgte anhand der modifizierten Dokumentationsstruktur für die standardisierte Berichterstattung von gesundheitsökonomischen Primärstudien und Synthesen von Primärstudien (Forschungsfragen 2, 3, 4a und 4b). Es wurden die für die klinischen Ergebnisse relevanten Elemente dieser übergreifenden Dokumentationsstruktur verwendet. Diese sind in Tabelle 6 dargestellt (Siebert et al. 1999 (2); Lühmann et al 1999).

Für den Vergleich der Häufigkeit klinischer Ergebnisse nach IVUS- und angiographisch geführter Intervention wurde eine Unterteilung in akute und chronische Ereignisse, sog. "Major Adverse Clinical Events" (MACEs), vorgenommen. MACE ist ein aggregierter klinischer Parameter und beinhaltet Tod, Myokardinfarkt, wiederauf-

tretende Ischämie, erneute PTCA, Bypass-Operation und relevante Blutung. Als akute kardiale Ereignisse wurden alle MACEs während des Krankenhausaufenthaltes einschließlich der periprozeduralen Ereignisse definiert und zu einer aggregierten kumulativen MACE-Inzidenz zusammengefasst. Im Rahmen der Metaanalyse wurde das gepoolte relative Risiko für MACEs ermittelt und mit dem zugehörigen 95% Konfidenzintervall berichtet.

Tabelle 6: Modifizierte Dokumentationsstruktur für die standardisierte Berichterstattung von Primärstudien (erarbeitet von der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care)

Fragestellung und Evaluationsrahmen
Fragestellung
Technologie
Zeithorizont
Studienpopulation und Studiendesign
Studientyp
Datierung der zugrunde liegenden Daten
Studienpopulation
Studiendesign
Definition der Studienparameter
Ergebnisse
(je nach Fragestellung)
Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren
Bemerkungen hinsichtlich Einschränkungen/Schwächen/Bias der Studie
Bemerkungen hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Ergebnisse (externe Validität)
Schlussfolgerungen
Kommentar

Forschungsfrage 1a

Zum Vergleich der Häufigkeit chronischer klinischer Ereignisse nach IVUS- bzw. angiographisch geführter Intervention wurden die relativen Risiken, ein MACE während des Follow-up zu erleiden (kumulative MACE-Inzidenz), berechnet und mit den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen berichtet. Aufgrund der unterschiedlichen Follow-up-Zeiträume wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Forschungsfrage 1b

Als relevante Outcome-Parameter zur Beurteilung der Frage, ob mittels IVUS-geführter Intervention eine Verbesserung des angiographischen Ergebnisses zu erreichen ist, wurden

(i) die minimalen Lumendiameter ("minimal lumen diameter" MLD) prä-, postinterventionell und im Follow-up sowie

(ii) die prozentuale Diameterstenose und

(iii) Restenoserate definiert.

Ad (i): Für die einzelnen Studien wurde der Mittelwert mit Standardabweichung und 95%-Konfidenzintervall für MLD prä-/postinterventionell/nach 6 Monaten getrennt für beide Gruppen (IVUS und Angiographie) berechnet und dargestellt. Zum Vergleich des MLD prä-, postinterventionell und nach 6 Monaten zwischen IVUS- und angiographisch geführter Intervention wurde im Rahmen einer Metaanalyse mit dem Random Effects Modell die gewichtete Mittelwertsdifferenz zwischen den Interventionsgruppen als gepoolter Schätzer berechnet und mit dem zugehörigen 95% Konfidenzintervall berichtet.

Im Rahmen dieser komplexen Fragestellung wurden zusätzlich folgende abgeleitete Parameter für IVUS- und angiographisch geführte Interventionen berechnet und tabellarisch dargestellt: "acute gain" (Differenz aus "MLD post" und "MLD prä"), "late loss" (Differenz aus "MLD Follow-up" und "MLD post") sowie "net gain" (Differenz aus "MLD Follow-up" und "MLD prä").

Ad (ii): Zum Vergleich der angiographischen Interventionsergebnisse bei IVUS- und angiographisch geführten Interventionen wurde, darüber hinaus, aus den extrahierten Daten für die prozentuale Diameterstenose postinterventionell und im Verlauf die Differenz der entsprechenden Werte gebildet und im Rahmen einer Metaanalyse die gewichtete Mittelwertsdifferenz errechnet.

Ad (iii): Das relative Risiko, eine Restenose (als binären Outcome) zu erleiden, wurde im Rahmen einer Metaanalyse anhand der gepoolten, gewichteten Einzelschätzer berechnet und mit dem zugehörigen 95% Konfidenzintervall berichtet.

Forschungsfrage 2

Die Informationssynthese aus den berücksichtigten Studien zum Thema des Einflusses von IVUS auf die Interventionswahl bei Patienten mit angiographisch nachgewiesener Koronarstenose erfolgte qualitativ in Form standardisierter inhaltlicher Kurzdarstellungen anhand der modifizierten Dokumentationsstruktur für Kurzberichte (Siebert et al. 1999; Lühmann et al. 1999). Die relativen Häufigkeiten der auf IVUS zurückführbaren Therapiewechsel werden mit ihren 95%-Konfidenzintervallen tabellarisch zusammengefasst. Aufgrund der Diskrepanzen im Studiendesign und der Heterogenität der Studienpopulationen war hier eine quantitative Informationssynthese im Sinne einer Metaanalyse nicht möglich.

Forschungsfrage 3

Im Rahmen der Analyse der zusätzlichen diagnostischen Wertigkeit von IVUS bei Patienten mit klinischem Verdacht auf KHK und unauffälliger oder nicht eindeutiger

Koronarangiographie wurden aus den systematisch extrahierten Parametern Sensitivität, Spezifität bzw. prädiktiv negativer Wert für die Koronarangiographie ermittelt. Als Goldstandard wurde dabei der IVUS angenommen.

Forschungsfrage 4a

Die Beurteilung der zusätzlichen diagnostischen Wertigkeit von IVUS im Vergleich zur Koronarangiographie bei Patienten nach Herztransplantation erfolgte im Rahmen einer qualitativen Informationssynthese. Als relevante Parameter wurden aus den eingeschlossenen Studien die direkten und indirekten Angaben zur Sensitivität und Spezifität der Angiographie und von IVUS systematisch erhoben. Aus den berichteten Ergebnissen wurde dann, soweit aufgrund der Datenlage möglich, die Sensitivität und Spezifität der Koronarangiographie in der Diagnostik einer Transplantatvaskulopathie (TVP) ermittelt, wobei der IVUS als Goldstandard angenommen wurde.

Forschungsfrage 4b

Für die Analyse der zusätzlichen prognostischen Wertigkeit des IVUS im Vergleich zur Koronarangiographie bei Patienten nach Herztransplantation wurden als relevante Outcome-Parameter die Ereignisrate für MACEs sowie der angiographische Nachweis einer Progression mit den entsprechenden 1- und 2-Jahres Wahrscheinlichkeiten erhoben. Eine quantitative Informationssynthese war aufgrund der mangelnden Vergleichbarkeit der Studien nicht möglich.

C.5. Ergebnisse

C.5.1. Ergebnisse der Literaturrecherche

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden insgesamt 1363 themenbezogene Publikationen gefunden. Tabelle 7 zeigt eine Auflistung der Ausschlussgründe und die Anzahl der im 1. Schritt (s. Kapitel C.4.3.1.) ausgeschlossenen Publikationen. Zur weiteren Beurteilung verblieben insgesamt 541 Publikationen.

Tabelle 7: Ausschlussgründe und Anzahl der im ersten Schritt ausgeschlossenen Publikationen

Datenbank	Suchergebnisse	Anzahl der doppelt geführten Publikationen	Andere Fachbereiche	Video/ Bücher/ Industriebeschreibungen	Ohne Abstract/ Publikation vor 1994	Verbleibende Publikationen
Medline	585					
Embase	604					
<i>Gesamt</i>	<i>1189</i>	<i>587</i>	<i>67</i>	<i>0</i>	<i>15</i>	<i>520</i>
Cancerlit	8					
HSTAR	65					
HSTAT	3					
HSPROJ	1					
Catline	12					
Somed	1					
Econlit	2					
<i>Gesamt</i>	<i>92</i>	<i>0</i>	<i>21</i>	<i>35</i>	<i>27</i>	<i>9</i>
HTA	6					
DARE	7					
NHS	60					
INAHTA	9					
Cochrane	0					
<i>Gesamt</i>	<i>82</i>	<i>0</i>	<i>70</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>12</i>
<i>Summe</i>	<i>1363</i>	<i>587</i>	<i>158</i>	<i>35</i>	<i>42</i>	<i>541</i>

Nach Sichtung der Titel und Abstracts durch die klinischen Experten unter Berücksichtigung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (2. Schritt der Literaturreselektion, s. Kapitel C.4.3.1.) wurden 302 Publikationen in die Studie aufgenommen. Die Handsuche in Konferenzabstractbänden und in den neuesten Ausgaben relevanter Fachzeitschriften sowie die Ergebnisse der persönlichen Expertenkontakte erhöhten diese Zahl auf 318 Publikationen, darunter 10 HTA-Berichte, 115 Reviews und 193 Primärpublikationen zur weiteren Bewertung und Datenextraktion.

C.5.1.1. Auswahl der HTA-Berichte

Von den im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifizierten 10 HTA-Berichten befasste sich keiner mit den für diese Arbeit formulierten Forschungsfragen. Folglich wurde kein HTA-Bericht in die Studie eingeschlossen.

C.5.1.2. Auswahl der systematischen Reviews

115 Publikationen wurden primär als Review identifiziert. Bei Bewertung der Reviews durch zwei klinische Experten unabhängig voneinander wurden in einem erstem Schritt 61 Reviews anhand der in Tabelle 8 dargestellten Kriterien ausgeschlossen.

Tabelle 8: Auflistung der Ausschlussgründe und Anzahl der ausgeschlossenen Reviews

Ausschlusskriterien	Anzahl der ausgeschlossenen Reviews
Beschreibung einer diagnostischen oder interventionellen Methode ohne Bezug/Vergleich zu IVUS	31
Methodische Beschreibung des 3D-IVUS	11
Rein pathologische oder histologische Untersuchungen	5
Methodisch technische Beschreibungen von IVUS	4
Studien an peripheren Gefäßen	2
Publikationstyp Primärstudie (Beurteilung erfolgt dann bei Primärstudien)	2
Beschreibung des Mechanismus des Remodelling ohne Angabe von Sensitivität oder Spezifität von IVUS	3
Reviews mit gleichem Inhalt bei gleichem Autor unter Berücksichtigung des Reviews mit neuestem Datum	3

Die verbliebenen 54 Reviews wurden anhand der Checklisten 1a oder 1b bewertet. Da kein Review eine systematische Literaturrecherche dokumentierte und damit nicht als systematischer Review im engeren Sinne zu bewerten war, erfolgte keine Berücksichtigung dieser Dokumente in der weiteren quantitativen und qualitativen Informationssynthese. Die Extraktion von quantitativen Parametern erfolgte daher ausschließlich anhand der Primärpublikationen. Eine Auflistung der 54 mit Checklisten bewerteten Reviews mit Fragestellung und Autorenschlussfolgerungen erfolgte in Tabelle 1 im Anhang 2.

C.5.1.3. Auswahl der Primärpublikationen

196 Primärpublikationen wurden von zwei klinischen Experten unabhängig anhand der Checklisten 2a oder 2b bewertet.

Von den 196 Primärpublikationen befassten sich lediglich 38 mit den in den Forschungsfragen definierten Aspekten von IVUS und wurden in die Analyse eingeschlossen. Drei von diesen 38 Primärpublikationen befassen sich mit den Kostenaspekten von IVUS und werden im ökonomischen Bericht zu dem hier untersuchten Thema behandelt (Siebert et al. 2000). Für den medizinischen Teil verblieben also 35 Primärpublikationen zur systematischen Auswertung. Diese in qualitativen bzw. quantitativen Informationssynthesen berücksichtigten Primärpublikationen wurden mit den jeweiligen Fragestellungen, der Methodik und den wichtigsten Ergebnissen tabellarisch zusammengestellt (Tabellen 1-6, Anhang 3).

Die ausgeschlossenen Primärpublikationen mit den jeweiligen Ausschlussgründen wurden in Tabelle 2 im Anhang 2 zusammengestellt.

C.5.2. Darstellung der Ergebnisse der qualitativen und quantitativen Informationssynthese

C.5.2.1. Vergleich klinischer Ergebnisse nach IVUS- und angiographisch geführter Intervention (Forschungsfrage 1a)

Zur Beantwortung dieser Forschungsfrage wurden ausschließlich randomisierte klinische Studien (RCTs) in die Analyse einbezogen (Mudra et al. 1999; Schiele et al. 1998; Frey et al. 1999). Aufgrund des Aufbaus der eingeschlossenen Studien wurde eine Unterteilung in akute und chronische Ergebnisse vorgenommen.

Da es sich bei den drei hier eingeschlossenen Studien um die einzigen kontrollierten klinischen Trials (RCTs) zum IVUS handelt, sollen sie vor Beantwortung der Forschungsfrage 1a zunächst knapp beschrieben werden (vgl. auch die tabellarische Übersicht in Tabelle 1 in Anhang 3). Da den Autoren des vorliegenden HTA-Berichtes die Studien Mudra et al. (1999) und Frey et al. (1999) bereits 1999 die Studienberichte vorlagen und ausgewertet wurden, werden die Studien im folgenden unter dem Jahr 1999 geführt. Beide Studien wurden im Jahr 2000 bzw. 2001 in medizinischen Fachzeitschriften publiziert (Mudra et al. 2001; Frey et al. 2000). :

OPTICUS-Studie:

Ziel der multizentrischen *OPTICUS-Studie* (Mudra et al. 1999) war die Beantwortung der Frage, ob eine IVUS-geführte Stentimplantation im Vergleich mit der allein angiographisch geführten Stentimplantation das klinische und angiographische Ergebnis verbessert.

Insgesamt 550 Patienten mit stabiler oder instabiler Angina pectoris mit einer Stenose (de-novo oder restenotische Läsion) bis zu 25 mm Länge in einem Gefäß mit $\geq 2,5$ mm Durchmesser, die mit ein oder zwei Stents versorgt werden konnte, wurden in die Studie aufgenommen. 273 Patienten waren nach Randomisierung in der Gruppe mit IVUS-geführter PTCA, 277 in der Gruppe mit rein angiographisch geführter PTCA.

Im Gegensatz zu den übrigen RCTs war im IVUS-Arm eine präinterventionelle Bildgebung vorgesehen, um eine adäquate Auswahl der verwendeten Ballons zu ermöglichen.

Die primären Endpunkte waren die angiographische Restenoserate, der minimale Lumendiameter und die prozentuale Diameterstenose nach 6 Monaten. Sekundäre Endpunkte waren die Häufigkeit unerwünschter kardialer Ereignisse (MACE) nach 1, 6 und 12 Monaten.

Nach 6 Monaten unterschieden sich weder die Restenoserate noch der minimale Lumendiameter noch die prozentuale Diameterstenose signifikant zwischen den beiden Gruppen (24,5% vs. 22,8%; $p=0,68$; $1,95\pm 0,72\text{mm}$ vs. $1,91\pm 0,68\text{mm}$; $p=0,52$; $34,8\pm 20,6\%$ vs. $36,8\pm 19,6\%$, $p=0,29$; IVUS- vs. angiographisch geführte Stentimplantation).

Die Häufigkeiten von kardialen Ereignissen waren ebenfalls zu keinem Zeitpunkt (1, 6 und 12 Monate) signifikant verschieden.

Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass die Daten dieser Studie nicht den routinemäßigen Einsatz von IVUS bei Stentimplantation unterstützen und dass die angiographisch geführte Stentimplantation bei erfahrenen Untersuchern vergleichbare angiographische und klinische Ergebnisse aufweist.

RESIST-Studie

Ziel der ebenfalls multizentrischen *RESIST-Studie* (Schiele et al. 1998) war, die Restenoserate einer IVUS-geführten Stentimplantation mit der einer allein angiographisch-geführten Stentimplantation zu vergleichen.

Eingeschlossen wurden Patienten mit stabiler Angina pectoris mit einer singulären Stenose mit ≤ 15 mm Länge in einem Gefäß mit mindestens 3 mm im Durchmesser.

Die Randomisierung erfolgte im Gegensatz zur *OPTICUS-Studie* erst nach Stentimplantation und Vorliegen eines adäquaten angiographischen Ergebnisses. Zwar wurde in beiden Gruppen IVUS durchgeführt, doch nur in der sog. IVUS-Gruppe wurde die Information der zusätzlichen Bildgebung für eine weitere Optimierung des Ergebnisses genutzt.

Der primäre Endpunkt der *RESIST-Studie* war die angiographisch bestimmte Restenoserate nach 6 Monaten.

Von den 155 eingeschlossenen Patienten waren nach Randomisierung 79 Patienten der sog. IVUS-Gruppe zugeteilt.

Nach 6 Monaten fand sich eine statistisch nicht signifikante Reduktion der Restenoserate in der IVUS-Gruppe (28,8% vs. 22,5%, $p=0,25$; Beobachtungsgruppe vs. IVUS-Gruppe).

Die Autoren folgern, dass ein günstiger Effekt einer IVUS-Führung bei Stentimplantation in der vorliegenden Studie möglicherweise aufgrund der nicht ausreichenden statistischen „Power“ nicht ersichtlich war.

SIPS-Studie

Bei dem dritten RCT handelt es sich um die monozentrische *SIPS-Studie* von Frey et al. 1999. Die *SIPS-Studie* untersuchte, ob der Routineeinsatz von IVUS bei Intervention (Ballonangioplastie mit oder ohne Stentimplantation) das klinische und angiographische Ergebnis verbessern kann.

Alle Patienten mit einer geplanten Intervention (ausgenommen die Behandlung chronischer Verschlüsse oder Notfalleingriffe) waren für den Einschluss in die Studie geeignet.

Primärer Endpunkt war der minimale Lumendiameter nach 6 Monaten. Sekundäre Endpunkte waren die angiographische Restenoserate, die TLR ("Target lesion revascularization rate" = klinisch indizierte Revaskularisierungsrate der Zielläsion) sowie die MACEs.

Im Gegensatz zu den beiden vorher genannten Studien wurde hier das Konzept des "provisional stenting" eingesetzt, d.h. eine Stentimplantation erfolgte erst dann, wenn nach alleiniger Ballondilatation angiographisch kein ausreichend gutes Ergebnis erzielt wurde.

Bei insgesamt 269 Patienten wurden 291 Interventionen durchgeführt, davon 166 mit IVUS-Führung. Eine Stentimplantation erfolgte bei 49,7% in der IVUS-geführten im Vergleich zu 49,5% in der angiographisch geführten Gruppe.

Nach 6 Monaten war der minimale Lumendiameter zwischen beiden Gruppen nicht signifikant verschieden ($1,71 \pm 0,94$ mm vs. $1,57 \pm 0,90$ mm, $p=0,19$; IVUS-Führung vs. angiographische Führung).

Im Langzeitverlauf (602 ± 307 Tage) waren in der IVUS-Gruppe signifikant weniger Revaskularisierungen notwendig (16,3% vs. 27,4%, $p=0,02$).

Die Autoren folgern, dass eine IVUS-Führung der Intervention ein signifikant verbessertes klinisches Ergebnis ermöglicht.

Vergleich der Häufigkeit akuter kardialer Ereignisse zwischen IVUS- und angiographisch geführter Intervention

Zum Vergleich der Häufigkeit akuter kardialer Ereignisse zwischen IVUS- und angiographisch geführter Intervention wurde als Outcome-Parameter die MACE-Rate verwendet. Für die Analyse der Häufigkeit der akuten kardialen Ereignisse wurden alle MACEs während des Krankenhausaufenthaltes einschließlich der periprozeduralen Ereignisse berücksichtigt.

In die quantitative Informationssynthese mittels einer Metaanalyse wurden 2 RCTs (Frey et al. 1999; Mudra et al. 1999 (wie oben ausgeführt, sind die beiden Studien publiziert unter Frey et al. 2000 und Mudra et al. 2001).einbezogen. Die in den Stu-

dien berichteten einzelnen Ereignisse Tod, Myokardinfarkt (MI), RePTCA, Bypass-Operation (ACVB), Zielgefäßrevaskularisierung (TVR) und Blutung wurden zu einer aggregierten MACE-Inzidenz zusammengefasst. Eine Auflistung der Einzelereignisse und die daraus ermittelte MACE-Inzidenz sind in Tabelle 9 dargestellt. Tabelle 10 führt die MACE-Raten je Studie und die gepoolte Risikodifferenz für akute schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (MACEs) auf.

Aus den Angaben zur Inzidenz der MACEs wurde für die RCTs das relative Risiko berechnet. Im Rahmen der Metaanalyse wurde das gepoolte relative Risiko für MACEs ermittelt. Wie in Tabelle 10 dargestellt, ist bei IVUS-geführter Intervention das relative Risiko, ein akutes kardiales Ereignis (MACE) zu erleiden, im Vergleich zur angiographisch geführten Intervention zwar niedriger (RR=0,52; 95%KI 0,26; 1,04; p=0,06), nicht jedoch signifikant. Trotz limitierter statistischer Power (n=2 Studien) wurde ein Heterogenitätstest durchgeführt, der keine signifikante Heterogenität erbrachte (p=0,37). Unter dem Fixed Effects Modell wird der untersuchte Effekt zwar nicht signifikant aber zeigt einen starken Trend zugunsten von IVUS (RR=0,51; 95%KI 0,26; 1,01; p=0,05). Aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns sind die hier berichteten Werten deskriptiv und nicht im engeren Sinne statistisch inferentiell zu interpretieren.

Tabelle 9: Forschungsfrage 1a: Auflistung der Einzelereignisse und die Gesamthäufigkeit der akuten MACE, unterteilt nach IVUS- und angiographisch geführter Intervention

Autor/Jahr	Einzelereignisse periprozedural/ In-Hospital (Anzahl)						MACE (gesamt)
	Tod	MI	RePTCA	ACVB	TVR	Blutung	
Frey et al. 1999	Angiographie: 0	Angiographie: 3	Keine Angaben	Angiographie: 2	Angiographie: 9	Keine Angaben	Angiographie: 13
	IVUS: 0	IVUS: 1		IVUS: 0	IVUS: 3		IVUS: 4
Mudra et al. 1999	Angiographie: 0	Angiographie: 7	Angiographie: 4	Angiographie: 1	Keine Angaben	Keine Angaben	Angiographie: 12
	IVUS: 0	IVUS: 6	IVUS: 0	IVUS: 2			IVUS: 8

Zum Vergleich der Häufigkeit der MACEs während des Follow-up nach IVUS- bzw. angiographisch geführter Intervention wurden 2 RCTs in die Analyse eingeschlossen (Frey et al. 1999; Mudra et al. 1999).

Die Parameter zur Häufigkeit der MACEs wurden systematisch extrahiert und in Tabelle 11 zusammengestellt.

Tabelle 10: Forschungsfrage 1a: Vergleich der Häufigkeit akuter kardialer Ereignisse zwischen IVUS und Angiographie. Darstellung der interventionsspezifischen MACE-Inzidenzen, relativen Risiken und Gewichten und des gepoolten relativen Risikos (mit 95%- Konfidenzintervallen)

MACE periprozedural und während des Krankenhausaufenthaltes						
Autor/Jahr	IVUS geführte Intervention		Angiographisch geführte Intervention		RR (IVUS vs. Angiographie) [95%KI]	Gewichteter Anteil (%) in der Meta-analyse
	N	Häufigkeit [95%KI]	N	Häufigkeit [95%KI]		
Frey et al. 1999	166	4/166 (2,4%) [0,8%;6,5%]	190	13/190 (6,8%) [3,8%;11,7%]	0,35 [0,12;1,06]	38,9
Mudra et al. 1999	229	8/273 (2,9%) [1,4%;5,9%]	228	12/275 (4,4%) [2,4%;7,7%]	0,67 [0,28;1,62]	61,1
Meta-analyse					0,52 [0,26;1,04] p=0,06	100

Vergleich der Häufigkeit kardialer Ereignisse während des Follow-up zwischen IVUS- und angiographisch geführter Intervention

Tabelle 11: Forschungsfrage 1a: Vergleich der Häufigkeit von MACEs zwischen IVUS und Angiographie während des Follow-up. Darstellung der relativen und prozentualen Häufigkeit der MACE-Inzidenzen, des relativen Risikos für ein MACE und der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle, sowie der Dauer des zugrunde liegenden Follow-up.

Autor/Jahr	Häufigkeit der MACEs während des Follow-up [95%KI]		Relatives Risiko (IVUS vs. Angiographie) [95%KI]	Follow-up Dauer
	IVUS	Angiographie		
Frey et al. 1999	43/166 (25,9%) [19,6%;33,4%]	67/190 (35,3%) [28,6%;42,6%]	0,73 [0,53;1,01]	24 Monate
Mudra et al. 1999	49/273 (18,0%) [13,7%;23,1%]	42/275 (15,3%) [11,3%;20,2%]	1,18 [0,81;1,71]	12 Monate
	39/273 (14,3%) [10,8%;19,1%]	36/275 (13,1%) [9,5%;17,8%]	1,09 [0,72;1,66]	6 Monate

Die relativen Risiken liegen zwischen 0,73 und 1,18 und sind auf dem 95% Niveau nicht signifikant. Da die eingeschlossenen Studien hinsichtlich der Dauer des Follow-

up nicht vergleichbar waren, kommt dem Ergebnis der Metaanalyse nur deskriptive Bedeutung zu (RR=0,92; 95%KI 0,58; 1,46; p=0.7).

Nach einem Follow-up von 24 Monaten zeigt sich bei der Studie von Frey et al., dass weniger MACEs nach IVUS-geführter im Vergleich zu angiographisch geführter Intervention auftraten, wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war. In der Studie von Mudra et al. zeigte sich weder nach 6 Monaten noch nach 12 Monaten ein deutlicher Trend.

Comparison: 01 IVUS vs. Angiographie

Outcome: 01 MACE

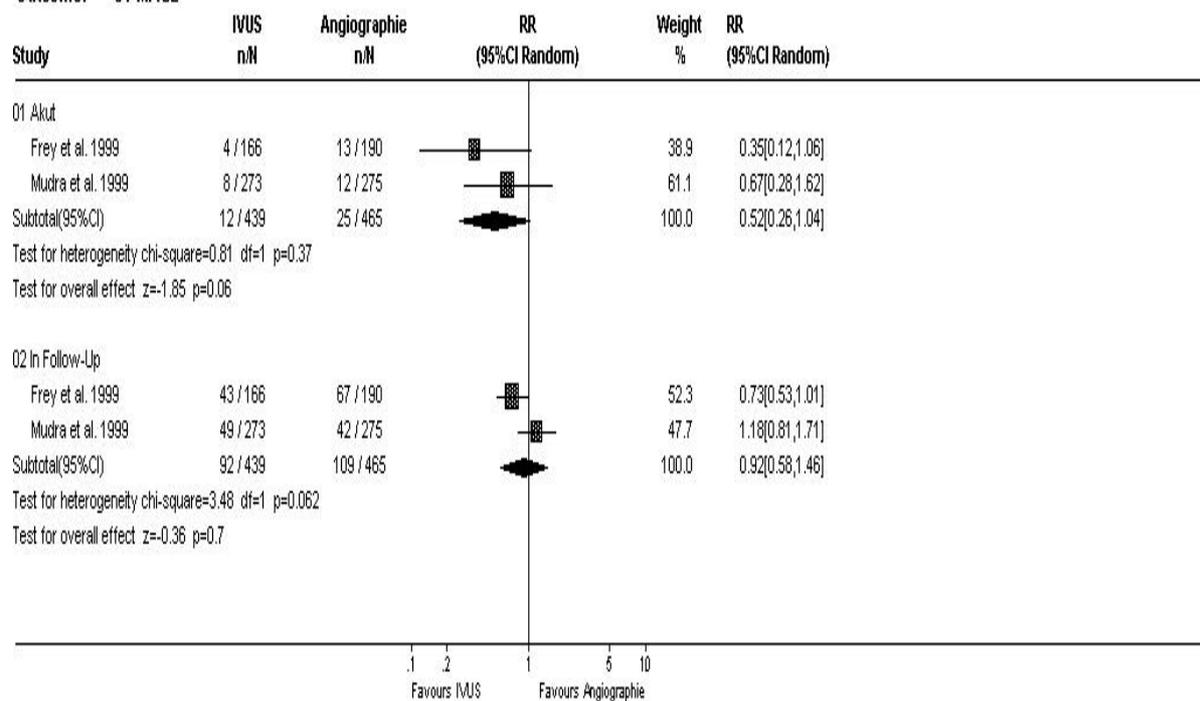


Abbildung 6: Forest Plot zum Vergleich der Häufigkeiten von MACEs zwischen IVUS und Angiographie während der Erstuntersuchung und des Follow-up. Darstellung der relativen Häufigkeit der MACE-Inzidenzen, des relativen Risikos für ein MACE und der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle

C.5.2.2. Vergleich der angiographischen Interventionsergebnisse nach IVUS- und angiographisch geführter Intervention (Forschungsfrage 1b)

Als relevante klinische Outcome-Parameter zur Beurteilung der Frage, ob mittels IVUS-geführter Intervention eine Verbesserung des angiographischen Ergebnisses zu erreichen ist, wurden aus den fünf berücksichtigten Studien (Frey et al. 1999; Mudra et al. 1999; Schiele et al. 1998; Albiero et al. 1997; Blasini et al. 1998) die Werte für den minimalen Lumendiameter prä-, postinterventionell und im Follow-up

sowie die prozentuale Diameterstenose und Restenoserate extrahiert. Eine Zusammenfassung der Fragestellungen, der Methodik sowie der wichtigsten Ergebnisse der Studien ist Tabelle 1 in Anhang 3 zu entnehmen. Die Kontrollangiographie zur Erhebung der angiographischen Endpunkte (MLD, prozentuale Diameterstenose und Restenoserate) erfolgte bei allen berücksichtigten Studien nach sechs Monaten.

Vergleich der MLD prä-, postinterventionell und im Follow-up zwischen IVUS- und angiographisch geführter Intervention

In Tabelle 12 erfolgte die Darstellung der extrahierten Parameter für den MLD prä-, postinterventionell und nach 6 Monaten.

Tabelle 12: Forschungsfrage 1b: Darstellung der Werte der MLD prä-, postinterventionell und nach 6 Monaten für IVUS- und angiographisch geführte Interventionen mit 95% Konfidenzintervallen

Autor/ Jahr	IVUS geführte Intervention				Angiographisch geführte Intervention			
	N (akut/im Verlauf)	MLD prä (mm)	MLD post (mm)	MLD Follow-up (mm)	N (akut/im Verlauf)	MLD prä (mm)	MLD post (mm)	MLD Follow-up (mm)
Frey et al. 1999	166/128	0,64±0,46 [0,57;0,71]	2,49±0,66 [2,39;2,59]	1,71±0,9 [1,57;1,85]	190/150	0,70±0,55 [0,62;0,78]	2,38±0,67 [2,28;2,48]	1,56±0,9 [1,43;1,69]
Mudra et al. 1999	229/229	0,96±0,35 [0,92;1,00]	3,02±0,49 [2,86;2,96]	1,95±0,72 [1,86;2,04]	228/228	0,99±0,34 [0,95;1,03]	2,91±0,41 [2,86;2,96]	1,91±0,68 [1,83;1,99]
Schiele et al. 1998	79/71	0,96±0,37 [0,88;1,04]	2,48±0,43 [2,38;2,58]	1,70±0,64 [1,56;1,84]	76/73	1,02±0,44 [0,92;1,12]	2,46±0,46 [2,35;2,57]	1,60±0,65 [1,45;1,75]
Albiero et al. 1997*	76/76	0,80±0,34 [0,72;0,88]	3,43±0,48 [3,32;3,54]	2,41±0,77 [2,23;2,59]	76/76	0,80±0,33 [0,72±0,88]	2,95±0,45 [2,85;3,05]	1,85±0,71 [1,69;2,01]
Albiero et al. 1997*	97/97	0,80±0,36 [0,73;0,87]	3,10±0,40 [3,02;3,18]	2,06±0,87 [1,89;2,23]	97/97	0,79±0,35 [0,72;0,86]	2,85±0,38 [2,77;2,93]	1,85±0,81 [1,69;2,01]
Blasini et al. 1998	105/105	0,73±0,50 [0,64;0,82]	3,05±0,46 [2,97;3,13]	2,03±0,80 [1,89;2,17]	107/107	0,70±0,43 [0,62;0,78]	3,10±0,51 [3,01;3,19]	1,93±0,84 [1,78;2,08]

Die Werte sind als Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben; [95% Konfidenzintervalle]

* Früh und Spätphase der Studie mit unterschiedlichen Werten berichtet

Zum Vergleich des MLD prä-, postinterventionell und nach 6 Monaten zwischen IVUS- und angiographisch geführter Intervention wurde ein gepoolter Schätzer berechnet. Zur Steigerung der Aussagekraft der Metaanalyse wurden die Beobachtungsstudien aufgrund des Studiendesigns ausgeschlossen.

Die Ergebnisse der Metaanalyse sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Forschungsfrage 1b: Vergleich der MLD prä-, postinterventionell und im Verlauf zwischen IVUS und Angiographie. Berechnung der gewichteten Mittelwertsdifferenz unter Angabe der Differenzen in den einzelnen Studien und der Gewichtung in der Metaanalyse.

Autor/Jahr	Fallzahl (akut/ im Verlauf)	Präinterventioneller MLD (mm)		Postinterventioneller MLD (mm)		MLD im Verlauf (mm)	
		Gewichtung (%)	Differenz [95%-Konfidenzintervall]	Gewichtung (%)	Differenz [95%-Konfidenzintervall]	Gewichtung (%)	Differenz [95%-Konfidenzintervall]
Frey et al. 1999	356/ 278	22,6	-0,06 [-0,17;0,05]	21,0	0,11 [-0,03;0,25]	21,1	0,15 [-0,06;0,36]
Mudra et al. 1999	457/ 457	62,2	-0,03 [-0,09;0,03]	58,6	0,11 [0,03;0,19]	57,6	0,04 [-0,09;0,17]
Schiele et al. 1997	155/ 144	15,2	-0,06 [-0,19;0,07]	20,4	0,02 [-0,12;0,16]	21,3	0,10 [-0,11;0,31]
Meta-analyse ¹			-0,04 [-0,09;0,01] p=0,10		0,09 [0,03;0,16] p=0,005		0,08 [-0,02;0,17] p=0,13

¹gewichtete Mittelwertsdifferenz

Quelle Metanalyse: eigene Berechnungen

Bei dem präinterventionellen MLD, also zum Zeitpunkt der Randomisierung, zeigte sich kein deutlicher Unterschied zwischen IVUS- und angiographisch geführter Intervention (p=0,10). Beim postinterventionellen Verlauf zeigt sich, dass nach der IVUS-geführten Intervention im Vergleich zur angiographisch geführten Intervention jeweils ein höherer MLD-Wert erreicht werden kann, der allerdings nur für den postinterventionellen Zeitpunkt signifikant ist (Unterschied 0,04 mm MLD zugunsten IVUS, p=0,005), nicht jedoch im Verlauf (Unterschied 0,08 mm MLD zugunsten von IVUS, p=0,13).

Zur Beurteilung der zusätzlichen Wertigkeit des IVUS bei Interventionen im Vergleich zur Angiographie wurden folgende abgeleitete Parameter berechnet:

- "acute gain" ist definiert als die Differenz aus "MLD post" und "MLD prä"
- "late loss" ist definiert als die Differenz aus "MLD Follow-up" und "MLD post"
- "net gain" ist definiert als die Differenz aus "MLD Follow-up" und "MLD prä"

Comparison: 01 IVUS vs. Angiographie

Outcome: 02 Minimaler Lumendiameter (MLD)

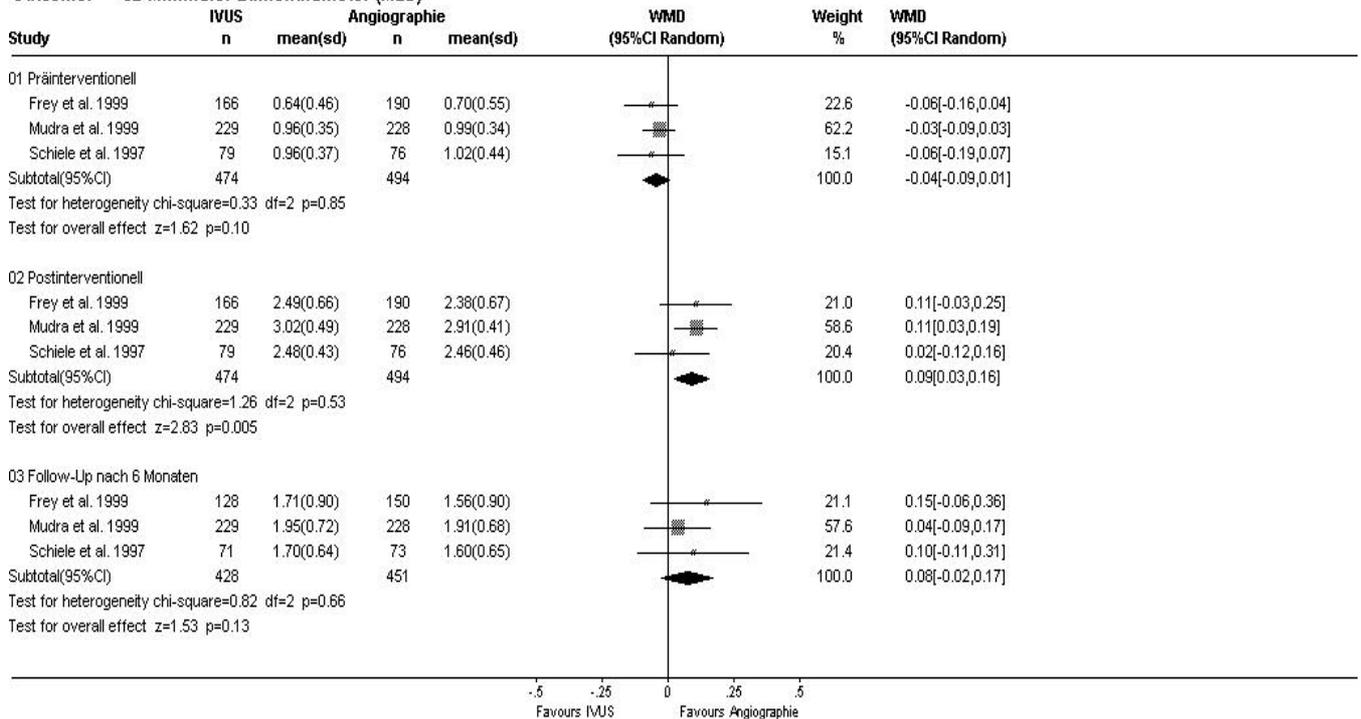


Abbildung 7: Vergleich der MLD prä-, postinterventionell und im Verlauf zwischen IVUS und Angiographie. Berechnung der gewichteten Mittelwertsdifferenz unter Angabe der Differenzen in den einzelnen Studien und der Gewichtung in der Metaanalyse

Bei IVUS-geführter Intervention kann ein tendenziell höherer „acute gain“ erreicht werden, als bei angiographisch geführter Intervention (Tabelle 2, Anhang 3). Dieser tendenziell höhere akute Lumengewinn überträgt sich im Trend auch auf die Kontrolluntersuchung, d.h. im Trend ist der Nettozugewinn an Lumen in der IVUS-Gruppe höher im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Vergleich der prozentualen Diameterstenose postinterventionell und nach 6 Monaten

Die extrahierten Werte für die prozentuale Diameterstenose postinterventionell und im Verlauf für IVUS- und angiographisch geführte Interventionen wurden in Tabelle 14 zusammengestellt.

Beim Vergleich der 3 Studien zeigt die OPTICUS-Studie (Mudra et al. 1999) die niedrigste postinterventionelle prozentuale Diameterstenose als Ausdruck einer konsequenten Umsetzung der Kriterien einer optimalen (sowohl der IVUS-geführten als auch der angiographischen) Stentimplantation. Eine mögliche Erklärung für die höheren prozentualen Diameterstenosen bei Frey et al. (1999) ist die Tatsache, dass bei der Hälfte der Patienten eine alleinige Ballondilatation durchgeführt wurde, die in entsprechend höheren residualen Stenosen endet.

Tabelle 14: Forschungsfrage 1b: Darstellung der extrahierten Parameter zur prozentualen Diameterstenose prä-, postinterventionell und nach 6 Monaten

Autor/ Jahr	IVUS geführte Intervention				Angiographisch geführte Intervention			
	N (a- kut/im Verlauf)	Diameter- stenose prä (%)	Diameter- stenose post (%)	Diameter- stenose Follow-up (%)	N akut/im Verlauf	Diameter- stenose prä (%)	Diameter- stenose post (%)	Diameter- stenose Follow-up (%)
Frey et al. 1999	166/ 128	79,1±13,8	18,8±17,3	44,5±26,8	190/ 150	76,8±17,6	22,5±19,7	46,2±28,2
Mudra et al. 1999	229/ 229	67,6±11,2	2,8±7,8	34,8±20,6	228/ 228	66,7±10,1	6,0±8,0	36,8±19,6
Schiele et al. 1998	79/ 71	65,0±11,0	16,0±10,0	38,0±20,0	76/ 73	64,0±12,0	19,0±9,0	42,0±18,0

Comparison: 01 IVUS vs. Angiographie

Outcome: 03 Prozentuale Diameterstenose

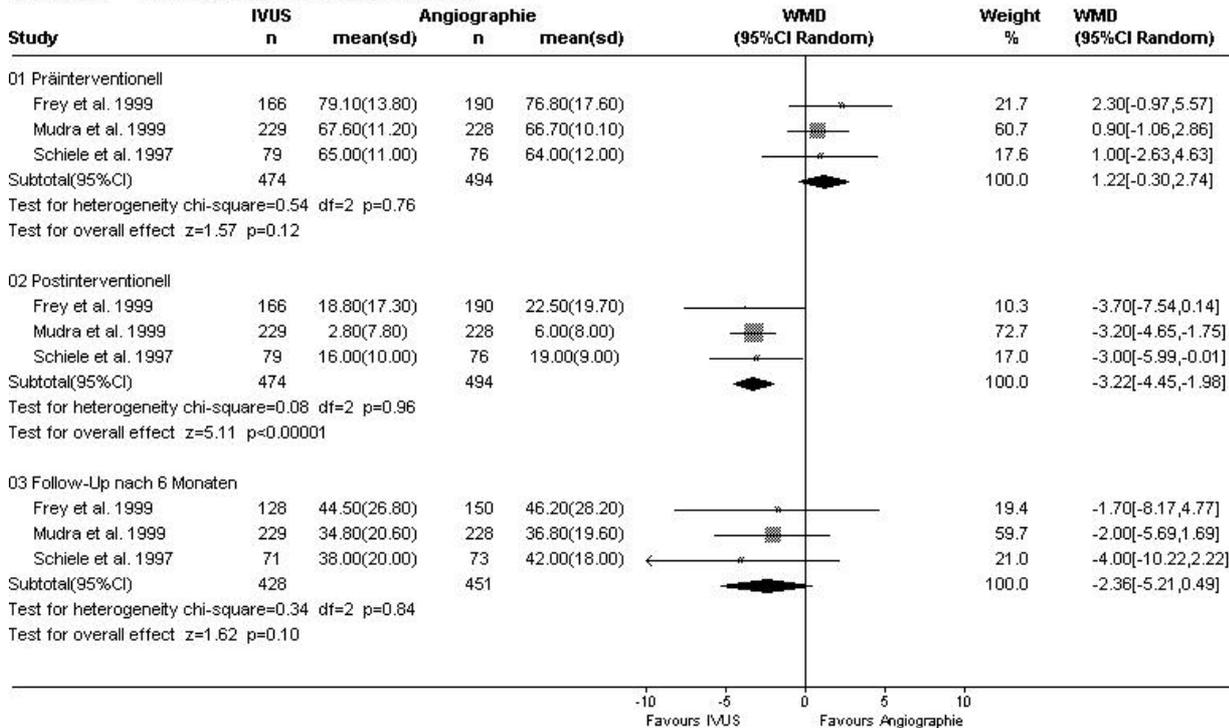


Abbildung 8: Forest Plot zum Vergleich der prozentualen Diameterstenose nach IVUS- und angiographisch geführter Intervention akut, postinterventionell und nach 6 Monaten: Ergebnisse der Metaanalyse.

Bei der Studie von Schiele et al. (1997) finden sich postprozedural vergleichsweise hohe Residualstenosen, obwohl hier bei allen Patienten eine Stentimplantation durchgeführt wurde. Diese Ergebnisse sprechen für ein eher konservatives interventionelles Vorgehen im Hinblick auf eine Verwendung von IVUS, d.h. aber auch, dass die durch IVUS zur Verfügung stehenden Informationen bezüglich der Gefäßgrößen

nicht in die Verwendung von entsprechenden Ballongrößen und damit Aufdehnung umgesetzt wurden.

Bei der Betrachtung der Verlaufskontrolle nach 6 Monaten sind dagegen die Unterschiede zwischen den einzelnen Studien nicht mehr so ausgeprägt. Die niedrigsten Diameterstenosen zeigt erneut die OPTICUS-Studie, wobei innerhalb der Therapiearme kein signifikanter Unterschied bestand. Höhere Diameterstenosen finden sich in der SIPS-Studie, die konsistent mit den höheren initialen Werten sind.

Zur Beurteilung der zusätzlichen Wertigkeit des IVUS bei Interventionen im Vergleich zur Koronarangiographie wurden die Ergebnisse der IVUS-Gruppe mit denen der Angiographie-Gruppe verglichen und mittels Metaanalyse zusammengefasst. Die Ergebnisse sind Tabelle 15 zu entnehmen.

Tabelle 15: Fragestellung 1b: Darstellung der prozentualen Diameterstenose postinterventionell und im Verlauf mit 95%-Konfidenzintervallen

Autor/ Jahr	Diameterstenose postinterventionell (%) [95%KI]			Diameterstenose im Verlauf (%) [95%KI]		
	N	Differenz	Gewichtung in %	N	Differenz	Gewichtung in %
Frey et al. 1999	356	-3,7 [-7,5;0,1]	10,3	278	-1,7 [-8,2;4,8]	19,4
Mudra et al. 1999	457	-3,2 [-4,7;-1,8]	72,7	457	-2,0 [-5,7;1,7]	59,7
Schiele et al. 1998	155	-3,0 [-6,0;-0,0]	17,0	144	-4,0 [-10,2;2,2]	21,0
Meta-analyse		-3,2 [-4,5;-2,0] p=0,00001	100,0		-2,4 [-5,2; 0,5] p=0,10	100,0

Quelle Metaanalyse: eigene Berechnungen

Bezüglich der präinterventionellen Werte der prozentualen Diameterstenose ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,12$). Bei IVUS-geführten Interventionen ist postinterventionell die prozentuale Diameterstenose um 3,2% ($p<0,001$) und im Verlauf um 2,4% ($p=0,10$) niedriger als in der Vergleichsgruppe. Damit ist das Langzeitergebnis trotz erkennbaren Trends nicht signifikant.

Die Darstellung der Mittelwertdifferenzen spiegelt die relativ geringen Unterschiede im akuten angiographischen Ergebnis zwischen den beiden Interventionsstrategien wider. Diese relativ geringen Unterschiede finden sich auch im Verlaufsergebnis, d.h. bei der Kontrollangiographie.

Obwohl sich die absoluten Mittelwerte der prozentualen Diameterstenosen zwischen den Studien deutlich unterscheiden, haben die inkrementellen Zugewinne im minimalen Lumendiameter durch den Einsatz von IVUS in allen Studien dieselbe Größenordnung.

Vergleich der Restenoserate zwischen IVUS und Angiographie bei Verwendung eines dichotomen Kriteriums zur Definition der Restenose

Das relative Risiko, eine Restenose zu erleiden, wurde in durch Pooling der einzelnen relativen Risiken berechnet. Die Ergebnisse der Metaanalyse sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Fragestellung 1b: Vergleich der Restenoserate nach IVUS- und angiographisch geführter Intervention: relative und prozentuale Häufigkeiten mit 95%-Konfidenzintervallen, Ergebnisse der Metaanalyse.

Autor/ Jahr	Häufigkeit [95%KI]		Gewichtung (%)	Relatives Risiko [95%KI]
	IVUS-geführt	Angiographisch geführt		
Frey et al. 1999	37/128 (28,9%) [21,4%;37,7%]	53/150 (35,3%) [27,8%;43,6%]	40,2	0,82 [0,58;1,16]
Mudra et al. 1999	56/229 (24,5%) [19,1%;30,6%]	52/228 (22,8%) [17,6%;28,9%]	44,5	1,07 [0,77;1,49]
Schiele et al. 1998	16/71 (22,5%) [13,8%;34,3%]	21/73 (28,8%) [19,1%;40,7%]	15,3	0,78 [0,45;1,37]
Metaanalyse			100,0	0,92 [0,74;1,14] p=0,4

Quelle Metaanalyse: eigene Berechnungen

Das relative Risiko, nach 6 Monaten eine angiographisch nachgewiesene Restenose zu haben, ist bei IVUS-geführter Intervention um 8% geringer als in der Vergleichsgruppe (RR=0,92; 95%KI 0,74; 1,14). Das Ergebnis ist nicht signifikant (p=0,4). Der initial etwas größere Lumengewinn in der IVUS-Gruppe überträgt sich auf den Langzeitverlauf. Nachdem aber die Unterschiede zwischen beiden strategischen Verfahren auch bei der Indexprozedur nur gering waren, ist ein günstigeres Ergebnis nach 6 Monaten nicht zu erwarten. Die tendenziell höheren Restenoseraten in der Studie von Frey et al. (1999) können durch den relativ geringen Anteil von Stentimplantationen erklärt werden.

Comparison: 01 IVUS vs. Angiographie

Outcome: 04 Restenose

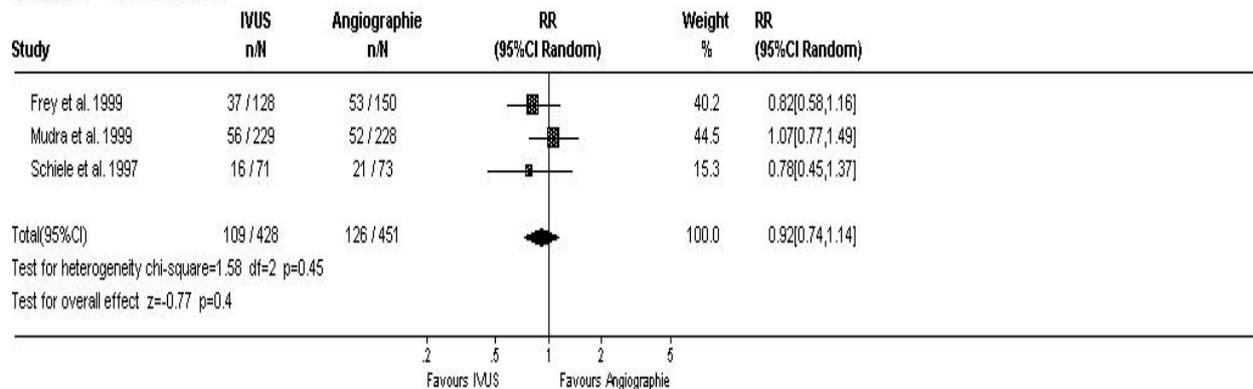


Abbildung 9: Forest Plot zum Vergleich der Restenoserate nach IVUS- und angiographisch geführter Intervention.; Ergebnisse der Metaanalyse

C.5.2.3. Einfluss des IVUS auf die Interventionswahl bei Patienten mit angiographisch nachgewiesener Koronarstenose (Forschungsfrage 2)

Zur Beurteilung, inwieweit eine präinterventionelle IVUS-Untersuchung die Entscheidungsfindung des intervenierenden Kardiologen beeinflusst, wurden vier Publikationen (Bruchhauser et al. 1997; Wolfhard et al. 1998, Lee et al. 1995, Mintz et al. 1994) analysiert.

Die qualitative Informationssynthese erfolgte aufgrund der Heterogenität der Studienpopulationen und Studiendesigns der berücksichtigten Studien in Form standardisierter inhaltlicher Kurzdarstellungen (vgl. auch Tabelle 3 in Anhang 3).

Kurzdarstellung der berücksichtigten Literatur

Bruchhäuser J, Sechtem U, Höpp HW, Erdmann E. Intrakoronarer Ultraschall ändert therapeutische Strategie bei angiographisch mehrdeutigem Befund. Zeitschrift für Kardiologie, 1997; 86: 138-147.

In dieser Beobachtungsstudie wird über die Anwendung von IVUS vor der geplanten Intervention als zusätzliche diagnostische Technik bei Patienten mit angiographisch mehrdeutigem Befund berichtet. Die ursprüngliche, auf Basis der Angiographie beabsichtigte Revaskularisationsstrategie wurde mit der tatsächlich nach der Ultraschalluntersuchung durchgeführten Behandlung verglichen. Die Indikation zur Intervention wurde gestellt bei angiographisch signifikanter Stenose ($\geq 50\%$ Durchmesserstenose in mindestens einer Projektion) bzw. sonographisch bei einer Flächenstenose von $\geq 50\%$ im linken Hauptstamm oder $\geq 75\%$ in anderen Koronarabschnitten.

Die Studienpopulation bestand aus 31 Patienten (34 Läsionen) mit angiographisch

mehrdeutigem Befund. Das mittlere Alter lag bei 55 ± 9 Jahren. Über die Geschlechtsverteilung der Studienpopulation sowie zum Zeitrahmen der Patientenrekrutierung werden in der Publikation keine Angaben gemacht.

Die Follow-up Untersuchung erfolgte nach einem Jahr. Von einem positiven Nutzen der IVUS-Untersuchung wurde gesprochen, wenn die Patienten bei der Follow-up Untersuchung keine Ereignisse (Revaskularisation, Myokardinfarkt, Tod) in ursächlichem Zusammenhang mit der untersuchten Läsion aufwiesen.

Ergebnisse

Die Unterschiede zwischen der Koronarangiographie und IVUS hinsichtlich der Diagnostik verschiedener Läsionen bzw. Morphologien sind in Tabelle 17 zusammengestellt.

Tabelle 17: Unterschiede in der Diagnostik von Angiographie und IVUS, nach Bruchhäuser et al. 1997

Art/ Ort der Läsion	Anzahl der Läsionen mit Indikation zur Intervention durch Angiographie	Anzahl der Läsionen mit Indikation zur Intervention durch IVUS
Ostiumstenosen	9	2
Hauptstammstenosen	3	2
Koronararterien proximaler Anteil	11	4
Membranen	5	2
Abgangsstenosen	4	0
Unauffälliges Angiogramm aber pathologische Klinik	2	1
Gesamt	34 Läsionen	10 Läsionen

Insgesamt kam es bei 24 der 34 Läsionen zu einer Therapieumstellung. Die Art und Anzahl der durch IVUS bewirkten Therapieumstellungen ist in Abbildung 10: Art und Anzahl der Therapieumstellung nach Bruchhäuser et al. 1997

10 dargestellt. In der Follow-up Untersuchung waren 18 von den 21 Patienten mit IVUS-bedingter Therapieumstellung kardial beschwerdefrei.

Folgende Einschränkungen werden in der Publikation diskutiert:

- Selection bias durch Einschluss von Patienten mit angiographisch mehrdeutigem bzw. nicht eindeutigem Befund.
- Fehler in der Befundung durch den Untersucher hin zur Überschätzung des Schweregrades (bedingt durch die Schwere der Konsequenzen bei Unterschätzung).
- Limitation durch die mangelnde Definition eines mehrdeutigen Befundes (subjektive Beurteilung des Angiographierenden).

- Bedingte Generalisierbarkeit der Studienergebnisse aufgrund der Patientenselektion

Die Autoren der Publikation kamen zu folgenden Schlussfolgerungen:

Bei Patienten mit angiographisch nicht eindeutigem Befund führte IVUS in der Mehrzahl der Patienten zu einer Therapieänderung. Das Nicht-Durchführen einer Intervention aufgrund des IVUS-Ergebnisses führt zu günstigen klinischen Ergebnissen.

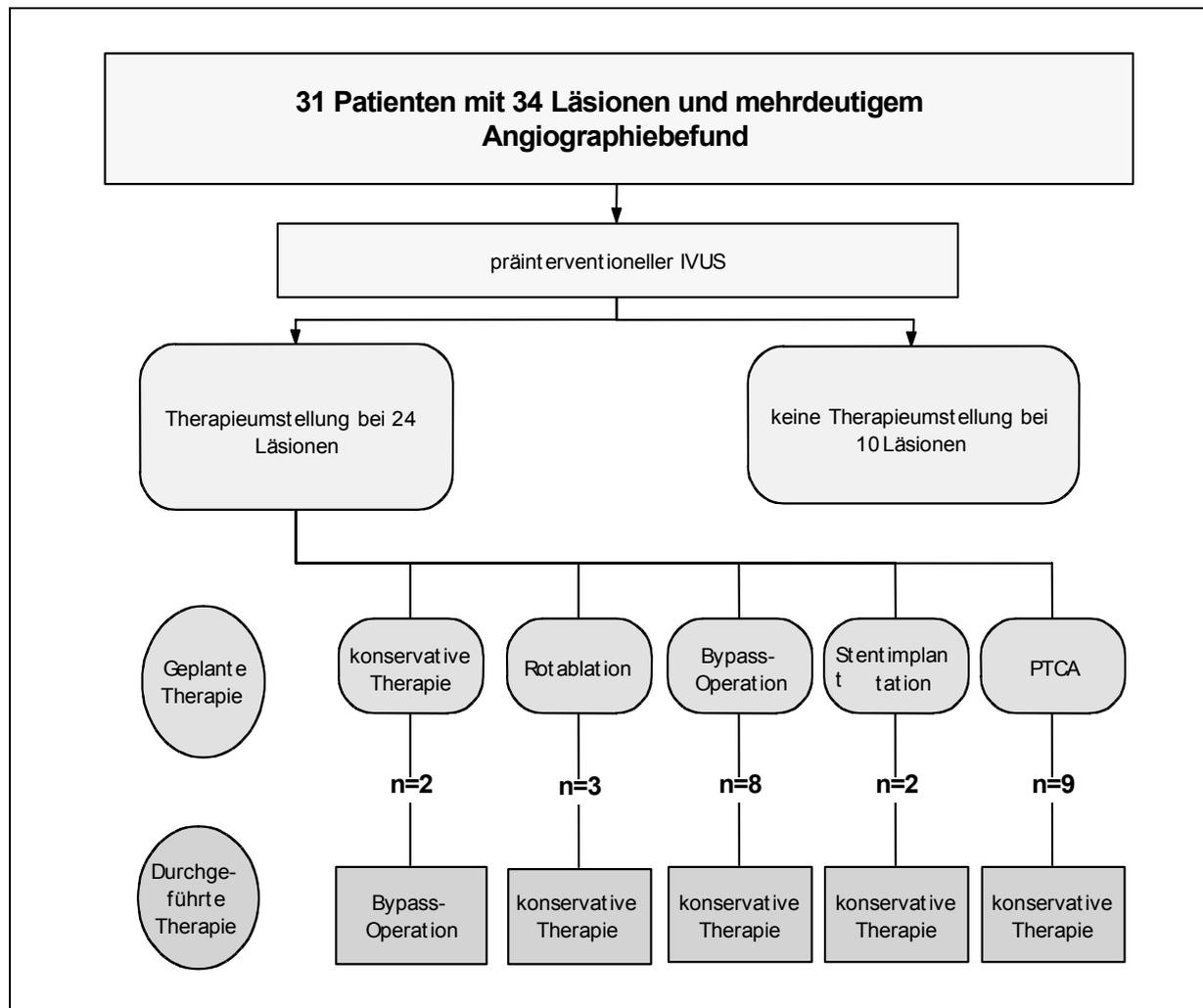


Abbildung 10: Art und Anzahl der Therapiemstellung nach Bruchhäuser et al. 1997

Kommentar

Kleine Fallzahl bei selektiertem Patientengut erlaubt keine Generalisierbarkeit. Es gibt keine Kontrollgruppe, d.h. der tatsächliche Effekt der Therapieänderung ist nicht beurteilbar, weil der klinische Verlauf im Falle einer Durchführung der initial geplanten Therapie nicht abschätzbar ist. Die Untersuchung dokumentiert jedoch, dass die

IVUS-Information in der Praxis relevant ist für Therapienentscheidungen im Einzelfall.

Lee D-Y, Eigler N, Luo H, Nishioka T, Tabak SW, Forrester JS, Siegel RJ. Effect of intracoronary ultrasound imaging on clinical decision making. American Heart Journal 1995;129;1084-1093.

Ziel dieser Beobachtungsstudie war die Bestimmung der Häufigkeit, mit der IVUS die therapeutische Entscheidung bei koronaren Interventionen beeinflusst. Die IVUS-Untersuchung fand im Rahmen der diagnostischen Herzkatheterisierung und vor der geplanten Intervention (Ballon-, Laserangioplastie, Atherektomie, Stentimplantation) statt. Eine signifikante Stenose wurde nach IVUS-Kriterien als eine minimale prozentuale Diameterstenose $>50\%$ oder eine Flächenstenose $>75\%$ im Vergleich zum Referenzsegment definiert. Eine PTCA oder DCA wurde bei einer residualen Diameterstenose $<50\%$ bzw. bei einer residualen Flächenstenose $<75\%$ (IVUS-Kriterien) und bei Abwesenheit klinischer Komplikationen als erfolgreich bezeichnet.

Die Studienpopulation bestand aus 87 Patienten mit 100 Läsionen bei denen eine IVUS-Untersuchung erfolgreich durchgeführt werden konnte. Das mittlere Alter lag bei 69 ± 11 Jahren, 80% der Patienten waren männlichen Geschlechtes. Der Zeitrahmen der Patientenrekrutierung wurde in der Publikation nicht eindeutig beschrieben.

Ergebnisse

Bei 14 Patienten mit angiographisch unauffälligem Befund konnte im IVUS eine signifikante Stenose nachgewiesen werden. Bei 8 Patienten mit diskreten angiographischen Befunden wurde ebenfalls im IVUS eine signifikante Stenose nachgewiesen. In 7 Fällen mit unklarem Angiographiebefund konnte im IVUS eine Stenose ausgeschlossen werden. Von 100 untersuchten Läsionen zeigten 23 im IVUS eine Dissektion, von diesen 23 waren 13 in der Angiographie nicht nachweisbar. Von 15 Dissektionen diagnostiziert durch die Angiographie waren 5 im IVUS nicht nachweisbar.

Von 100 untersuchten Läsionen führte die zusätzliche IVUS-Information in 28% der geplanten Angioplastien und in 30% der geplanten Stentimplantationen zu einem Therapiewechsel. Dabei nahm die Häufigkeit des Therapiewechsels in Abhängigkeit der Zeit von anfangs 17% (4/19) auf 74% (60/81) in den letzten Studienjahren zu (vgl. Abbildung 11).

Die Autoren der Publikation kamen zu folgenden Schlussfolgerungen:

IVUS liefert Informationen, die in die Therapiewahl koronarer Interventionen eingehen. IVUS ist ein klinisch wertvolles Instrument in Ergänzung zur Angiographie (1) bei der Identifikation oder dem Ausschluss von Dissektionen, (2) Bewertung des PTCA-Ergebnisses, (3) Identifikation oder Ausschluss von Thromben, (4) Messung des Ausmaßes der Plaqueabtragung, (5) Bestimmung der Stentexpansion und (6) Bestimmung des Schweregrades von Stenosen.

Kommentar

Die Häufigkeit des Therapiewechsels ist im Lauf der Zeit sehr unterschiedlich (17% bis 74%) als Ausdruck eines Lerneffektes. Mit zunehmender Erfahrung der Untersucher in der IVUS-Bildinterpretation stieg die Anzahl der IVUS-bedingten Therapiewechsel, so dass die jüngsten Zahlen (74%) am ehesten die heutige Praxis widerspiegeln. Die Autoren führen keine Diskussion möglicher „bias“, Schwächen oder Limitationen ihrer Studie durch und geben keinen Ausblick auf zukünftigen Forschungsbedarf.

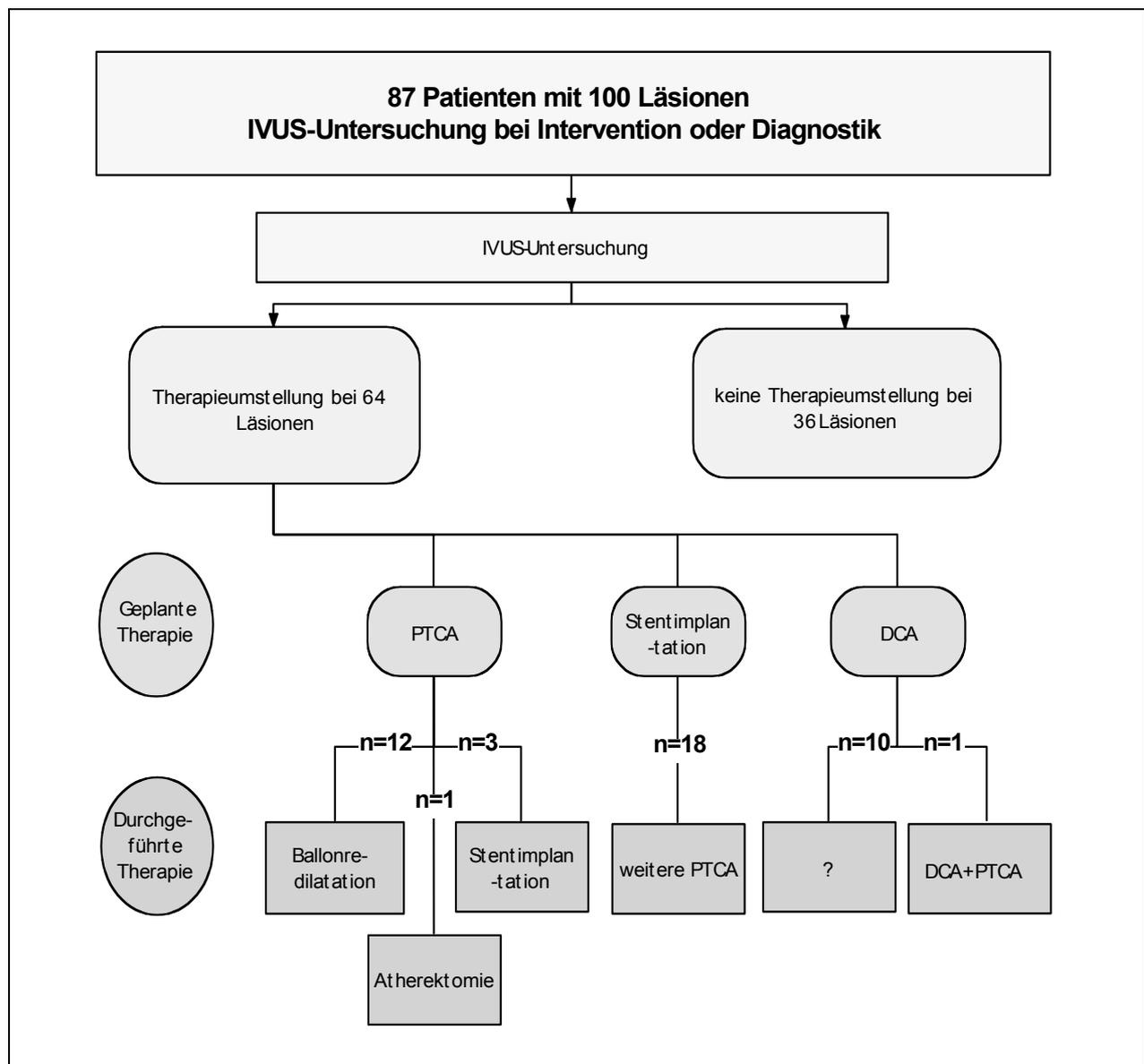


Abbildung 11 : Art und Anzahl der Therapieumstellung, nach Lee et al. 1995

Mintz GS, Pichard AD, Kovach JA, Kent KM, Satler LF, Javier SP, Popma JJ, Leon MB. Impact of Preintervention Intravascular Ultrasound Imaging on Transcatheter Treatment Strategies in Coronary Artery Disease. American Journal of Cardiology 1994;73:423-430.

Ziel dieser Beobachtungsstudie war die Erhebung des Einflusses von IVUS-Anwendung vor kathetergeführter Intervention auf die Wahl der Revaskularisierungsstrategie. Eine explizite Fragestellung wurde nicht formuliert. Die ursprüngliche, auf Basis der Angiographie beabsichtigte Revaskularisationsstrategie wurde mit der tatsächlich nach der Ultraschalluntersuchung durchgeführten Behandlung verglichen.

Die Studienpopulation bestand aus 329 Patienten (341 Läsionen), die zwischen 8/91 und 10/92 rekrutiert wurden. Das mittlere Alter lag bei 60 ± 11 Jahren, 76,6% der Patienten waren männlichen Geschlechtes. Bei 28 Läsionen war die präinterventionelle IVUS-Untersuchung nicht möglich, so dass in der endgültigen Studienpopulation 301 Patienten mit 313 Läsionen verblieben.

Ergebnisse

Präinterventioneller IVUS führte bei 121 Patienten mit 124 Läsionen zu einer Therapieänderung. Die Häufigkeit des Therapiewechsels in Abhängigkeit von der Zeit nahm von 26% (86 Untersuchungen in 8 Monaten) auf 45 % (227 Untersuchungen in 7 Monaten) zu. Insgesamt führte der IVUS bei 40% der 313 Läsionen zu einem Therapiewechsel (vgl. Abbildung 12).

Bei 39 Patienten mit 41 Läsionen lag die Entscheidung zur Intervention in der Diskrepanz der Beurteilung der Schwere der Läsionen, bestimmt durch IVUS, begründet. Bei 21 Läsionen wurde keine, bei 20 Läsionen eine Intervention durchgeführt.

Folgende Einschränkungen werden in der Publikation diskutiert:

- Selection bias bei der Patientenauswahl (Auswahl nicht randomisiert oder konsekutiv).
- Die Erfolgsrate des präinterventionellen IVUS ist evtl. überoptimistisch und spiegelt den "selection bias" wider.
- Der Einfluss des IVUS in einer Umgebung mit vielfältigen Therapiealternativen führt eher zu einem Therapiewechsel, als in einer Umgebung mit alleiniger Möglichkeit zur Ballondilatation.
- Eine Beurteilung der gewählten Therapie durch Akut- und Langzeitergebnisse ist nicht erfolgt.

Die Autoren der Publikation kamen zu folgenden Schlussfolgerungen:

Eine multizentrische randomisierte Studie in der IVUS- und angiographisch geführte

Intervention verglichen werden ist zur weiteren Beurteilung nötig. Die sonographischen Ergebnisse sollten in Verbindung mit den angiographischen Befunden interpretiert werden.

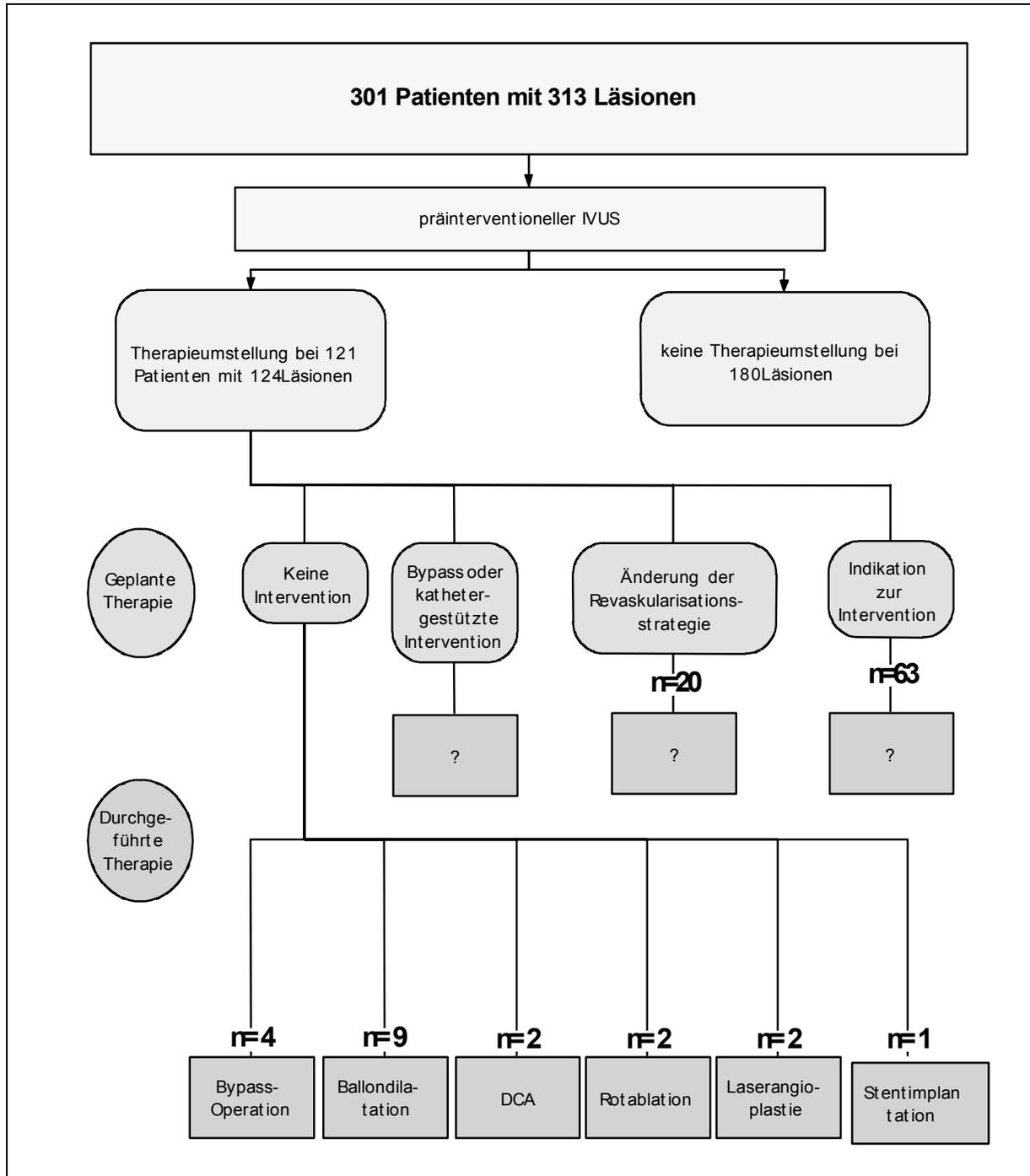


Abbildung 12: Art und Anzahl der Therapieumstellung, nach Mintz et al. 1994

Kommentar

Die Ergebnisse wurden gründlich und kritisch interpretiert. Der Verlauf der Therapiewechsel ist wenig transparent. Aufgrund der Patientenselektion ist keine Übertragbarkeit der Ergebnisse gegeben.

Wolfhard U, Görge G, Konorza T, Haude M, Ge J, Piotrowski JA, Splittgerber FH, Sadony V, Erbel R. Intravascular Ultrasound (IVUS) Examination Reverses Therapeutic Decisions from Percutaneous Intervention to a Surgical Approach in Patients with Alterations of the Left Main Stem. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1998; 46: 281-284.

Ziel dieser prospektiven Beobachtungsstudie war die Bewertung des klinischen Nutzens von IVUS in Ergänzung zur Koronarangiographie bei Patienten mit unklarem angiographischem Befund sowie Erhebung des Einflusses der zusätzlichen Information auf die Entscheidung zur interventionellen oder chirurgischen Therapie. Die IVUS-Untersuchung fand vor der Intervention bei Patienten mit unklarem angiographischem Befund statt. Die ursprüngliche auf Basis der Angiographie beabsichtigte Revaskularisationsstrategie wurde mit der tatsächlich nach der Ultraschalluntersuchung durchgeführten Behandlung verglichen.

Eine signifikante Lumenverengung des linken Hauptstammes wurde als eine Flächenstenose >50% oder MLD <3 mm definiert.

Die Studienpopulation bestand aus 56 Patienten mit signifikanter KHK und unklarer Morphologie des linken Hauptstammes (LM) in der Koronarangiographie. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer linken Hauptstammstenose >70% in der Angiographie. Das mittlere Alter lag bei 62,4 Jahren, 70,6% der Patienten waren männlichen Geschlechts. Zum Zeitrahmen der Patientenrekrutierung wurden in der Publikation keine Angaben gemacht.

Ergebnisse

Bei 20 von 56 Patienten konnte eine LM-Stenose durch IVUS ausgeschlossen werden. Bei den verbleibenden 36 Patienten fand sich in 20 Fällen eine signifikante Flächenstenose >50%, Plaquerupturen in 12 Fällen und ein MLD <3mm in 4 Fällen. Die Art und Anzahl der durch IVUS bewirkten Therapieumstellungen sind in Abbildung 13 graphisch dargestellt.

Als Schlussfolgerungen der Autoren wird die Notwendigkeit weiterer Studien zur Abklärung der Frage, wann unter Berücksichtigung von Kostenaspekten Patienten von einer präinterventionellen IVUS-Untersuchung profitieren, aufgeführt.

Kommentar

Aus den Angaben ist die Art der Therapiewechsel nicht immer nachvollziehbar. Die

Studienergebnisse werden kritisch interpretiert, ein Versuch der Beurteilung der Ergebnisse nach dem Therapiewechsel im Follow-up findet jedoch nicht statt. Die Ergebnisse der Studie können wegen eines stark selektierten Patientengutes nicht generalisiert werden.

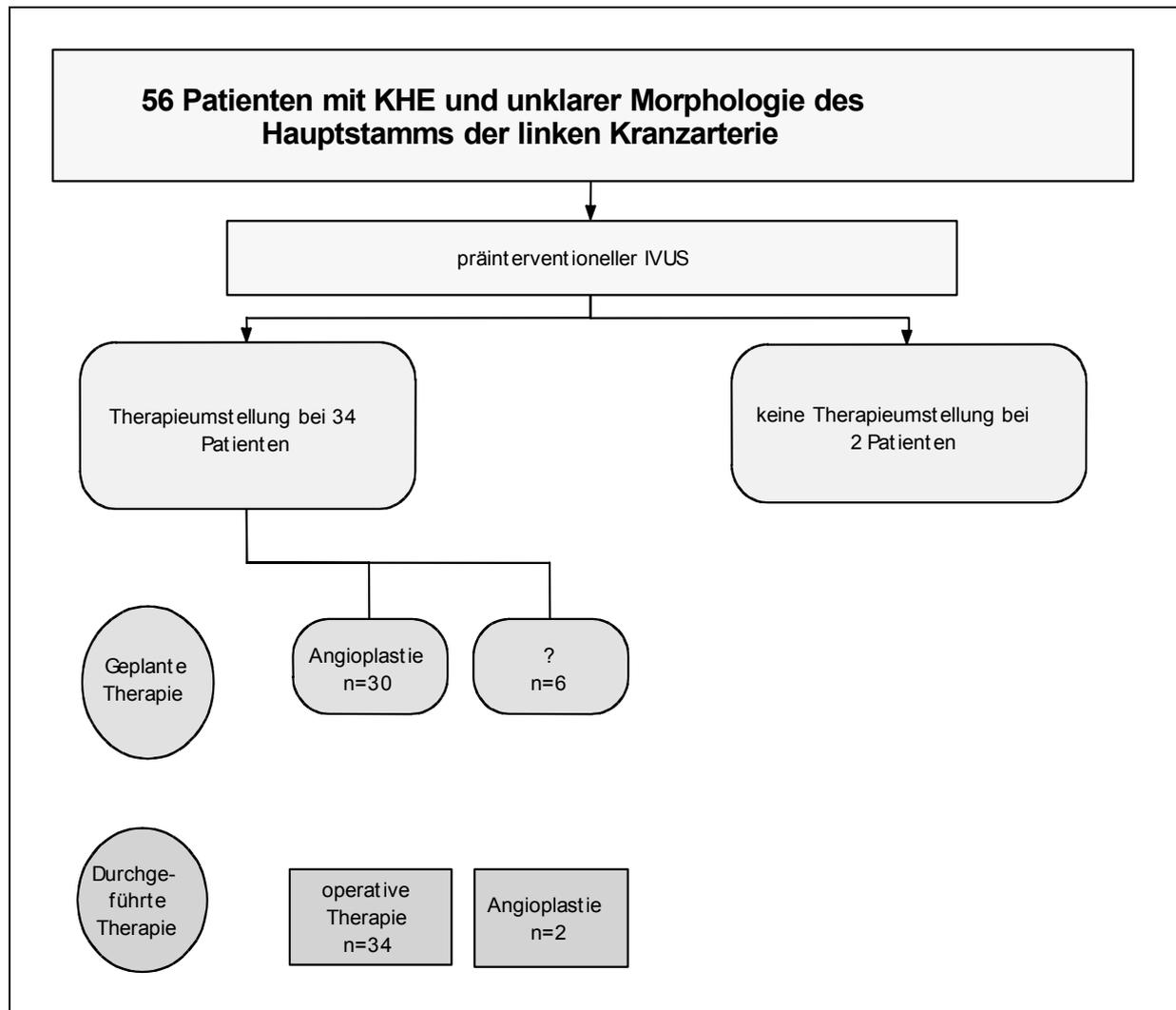


Abbildung 13 : Art und Anzahl der Therapieumstellung, nach Wolfhard et al. 1998

Vergleich der Angaben zur Häufigkeit eines Therapiewechsels nach präinterventioneller IVUS-Untersuchung

Aufgrund der Diskrepanzen im Studiendesign und der Heterogenität der Studienpopulationen ist eine quantitative Informationssynthese im Sinne einer Metaanalyse nicht möglich.

Tabelle 18 zeigt die Häufigkeit eines Therapiewechsels nach IVUS-Untersuchung.

Tabelle 18: Forschungsfrage 2: Therapiewechsel nach IVUS-Untersuchung, relative Häufigkeiten und 95% Konfidenzintervalle

Autor/ Jahr	Relative Häufigkeit eines Therapie- wechsels	95%KI ¹
Bruchhäuser et al. 1997	24/34 (70,6%)	[52,3%;84,3%]
Lee et al. 1995	64/100 (64,0%)	[53,7%;73,2%]
Mintz et al. 1994	121/301 (40,2%)	[34,7%;46,0%]
Wolfhard et al. 1998	34/56 (60,7%)	[46,8%;73,2%]

¹ Eigene Berechnungen

In diesen Beobachtungsstudien wurde in einem hohen Prozentsatz ein Therapie-
wechsel aufgrund der IVUS-Befunde vorgenommen. Da die Kriterien für einen
Wechsel in der Strategie sowie auch das Patientengut und die jeweiligen Interventi-
onstechniken sehr unterschiedlich sind, ist ein direkter Vergleich dieser Studien nicht
möglich.

C.5.2.4.Zusätzliche diagnostische Wertigkeit von IVUS bei Patienten mit klini- schen Verdacht auf KHK und unauffälliger oder nicht eindeutiger Koro- narangiographie (Forschungsfrage 3)

Zur Beurteilung der diagnostischen Wertigkeit von IVUS bei Patienten mit klinischem
Verdacht auf koronare Herzerkrankung bei unauffälligem oder nicht eindeutigem ko-
ronarangiographischem Befund, d.h. mittelgradige Stenosen oder diffuse Gefäßver-
änderungen von unklarer hämodynamischer Relevanz, wurden 11 Primärpublikatio-
nen in die Analyse eingeschlossen (Alfonso et al. 1994; Baumgart et al. 1997;
Bruchhauser et al. 1997; Erbel et al. 1996; Ge et al. 1995; Ge et al. 1994; Gerber et
al. 1994; Hausmann et al. 1997; Mintz et al. 1995; Wolfhard et al. 1998; Wiedermann
et al. 1995). Eine Zusammenfassung der Fragestellungen, der Methodik sowie der
wichtigsten Ergebnisse der Studien ist Tabelle 4 in Anhang 3 zu entnehmen.

Aus den eingeschlossenen Publikationen wurden systematisch Parameter zur Be-
stimmung von Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten von IVUS und Korona-
rangiographie erhoben. Um dem Studiendesign der meisten berücksichtigten Stu-
dien zu entsprechen, wurde IVUS als Goldstandard gewählt.

Die Sensitivität, Spezifität und der negativ prädiktive Wert (NPW) der Koronarangi-
ographie wurden aus den von den Autoren berichteten Studienergebnisse berechnet
und in Tabelle 19 zusammengestellt. Wo aufgrund des Studiendesigns die Berech-
nung der Sensitivität und Spezifität nicht möglich war, wurde alleine der negative
prädiktive Wert ermittelt. Dies war der Fall bei Studien, die als Studienpopulation Pa-
tienten mit unauffälligen oder mehrdeutigem Befund in der Angiographie rekrutierten.

Bei der Interpretation der errechneten Werte für die Sensitivität, Spezifität und den negativ prädiktiven Wert müssen zwei Studiendesigns unterschieden werden. Der Mehrzahl der Studien lagen Patienten mit unauffälligem oder mehrdeutigem angiographischem Befund zugrunde. Hier war eine Berechnung der Sensitivität und Spezifität der Koronarangiographie nicht möglich. Zur Abschätzung der diagnostischen Wertigkeit der Koronarangiographie wurde in diesen Fällen auf den negativ prädiktiven Wert zurückgegriffen. Mit diesem Wert lassen sich Aussagen machen, wie viele der als negativ erkannten Befunde tatsächlich gemäß des Goldstandards IVUS negativ sind. Bei vier der elf Studien war eine Berechnung der Sensitivität und Spezifität aus den berichteten Studiendaten möglich.

In Tabelle 20 wurden die errechneten Werte für Sensitivität, Spezifität und negativ prädiktiven Wert der Angiographie bei der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung zusammengestellt. Unter der Annahme, dass IVUS den Goldstandard in der Diagnostik einer koronaren Herzerkrankung bildet, erkennt die Angiographie atherosklerotische Veränderungen der Koronargefäße mit einer Sensitivität von 23,8% bis 77,8% und einer Spezifität zwischen 48,5% und 100%. Der negativ prädiktive Wert der Angiographie lag zwischen 6,8% und 80,9%. Die dargestellten Ergebnisse spiegeln eine große Heterogenität wider und zeigen, dass die Abweichung der durch die Angiographie gestellte Diagnose einer koronaren Herzerkrankung erheblich von der durch IVUS gestellten Diagnose abweicht.

Tabelle 19: Forschungsfrage 3: Qualitative Informationssynthese zu Sensitivität und Spezifität der Angiographie in der Diagnostik atherosklerotischer Veränderungen

Autor/ Jahr	Fragestellung	Atherosklerotischen Veränderung	Fallzahl	Berichtete Ergebnisse	Sensitivität, Spezifität und NPW der Angiographie (errechnet)
Alfonso et al. 1994	Gegenüberstellung angiographischer und sonographischer Messungen an Gefäßsegmenten in denen die Angiographie keinen Nachweis einer Plaquebelastung liefert	Plaquebelastung	25 Patienten	Von 20 angiographisch normalen Befunden zeigten im IVUS 16 Veränderungen 5 angiographisch gering veränderte Segmente zeigten im IVUS eine Plaquebelastung.	Sensitivität: 23,8% Spezifität: 100% NPW: 20,0%
Baumgart et al. 1997	Vergleich der EBCT mit der Angiographie und IVUS bzgl. der Diagnostik von atherosklerotischen Läsionen	Plaquebelastung	57 Patienten mit 267 Läsionen	Von den 89 von 267 Segmenten mit positiven IVUS-Befund waren 47 in der Angiographie positiv. Alle 178 Segmente mit negativen IVUS-Befund waren auch in der Angiographie negativ	Sensitivität: 52,8% Spezifität: 100% NPW: 80,9%
Bruchhäuser et al. 1997	Bericht von der Anwendung des IVUS als adjuvante, diagnostische Technik bei Patienten mit angiographisch mehrdeutigem Befund	Nicht eingegrenzt	34 Segmente	23 Läsionen zeigten in der Angiographie keine oder grenzwertige Stenosen. Die IVUS-Kontrolle zeigte von diesen 23 Läsionen in 20 Fällen eine geringgradige oder hochgradige Stenose, in drei Fällen Spasmen. Von 11 Läsionen mit geringgradigen oder hochgradigen Stenosen in der Angiographie konnte das Ergebnis in 9 Fällen bestätigt werden, in zwei Fällen zeigte sich kein pathologischer Befund	Sensitivität: 31,0% Spezifität: 60,0% NPW: 13,0%
Erbel et al. 1996	Bewertung des Einsatzes von IVUS in der Diagnostik der KHK bei Patienten mit angiographisch unauffälliger Befund	Plaquebelastung	44 Patienten	Von 44 Patienten mit Verdacht auf KHK und angiographisch unauffälligem Befund zeigten sich bei 21 Patienten im IVUS Plaquebelastung	NPW: 52,3%

Autor/ Jahr	Fragestellung	Atherosklerotischen Veränderung	Fallzahl	Berichtete Ergebnisse	Sensitivität, Spezifität und NPW der Angiographie (errechnet)
Ge et al. 1995	Bestimmung der Inzidenz und Schwere der Erkrankung im linken Hauptstamm bei Patienten mit unauffälligem oder nicht eindeutigen Angiographiebefund	Plaquebelastung	92 Patienten	Atherosklerotische Plaques wurden im linken Hauptstamm bei 31 von 92 Patienten mit unauffälligem oder nicht eindeutigem Angiographiebefund gefunden.	NPW: 66,3%
Ge et al. 1994	Vergleich der Angiographie mit IVUS in der Erhebung der Gefäßmorphologie der linken Koronararterie	Plaquebelastung	55 Patienten mit 413 untersuchten Segmenten	Atherosklerotische Plaques wurden durch IVUS bei 25 Patienten in 72 Gefäßsegmenten bei angiographisch unauffälligen Befunden entdeckt.	NPW: 65,3%
Gerber et al. 1994	Bestimmung der Inzidenz der Plaquebelastung der LMCA durch IVUS	Plaquebelastung	60 Patienten	38 Patienten hatten in der Angiographie mindestens eine Läsion in der linken Koronararterie. Im IVUS wurde eine Plaquebelastung bei 27 von 60 Patienten in der LMCA gefunden, davon 6 bei angiographisch unauffälligen Befunden	Sensitivität: 77,8% Spezifität: 48,5% NPW: 72,7%
Hausmann et al. 1997	Bestimmung der Inzidenz und Schwere der Plaquebelastung bei angiographisch unauffälligem linken Hauptstamm und Ermittlung potentieller Gründe für den mangelnden Nachweis der Veränderungen in der Angiographie	Plaquebelastung	72 Patienten	Im IVUS war bei 55 von 72 Patienten mit angiographisch unauffälligem Befund eine Plaquebelastung nachweisbar.	NPW: 23,6%
Mintz et al. 1995	Bestimmung des Ausmaßes der Atherosklerose in Referenzsegmenten	Wandverdickung	884 Referenzsegmente	Nur 60 von 884 Referenzsegmenten waren bei der Untersuchung durch IVUS ohne pathologischen Befund, bzw. hatten eine dreischichtige Wandstruktur als Zeichen einer Intimaverdickung. Alle 884 Referenzsegmente waren in der Angiographie unauffällig.	NPW: 6,8%

Autor/ Jahr	Fragestellung	Atherosklerotischen Veränderung	Fallzahl	Berichtete Ergebnisse	Sensitivität, Spezifität und NPW der Angiographie (errechnet)
Wiedermann et al. 1995	Untersuchung von Patienten mit Syndrom X mit IVUS zur Bestimmung der Wandmorphologie	Atheromatöse Plaques und Gefäßwandverdickung	30 Patienten mit Syndrom X	12 von 30 Patienten mit unauffälligem Angiogramm hatten auch im IVUS keinen Nachweis einer KHK.	NPW: 40,0%
Wolfhard et al. 1998	Bewertung des klinischen Nutzen von IVUS bei unklarem angiographischen Befund	Stenosierende Veränderung	56 Patienten	Von 56 Patienten mit unklarem Angiographiebefund konnte bei 36 Patienten stenotische Veränderungen nachgewiesen werden.	NPW: 35,7%

Tabelle 20: Forschungsfrage 3: Darstellung der errechneten Sensitivität und Spezifität und des negativ prädiktiven Wertes für Angiographie (IVUS als Goldstandard)

Autor/ Jahr	Angiographie		
	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Negativ prädiktiver Wert (%)
Alfonso et al. 1994; N=25	23,8	100,0	20,0
Baumgart et al. 1997; N=57	52,8	100,0	80,9
Bruchhäuser et al. 1997; N=31	31,0	60,0	13,0
Gerber et al. 1994; N=60	77,8	48,5	72,7
Erbel et al. 1996; N=44	entfällt	Entfällt	52,3
Ge et al. 1994; N=55	entfällt	Entfällt	65,3
Ge et al. 1995; N=92	entfällt	Entfällt	66,3
Hausmann et al. 1997; N=72	entfällt	Entfällt	23,6
Mintz et al. 1995; N=884	entfällt	Entfällt	6,8
Wiedermann et al. 1995; N=30	entfällt	Entfällt	40,0
Wolffhard et al. 1998; N=56	entfällt	Entfällt	35,7

C.5.2.5. Beurteilung der zusätzlichen diagnostischen Wertigkeit von IVUS im Vergleich zur Koronarangiographie bei Patienten nach Herztransplantation (Forschungsfrage 4a)

Zur Beurteilung der zusätzlichen diagnostischen Wertigkeit von IVUS im Vergleich zur Koronarangiographie bei Patienten nach Herztransplantation wurden 12 Primärpublikationen in die Analyse eingeschlossen (Cohn et al. 1996; Heroux et al. 1994; Kerber et al. 1995; Klauss et al. 1995; Klauss et al. 1997; Tuzcu et al. 1995; Pethig et al. 1997; Pflugfelder et al. 1993; Rickenbacher et al. 1996; Ventura et al. 1993; StGoar et al. 1992; Ventura et al. 1993). Die Beschreibung der Fragestellung, der Methodik sowie der wichtigsten Ergebnisse der Studien sind der Tabelle 5 im Anhang 3 zu entnehmen.

Als relevante Parameter für die qualitative Informationssynthese wurden aus den eingeschlossenen Studien die direkten und indirekten Angaben zur Sensitivität und Spezifität der Angiographie und IVUS systematisch erhoben.

Zur Beurteilung der Vergleichbarkeit der Studienergebnisse wurden in Tabelle 22 u.a. die Definition einer relevanten Atherosklerose in der Koronarangiographie und IVUS, die Fallzahl und der zeitliche Abstand der Untersuchungen zum Zeitpunkt der Herztransplantation dargestellt. Aus den berichteten Ergebnissen wurde dann, so-

weit aufgrund der Datenmenge möglich, die Sensitivität und Spezifität der Koronarangiographie in der Diagnostik einer Transplantatvaskulopathie (TVP) ermittelt.

Die Definition von relevanten atherosklerotischen Veränderungen in beiden benutzten Methoden (Angiographie und IVUS) war bei den angegebenen Arbeiten wenig einheitlich. Zur Quantifizierung der im IVUS erhobenen Befunde wurden zumeist die Stanford Kriterien (Tabelle 21) herangezogen, oder es wurde ein Stratum von 0,5 mm Intimadicke entsprechend einer schweren Form einer TVP (Stanford Grad IV) benutzt. Die modifizierten Stanford Kriterien unterschieden zusätzlich im Bereich einer Intimadicke von 0,3-0,5 mm nach Befall von mehr oder weniger als 180° der Gefäßzirkumferenz. Zur Einteilung der angiographischen Befunde fehlten häufig Angaben oder eine einheitliche Vergleichbarkeit war nicht gegeben.

Tabelle 21: Stanford Kriterien zur Bewertung der Intimadicke durch IVUS

Schweregrad ("Class")	IVUS-Befund
Class 0	Normalbefund
Class I (minimal)	Intimadicke <0,3 mm in <180° Gefäßzirkumferenz
Class II (mild)	Intimadicke <0,3 mm in >180° Gefäßzirkumferenz
Class III (moderate)	Intimadicke 0,3 - 0,5 mm in <180° Gefäßzirkumferenz
Class IV (severe)	Intimadicke >0,5 mm in >180° Gefäßzirkumferenz

Tabelle 22 lässt die Schwierigkeit des Vergleichs der Ergebnisse durch die unterschiedlichen Definitionen für relevante Atherosklerose, Zeitpunkt nach Transplantation sowie Sensitivität und Spezifität erkennen. Deshalb erfolgte zunächst die Darstellung der Studien mit errechenbaren Werten für die Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit des Zeitraums von Transplantation bis zum Studienbeginn (Tabelle 23). Die Daten zeigen, dass im 1. Jahr nach Transplantation bereits bei 52% bis 67% der Patienten, nach dem 1. Jahr bei 57% bis 100% der Patienten eine TVP im IVUS nachweisbar ist.

Tabelle 22: Forschungsfrage 4a: Qualitative Informationssynthese zu Sensitivität und Spezifität der Angiographie im Vergleich zum Goldstandard IVUS in der Diagnostik atherosklerotischer Veränderungen bei Patienten nach Herztransplantation

Autor/ Jahr	Definition der relevanten Atherosklerose	Fallzahl	Zeitpunkt der IVUS-Untersuchung nach Transplantation	Sensitivität und Spezifität der Angiographie (IVUS als Goldstandard)
Caracciolo et al. 1995	Angiographie: keine Angaben IVUS: Stanford Kriterien	32 Patienten	8 Patienten <30 Tage 11 Patienten nach 1 Jahr 17 Patienten nach ≥ 2 Jahren nach Herztransplantation	Für Stanford Kriterien II und IV over-all: Sensitivität Angiographie ¹ : 0% Spezifität Angiographie ¹ : 100%
Cohn et al. 1996	<u>Angiographie:</u> Gefäßunregelmäßigkeiten: Fehlen einer glatten Kontur der Arterie in ≥ 2 angiographischen Bildebenen; Fokale Stenose: Segmente mit mindestens 20% Durchmesserreduktion im Verhältnis zum Referenzsegment <u>IVUS:</u> Stanford Kriterien	51 Patienten mit 78 Untersuchungen	Im Mittel 2,5 Jahre (1-6) nach Herztransplantation	Für Stanford Kriterium IV: Sensitivität Angiographie ¹ : 65,5%; Spezifität Angiographie ¹ : 57,1%
Heroux et al. 1994	IVUS: Dreischichtung der Gefäßwand	23 Patienten mit 25 IVUS-Untersuchungen	10 Tage bis 8,3 Jahre nach Herztransplantation	Für Dreischichtung der Gefäßwand: Sensitivität Angiographie ¹ : 77,8% Spezifität Angiographie ¹ : 100%
Kerber et al. 1995	<u>Angiographie:</u> 0= normal; 1= Plaque oder Stenose <50%; 2= Plaque oder Stenose 50-75%; 3= Plaque oder Stenose 75-99%; 4= Okklusion; Typ der Läsion A, B ₁ , B ₂ , C; <u>IVUS:</u> Stanford Kriterien	17 Patienten (120 untersuchte Segmente)	Im Mittel 11 Wochen (5 – 21) nach Herztransplantation	Keine Berechnung der Sensitivität und Spezifität aus den angegebenen Daten möglich

Autor/ Jahr	Definition der relevanten Atherosklerose	Fallzahl	Zeitpunkt der IVUS-Untersuchung nach Transplantation	Sensitivität und Spezifität der Angiographie (IVUS als Goldstandard)
Klauss et al. 1995	<p>Angiographie: Grad 1: keine Wandunregelmäßigkeiten (WU); Grad 2: WU ohne Diameterreduktion; Grad 3: WU mit beginnender Diameterreduktion; Grad 4: Diameterreduktion \geq 50%; IVUS: Modifizierte Stanford Kriterien</p>	33 Patienten (134 untersuchte Segmente)	0,5 bis 96 Monate (Mittel 48 \pm 23) nach Herztransplantation	Keine Aussagen zur Sensitivität und Spezifität möglich
Klauss et al. 1997	<p>IVUS: Maximale Plaquedicke: 0,3 mm und 0,5 mm</p>	33 Patienten	2-8 Wochen nach Herztransplantation	<p>0,3 mm Kriterium: Sensitivität Angiographie: 32%; Spezifität Angiographie: 100%; 0,5 mm Kriterium: Sensitivität Angiographie: 41%; Spezifität: 100%;</p>
Tuzcu et al. 1995	<p>Angiographie: keine Angaben IVUS: Intimaverdickung \geq 0,5 mm</p>	50 Patienten	4,6 \pm 2,6 Wochen nach Herztransplantation	<p>Für 0,5 mm Kriterium: Sensitivität Angiographie: 43%; Spezifität Angiographie: 95%</p>
Pethig et al. 1997	<p>Angiographie: Veränderungen vereinbar mit einer TVP (Wandirregularitäten, Stenosen, Gefäßverschlüsse); IVUS: Dreischichtung der Gefäßwand, Plaquedicke \geq 0,5 mm</p>	51 Patienten mit 536 untersuchten Segmenten	5,0 \pm 2,7 Jahre nach Herztransplantation	<p>Sensitivität Angiographie: 52,9% Spezifität Angiographie: 100%</p>
Pflugfelder et al. 1993	<p>Angiographie: Nachweis kleinerer Gefäßunregelmäßigkeiten; IVUS: Beschreibung der Präsenz, des Charakters und des Ausmaßes der Intimaverdickung</p>	60 Patienten mit 192 beurteilten Segmenten	4 Monate bis 9 Jahre nach Transplantation (1 Patient < 1Jahr nach Herztransplantation)	Keine Aussagen zur Sensitivität und Spezifität möglich

Autor/ Jahr	Definition der relevanten Atherosklerose	Fallzahl	Zeitpunkt der IVUS-Untersuchung nach Transplantation	Sensitivität und Spezifität der Angiographie (IVUS als Goldstandard)
Rickenbacher et al. 1996	<p>Angiographie: Mild: <30% Diameterreduktion; Moderate: 30-70% Diameterreduktion; Schwer >70% Diameterreduktion; <u>IVUS:</u> Plaquedicke $\geq 0,3$ mm</p>	116 Patienten	3,4 \pm 2,7 (1,0-14,6) Jahre nach Herztransplantation	Sensitivität Angiographie: 16,2% Spezifität Angiographie: 88,2%
Ventura et al. 1993	<p>Angiographie: (1) normal; (2) Typ A: diskrete oder kurze tubuläre Stenosen; (3) Typ B: diffuse konzentrische mittlere oder distale Lumenerengungen; (4) Typ C: distale Lumenerengungen; <u>IVUS:</u> Normal; Grad 1: Intimaverdickung <0,3 mm; Grad 2: Intimaverdickung mit <50% Stenose; Grad 3: Intimaverdickung >50% Stenose</p>	29 Patienten	1-4 (2,4 \pm 0,1) Jahre nach Herztransplantation	Keine Aussagen zur Sensitivität und Spezifität möglich
St.Goar et al. 1992	<p>Angiographie: Normal; Typ A-Läsion: diskrete oder kurze tubuläre Stenosen; Typ B-Läsion: diffuse konzentrische mittlere oder distale Gefäßverengungen und kleinere Gefäßunregelmäßigkeiten, die nicht als Typ A-Läsion qualifiziert werden. <u>IVUS:</u> Stanford Kriterien</p>	80 Patienten	<p>2 Wochen bis 3 Jahre nach Herztransplantation (Mittel: 3 Jahre); <i>Gruppe 1:</i> n = 20 Patienten 1 Monat nach Transplantation; <i>Gruppe 2:</i> n = 60 >1 Jahr nach Herztransplantation</p>	<p><i>Gruppe 1:</i> Sensitivität Angiographie¹: 0% Spezifität Angiographie¹: 100% <i>Gruppe 2:</i> Sensitivität Angiographie¹: 30% Spezifität Angiographie¹: o.A.</p>

¹Eigene Berechnungen anhand der publizierten Daten

Tabelle 23: Forschungsfrage 4a: Darstellung der Sensitivität und Spezifität der Angiographie unter Berücksichtigung des zeitlichen Abstandes der Untersuchung zum Zeitpunkt der Herztransplantation

Autor/ Jahr	Angiographie		IVUS	
	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Rel. Häufigkeit einer TVP	Prävalenz einer TVP (Kriterium)
Frühphase nach Transplantation (<1 Jahr)				
Tuzcu et al. 1995	43,0	95,0	28/50	56% (0,5 mm)
St.Goar et al. 1992 Gruppe 1	0,0	100,0	13/20	65% (Stanford>1)
Klauss et al. 1997				
0,3 mm Kriterium	32,0	100,0	22/33	67% (0,3 mm)
0,5 mm Kriterium	41,0	100,0	17/33	52% (0,5 mm)
Spätphase nach Transplantation (≥1 Jahr)				
Cohn et al. 1996	65,5	57,1	29/51	57% (Stanford IV)
Pethig et al. 1997	52,9	100,0	51/51	100% (0,5 mm)
Rickenbacher et al. 1996	16,2	88,2	99/116	85% (0,3 mm)
St. Goar et al. 1992 Gruppe 2	30,0	Keine Angaben möglich	60/60	100% (Stanford >1)
Ohne Berücksichtigung eines Zeitintervalls				
Caracciolo et al. 1995	0,0	100,0	1/6 (früh) 6/11 (spät) 12/17	16,7% 55% 71% (Stanford II und IV)
Heroux et al. 1994	77,8	100,0	9/25	36% (Dreischichtung)

Betrachtet man die Ergebnisse der Angiographie in den verschiedenen Studien im Vergleich zum Goldstandard IVUS, so findet sich ein weites Spektrum möglicher Werte für Sensitivität und Spezifität. Dies beruht in erster Linie auf den nicht einheitlichen Kriterien für einen pathologischen Befund in beiden Untersuchungsmethoden. Bei Verwendung entsprechender Definitionen (0,3 mm Kriterium bzw. Stanford III und 0,5 mm Kriterium bzw. Stanford IV), werden bei 0,3 mm Plaquedicke (Stanford III Kriterium) tendenziell niedrigere Werte für die Sensitivität und Spezifität gefunden (Tabelle 24). Dies bedeutet, dass eine TVP gerade in ihrem frühen Stadium in der Angiographie nicht erkannt wird. Benutzt man ein Stratum von 0,5 mm Plaquedicke (Stanford IV Kriterium) so ist die erhaltene Sensitivität mit 41%-66% für die Angiographie als Screeningmethode immer noch relativ niedrig. Auf eine Metaanalyse der ermittelten Werte wurde aufgrund der mangelnden Vergleichbarkeit der Studien verzichtet.

Insgesamt ergibt sich aus der Datenlage, dass die Angiographie zur Erkennung früher und auch später Formen der TVP dem Goldstandard IVUS deutlich unterlegen ist.

Tabelle 24: Forschungsfrage 4a: Vergleich der ermittelten Sensitivität der Angiographie unter Berücksichtigung des 0,3mm/Stanford III und 0,5 mm /Stanford IV Kriteriums

Autor/ Jahr	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
0,3 mm Kriterium / Stanford III		
Klauss et al. 1997	32,0	100,0
Rickenbacher et al. 1996	16,2	88,2
0,5 mm Kriterium / Stanford IV		
Klauss et al. 1997	41,0	100,0
Tuzcu et al. 1995	43,0	95,0
Pethig et al. 1997	53,0	100,0
Cohn et al. 1996	66,0	57,0

C.5.2.5. Beurteilung einer zusätzlichen prognostischen Wertigkeit des IVUS im Vergleich zur Koronarangiographie bei Patienten nach Herztransplantation (Forschungsfrage 4b)

Zur Beantwortung der Frage, ob IVUS bei herztransplantierten Patienten im Vergleich zur Koronarangiographie eine zusätzliche prognostische Wertigkeit im Hinblick auf klinische Ereignisse und/oder eine angiographische Progression der Vaskulopathie besitzt, wurden 5 Studien in die Analyse eingeschlossen (Mehra et al. 1995(1); Mehra et al. 1995(2); Liang et al. 1996; Rickenbacher et al. 1995; Gao et al. 1997). Die Beschreibung der Fragestellung, der Methodik sowie der wichtigsten Ergebnisse der Studien sind der Tabelle 6 im Anhang 3 zu entnehmen.

Für die Analyse wurden als relevante Parameter MACEs und Tod sowie der angiographische Nachweis einer Progression mit den entsprechenden 1- und 2-Jahres Wahrscheinlichkeiten erhoben.

Die Zusammenstellung der erhobenen Parameter sowie der zur Interpretation wichtigen Charakteristika des Studiendesigns zeigt Tabelle 25.

Die verwendeten Zielparameter waren entweder die MACE-Raten oder das Auftreten einer angiographisch sichtbaren Progression der TVP.

In der von Mehra et al. zuerst veröffentlichten Studie (Mehra et al. 1995(1)) erfolgte a priori eine Einteilung der Patienten in zwei Gruppen in Abhängigkeit von der sonographisch gemessenen Dicke der Intimahyperplasie. So wurden von den insgesamt 74 Patienten 31 einer Gruppe mit schweren Veränderungen zugeteilt (> 0,5 mm Intimadicke über eine Zirkumferenz von > 180° Grad oder > 1,0 mm an irgendeiner Stelle), während die übrigen 43 Patienten der Gruppe mit geringer bis mäßiger Ausprägung zugeordnet wurden. Die so gebildeten Gruppen wurden dann bezüglich verschiedener Parameter verglichen, die Patientencharakteristika sowie immunologische und nicht-immunologische Risikofaktoren für die Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie beinhalteten. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen fanden sich für das Spenderalter (28±11 vs. 23±6 Jahre, p<0,001), Zeit nach Transplan-

tation ($3,3 \pm 1,4$ vs. $1,8 \pm 1,2$ Jahre, $p < 0,01$) sowie den Triglyzeridspiegel (220 ± 95 vs. 165 ± 798 mg/dl, $p < 0,001$) (gegenübergestellt jeweils die Gruppe mit schweren Veränderungen der Gruppe mit geringer bis mäßiger Vaskulopathie). Zielparameter waren die Ereignisse plötzlicher Herztod, Myokardinfarkt sowie Revaskularisierung mittels PTCA oder Bypass-Operation.

Die Gesamtzahl der kardialen Ereignisse war relativ gering, so trat 1 Ereignis (2,3%) in der Gruppe der Patienten mit sonographisch geringen bis mäßigen Veränderungen auf im Vergleich zu 7 Ereignissen (22,6%) in der Gruppe der Patienten mit schwerer Transplantatvaskulopathie ($p = 0,006$). Die Koronarangiographie war nur bei 3 der 8 Patienten pathologisch. Aufgrund des Studiendesigns war keine Korrektur der Zielparameter bezüglich der Patientencharakteristika sowie der Risikofaktoren möglich.

In einer zweiten von der gleichen Arbeitsgruppe (Mehra et al, 1995(2)) publizierten Studie wurden insgesamt 138 Patienten untersucht, wobei zuerst an 101 Patienten mittels einer logistischen Regressionsanalyse Prädiktoren für die Entwicklung einer schweren Intimahyperplasie (identisches Kriterium wie bei o.a. Studie) identifiziert wurden. An einem zweiten Kollektiv von 37 Patienten erfolgte anschließend eine Validierung der eingangs gefundenen Prädiktoren.

Als unabhängige Prädiktoren für die Entwicklung einer schweren Intimahyperplasie konnten ein Spenderalter > 35 Jahre, Serum-Triglyzeridspiegel zwischen 150 und 250 mg/dl sowie > 250 mg/dl und ein so genannter Biopsiescore > 1 im ersten Jahr (d.h. eine oder mehrere Abstoßungsreaktionen ≥ 1 B ISHLT) identifiziert werden. Diese Parameter zeigten bei einer prospektiven Validierung eine Sensitivität und eine Spezifität von 70 bzw. 90% sowie einen positiven bzw. negativen prädiktiven Wert von 85 bzw. 80%.

Im gesamten Kollektiv ereigneten sich 25 kardiale Ereignisse (definiert als plötzlicher Herztod, Myokardinfarkt, Transplantatdysfunktion oder Revaskularisierung jeglicher Art), wobei der Zeitraum nicht angegeben ist. Kardiale Ereignisse waren häufiger in der Gruppe mit schwerer Transplantatvaskulopathie, wobei die absolute Verteilung auf die beiden Gruppen nicht genannt wird.

Tabelle 25: Forschungsfrage 4b: Darstellung methodischer Charakteristika und relevanter Ergebnisse zur Beurteilung der prognostischen Wertigkeit des IVUS bei herztransplantierten Patienten

Autor/Jahr	Zeitraum zwischen Transplantation und Studienbeginn	Definition der Intimaverdickung/Einteilungen	Zielparameter	Ergebnisse	Untersuchungsart bei Follow-up	Dauer des Follow-up
Mehra et al. 1995(1); N=74	1,8±1,2 Jahre (Gruppe 1); 3,3±1,4 Jahre (Gruppe 2);	IVUS: Class 0: keine messbare Intima; Class I (minimal): Intimadicke <0,3 mm, in <180° Gefäßzirkumferenz; Class II (mild): Intimadicke <0,3 mm, in >180° Gefäßzirkumferenz; Class III (moderate): Intimadicke 0,3-0,5 mm in <180° Gefäßzirkumferenz; Class IV (severe): Intimadicke >0,5 mm in >180° Gefäßzirkumferenz; <u>Angiographie:</u> >70% Diameterstenose	Intimadicke; MACE: plötzlicher Tod, MI, RePTCA, By-pass-Operation	Gruppe 1: 1 MACE (Tod) Gruppe 2: 7 MACE (4 x Tod, 3 RePTCA) (p=0,006)	klinisch	Gruppe 1(Patienten mit minimaler, milder, oder moderater Intimaverdickung): 1,4±0,5 Jahre; Gruppe 2(Patienten mit schwerer Intimaverdickung): 1,2±0,6 Jahre
Mehra et al. 1995(2); N=138	2,3±1,4 Jahre	>0,5 mm in >180° Gefäßzirkumferenz oder >1,0 mm unabhängig von der Gefäßzirkumferenz	MACE: plötzlicher Tod, MI, RePTCA, By-pass-Operation, persistierende Allergiefunktionslograft-Dysfunktion, trotz Immunsuppression	Mittlere Intimaverdickung bei 101 Patienten = 0,49±0,37 mm; MACE-Rate:25/138 (14 x Tod, 6 MI, 5 RePTCA); Ereignisrate von 7,8%/Patienten/Jahr	IVUS und Angiographie	Keine Angaben

Autor/ Jahr	Zeitraum zwischen Transplanta- tion und Studien- beginn	Definition der Intimaverdickung/Einteilungen	Zielparameter	Ergebnisse	Unter- su- chungs- art bei Follow-up	Dauer des Follow-up
Liang et al. 1996; N=70	im Mittel: 4,2 Jahre (1-15 Jahre)	Intima-Index: Verhältnis der Plaquetfläche zur totalen Gefäßfläche	Entwicklung einer TVP; MACE	OR für die Entwicklung einer angiographisch sichtbaren TVP zwischen Patienten mit einem Intima-Index=0,3 und <0,3 ist 5,9; MACE: Tod: 7/25 Patienten mit Intima-Index >0,3; 10/45 Patienten mit Intima-Index <0,3; <i>kardiale Ereignisse:</i> 4/25 Patienten mit Intima-Index >0,3; 2/45 Patienten mit Intima-Index <0,3	Angio- graphie	2 Jahre (1-3 Jahre)
Ricken- bacher et al. 1995; N=145	3,1±2,2 Jahre (Range: 1-10 Jahre)	<u>Angiographie:</u> Nachweis einer signifikanten Veränderung (Stenose oder diffuse distale Verkürzung); <u>IVUS:</u> Intimaverdickung>0,3 mm	Klinische Ereignisse: Tod, Retransplantation, Entwicklung einer TVP	Entwicklung einer TVP bei 22 von 125 (17,6%) Patienten mit einem normalen Angiogram in der Baseline-Untersuchung innerhalb des 4-Jahres Follow-up	Angio- graphie	48,2±10,3 Monate
Gao et al. 1997; N=47	Keine Angaben	<u>Angiographie:</u> Nachweis einer jeglichen Form einer Koronargefäßverengung <u>IVUS:</u> Stanford Kriterien	Angiographische Progression (bestehender Läsionen oder Neuauf-treten von Läsionen)	Von 33 Patienten hatten im Follow-up 7 Patienten angiographisch den Nachweis einer TVP	Angio- graphie	2,4±9 Jahre

Die Studie von Liang et al. (1996) untersuchte bei 70 Patienten, ob intravaskuläre Ultraschallparameter die angiographische Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie präzisieren können. Alle Patienten hatten zum Zeitpunkt der Indexuntersuchung eine unauffällige Koronarangiographie. Während eines mittleren Beobachtungszeitraums von 3,8 Jahren zeigten 4 von 45 Patienten (9%) mit einem Intimaindex $< 30\%$ eine angiographische Progression im Vergleich zu 9 von 25 Patienten (36%) mit einem Intimaindex $\geq 30\%$. Die odds ratio für eine angiographische Progression betrug 5,9 (95%KI 1,8; 19).

Die Anzahl kardialer Ereignisse (Tod, Retransplantation aufgrund einer Vaskulopathie, Myokardinfarkt oder Revaskularisierung jeglicher Art) war zwischen Patienten mit einem Intimaindex $\geq 30\%$ oder $< 30\%$ nicht unterschiedlich. Eine Korrektur dieser Ereignisse bezüglich der untersuchten Risikofaktoren und Patientencharakteristika erfolgte nicht.

Rickenbacher et al. (1995) quantifizierten die Intimadicke bei 145 herztransplantierten Patienten. Entsprechend eines Schwellenwertes von 0,3 mm wurden zwei Kollektive gebildet (98 Patienten mit einer Intimadicke $\leq 0,3\text{mm}$ und 47 Patienten mit einer Intimadicke $> 0,3\text{mm}$). Die 4-Jahres-Überlebensraten unterschieden sich signifikant zwischen beiden Gruppen ($73\pm 7\%$ vs. $96\pm 2\%$, $p=0,005$, Intimadicke $\leq 0,3\text{ mm}$ vs. $> 0,3\text{ mm}$). In einer getrennten Analyse zeigten Kovariablen, die zwischen den beiden Gruppen unterschiedlich waren, keinen Einfluss auf die Häufigkeit kardialer Ereignisse zwischen beiden Gruppen.

In einer Publikation von Gao et al. (1997) wurde eine Subgruppe von 47 von 223 konsekutiven Patienten bezüglich der Entwicklung einer angiographisch fassbaren Transplantatvaskulopathie untersucht. Alle Patienten erhielten ihre Indexuntersuchung früh postoperativ. Hierbei zeigte das Ausmaß der Intimadicke zu diesem Zeitpunkt keine Beziehung zu der späteren Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie.

C.6. Diskussion

C.6.1. Literaturrecherche und Bewertung der Literatur

Die systematische Literaturrecherche wurde sehr sensitiv angelegt, um alle relevanten Publikationen zu erfassen. Auf ein hohes Maß an Präzision wurde bewusst verzichtet. Von Vorteil war die sehr breit ausgelegte Kontaktaufnahme mit nationalen und internationalen Experten. Die Ergebnisse der berücksichtigten RCTs wurden aufgrund dieser Kontakte zur Verfügung gestellt.

Mögliche Fehler in der Literaturrecherche lagen in der Beschränkung auf englisch- und deutschsprachige Publikationen und in der zeitlichen Beschränkung (Publikationen seit 1994). Auch wenn normalerweise große randomisierte klinische Studien in englischer Sprache publiziert werden, können relevante Beobachtungsstudien unerfasst geblieben sein, ebenso wie relevante Studien, die vor 1994 publiziert wurden. Insgesamt sind die Auswirkungen dieser Fehler als gering einzustufen, da alle wichtigen, den klinischen Experten bekannten RCTs mit dem Suchalgorithmus gefunden wurden und eine Implementierung des IVUS mit stabilen Ergebnissen im life cycle erst nach 1994 erfolgte. Keine zeitliche Begrenzung lag der Recherche von Publikationen zur Wertigkeit von IVUS bei herztransplantierten Patienten zugrunde, damit die eher geringe Zahl an Publikationen nicht zusätzlich reduziert wurde.

Der Ausschluss der gefundenen Publikationen erfolgte in zwei Schritten. Zunächst wurden die Studien anhand von Titel und Abstract durch einen klinischen Experten beurteilt. Teilaspekte mit Ergebnissen, die nicht im Abstract erwähnt wurden, können dabei verloren gegangen sein, wobei dieser Fehler als gering einzuschätzen ist. Die verbliebenen 196 Publikationen wurden anhand von Checklisten von zwei Beurteilern bewertet und relevante Parameter extrahiert. Dieses Verfahren wurde gewählt, um möglichen Fehlern bei der Beurteilung zu begegnen. Aus organisatorischen Gründen konnte keine Verblindung der beiden Beurteiler hinsichtlich des Autors und der durchführenden Institution erfolgen. Dadurch konnte tendenziell der Fehler gemacht werden, dass bekanntere Autoren oder etablierte Einrichtungen eher berücksichtigt werden. Jedoch wurden ca. 80% der Publikationen von einem nicht-kardiologisch geprägten Leser mitbeurteilt und anschließend bei divergierenden Meinungen ein Konsens hergestellt, so dass auch dieser Fehler eher gering einzustufen ist.

Die zur Bewertungen vorgegebenen Checklisten 2a und 2b waren für die Bewertung der durchgeführten Studien aufgrund des Studiendesigns teilweise nicht adäquat. Jedoch wurde keine der Studien aufgrund methodischer Mängel ausgeschlossen, sondern stets aufgrund fehlender inhaltlicher Übereinstimmung mit den formulierten Fragestellungen, bzw. weil kein quantitativer Vergleich mit der Koronarangiographie erfolgt war.

Die von den klinischen Experten festgelegten Endpunkte zur Parameterextraktion beschränkten sich auf die wichtigsten, zur klinischen Entscheidungsfindung relevanten Parameter. Ein Fehler in der Parameterextraktion kann darin liegen, dass häufig in Studien Nullereignisse oder negative Ereignisse nicht berichtet wurden. Dies erklärt u.a. das häufige Fehlen der Angaben zu MACEs bei der Koronarangiographie. Da aber Studien ohne Angaben zu Ergebnissen der Koronarangiographie ausgeschlossen wurden, hat sich durch diesen Fehler lediglich die Anzahl der berücksichtigten Publikationen reduziert, ein Einfluss auf die quantitative Informationssynthese ist jedoch nicht zu erwarten.

C.6.2. Vergleich der klinischen Ergebnisse nach IVUS- und angiographisch geführter Intervention (Forschungsfrage 1a)

Die durchgeführten qualitativen und quantitativen Informationssynthesen zeigen, dass die Häufigkeiten für klinische Ereignisse zwischen IVUS- und angiographisch geführter Intervention weder in der Hospitalphase noch nach 6 bis 24 Monaten Verlauf unterschiedlich sind.

Beim Vergleich der akuten klinischen Ereignisse, für den die Ergebnisse zweier RCTs herangezogen werden konnten (Mudra et al. 1999; Frey et al. 1999), zeigte sich ein Trend zugunsten der IVUS-geführten Angioplastie. Betrachtet man das Ergebnis der Metaanalyse, ist das relative Risiko, ein MACE zu erleiden, 0,52. Mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,26 bis 1,04 ist das Ergebnis auf dem Niveau von 0,05 allerdings nicht signifikant ($p=0,37$).

Bei der Analyse der Ereignisse im Detail findet sich als Ursache dieses günstigen Trends eine Verringerung vor allem der in der Hospitalphase notwendigen Re-PTCAs. Dies wird auf die bessere postinterventionelle Beurteilung und ggf. Optimierung der Läsion mit IVUS in Zusammenhang gebracht.

Die Häufigkeit der klinischen Ereignisse in der Akutphase ist jedoch in beiden Studien als gering einzustufen.

Nach 6 bis 24 Monaten treten kardiale Ereignisse in einer Häufigkeit zwischen 13,1 % und 35% auf. Für diese Analyse standen ebenfalls nur die beiden o.a. RCTs zur Verfügung. Den Hauptanteil der untersuchten Ereignisse bilden wiederum die Re-PTCAs. Während in der Studie von Mudra et al. tendenziell mehr Ereignisse in der IVUS-Gruppe beobachtet wurden, zeigt sich in der SIPS-Studie (Frey, 1999) ein Trend zugunsten der IVUS-Gruppe.

Beim getrennten Vergleich der Häufigkeiten der Re-PTCAs finden Frey et al. für diesen Parameter einen statistisch signifikanten Unterschied. Als Erklärung werden die tendenziell besseren angiographischen Ergebnisse angeführt.

Die zur Beurteilung der Häufigkeit von MACEs herangezogenen Publikationen waren RCTs und besaßen damit ein hohes Evidenz-Level. Die Studien waren in ihrem Design, Altersstruktur der Patienten und der Definition der erhobenen Parameter ver-

gleichbar, so dass die in der Metaanalyse errechneten Werte eine wertvolle Aussagekraft besitzen.

Weiterer Forschungsbedarf liegt in der Beurteilung, ob im Follow-up über einem Jahr nach Intervention weniger MACEs nach IVUS-geführter Intervention auftreten. Dazu bedarf es weiterer randomisierter Studien bzw., falls möglich, einer weiterführenden Erhebung bzw. Analyse der Daten aus bereits durchgeführten Studien.

C.6.3. Vergleich der angiographischen Interventionsergebnisse nach IVUS- und angiographisch geführter Intervention (Forschungsfrage 1b)

Zur angiographischen Beurteilung des Interventionsergebnisses nach IVUS- bzw. angiographisch geführter Intervention wurden folgende Parameter herangezogen: MLD, Diameterstenose (postinterventionell und Follow-up) und Restenoserate (Follow-up). Diese Parameter haben insofern klinische Relevanz als der erzielte MLD (und die daraus abgeleitete Diameterstenose), als Prädiktor für akute klinische Ereignisse wie z.B. (sub)akute Stentthrombose und als Prädiktor für die Restenose im Langzeitverlauf gilt (Klauss et al. 1999). Die dichotom definierte Restenose ist relevant, da anhand dieses Parameters in vielen Zentren eine Therapieentscheidung getroffen wird (z.B. erneute kathetergestützte oder chirurgische Intervention).

Die für die Mittelwertanalyse ausgewählten Studien zeigten in ihrem Ausgangsparameter (MLD vor Intervention) erwartungsgemäß keinen Unterschied in beiden Therapiearmen (IVUS-Führung vs. angiographische Führung); er lag in der Größenordnung vergleichbarer Interventionsstudien.

Die Analyse des akuten Interventionsergebnisses zeigt, dass im IVUS-Arm ein höherer Lumengewinn erzielt werden konnte. Bemerkenswert sind auch die Ergebnisse im Angiographie-Arm der jüngsten Studie, OPTICUS (Mudra et al. 1999). Hier konnte der bisher höchste akute Lumengewinn nach angiographisch geführter Stentimplantation dokumentiert werden. Dies spricht für die hohe Expertise der Untersucher.

Diese Ergebnisse spiegeln sich konsistent im zweiten erhobenen Parameter, der postinterventionellen Diameterstenose wider. Auch hier liegt die OPTICUS-Studie (Mudra et al. 1999) mit $2,9 \pm 7,8\%$ bzw. $6,0 \pm 8,0\%$ sehr niedrig im Vergleich zu $16,0 \pm 10,0\%$ und $19,0 \pm 9,0\%$ in der RESIST-Studie (Schiele et al. 1998). Dies kann als Ausdruck eines unterschiedlich „aggressiven“ Vorgehens bewertet werden, wobei die Ergebnisse in der OPTICUS-Studie, als jüngerer Studie, die derzeitige Praxis bei der Stentimplantation eher widerspiegeln.

Im Langzeitverlauf zeigte die Kontrollangiographie nach 6 Monaten in allen Studien, dass sich der initial größere Lumengewinn im IVUS-Arm auf den MLD zum Kontrollzeitpunkt übertrug.

Die Unterschiede bezüglich der prozentualen Diameterstenose zwischen den beiden Strategien sind in allen 3 Studien jedoch nur gering ausgeprägt. Sie erlangten weder

akut noch bei der Verlaufsuntersuchung eine statistische Signifikanz. Betrachtet man die angiographische Restenose-Rate nach 6 Monaten, so berichten 2 der 3 RCTs eine tendenziell niedrigere Rate zum 6-Monatszeitpunkt im IVUS-Arm. Die Metaanalyse zeigt eine, allerdings nicht statistisch signifikante, Risikoreduktion bei IVUS-geführter im Vergleich zur angiographisch geführten Intervention.

In allen analysierten Studien konnte die eingangs formulierte Hypothese, das eine IVUS-gesteuerte Intervention einen Vorteil bezüglich des angiographischen und klinischen Ergebnisses bietet, insgesamt nicht untermauert werden.

Die erläuterten Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den Ergebnissen zahlreicher, früherer, unkontrollierter Studien, in denen mittels IVUS-geführter Intervention sehr niedrige Restenose-Raten dokumentiert werden konnten.

Grund dafür könnte die Auswahl der teilnehmenden Untersucher und der Läsionen sein. Alle an diesen Studien teilnehmenden Zentren haben große Erfahrung in der IVUS-Bildgebung. Die sehr guten Ergebnisse im Angiographie-Arm sprechen für die konsequente Umsetzung der IVUS-Erkenntnis in ein "aggressiveres angiographisches Vorgehen". Die behandelten Läsionen waren im wesentlichen "einfache Läsionen", komplexe Läsionen waren ausgeschlossen. Im Falle einer hohen Expertise der Untersucher kann dann der zusätzliche Nutzen von IVUS in einfachen Läsionen möglicherweise nur noch marginal sein.

Diese berichteten Ergebnisse beziehen sich natürlich nur auf die in den Studien untersuchten Patienten, bei denen die Zielläsion in Gefäßen mit einem Referenzdiameter von im Mittel 3 mm lag und die Läsionslängen im Mittel 12 mm nicht überschritten. Ebenfalls waren Bifurkationsstenosen ausgeschlossen.

Die Ergebnisse können daher weder auf kleinere Gefäßdiameter, noch auf längere Läsionslängen oder Abzweigungsstenosen übertragen werden. Alle diese Charakteristika stehen in einer inversen Beziehung zur Restenose-Rate. Zukünftige Studien sollten daher den Einfluss der IVUS-Führung auf die angiographischen und klinischen Ergebnisse untersuchen.

C.6.4. Einfluß der IVUS-Untersuchungen auf die Therapieentscheidung (Forschungsfrage 2)

Zum Einfluss der IVUS-Information auf die Therapiestrategie liegen einige Beobachtungsstudien vor. Diese wurden jedoch in kleiner Fallzahl bei hochselektioniertem Patientengut durchgeführt. Die Häufigkeit eines Therapiewechsels nach IVUS-Untersuchung schwankte in den berücksichtigten Studien zwischen 40,2% (Mintz et al. 1994) und 70,6% (Bruchhäuser, 1997). Die wertende Beurteilung dieser Studien wird im wesentlichen durch 3 Punkte erschwert:

- Zum einen liegt ein erheblicher "selection bias" vor. Der Anteil von Patienten mit Therapiewechsel an der Gesamtpopulation der Patienten, bei denen eine Intervention vorgesehen war ist nicht transparent.

- Zum zweiten sind die Kriterien für den IVUS- Einsatz, sowie die Kriterien, die eine Änderung der therapeutischen Strategien bedingen, in den genannten Studien nicht einheitlich. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse ist daher nicht gegeben.
- Zum dritten gibt es keine Kontrollgruppe, d.h. der tatsächliche Effekt der Therapieänderung ist nicht beurteilbar, da der klinische Verlauf im Falle einer Durchführung der initial geplanten Therapie nicht abschätzbar ist.

Weiterhin finden sich keine Daten, die den Einfluss von IVUS auf alternative oder ergänzende Angioplastieverfahren, wie z.B. die Rotablation, direktionale Atherektomie und Laserangioplastie, klären. Trotz dieser methodischen Schwächen dokumentieren die genannten Studien jedoch übereinstimmend, dass die IVUS-Information in der Praxis notwendig und relevant ist für Therapieentscheidungen im Einzelfall.

Um den Einfluss von IVUS auf die Interventionswahl abschließend bewerten zu können, sind randomisierte Studien mit einheitlichen Kriterien für den IVUS-Einsatz und einen Therapiewechsel notwendig. Zudem sollte nicht nur die Häufigkeit eines Therapiewechsels erfasst werden, sondern insbesondere das klinische Ergebnis in einem randomisierten Design überprüft werden.

C.6.5. Zusätzliche diagnostische Wertigkeit von IVUS bei Patienten mit klinischen Verdacht auf KHK und unauffälliger oder nicht eindeutiger Koronarangiographie (Forschungsfrage 3)

Zur Beurteilung der diagnostischen Wertigkeit von IVUS im Vergleich zur Angiographie wurden folgende Parameter herangezogen: Sensitivität, Spezifität und der negativ prädiktive Wert. IVUS wurde als Goldstandard gewählt, da er prinzipbedingt in der Lage ist, die Gefäßwand direkt darzustellen.

Ein Vergleich der vorliegenden Studien war hinsichtlich demographischer Größen und der untersuchten Zielparameter möglich. So unterschied sich die Altersstruktur bezüglich ihrer Spannweite zwischen den untersuchten Studien und im Vergleich zur typischen Altersverteilung der ischämischen Herzerkrankungen in der Gesamtpopulation ebenso wie die Geschlechtsverteilung in einzelnen Studien. Man kann jedoch davon ausgehen, dass die Alters- und Geschlechtsverteilung keinen Einfluss auf die Sensitivität und Spezifität der bewerteten Untersuchungsmethode hat.

Deutlichen Einfluss hingegen hat das Studiendesign der berücksichtigten Studien. 7 der 11 Studien untersuchten als Studienpopulation Patienten mit angiographisch negativen Befunden, wodurch eine Berechnung der Sensitivität der Angiographie nicht möglich war. Betrachtet man die Studien, die eine nicht präselektionierte Population mit beiden Methoden untersuchten, zeigt sich, dass die Sensitivität der Angiographie zwischen 23,8% und 77,8% für die Erkennung atherosklerotischer Veränderungen liegt.

Die Analyse des negativ prädiktiven Wertes zeigte eine Spannweite zwischen 6,8% und 80,9%. Dies bedeutet, dass in 19,1% bis 93,2% der angiographisch negativen

Befunde im IVUS pathologische Veränderungen nachgewiesen werden können. Eine direkte Beurteilung der diagnostischen Wertigkeit des IVUS war aufgrund des Studiendesigns der berücksichtigten Studien nicht möglich. Jedoch können indirekt über die ermittelte Sensitivität und den negativ prädiktiven Wert der Angiographie Aussagen zum IVUS gemacht werden. Unzweifelbar liegt die Sensitivität des IVUS deutlich über der der Koronarangiographie. Dies legt die Empfehlung nahe, bei Patienten mit dem klinischem Verdacht auf eine ischämische Herzerkrankung und angiographisch negativem oder unklarem Befund zur definitiven Diagnosefindung eine zusätzliche IVUS-Untersuchung durchzuführen.

Zukünftiger Forschungsbedarf liegt in der Abklärung der Frage, inwieweit die Kosten der zusätzlichen IVUS-Untersuchungen in der Diagnostik durch die rasche, eindeutige Diagnosestellung kompensiert werden können. Durch eine eindeutige Diagnose können z.B. weitere Untersuchungen, wie sie bei unklarer Angiographie gewöhnlich folgen, und Krankenhaustage eingespart werden. Diese Frage stellt sich insbesondere für diejenigen Institutionen und Kliniken, die bislang keine IVUS-Untersuchungen durchführten.

Bei der Beantwortung dieser Frage sollte der Patientenperspektive Rechnung getragen werden. Zwar bedeutet die zusätzliche IVUS-Untersuchung erhöhte Kosten in der Diagnostik, jedoch kann durch Vermeidung von Komplikationen im Falle eines falsch-negativen Angiographiebefunds und Reeingriffen die Lebensqualität der Patienten erhöht werden.

C.6.6. Beurteilung der zusätzlichen diagnostischen Wertigkeit von IVUS im Vergleich zur Koronarangiographie bei Patienten nach Herztransplantation (Forschungsfrage 4a)

Die qualitative Informationssynthese lässt die Aussage zu, dass die Koronarangiographie dem IVUS in der Sensitivität eine Transplantatvaskulopathie (TVP) zu erkennen, in der Früh- und Spätphase der Erkrankung deutlich unterlegen ist.

Ein möglicher Fehler in der Auswertung der erhobenen Parameter und der qualitativen Informationssynthese kann in der mangelnden Vergleichbarkeit der Studien liegen. Die Definition einer angiographisch und ultrasonographisch diagnostizierten TVP waren vielfältig. Um diesem möglichen Fehler zu begegnen, wurden in der zusammenfassenden Beurteilung nur Studien mit vergleichbarer Definition atherosklerotischer Veränderungen verwertet.

Bei 4 von 12 Studien war aufgrund der Datenangabe keine Berechnung der Sensitivität und Spezifität möglich.

Kaum vergleichbar waren die Studien auch hinsichtlich des Zeitraums zwischen Transplantation und Studienbeginn. Dieses Problem hat jedoch weniger einen Einfluss auf die Sensitivität einer Untersuchungsmethode als vielmehr auf die Prävalenz der TVP, die mit zunehmender Dauer seit Transplantation ansteigt. Eine weitere

mögliche Einschränkung in der Vergleichbarkeit der Studien lag in der unterschiedlich großen Fallzahl.

Aufgrund der aufgeführten Einschränkungen und Unsicherheiten wurde auf die Berechnung eines gepoolten Schätzers verzichtet.

Trotz dieser Limitationen in der Vergleichbarkeit der Studien wird deutlich, dass die Koronarangiographie dem IVUS in der Diagnostik einer TVP unterlegen ist. Inwieweit eine Empfehlung zum Routineeinsatz des IVUS gegeben werden kann, muss noch anhand ökonomischer Gesichtspunkte geklärt werden.

C.6.7. Beurteilung einer zusätzlichen prognostischen Wertigkeit des IVUS im Vergleich zur Koronarangiographie bei Patienten nach Herztransplantation (Forschungsfrage 4b)

Bei der Beurteilung der prognostischen Wertigkeit von IVUS bei Patienten nach Herztransplantation können in den der Analyse zugrunde liegenden Studien 2 Aspekte unterschieden werden. Zum einen wird der prädiktive Wert von Ultraschallparametern auf die spätere Entwicklung einer angiographisch fassbaren Vaskulopathie untersucht, zum anderen die klinisch sehr relevante Fragestellung, inwieweit IVUS-Parametern eine prädiktive Wertigkeit für folgende klinische Ereignisse haben.

Aus vielen Untersuchungen ist bekannt, dass das Vorliegen einer angiographisch fassbaren Transplantatvaskulopathie mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet ist. Es ist daher von Interesse, einen Marker zu identifizieren, der die Entwicklung einer angiographisch fassbaren Transplantatvaskulopathie zu einem Zeitpunkt vorhersagen kann, zu dem morphologische Veränderungen noch nicht zu angiographisch erkennbaren Lumenreduktionen geführt haben. In zwei der drei Studien, die diese Fragestellung untersucht haben (Mehra et al. 1995(2); Liang et al. 1996), konnte jeweils ein IVUS-Parameter eine angiographische Progression vorhersagen. Erschwerend für die Vergleichbarkeit dieser Studien sind u.a. der unterschiedliche Zeitpunkt nach Transplantation, zu dem die erste IVUS-Untersuchung erfolgte, der nicht einheitliche IVUS-Parameter als Einflußgröße, das retrospektive Studiendesign sowie die nur zum Teil erfolgte Korrektur für mögliche weitere konfundierende Variablen. Schließlich fehlt bislang der Nachweis, ob eine therapeutische Beeinflussung der Intimadicke die Entwicklung einer angiographisch fassbaren Transplantatvaskulopathie günstig beeinflussen kann, und natürlich, ob die spätere Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie mit einer besseren Prognose verbunden ist.

Eine klinisch sehr relevante Fragestellung ist, inwieweit eine im IVUS faßbare Vaskulopathie prädiktiv für weitere klinische Ereignisse ist. Mehra et al. (1995(1)) berichteten über häufigere kardiale Ereignisse bei Patienten mit einem sonographischen Nachweis einer schweren Transplantatvaskulopathie im Vergleich zu Patienten mit sonographisch geringer bis mäßiger Ausprägung der TVP (22,6% vs. 2,3%, $p=0,006$). Auch in einer weiteren Untersuchung (Mehra et al. 1995 (2)) werden häufigere kardiale Ereignisse in der Gruppe mit sonographisch schwerer TVP berichtet,

wobei die absolute Verteilung auf die beiden Gruppen nicht genannt wird. Die Ergebnisse der Studie von Rickenbacher et al. (1995) zeigten deutlich niedrigere 4-Jahres-Überlebensraten bei Patienten mit sonographisch nachgewiesener Intimaverdickung ($73\pm 7\%$ bei einer Intimadicke $\leq 0,3\text{mm}$ vs. $96\pm 2\%$ bei einer Intimadicke $> 0,3\text{mm}$, $p=0,005$). Demgegenüber war die Häufigkeit der kardialen Ereignisse in der Studie von Liang et al. (1996) in den Patientengruppen mit und ohne sonographischen Nachweis einer Intimaverdickung nicht unterschiedlich (Intimaindex $\geq 30\%$ bzw. $< 30\%$).

Die berichteten Ergebnisse stammen aus 4 Untersuchungen, die in nur 2 Zentren durchgeführt wurden. Aufgrund der berichteten Rekrutierungszeiträume ist eine zumindest teilweise Überschneidung der Patientenkollektive nicht auszuschließen.

Die Definition der kardialen Ereignisse ist im wesentlichen vergleichbar. Inhomogen sind der Zeitraum der IVUS-Untersuchung seit Transplantation sowie die Auswahl des zugrunde gelegten IVUS-Parameters. Als weitere Einschränkung für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die klinische Routine muss das retrospektive Design sowie die nicht ausreichende Korrektur für mögliche konfundierende Kovariablen, wie konventionelle und immunologische Risikofaktoren sowie Patientencharakteristika, erwähnt werden.

Trotz der aufgeführten Limitationen sind diese ersten Ergebnisse sehr vielversprechend und von großer klinischer Bedeutung für die Nachsorge von Patienten nach Herztransplantation. Wie eingangs erwähnt, sind die Möglichkeiten für eine Risikostratifizierte Nachsorge dieser Patienten noch sehr unzureichend. Die Option, mittels IVUS schon früh nach Herztransplantation Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein folgendes kardiales Ereignis identifizieren zu können, hätte entscheidende Konsequenzen für eine Modifikation der Nachsorge. So könnten bei Patienten mit niedrigem Risiko belastende und teure Koronarangiographien vermieden werden.

Hier besteht also ein großer Forschungsbedarf in der Durchführung prospektiver Studien mit dem Ziel, die in den retrospektiven Untersuchungen erhobenen Parameter zu validieren.

C.6.8. Übertragbarkeit der Ergebnisse

Die Ergebnisse der quantitativen Informationssynthesen (gepoolte Schätzer aus der Metaanalyse) sind, soweit die Daten nicht ohnehin aus der Bundesrepublik stammen, auf die Verhältnisse in Deutschland übertragbar. Alle für die Metaanalyse herangezogenen Daten stammen aus Studien, die in Europa oder den USA durchgeführt wurden. Es kann davon ausgegangen werden, dass der IVUS in diesen Ländern ein gleiches Maß an Implementierung erfahren hat. Darüber hinaus sind grundlegende demographische Patientendaten (wie Alter, Gesundheitszustand der Patienten), die Prävalenz und Inzidenz der KHK, und das Studiendesign vergleichbar.

C.7. Schlussfolgerungen

C.7.1. Klinische Relevanz

Bei Patienten, die sich einer Intervention mit Stentimplantation unterziehen, die in Koronargefäßen mit einem mittleren Durchmesser von 3 mm sowie einer Läsionslänge < 25 mm in einer De-novo oder Restenose durchgeführt wird, kann durch eine zusätzliche IVUS-Steuerung kein relevanter Vorteil bezüglich klinischer Ereignisse sowie der Restenoserate innerhalb von 12 Monaten erzielt werden.

Auch bei einer IVUS-geführten Intervention mit sog. "provisional stenting", d.h., Stentimplantation nur bei nicht zufriedenstellendem Resultat bei alleiniger PTCA, kann kein Vorteil bezüglich klinischer und angiographischer Endpunkte nachgewiesen werden. Nur in einer Studie zeigte sich nach 24 Monaten ein Vorteil bezüglich der Re-PTCA in der IVUS-Gruppe, wobei es sich nicht um einen vordefinierten Studienendpunkt handelte.

Somit kann bei einer Routineintervention mit primärer Stentimplantation oder bei sog. "provisional stenting" eine IVUS-Führung nicht empfohlen werden.

Wenn eine Intervention in Kombination mit IVUS durchgeführt wird, so kann die zusätzliche Bildgebung zu einem nennenswerten Anteil an Wechseln in der Strategie der Therapie führen. Hierbei ist die Studienlage jedoch sehr heterogen bezüglich Patientenauswahl, Indikationsstellung und Interventionsart, außerdem kann aus den Studien aufgrund fehlender Vergleichskollektive keine Information hinsichtlich einer Verbesserung des angiographischen oder klinischen Outcomes abgeleitet werden. Aufgrund der vorliegenden Beobachtungsstudien kann jedoch davon ausgegangen werden, dass in einzelnen klinischen Situationen ein Therapiewechsel aufgrund der IVUS-Information sinnvoll ist und diese Situationen nur durch IVUS in ausreichendem Maße erkannt werden.

Bei Patienten mit nicht eindeutigem angiographischen Befund kann der Einsatz von IVUS zusätzliche diagnostische Informationen zur Koronarmorphologie liefern. Obwohl diesbezüglich auch keine Outcome-Daten vorliegen, ist bei diesen Indikationen der Stellenwert von IVUS für die weitere Therapieplanung von großer klinischer Relevanz, da diese morphologischen Informationen durch andere diagnostische Verfahren derzeit nicht erhalten werden können.

Bei Patienten nach Herztransplantation kann die prognostisch relevante Transplantatvaskulopathie mit IVUS bereits in einem Stadium erkannt werden, in dem sie angiographisch noch nicht fassbar ist. Bis zum jetzigen Zeitpunkt liegen Hinweise, jedoch keine prospektiven Daten vor, dass diese Informationen für eine Identifikation von Risikogruppen mit der Möglichkeit einer Verbesserung der klinischen Prognose verwendet werden können.

C.7.2. Weiterer Forschungsbedarf

Durch zahlreiche Beobachtungsstudien wurden wichtige Erkenntnisse insbesondere auf dem Gebiet der Interventionen (Stentimplantation) durch die Anwendung von IVUS erzielt. Die Übertragung der durch IVUS gewonnenen Erkenntnisse in die Routine hat dazu geführt, dass die Anwendung dieser Technologie selbst wieder zurückgedrängt wurde.

Während bei nicht-komplexer Stenosemorphologie eine angiographisch geführte Stentimplantation im Vergleich zu einer IVUS-geführten Intervention nicht unterlegen war, ist der Stellenwert von IVUS bei der Behandlung von komplexen Läsionen nicht geklärt. So ist auch bei den derzeitigen interventionellen Techniken die Restenoserate bei langen Läsionen (>25mm), bei kleinen Gefäßen (<2,75mm) sowie bei Abzweigungsstenosen nicht geklärt. Obwohl einige dieser Fragestellungen in derzeit laufenden RCTs beantwortet werden, besteht hier noch weiterer Forschungsbedarf.

Inwieweit die Anwendung von IVUS bei der sog. Brachytherapie, also bei der Bestrahlungstherapie von Koronarläsionen eine Bedeutung erlangen wird, ist derzeit nicht absehbar.

Um den Einfluss von IVUS auf die Interventionswahl abschließend bewerten zu können, sind randomisierte Studien mit einheitlichen Kriterien für den IVUS-Einsatz und einen Therapiewechsel notwendig. Zudem sollte nicht nur die Häufigkeit eines Therapiewechsels erfasst werden, sondern insbesondere das klinische Ergebnis in einem randomisierten Design überprüft werden.

In der Diagnostik der TVP ist IVUS der Koronarangiographie deutlich überlegen. Inwieweit eine Empfehlung zum Routineeinsatz des IVUS gegeben werden kann, muss noch anhand ökonomischer Gesichtspunkte geklärt werden. Hier wird der weitere Forschungsbedarf in einer ökonomischen entscheidungsanalytischen Untersuchung gesehen, die prognostische Faktoren und mögliche Therapieansätze berücksichtigt. Zukünftiger Forschungsbedarf liegt insbesondere in der Abklärung der Frage, inwieweit die Kosten der zusätzlichen IVUS-Untersuchungen in der Diagnostik durch die rasche, eindeutige Diagnosestellung kompensiert werden können. Durch eine eindeutige Diagnose können z.B. weitere Untersuchungen, wie sie bei unklarer Angiographie gewöhnlich folgen, und Krankenhaustage eingespart werden. Diese Frage stellt sich insbesondere für diejenigen Institutionen und Kliniken, die bislang keine IVUS-Untersuchungen durchführten.

C.8. Nachtrag

Nach Fertigstellung des vorliegenden HTA-Reports wurde der folgende HTA-Report einer britischen Arbeitsgruppe veröffentlicht:

Intravascular ultrasound-guided interventions in coronary artery disease: a systematic literature review, with decision-analytic modelling, of outcomes and cost-effectiveness.

E Berry, S Kelly, J Hutton, HSJ Lindsay, JM Blaxill, JA Evenas, J Connelly, J Tisch, GC Walker, UM Sivananthan, MA Smith

Health Technology Assessment 2000, Vol. 4: No 35

Er wird zur Ergänzung im folgenden zusammengefasst und kommentiert:

Der in Großbritannien durchgeführte Health Technology Assessment Report untersuchte die Anwendung von IVUS bei Koronarinterventionen hinsichtlich folgender Fragestellungen:

- Vergleich der Ergebnisse zwischen IVUS-geführten Interventionen und angiographisch geführten Interventionen
- Erstellung eines Kosteneffektivitätsmodells für IVUS geführte Interventionen
- Analyse der Reproduzierbarkeit von IVUS-Messungen in vivo.

Methode: Die Literaturrecherche zum Thema „IVUS geführte Interventionen“ und „Reproduzierbarkeit von IVUS Messungen“ umfasste den Zeitraum von 1990-1999, wobei elektronische wissenschaftliche Datenbanken, Internet und Expertenkontakte genutzt wurden. Die Datenextraktion erfolgte durch 3 unabhängige Untersucher mittels standardisierter Checklisten. Aus den eingeschlossenen Studien wurden gepoolte Ereignisraten berechnet. Die Berechnung der Kosteneffektivität erfolgte als Kosten (lokale Daten) pro vermiedener Restenose mittels Entscheidungsanalyse. Durch einfache Extrapolation des Langzeitergebnisses erfolgte eine Kosten-Nutzen-Abschätzung (mittels QALYs „quality adjusted life years“).

Ergebnisse:

- Vergleich der Ergebnisse zwischen IVUS-geführten und angiographisch geführten Interventionen: Die Einschlusskriterien wurden von einer Studie zur IVUS geführten Angioplastie und von 15 Studien zur IVUS-geführten Stentimplantation erfüllt. Die gepoolten Daten ergaben eine Restenoserate von $16\pm 1\%$ bei IVUS-geführter Stentimplantation (7 Studien), und von $24\pm 2\%$ bei angiographisch geführter Stentimplantation (5 Studien).
- Erstellung eines Kosteneffektivitätsmodells: Daten für die Entscheidungsanalyse

konnten aus 5 Studien extrahiert werden. Die Kosten für eine vermiedene Restenose betragen 1545£, die Kosten für pro QALY 6438£. Der initiale QALY-Gewinn betrug 0,03 Jahre. Die Sensitivitätsanalyse zeigte eine große Differenz: die Kosten zur Vermeidung einer Restenose lagen zwischen -5000£ (Ersparnis) und +24000£ (zusätzliche Kosten).

- Analyse der Reproduzierbarkeit von IVUS-Messungen: Die minimal messbare Flächendifferenz beträgt $1,6\text{mm}^2$, falls die Messungen von einem Untersucher durchgeführt werden und $1,9\text{mm}^2$ falls die Messungen von verschiedenen Untersuchern durchgeführt werden.

Schlussfolgerungen der Autoren: Die derzeitige Datenlage ist unzureichend und erlaubt keine zuverlässigen Rückschlüsse für die klinische Praxis.

Kommentar:

Dieser britische Health Technology Assessment Report beschränkt sich auf die Anwendung von IVUS bei Koronarinterventionen, wobei im wesentlichen Daten zur Stentimplantation vorlagen. Dies deckt sich mit der Forschungsfrage 1 unseres Berichts.

Trotz ähnlicher Fragestellung werden unterschiedliche Schlussfolgerungen gezogen: Die britischen Autoren beurteilen die Datenlage als ungenügend, um Empfehlungen für die Praxis aussprechen zu können, während wir eine IVUS-Führung bei Routineintervention mit primärer Stentimplantation nicht empfehlen, da kein Vorteil bezüglich klinischer Ereignisse sowie der Restenoserate innerhalb von 12 Monaten belegt werden kann.

Diese unterschiedlichen Schlussfolgerungen basieren auf unterschiedlichen Ergebnissen. Die Ergebnisunterschiede beruhen auf unterschiedlichem methodischem Vorgehen. Im britischen Report wurden die Restenoseraten aus unterschiedlichen Studien zur IVUS geführten Stentimplantation und aus Studien zur (angiographisch) geführten Stentimplantation gepoolt ermittelt wurden. Daraus ergeben sich zwangsläufig Unterschiede in der Patienten- und Läsionscharakteristika, die nur bedingt vergleichbar sind. In unserem Report wurde eine Metaanalyse nur aus denjenigen Studien erstellt, die einen direkten, randomisierten Vergleich beider Gruppe enthielten.

Glossar

Acute gain:	Zunahme des Lumendiameters/der Lumenfläche sofort nach Intervention
Bail-out:	Notfallmäßige Stentimplantation
Late loss:	Abnahme des Lumendiameters/der Lumenfläche bei der Verlaufsuntersuchung
Minimal lumen diameter (MLD):	Minimaler Lumendiameter
Monorail-Technik:	Interventionsballon wird nur am distalen Teil über den Führungsdraht geführt
Net gain:	Reiner Lumendiameter/Lumenflächenzuwachs (Differenz aus "acute gain" und "late loss")
Over-the-wire-Technik:	Interventionsballon wird über der gesamten Länge über den Führungsdraht geführt
Recoil:	Ballon/Gefäß reduziert durch aktive oder passive Rückstellkräfte das anfangs erreichte Gefäß-/Stentlumen
Ring-down-Artefakte:	Artefakte im Nahfeld des Bildgebungskatheters
Target vessel revascularisation:	Erneute Intervention am Zielgefäß

C.9 Literatur

C.9.1 Allgemeine Literatur

1. Abela GS, Eisenberg JD, Mittleman MA, Nesto RW, Leeman D, Zarich S, Waxman S, Prieto AR, Manzo KS. Detecting and differentiating white from red coronary thrombus by angiography in angina pectoris and in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999 Jan 1;83(1):94-7, A8.
2. ACC/ AHA/ ACP-ASIM Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(7):2092-2197.
3. Ardehali A, Drinkwater DC, Jr., Laks H, Drake TA: Cardiac allograft vasculopathy. *Am Heart J* 1993;126:1498-1502.
4. Armstrong VW, et al. The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis. Dependence on serum LDL levels. *Atherosclerosis*. 1986 Dec;62(3):249-57.
5. Arnett RN, Issner JM, Redwood D: Coronary artery narrowing in coronary heart disease: Comparison of cineangiographic and necropsy findings. *Ann Intern Med* 1979;36:32-37.
6. Bertrand OF, Lehnert S, Mongrain R, Bourassa MG. Early and late effects of radiation treatment for prevention of coronary restenosis: a critical appraisal. *Heart* 1999;82(6):658-62.
7. Bieber CP, Stinson EB, Shumway NE, Payne R, Kosek J: Cardiac transplantation in man. *Circulation* 1970;41:753-772.
8. Bom N, Lancee CT, van Egmond FC: An ultrasonic intracardiac scanner. *Ultrasonics* 1972;10:72-76.
9. Boston Scientific, Christinenstr. 2 40880 Ratingen, Deutschland. Persönliche Kommunikation.
10. Braunwald E: Control of myocardial oxygen consumption: physiologic and clinical considerations. *Am J Cardiol* 1994;27:416.
11. Bruaire JP, Idy Peretti I, Remond A, Dehouck B, Quiret JC. [Angiography of coronary arteries by nuclear magnetic resonance]. *Presse Med* 1996 Jun 15;25(21):967-72.
12. Bruckenberger E. Herzbericht 1998. Niedersächsisches Ministerium für Frauen, Arbeit und Soziales 1999.
13. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, Luc G, Bard JM, Bara L, Ricard S, et al: Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992 Oct 15;359(6396):641-4
14. Carleton RA, Clark JG: Measurement of left ventricular diameter in the dog by cardiac catheterization. Validation and physiologic meaningfulness of an ultrasound technique. *Circulation* 1968;22:545-558.
15. Carleton RA, Sessions RW, Graettinger JS: Diameter of heart measured by intracavitary ultrasound. *Med Res Eng* 1969;May/June:28-32.

16. Cecil MP, Kosinski AS, Jones MT, et al. The importance of work-up (verification) bias correction in assessing the accuracy of SPECT thallium-201 testing for the diagnosis of coronary artery disease. *J Clin Epidemiol* 1996; 99 751-5.
17. Chan M, et al. Heart Retransplantation. *Cardiol Rev.* 1998 Nov;6(6):350-355.
18. Cieszynski T: Intracardiac method for the investigation of structure of the heart with the aid of ultrasonics, *Arch Immun Ter Dow* 1960.8:551-557.
19. Costanzo MR, Naftel DC, Pritzker MR, Hellman JK, Boehmer JP, Brozena SC, Dec WG, Ventura HO, Kirklin JK, Bourge RC, Miller LW: Heart transplant coronary artery disease detected by angiography: a multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:S39
20. Coy KM, Maurer G, Siegel RJ: Intravascular ultrasound imaging: a current perspective. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1811-23.
21. Davidson M, et al Confirmed previous infection with *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) and its presence in early coronary atherosclerosis. *Circulation.* 1998 Aug 18;98(7):628-33.
22. Dawber TR, Kannel WB. The Framingham study. An epidemiological approach to coronary heart disease. *Circulation.* 1966 Oct;34(4):553-5.
23. de Kroon MG, van der Wal LF, Gussenhoven WJ, Rijsterborgh H, Bom N: Backscatter directivity and integrated backscatter power of arterial tissue. *Int J Card Imaging* 1991;6:265-75.
24. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992 Oct 15;359(6396):641-4.
25. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clin Trials.* 1986 Sep; 7(3):177-88.
26. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie- H-uK. Leitlinie: Koronare Herzkrankheit/Angina pectoris. www.DGK/welcome.html .
27. Di Mario C, The SH, Madretsma S, van SR, Wilson RA, Bom N, Serruys PW, Gussenhoven EJ, Roelandt JR: Detection and characterization of vascular lesions by intravascular ultrasound: an in vitro study correlated with histology. *J Am Soc Echocardiogr* 1992;5:135-46.
28. Dong C, Redenbach D, Wood S, Battistini B, Wilson JE, McManus BM: The pathogenesis of cardiac allograft vasculopathy. *Current Opinion in Cardiology* 1996;11:183-190.
29. Duell PB, et al: Homocyst(e)ine: an important risk factor for atherosclerotic vascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 1997 Feb;8(1):28-34.
30. Ebina T, Oka S, Tanaka M et al: The diagnostic application of ultrasound to the disease in mediastinal organs. *Ultrasono-tomography for the heart and great vessels. Sci Rep Res Inst Tohoku Univ* 1965;12:199-212.
31. Eckenhoff JE, Harfkenschiel JH, Landmesser CM, Harmel M: Cardiac oxygen metabolism and control of the coronary circulation. *Am J Physiol* 1947;149:634.
32. Eggleton RC. State-of-the-art of single-transducer ultrasonic imaging technology. *Med Phys* 1976 Sep-Okt;3(5):303-11.
33. Eich D, Thompson JA, Ko DJ, Hastillo A, Lower R, Katz S, Katz M, Hess ML: Hypercholesterolemia in long-term survivors of heart transplantation: an early marker of accelerated coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant* 1991;10:45-49.
34. Endosonics Corp., 40880 Ratingen, Deutschland. Persönliche Kommunikation.

35. Folsom AR, et al. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 1997 Aug 19;96(4):1102-8.
36. Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS, Hunt SA, Wiederhold V, Stinson EB: Progressive coronary luminal narrowing after cardiac transplantation. *Circulation* 1990;82:IV-269-IV-275.
37. Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS, Silverman JF, Hunt SA. Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: Coronary arteriographic findings. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:334-340.
38. Gao SZ, Hunt SA., Schroeder JS, Alderman EL, Hill IR, Stinson EB: Early development of accelerated graft coronary artery disease: risk factors and course. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:673-679.
39. Ge J, Erbel R, Seidel I, Gorge G, Reichert T, Gerber T, Meyer J: [Experimental evaluation of the accuracy and safety of intraluminal ultrasound]. *Z Kardiol* 1991;80:595-601.
40. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK et al.: Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371-1375.
41. Gleichmann U, Mannebach H, Lichtlen P: 13. Bericht über Struktur und Leistungszahlen der Herzkatheterlabors in der Bundesrepublik Deutschland. *Z. Kardiol* 86: 879-81.
42. Grondin CM, Dyrda I, Pasternac A, Campeau L, Bourassa MG, Lesperance J: Discrepancies between cineangiographic and postmortem findings in patients with coronary artery disease and recent myocardial revascularization. *Circulation* 1974;49:703-708.
43. Gullestad L, Ross H, Myers J, et al. Importance of decreased heart rate in predicting transplant coronary artery disease. *ClinTransplant* 1997;11(6):628-632.
44. Gussenhoven EJ, Essed CE, Lancee CT, Mastik F, Frietman P, van EF, Reiber J, Bosch H, van UH, Roelandt J, et al: Arterial wall characteristics determined by intravascular ultrasound imaging: an in vitro study. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:947-52.
45. Hauptman PJ, Davis SF, Miller L, Yeung AC: The role of nonimmune risk factors in the development and progression of graft arteriosclerosis. Preliminary insights from a multicenter intravascular ultrasound study. *J Heart Lung Transplant* 1995;14,No.6:238-242.
46. Hennessy TG, et al.: Comparison of dobutamine stress echocardiography and treadmill exercise electrocardiography for detection of coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 1997 Nov-Dec;8(11-12):689-95.
47. Heroux AL, O'Sullivan EJ, Liao Y: Early and late cardiac allograft arteriopathy: are there different entities. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:174A.
48. Hodgson JM, Graham SP, Savakus AD, Dame SG, Stephens DN, Dhillon PS, Brands D, Sheehan H, Eberle MJ: Clinical percutaneous imaging of coronary anatomy using an over-the-wire ultrasound catheter system. *Int J Card Imaging* 1989;4:187-93.
49. Honye J, Mahon DJ, Jain A, White CJ, Ramee SR, Wallis JB, al ZA, Tobis JM: Morphological effects of coronary balloon angioplasty in vivo assessed by intravascular ultrasound imaging. *Circulation* 1992;85:1012-25.
50. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiol B, Bouceck MM, Novick RJ: The registry of the international society for heart and lung transplantation: fifteenth official report - 1998. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:656-668.

51. Isner JM, Kishel J, Kent KM, Ronan JA, Jr., Ross AM, Roberts WC: Accuracy of angiographic determination of left main coronary arterial narrowing. Angiographic-histologic correlative analysis in 28 patients. *Circulation* 1981;63:1056-1064.
52. Jaeger BR, Meiser B, Nagel D, Überfuhr P, Thiery J, Brandl U, Bruckner W, von Scheidt W, Kreuzer E, Steinbeck G, Reichart B, Seidel D: Aggressive lowering of fibrinogen and cholesterol in the prevention of graft vessel disease after heart transplantation. *Circulation* 1997;96Suppl:II154-II158.
53. Jain SP, Roubin GS, Nanda NC, Dean LS, Agrawal SK, Pinheiro L: Intravascular ultrasound imaging of saphenous vein graft stenosis. *Am J Cardiol* 1992;69:133-6.
54. Johnson DE, Gao SZ, Schroeder JS, DeCampi WM, Billingham ME: The spectrum of coronary artery pathologic findings in human cardiac allografts. *J Heart Transplant* 1989;8:349-359.
55. Kearney P, Ramo PM, Shaw TRD, Starkey IR, McMurray JV, Sutherland GR. Analysis of reproducibility of reference lumen quantitation with intravascular ultrasound in stented coronary arteries. *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 1997; 40:1-7.
56. Kern MJ, de Bruyne B, Pijls NH. From research to clinical practice: current role of intracoronary physiologically based decision making in the cardiac catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol* 1997 Sep;30(3):613-20.
57. Klauss V, Pethig K, Kalis H, Pichlmayer E, Heublein B, Rieber J, Spes CH, Reichart B, Siebert U, Haverich A, Mudra H. Prognostic impact of intravascular ultrasound after heart transplantation: A multivariate analysis in a large patient cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:218A.
58. Kossof G: Diagnostic applications of ultrasound in cardiology. *Australas Radiol* 1966;X:101-106.
59. Krams R, Wentzel JJ, Oomen JA, Vinke R, Schuurbijs JC, de Feyter PJ, Serruys PW, Slager CJ. Evaluation of endothelial shear stress and 3D geometry as factors determining the development of atherosclerosis and remodeling in human coronary arteries in vivo. Combining 3D reconstruction from angiography and IVUS (ANGUS) with computational fluid dynamics. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997 Oct;17(10):2061-5.
60. L'Abbe KA, Detsky AS, O'Rourke K. Meta-Analysis in Clinical Research. *Annals of Internal Medicine* 1987;107:224-233.
61. Siebert U, Behrend C, Mühlberger N, Wasem J, Greiner W, v. d. Schulenburg J-M, Welte R, Leidl R. Entwicklung eines Kriterienkataloges zur Beschreibung und Bewertung ökonomischer Evaluationsstudien in Deutschland. In: Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation – eine internationale Perspektive. *Health Technology Assessment*, Bd. 9. Leidl R, v. d. Schulenburg J-M, Wasem J (Hrsg.). Nomos, Baden-Baden, 1999. (1)
62. Siebert U, Mühlberger N, Behrend C, Wasem J. Technology Assessment for Health Care: A tool for explicitly evaluating economic studies. *GMDS-Tagungsband 1999*. In: *Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie*. *GMDS '99*. 44. Jahrestagung der GMDS in Heidelberg, September 1999. MMV Medizin 1999, München. -in press-. (2)
63. Lüthmann D, Siebert U, Droste S, von der Leyen U, Perleth M. Konzeption zur Anpassung und Erstellung von Technologiebewertungen in der deutschen Arbeitsgruppe Verfahrensbewertung in der Medizin. In: *Toolkit - Informationsmaterial für Verfasser von HTA-Berichten*. German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care. Juni 1999.

64. Cochrane Collaboration Handbook (updated September 1997). In: Mulrow CD, Oxman AD, eds. The Cochrane Library (database on disk and CDROM). 1997:vol The Cochrane Collaboration.Oxford: Update Software;).
65. Linker DT, Yock PG, Grønningsaether Å, Johansen E, Angelsen BA: Analysis of backscattered ultrasound from normal and diseased arterial wall. *Int J Card Imaging* 1989;4:177-85.
66. Mallery JA, Tobis JM, Griffith J, Gessert J, McRae M, Moussabeck O, Bessen M, Moriuchi M, Henry WL: Assessment of normal and atherosclerotic arterial wall thickness with an intravascular ultrasound imaging catheter. *Am Heart J* 1990;119:1392-400.
67. Matuszewski KA, Burnett DA (United Health Care Services Corporation). A guide to published technology assessments. Oak Brook, Illinois, USA:1996
68. Mehra MR, Ventura HO, Chambers RB, Ramireddy K, Smart FW, Stapleton DD: The prognostic impact of immunosuppression and cellular rejection on cardiac allograft vasculopathy: time for a reappraisal. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:743-751.
69. Morise AP Diamond GA: Comparison of the sensitivity and specificity of exercise electrocardiography in biased and unbiased populations in men and women. *Am Heart J* 1995; 130:741-7.
70. Moshage W, Achenbach S, Seese B, Bachmann K. [Non-invasive coronary diagnosis with EBT (electron beam tomography). Population screening for coronary heart disease--reliability imaging of coronary stenoses]. *Fortschr Med* 1997 Jan 20;115(1-2):45-9.
71. Musci M, Loebe M, Wellnhofer E, Meyer R, Pasic M, Hummel M, Bocksch W, Grauhan O, Wenig Y, Hetzer R. Coronary angioplasty, bypass surgery, and retransplantation in cardiac transplant patients with graft coronary disease. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998 Oct;46(5):268-74.
72. Nishimura RA, Edwards WD, Warnes CA, Reeder GS, Holmes DJ, Tajik AJ, Yock PG: Intravascular ultrasound imaging: in vitro validation and pathologic correlation. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:145-54.
73. Nissen SE, Gurley JC, Grines CL, Booth DC, McClure R, Berk M, Fischer C, DeMaria AN: Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991;84:1087-99.
74. Olivari MT, Homans DC, Wilson RF, Kubo S, Ring WS: Coronary artery disease in cardiac transplant patients receiving triple-drug immunosuppressive therapy. *Circulation* 1989;80 (suppl III):III-111-III-115.
75. Omoto R: Intracardiac scanning of the heart with the aid of ultrasonic intravenous probe. *Jpn Heart J* 1967;8:569-581.
76. Pandian NG, Kreis A, Brockway B, Isner JM, Sacharoff A, Boleza E, Caro R, Muller D: Ultrasound angioscopy: real-time, two-dimensional, intraluminal ultrasound imaging of blood vessels. *Am J Cardiol* 1988;62:493-4.
77. Pandian NG, Kreis A, Weintraub A, Motarjeme A, Desnoyers M, Isner JM, Konstam M, Salem DN, Millen V: Real-time intravascular ultrasound imaging in humans. *Am J Cardiol* 1990;65:1392-6.
78. Pandian NG, Weintraub A, Kreis A, Schwartz SL, Konstam MA, Salem DN: Intracardiac, intravascular, two-dimensional, high-frequency ultrasound imaging of pulmonary artery and its branches in humans and animals. *Circulation* 1990;81:2007-12.
79. Perleth M, Koch G (Hrsg.). Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit. Systematische Übersichten zur medizinischen Effektivität und zur Kosten-Effektivität. Health Technology Assessment, Bd. 10, Nomos Verlag 1999.

80. Peronneau P: Catheter with piezoelectric transducer. US patent 1970;no. 3, 542 014.
81. Picano E, Landini L, Distanto A, Sarnelli R, Benassi A, L'Abbate A: Different degrees of atherosclerosis detected by backscattered ultrasound: An in vitro study on fixed human aortic walls. *J Clin Ultrasound* 1983; 11:375-9.
82. Pijls NH, De Bruyne B. Coronary pressure measurement and fractional flow reserve. *Heart* 1998 Dec;80(6):539-42.
83. Potkin BN, Bartorelli AL, Gessert JM, Neville RF, Almagor Y, Roberts WC, Leon MB: Coronary artery imaging with intravascular high-frequency ultrasound [see comments]. *Circulation* 1990;81:1575-85.
84. Pryor DB, Shaw L, Harrel FE et al. Estimating the likelihood of severe coronary artery disease. *Am J Med* 1991;90:553-62.
85. Regar E, Werner F, Klauss V, Siebert U, Henneke KH, Rieber J, König A, Theisen K, Mudra H: IVUS analysis of the acute and long-term stent result using motorized pullback: intraobserver and interobserver variability. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999 Nov;48(3):245-50.
86. Regar E, Werner F, Klauss V, Siebert U, Henneke KH, Rieber J, König A, Theisen K, Mudra H: Reproducibility of neointima quantitation with motorized intravascular ultrasound pullback in stented coronary arteries. Accepted for publication *Am Heart J*.
87. Reichenspüener H, Boehm DH, Welz A, Reichart B. [Minimally invasive heart surgery – a fad or a clinically recognized therapy method?]. *Z Kardiol* 1998;87(8):594-603.
88. Roberts WC, Jones AA: Quantitation of coronary arterial narrowing at necropsy in sudden coronary death: analysis of 31 patients and comparison with 25 control subjects. *Am J Cardiol* 1979;44:39-45.
89. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993 Apr 29;362(6423):801-9.
90. Schuler S, Matschke K, Loebe M, Hummel M, Fleck E, Hetzer R: Coronary artery disease in patients with hearts from older donors: morphologic features and therapeutic implications. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:100-108.
91. Serruys PW, Kay IP, Disco C, Deshpande NV, de Feyter PJ. Periprocedural quantitative coronary angiography after Palmaz-Schatz stent implantation predicts the restenosis rate at six months: results of a meta-analysis of the Belgian Netherlands Stent study (BENESTENT) I, BENESTENT II Pilot, BENESTENT II and MUSIC trials. *Multicenter Ultrasound Stent In Coronaries*. *J Am Coll Cardiol* 1999 Oct;34(4):1067-74.
92. Siebert U, Peeters J, Aidelsburger P, Muehlberger N, Klauss V, Corzillius M, Wasem J: Wertigkeit des Einsatzes der intravaskulären Ultraschallbildgebung (IVUS) im Rahmen von diagnostischen und therapeutischen Herzkatheteruntersuchungen. Systematische Übersichten zur ökonomischen Effizienz. Februar 2000 – in press -
93. Siegel RJ, Ariani M, Fishbein MC, Chae JS, Park JC, Maurer G, Forrester JS: Histopathologic validation of angiography and intravascular ultrasound. *Circulation* 1991;84:109-17.
94. Slager CJ, Wentzel JJ, Oomen JA, Schuurbijs JC, Krams R, von Birgelen C, Tjon A, Serruys PW, de Feyter PJ. True reconstruction of vessel geometry from combined X-ray angiographic and intracoronary ultrasound data. *Semin Interv Cardiol* 1997 Mar;2(1):43-7.
95. Smart FW, Ballantyne CM, Cocanougher B, Farmer JA, Sekela ME, Noon GP, Young JB: Insensitivity of noninvasive tests to detect coronary artery vasculopathy after heart transplant. *Am J Cardiol* 1991;67:243-247.

96. Taylor AM, Jhooti P, Wiesmann F, Keegan J, Firmin DN, Pennell DJ. MR navigator-echo monitoring of temporal changes in diaphragm position: implications for MR coronary angiography. *J Magn Reson Imaging* 1997 Jul-Aug;7(4):629-36.
97. TenHoff H, Smit TH, Klinkhamer JF, Bom N: Imaging artifacts in mechanically driven ultrasound catheters. *Int J Card Imaging* 1989;4:195-9.
98. Tuzcu EM, DeFranco AC, Hobbs R, Rincon G, Bott-Silverman C, McCarthy P, Stewart R, Nissen SE: Prevalence and distribution of transplant coronary artery disease: insights from intravascular ultrasound imaging. *J Heart Lung Transplant* 1995;14,No.6:202-207.
99. Uretsky BF, Murali S, Reddy PS, et al. Development of coronary artery disease in cardiac transplant patients receiving immunosuppressive therapy with cyclosporine and prednisone. *Circulation* 1987;76:827-834.
100. Vlodayer Z, Frech R, Van Tassel RA, Edwards JE: Correlation of the antemortem coronary arteriogram and the postmortem specimen. *Circulation* 1973;47:162-169.
101. Wahle et al. Geometrically correct 3-D reconstruction of intravascular ultrasound images by fusion with biplane angiography--methods and validation. *IEEE Trans Med Imaging*. 1999 Aug;18(8):686-99.
102. Wells PNT: Developments in medical ultrasonics. *World Medical Electronics* 1966;66,4:272-277.
103. Werner GS, Sold G, Buchwald A, Kreuzer H, Wiegand V: Intravascular ultrasound imaging of human coronary arteries after percutaneous transluminal angioplasty: morphologic and quantitative assessment. *Am Heart J* 1991;122:212-220.
104. Wiesbaden SB. Zeitreihen zur Todesursachenstatistik. www.statistik-bund.de
105. Wild JJ, Reid JM: Progress in techniques of soft tissue examination by MC pulsed ultrasound, in Kelly E (ed): *Ultrasound in Medicine and Biology*. Washington, American Institute of Biological Sciences., 1950.
106. Yock PG, Linker DT, Angelsen BA: Two-dimensional intravascular ultrasound: technical development and initial clinical experience. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:296-304.

C.9.2 Eingeschlossene Literatur

1. Albiero R, Rau T, Schluter M, et al. Comparison of immediate and intermediate-term results of intravascular ultrasound versus angiography-guided Palmaz-Schatz stent implantation in matched lesions. *Circulation* 1997;96(9):2997-3005.
2. Alfonso F, Macaya C, Goicolea J, et al. Intravascular ultrasound imaging of angiographically normal coronary segments in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 1994;127(3):536-544.
3. Baumgart D, Schmermund A, Goerge G, et al. Comparison of electron beam computed tomography with intracoronary ultrasound and coronary angiography for detection of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(1):57-64.
4. Blasini R, Neumann FJ, Schmitt C, Walter H, Schomig A. Restenosis rate after intravascular ultrasound-guided coronary stent implantation. *Catheter Cardiovasc Diagn* 1998;44(4):380-386.

5. Bruchhäuser J, Sechtem U, Hopp HW, Erdmann E. Change of therapeutic strategy based on intravascular ultrasound images in angiographically equivocal findings. *Z Kardiol* 1997;86(2):138-147.
6. Caracciolo EA, Wolford TL, Underwood RD, et al. Influence of intimal thickening on coronary blood flow responses in orthotopic heart transplant recipients: A combined intravascular Doppler and ultrasound imaging study. *Circulation* 1995;92(9):1182-1190.
7. Cohn JM, Wilensky RL, JA OD, Bourdillon PDV, Dillon JC, Feigenbaum H. Exercise echocardiography, angiography, and intracoronary ultrasound after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1996;77(14):1216-1219.
8. Erbel R, Ge J, Bockisch A, et al. Value of intracoronary ultrasound and Doppler in the differentiation of angiographically normal coronary arteries: A prospective study in patients with angina pectoris. *Eur Heart J* 1996;17(6):880-889.
9. Frey A, McB. Hodgson J, Müller C, Bestehorn H-P, Roskamm H. An ultrasound focal balloon combination catheter provisional stenting: Results from the randomized strategy for ICUS-guided PTCA and stenting (SIPS) trial. *Circulation* 2000; 102: 2497-2502. (Die Studie wird im Text des vorliegenden HTA-Berichtes auch als Frey et al. 1999 zitiert, da den Autoren das Manuskript bereits vor Veröffentlichung vorlag und ausgewertet wurde.
10. Gao HZ, Hunt SA, Alderman EL, Liang D, Yeung AC, Schroeder JS. Relation of donor age and preexisting coronary artery disease on angiography and intracoronary ultrasound to later development of accelerated allograft coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(3):623-9.
11. Ge J, Liu F, Gorge G, Haude M, Baumgart D, Erbel R. Angiographically 'silent' plaque in the left main coronary artery detected by intravascular ultrasound. *Coron Artery Dis* 1995; 6(10): 805-810.
12. Ge J, Erbel R, Gerber T, et al. Intravascular ultrasound imaging of angiographically normal coronary arteries: a prospective study in vivo. *Br Heart J* 1994;71(6):572-8.
13. Gerber TC, Erbel R, Gorge G, Ge J, Rupprecht HJ, Meyer J. Extent of atherosclerosis and remodeling of the left main coronary artery determined by intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 1994;73(9):666-671.
14. Hausmann D, Blessing E, Mugge A, et al. Angiographically undetected plaque in the left main coronary artery. Findings of intravascular ultrasound imaging. *Int J Card Imaging* 1997;13(4):293-9.
15. Heroux AL, Silverman P, Costanzo MR, et al. Intracoronary ultrasound assessment of morphological and functional abnormalities associated with cardiac allograft vasculopathy. *Circulation* 1994;89(1):272-277.
16. Kerber S, Rahmel A, Heinemann Vechtel O, et al. Angiographic, intravascular ultrasound and functional findings early after orthotopic heart transplantation. *Int J Cardiol* 1995;49(2):119-129.
17. Klauss V, Rieber J, Uberfuhr P, Theisen K, Mudra H. Variability of cardiac graft vasculopathy - A study with intravascular ultrasound. *Z Kardiol* 1995; 84(2): 121-129.
18. Klauss V, Henneke KH, Rieber J, et al. Prospective study of the frequency and extent of donor-transmitted coronary artery disease after heart transplantation by intravascular ultrasound. *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122(41): 1235-1241.
19. Lee DY, Eigler N, Luo H, et al. Effect of intracoronary ultrasound imaging on clinical decision making. *Am Heart J* 1995;129(6):1084-1093.

20. Liang DH, Gao SZ, Botas J, et al. Prediction of angiographic disease by intracoronary ultrasonographic findings in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1996;15(10):980-987.
21. Mehra MR, Ventura HO, Chambers R, et al. Predictive model to assess risk for cardiac allograft vasculopathy: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(6):1537-44. (1)
22. Mehra MR, Ventura HO, Stapleton DD, Smart FW, Collins TC, Ramee SR. Presence of severe intimal thickening by intravascular ultrasonography predicts cardiac events in cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 1995;14(4):632-639. (2)
23. Mintz GS, Pichard AD, Kovach JA, et al. Impact of preintervention intravascular ultrasound imaging on transcatheter treatment strategies in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994;73(7):423-430.
24. Mintz GS, Painter JA, Pichard AD, et al. Atherosclerosis in angiographically "normal" coronary artery reference segments: an intravascular ultrasound study with clinical correlations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(7): 1479-85.
25. Mudra H, Di Mario C, De Jaegere P, Figulla HR, Macaya C, Zahn R, Wennerblom B, Rutsch W, Voudris V, Regar E, Henneke KH, Schachinger V, Zeiher A, OPTICUS (OPTimization with ICUS to reduce stent restenosis) Study Investigators. Randomized Comparison of Coronary Stent Implantation Under Ultrasound or Angiography Guidance to Reduce Stent-Restenosis (OPTICUS Study). *Circulation* 2001; 104 (12), 1343-9.¹
26. Pethig K, Heublein B, Maass C, Wahlers T, Haverich A. Intravascular ultrasound in diagnostic and quantification of cardiac allograft vasculopathy. *Transplantationsmedizin: Organ der Deutschen Transplantationsgesellschaft* 1997;9(1):33-37.
27. Pflugfelder PW, Boughner DR, Rudas L, Kostuk WJ. Enhanced detection of cardiac allograft arterial disease with intracoronary ultrasonographic imaging. *Am Heart J* 1993;125(6):1583-1591.
28. Rickenbacher PR, Pinto FJ, Lewis NP, et al. Correlation of donor characteristics with transplant coronary artery disease as assessed by intracoronary ultrasound and coronary angiography. *Am J Cardiol* 1995; 76(5): 340-345.
29. Rickenbacher PR, Kemna MS, Pinto FJ, et al. Coronary artery intimal thickening in the transplanted heart: An in vivo intracoronary ultrasound study of immunologic and metabolic risk factors. *Transplantation* 1996; 61(1): 46-53.
30. Schiele F, Meneveau N, Vuilleminot A, et al. Impact of intravascular ultrasound guidance in stent deployment on 6-month restenosis rate: A multicenter, randomized study comparing two strategies - With and without intravascular ultrasound guidance. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(2):320-328.
31. StGoar FG, Pinto FJ, Alderman EL, et al. Intracoronary ultrasound in cardiac transplant recipients: In vivo evidence of 'angiographically silent' intimal thickening. *Circulation* 1992;85(3):979-987.
32. Tuzcu EM, Hobbs RE, Rincon G, et al. Occult and frequent transmission of atherosclerotic coronary disease with cardiac transplantation. Insights from intravascular ultrasound. *Circulation* 1995;91(6):1706-13.
33. Ventura HO, White CJ, Jain SP, et al. Assessment of intracoronary morphology in cardiac transplant recipients by angioscopy and intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 1993;72(11):805-809.

34. Wiedermann JG, Schwartz A, Apfelbaum M. Anatomic and physiologic heterogeneity in patients with syndrome X: An intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(6):1310-1317.
35. Wolfhard U, Gorge G, Konorza T, et al. Intravascular ultrasound (IVUS) examination reverses therapeutic decision from percutaneous intervention to a surgical approach in patients with alterations of the left main stem. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998;46(5):281-284.

C.9.3 Ausgeschlossene Literatur (für Ausschlussgründe siehe Tabelle 2 im Anhang)

1. Abizaid A, Mintz GS, Abizaid AS, et al. Role of intravascular ultrasound and Doppler flow studies in coronary interventions. *Indian Heart J* 1998;50 Suppl 1:99-103.
2. Abizaid AS, Mintz GS et al. One-Year Follow-up After Intravascular Ultrasound Assessment of Moderate Left Main Coronary Artery Disease in Patients With Ambiguous Angiograms. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:707-15. (1)
3. Abizaid AS, Mintz GS, Mehran R, et al. Long-Term Follow-up After Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Was Not Performed Based on Intravascular Ultrasound Findings. *Circulation* 1999;100:256-261. (2)
4. Albrecht D, Kaspers S, Fussl R, Hopp HW, Sechtem U, Hodgson JM. Coronary plaque morphology affects stent deployment: Assessment by intracoronary ultrasound. *Catheter Cardiovasc Diagn* 1996;38(3):229-237.
5. Alfonso F, Goncalves M, Goicolea J, et al. Feasibility of intravascular ultrasound studies: Predictors of imaging success before coronary interventions. *Clin Cardiol* 1997;20(12):1010-1016.
6. Allen Auerbach M, Schoder H, Johnson J, et al. Relationship between coronary function by positron emission tomography and temporal changes in morphology by intravascular ultrasound (IVUS) in transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1999;18(3):211-219.
7. Antonellis IP, Salachas AJ, Patsilinos SP, et al. Elective intracoronary Micro-Stent II(TM) implantation without quantitative coronary angiography or intravascular ultrasound guidance and without subsequent anticoagulation: Short- and long-term results. *Angiology*. 1999;50(5):381-391.
8. Aroney CN. Improving the results of coronary angioplasty. *Aust N Z J Med* 1997;27(4):510-4.
9. Athanasiadis A, Haase KK, Wullen A, et al. Lesion morphology assessed by pre-interventional intravascular ultrasound does not predict the incidence of severe coronary artery dissections. *Eur Heart J* 1998;19(6):870-878.
10. Bachmann R, Sechtem U, Voth E, Schroder J, Hopp HW, Schicha H. Dipyridamole scintigraphy and intravascular ultrasound after successful coronary intervention. *J Nuclear Med* 1997;38(4):553-558.
11. Balbarini A, Petronio AS, Buttitta F, et al. Intravascular ultrasound: Clinical applications. *Cardiovasc Imaging* 1995;7(4):123-131.
12. Baptista J, di Mario C, Escaned J, et al. Intracoronary two-dimensional ultrasound imaging in the assessment of plaque morphologic features and the planning of coronary interventions. *Am Heart J* 1995;129(1):177-87.

13. Batkoff BW, Linker DT. Safety of intracoronary ultrasound: data from a Multicenter European Registry. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996;38(3):238-41.
14. Baumgart D, Haude M, Von Birgelen C, Ge J, Gorge G, Erbel R. Assessment of ambiguous coronary lesions by intravascular ultrasound. *Int J Cardiovasc Interventions* 1999;2(1):3-12.
15. Benenati JF. Intravascular ultrasound. The role in diagnostic and therapeutic procedures. *Radiol Clin North Am* 1995;33(1):31-50.
16. Bermejo J, Botas J, Garcia E, et al. Mechanisms of residual lumen stenosis after high-pressure stent implantation a quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound study. *Circulation* 1998;98(2):112-118.
17. Blasini R, Neumann FJ, Richardt G, Schmitt C, Paloncy R, Schomig A. Intravascular ultrasound-guided emergency coronary Palmaz-Schatz stent placement without post-procedural systemic anticoagulation. *Heart* 1996;76(4):344-349.
18. Blasini R, Neumann FJ, Schmitt C, Bokenkamp J, Schomig A, Tobis JM. Comparison of angiography and intravascular ultrasound for the assessment of lumen size after coronary stent placement: Impact of dilation pressures. *Catheter Cardiovasc Diagn* 1997;42(2):113-120.
19. Bocksch W, Scharfl M, Beckmann S, Dreysse S, Fleck E. Intravascular ultrasound imaging in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1995;16:46-52.
20. Bocksch W, Scharfl M, Beckmann S, Dreysse S, Fleck E. Intravascular ultrasound assessment of direct percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 1997;8(5):265-273.
21. Bocksch W, Scharfl M, Beckmann S, Dreysse S, Fleck E. Safety of intracoronary ultrasound imaging in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998;81(5):641-643.
22. Bom N, Li W, van der Steen AF, et al. New developments in intravascular ultrasound imaging. *Eur J Ultrasound* 1998;7(1):9-14.
23. Botas J, Pinto FJ, Chenzbraun A, et al. Influence of preexistent donor coronary artery disease on the progression of transplant vasculopathy: An intravascular ultrasound study. *Circulation* 1995;92(5):1126-1132.
24. Braden GA, Herrington DM, Downes TR, Kutcher MA, Little WC. Qualitative and quantitative contrasts in the mechanisms of lumen enlargement by coronary balloon angioplasty and directional coronary atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 1994;23(1):40-48.
25. Buchwald AB, Werner GS, Moller K, Unterberg C. Expansion of Wiktor stents by oversizing versus high-pressure dilatation: A randomized, intracoronary ultrasound-controlled study. *Am Heart J* 1997;133(2):190-196.
26. Burkhard M, Fussl R, Weihrauch M, et al. [Lumen enlargement in coronary angioplasty: qualitative and quantitative analysis of vascular mechanisms with intravascular ultrasound]. *Z Kardiol* 1996;85(4):281-9.
27. Chemarin Alibelli MJ, Pieraggi MT, Elbaz M, et al. Identification of coronary thrombus after myocardial infarction by intracoronary ultrasound compared with histology of tissues sampled by atherectomy. *Am J Cardiol* 1996;77(5):344-349.
28. Chenzbraun A, Pinto FJ, Alderman EL, et al. Distribution and morphologic features of coronary artery disease in cardiac allografts: an intracoronary ultrasound study. *J Am Soc Echocardiogr* 1995;8(1):1-8.
29. Collings CA, Pinto FJ, Valantine HA, Popylisen S, Puryear JV, Schnittger I. Exercise echocardiography in heart transplant recipients: A comparison with angiography and intracoronary ultrasonography. *J Heart Lung Transplant* 1994;13(4):604-613.

30. Colombo A, Ferraro M, Itoh A, Martini G, Blengino S, Finci L. Results of coronary stenting for restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(4):830-836.
31. Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995;91(6):1676-1688.
32. Dangas G, Mintz GS, Mehran R, et al. Preintervention Arterial Remodeling as an Independent Predictor of Target-Lesion Revascularization After Nonstent Coronary Intervention. *Circulation* 1999;99:3149-3154.
33. Davis SF, Yeung AC, Meredith IT, et al. Early endothelial dysfunction predicts the development of transplant coronary artery disease at 1 year posttransplant. *Circulation* 1996;93(3):457-462.
34. De Feyter PJ, Ozaki Y, Baptista J, et al. Ischemia-related lesion characteristics in patients with stable or unstable angina. A study with intracoronary angiography and ultrasound. *Circulation* 1995;92(6):1408-13.
35. De Jaegere P, Eefting FD, Popma JJ, Serruys PW. Clinical trials on intracoronary stenting. *Semin Interv Cardiol* 1996;1(4):233-45.
36. De Jaegere P, Mudra H, Figulla H, et al. Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment: Immediate and 6 months clinical and angiographic results from the Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries study (MUSIC study). *Eur Heart J* 1998;19(8):1214-1223.
37. De Scheerder I, De Man F, Herregods MC, et al. Intravascular ultrasound versus angiography for measurement of luminal diameters in normal and diseased coronary arteries. *Am Heart J* 1994;127(2):243-251.
38. De Servi S, Arbustini E, Marsico F, et al. Correlation between clinical and morphologic findings in unstable angina. *Am J Cardiol* 1996;77(2):128-132.
39. Delacretaz E, Hayoz D, Kaufmann U, Meier B. [Use and significance of intravascular ultrasonic imaging]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1997;86(16):655-8.
40. Di Mario C, Gorge G, Peters R, et al. Clinical application and image interpretation in intracoronary ultrasound. Study Group on Intracoronary Imaging of the Working Group of Coronary Circulation and of the Subgroup on Intravascular Ultrasound of the Working Group of Echocardiography of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1998;19(2):207-29.
41. Drew BJ, Adams MG, McEldowney DK, et al. Frequency, duration, magnitude, and consequences of myocardial ischemia during intracoronary ultrasonography. *Am Heart J* 1997;134(3):474-478.
42. Droese K, Miche E, Eckert S, Vogt J, Lengfelder W, Gleichmann U. [Value of intravascular ultrasound in angiographically underestimated coronary findings: exemplified by 2 case reports]. *Z Kardiol* 1997;86(10):857-62.
43. Dussaillant GR, Mintz GS, Popma JJ, et al. Intravascular ultrasound, directional coronary atherectomy, and the Optimal Atherectomy Restenosis Study (OARS). *Coron Artery Dis* 1996;7(4):294-8.
44. Eeckhout E, Kappenberger L, Goy JL. Stents for intracoronary placement: current status and future directions. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(4):757-65.
45. Elsner M. [Methods for coronary functional assessment]. *Herz* 1998;23(2):78-96.
46. Emanuelsson H. Future challenges to coronary angioplasty: perspectives on intracoronary imaging and physiology. *J Intern Med* 1995;238(2):111-9.
47. Erbel R, et al: New imaging methods for visualizing coronary arteries. *Z Kardiol*. 1998;87 Suppl 2:61-73. Review.

48. Escaned J, Baptista J, Di Mario C, et al. Significance of automated stenosis detection during quantitative angiography. Insights gained from intracoronary ultrasound imaging. *Circulation* 1996;94(5):966-72.
49. Escobar A, Ventura HO, Stapleton DD, et al. Cardiac allograft vasculopathy assessed by intravascular ultrasonography and nonimmunologic risk factors. *Am J Cardiol* 1994;74(10):1042-1046.
50. Feld S, Ganim M, Carell ES, et al. Comparison of angioscopy, intravascular ultrasound imaging and quantitative coronary angiography in predicting clinical outcome after coronary intervention in high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(1):97-105.
51. Fleiss JL, *Statistical Methods for Rates and Proportions* (2nd ed.), John Wiley & Sons, 1981, pp. 14-15
52. Franzen D, Sechtem U, Hopp HW. Comparison of angioscopic, intravascular ultrasonic, and angiographic detection of thrombus in coronary stenosis. *Am J Cardiol* 1998;82(10):1273-1275.
53. Friedrich GJ, Moes NY, Muhlberger VA, et al. Detection of intralumenal calcium by intracoronary ultrasound depends on the histologic pattern. *Am Heart J* 1994;128(3):435-41.
54. Fussl R, Burkhard Meier C, Kaspers S, Deutsch HJ, Hopp HW, Sechtem U. Dissection after balloon angioplasty: Prediction using preinterventional intravascular ultrasound imaging. *Z Kardiol* 1995;84(3):205-215.
55. Ge J, Erbel R. Novel techniques of coronary artery imaging. *Curr Opin Cardiol* 1995; 10(6): 626-33.(1)
56. Ge J, Liu F, Kearney P, Gorge G, Haude M, Erbel R. Acute coronary artery closure following intracoronary ultrasound examination. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995; 35(3): 232-5.(2)
57. Gil R, Di Mario C, Prati F, et al. Influence of plaque composition on mechanisms of percutaneous transluminal coronary balloon angioplasty assessed by ultrasound imaging. *Am Heart J* 1996;131(3):591-597.
58. Goldberg SL, Colombo A, Maiello L, Borriero M, Finci L, Almagor Y. Intracoronary stent insertion after balloon angioplasty of chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(3):713-9.
59. Goldberg SL, Colombo A, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Tobis JM. Benefit of intracoronary ultrasound in the deployment of Palmaz-Schatz stents. *J Am Coll Cardiol* 1994;24(4):996-1003.
60. Goods CM, Al Shaibi KF, Yadav SS, et al. Utilization of the coronary balloon-expandable coil stent without anticoagulation or intravascular ultrasound. *Circulation* 1996;93(10):1803-1808. (1)
61. Goods CM, Mathur A, Liu MW, et al. Intracoronary stenting using slotted tubular stents without intravascular ultrasound and anticoagulation. *Catheter Cardiovasc Diagn* 1996;39(4):341-346. (2)
62. Gorge G, Ge J, Baumgart D, Von Birgelen C, Erbel R. In vivo tomographic assessment of the heart and blood vessels with intravascular ultrasound. *Basic Res Cardiol* 1998;93(4):219-240. (1)
63. Gorge G, Ge J, Erbel R. Role of intravascular ultrasound in the evaluation of mechanisms of coronary interventions and restenosis. *Am J Cardiol* 1998;81(12):91g-95g. (2)
64. Gorge G, Ge J, von Birgelen C, Erbel R. [Intravascular ultrasound--the new gold standard?]. *Z Kardiol* 1998;87(8):575-85.(3)

65. Gorge G, Haude M, Ge J, et al. Intravascular ultrasound after low and high inflation pressure coronary artery stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26(3): 725-730.
66. Gotsman MS, Mosseri M, Rozenman Y, Admon D, Lotan C, Nassar H. Atherosclerosis studies by intracoronary ultrasound. *Adv Exp Med Biol* 1997;430:197-212.
67. Gullestad L, Nordal KP, Forfang K, Ihlen H, Hostmark A, Berg KJ, Cheng H, Schwartz MS, Geiran O, Simonsen S: Post-transplant hyperlipidaemia: low-dose lovastatin lowers atherogenic lipids without plasma accumulation of lovastatin. *J Intern Med* 1997;242:483-490. (1)
68. Haase J, Ozaki Y, Di Mario C, et al. Can intracoronary ultrasound correctly assess the luminal dimensions of coronary artery lesions? A comparison with quantitative angiography. *Eur Heart J* 1995;16(1):112-119.
69. Haase KK, Athanasiadis A, Mahrholdt H, et al. Acute and one year follow-up results after vessel size adapted PTCA using intracoronary ultrasound. *Eur Heart J* 1998;19(2):263-272.
70. Hall P, Colombo A, Almagor Y, et al. Preliminary experience with intravascular ultrasound guided Palmaz-Schatz coronary stenting: the acute and short-term results on a consecutive series of patients. *J Interv Cardiol* 1994;7(2):141-59.
71. Hall P, Nakamura S, Maiello L, et al. A randomized comparison of combined ticlopidine and aspirin therapy versus aspirin therapy alone after successful intravascular ultrasound-guided stent implantation. *Circulation* 1996;93(2):215-222.
72. Hall P, Nakamura S, Maiello L, et al. Clinical and angiographic outcome after Palmaz-Schatz stent implantation guided by intravascular ultrasound. *J Invasive Cardiol* 1995;7 Suppl A:12A-22A.
73. Hammond C, Causer JP, Perry RA. Intracoronary ultrasound. *Postgrad Med J* 1998;74(874):468-72.
74. Hausmann D, Erbel R, Alibelli Chemarin MJ, et al. The safety of intracoronary ultrasound. A multicenter survey of 2207 examinations. *Circulation* 1995;91(3):623-30.
75. Hausmann D, Johnson JA, Sudhir K, et al. Angiographically silent atherosclerosis detected by intravascular ultrasound in patients with familial hypercholesterolemia and familial combined hyperlipidemia: Correlation with high density lipoproteins. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(7):1562-1570.
76. Hausmann D, Lundkvist AJS, Friedrich G, Sudhir K, Fitzgerald PJ, Yock PG. Lumen and plaque shape in atherosclerotic coronary arteries assessed by in vivo intracoronary ultrasound. *Am J Cardiol* 1994; 74(9): 857-863.
77. Hering D, Piper C, Hohmann C. Prospective study of the incidence, pathogenesis and therapy of spontaneous, by coronary angiography diagnosed coronary artery dissection. *Z-Kardiologie* 1998;87(12):961-70.
78. Hoffmann R, Mintz GS, Mehran R, et al. Tissue proliferation within and surrounding Palmaz-Schatz stents is dependent on the aggressiveness of stent implantation technique. *Am J Cardiol* 1999;83(8):1170-1174.
79. Hoffmann R, Mintz GS, Popma JJ, et al. Overestimation of acute lumen gain and late lumen loss by quantitative coronary angiography (compared with intravascular ultrasound) in stented lesions. *Am J Cardiol* 1997;80(10):1277-1281.
80. Hoffmann R, Mintz GS, Popma JJ, et al. Treatment of calcified coronary lesions with Palmaz-Schatz stents: An intravascular ultrasound study. *Eur Heart J* 1998;19(8):1224-1231.
81. Hoit BD. Intravascular and intracardiac ultrasound: a tool of the future. *Crit Care Clin* 1996;12(2):451-70.

82. Hollenberg SM, Tamburro P, Johnson MR, et al. Simultaneous intracoronary ultrasound and doppler flow studies distinguish flow-mediated from receptor-mediated endothelial responses. *Catheter Cardiovasc Diagn* 1999;46(3):282-288.
83. Hollenberg SM, Tamburro P, Klein LW, et al. Discordant epicardial and microvascular endothelial responses in heart transplant recipients early after transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998;17(5):487-494.
84. Honda Y, Yock PG, Fitzgerald PJ. Impact of residual plaque burden on clinical outcomes of coronary interventions [see comments]. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999;46(3):265-76.
85. Hong MK, Mintz GS, Hong MK, et al. Intravascular ultrasound predictors of target lesion revascularization after stenting of protected left main coronary artery stenoses. *Am J Cardiol* 1999;83(2):175-179.
86. Hong MK, Park SW, Cheol Whan L, et al. Intravascular ultrasound findings in stenting of unprotected left main coronary artery stenosis. *Am J Cardiol* 1998;82(5):670-673.
87. Itoh A, Hall P, Maiello L, et al. Intracoronary stent implantation in native coronary arteries and saphenous vein grafts: A consecutive experience with six types of stents without prolonged anticoagulation. *Mayo Clin Proc* 1997;72(2):101-111.
88. Iwabuchi M, Haruta S, Taguchi A, et al. Intravascular ultrasound findings after successful primary angioplasty for acute myocardial infarction: Predictors of abrupt occlusion. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(6):1437-1444.
89. Jain A, White CJ. Intravascular ultrasound: clinical applications. *Indian Heart J* 1995;47(2):151-7.
90. Jain SP, Jain A, Collins TJ, Ramee SR, White CJ. Predictors of restenosis: A morphometric and quantitative evaluation by intravascular ultrasound. *Am Heart J* 1994;128(4):664-673.
91. Jeremias A, Gorge G, Konorza T, et al. Stepwise intravascular ultrasound (IVUS) guidance of high-pressure coronary stenting does not result in an improved acute or long-term outcome: A randomized comparison to 'final-look' IVUS assessment. *Catheter Cardiovasc Diagn* 1999;46(2):135-142.
92. Johnston PW, Fort S, Cohen EA. Noncritical disease of the left main coronary artery: limitations of angiography and the role of intravascular ultrasound. *Can J Cardiol* 1999;15(3):297-302.
93. Kapadia SR, Nissen SE, Tuzcu EM. Impact of intravascular ultrasound in understanding transplant coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 1999;14(2):140-50.
94. Kasaoka S, Tobis JM, Akiyama T, et al. Angiographic and intravascular ultrasound predictors of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(6):1630-1635.
95. Kearney PP, Starkey IR, Sutherland GR. Intracoronary ultrasound: current state of the art. *Br Heart J* 1995;73(5 Suppl 2):16-25.
96. Kerber S, Heinemann Vechtel O, Schmid C, et al. Intravascular ultrasound findings following orthotopic heart transplantation: Comparison to clinical parameters. *Herz* 1996;21(5):320-329.
97. Kerber S, Rahmel A, Karbenn U, et al. Early allograft vasculopathy in orthotopic heart transplant recipients: Angiographic, intravascular ultrasound, and functional in vivo findings. *Z Kardiol* 1994;83(3):215-224.
98. Kern MJ, Dupouy P, Drury JH, et al. Role of coronary artery lumen enlargement in improving coronary blood flow after balloon angioplasty and stenting: A combined intravascular ultrasound doppler flow and imaging study. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(7):1520-1527. (1)

99. Kiemeneij F, Laarman GJ, Slagboom T. Mode of deployment of coronary Palmaz-Schatz stents after implantation with the stent delivery system: An intravascular ultrasound study. *Am Heart J* 1995;129(4):638-644. (1)
100. Kiemeneij F, Laarman GJ, Slagboom T. Percutaneous transradial coronary Palmaz-Schatz stent implantation, guided by intravascular ultrasound. *Catheter Cardiovasc Diagn* 1995;34(2):133-136. (2)
101. Kimura BJ, Russo RJ, Bhargava V, McDaniel MB, Peterson KL, DeMaria AN. Atheroma morphology and distribution in proximal left anterior descending coronary artery: In vivo observations. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(4):825-831.
102. Kimura T, Kaburagi S, Tamura T, et al. Remodeling of human coronary arteries undergoing coronary angioplasty or atherectomy. *Circulation* 1997;96(2):475-483.
103. Klauss V, Ackermann K, Henneke KH, et al. Epicardial intimal thickening in transplant coronary artery disease and resistance vessel response to adenosine: A combined intravascular ultrasound and Doppler study. *Circulation* 1997; 96(9): II159-II164.
104. Klauss V, Mudra H, Uberfuhr P, Theisen K. Intraindividual variability of cardiac allograft vasculopathy as assessed by intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 1995; 76(7): 463-466.
105. Klues HG, Radke PW, Hoffmann R, vom Dahl J. [Pathophysiology and therapeutic concepts in coronary restenosis]. *Herz* 1997;22(6):322-34.
106. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *New Engl J Med* 1995;333(10):621-627.
107. Kofoed KF, Czernin J, Johnson J, et al. Effects of cardiac allograft vasculopathy on myocardial blood flow, vasodilatory capacity, and coronary vasomotion. *Circulation* 1997;95(3):600-606.
108. Koyama J, Yamagishi M, Tamai J, Kawano S, Daikoku S, Miyatake K. Comparison of vessel wall morphologic appearance at sites of focal and diffuse coronary vasospasm by intravascular ultrasound. *Am Heart J* 1995;130(3):440-445.
109. Lansky AJ, Mintz GS, Mehran R, et al. Insights into the mechanism of restenosis after PTCA and stenting. *Indian Heart J* 1998;50 Suppl 1:104-8.
110. Lee SL, Chen MZ, Chan HW, et al. No subacute thrombosis and femoral bleeding complications under full anticoagulation in 150 consecutive patients receiving non-heparin-coated intracoronary Palmaz-Schatz stents. *Am Heart J* 1996;132(6):1135-1146.
111. Lee TM, Chu CC, Hsu YM, Chen MF, Liao CS, Lee YT. Exaggerated luminal loss a few minutes after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with recent myocardial infarction compared with stable angina: An intracoronary ultrasound study. *Catheter Cardiovasc Diagn* 1997;41(1):32-39.
112. Leon MB, Popma JJ, Mintz GS, Pichard AD, Satler LF, Kent KM. An overview of US coronary stent trials. *Semin Interv Cardiol* 1996;1(4):247-54.
113. Lim TT, Liang DH, Botas J, Schroeder JS, Oesterle SN, Yeung AC. Role of compensatory enlargement and shrinkage in transplant coronary artery disease. Serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997;95(4):855-9.
114. Liu JB, Goldberg BB. 2-D and 3-D endoluminal ultrasound: vascular and nonvascular applications. *Ultrasound Med Biol* 1999;25(2):159-73.
115. Londero HF, Laguens R, Telayna JM, et al. Densitometric quantitative analysis of intracoronary ultrasound images: Anatomopathological correlation. *Int J Card Imaging* 1997;13(2):125-132.

116. Lowry RW, Kleiman NS, Raizner AE, Young JB. Is intravascular ultrasound better than quantitative coronary arteriography to assess cardiac allograft arteriopathy? *Catheter Cardiovasc Diagn* 1994;31(2):110-115.
117. Mahrholdt H, Haase KK, Athanasiadis A, et al. Perspectives of IVUS guided PTCA. *Z Kardiol* 1998;87(5):336-343.
118. Marisco F, Kubica J, De Servi S, et al. Influence of plaque morphology on the mechanism of luminal enlargement after directional coronary atherectomy and balloon angioplasty. *Br Heart J* 1995;74:134-139.
119. Matar FA, Mintz GS, Pinnow E. Multivariate predictors of intravascular ultrasound end points after directional coronary atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(2):318-24.
120. Mehra MR, Stapleton DD, Ventura HO, et al. Influence of donor and recipient gender on cardiac allograft vasculopathy. An intravascular ultrasound study. *Circulation* 1994;90(5 Pt 2):II78-82.
121. Mehra MR, Ventura HO, Smart FW, et al. New developments in the diagnosis and management of cardiac allograft vasculopathy. *Tex Heart Inst J* 1995;22(2):138-144.
122. Meier DS, Cothren RM, Vince DG, JF C. Automated morphometry of coronary arteries with digital image analysis of intravascular ultrasound. *Am Heart J* 1997;133:681-90.
123. Miller LW. Role of intracoronary ultrasound for the diagnosis of cardiac allograft vasculopathy. *Transplant Proc* 1995;27(3):1989-92.
124. Mintz GS, Hoffmann R, Mehran R, et al. In-stent restenosis: the Washington Hospital Center experience. *Am J Cardiol* 1998;81(7A):7E-13E. (1)
125. Mintz GS, Mehran R, Waksman R. Treatment of in stent restenosis. *Semin-Interv-Cardiol* 1998;3(2):117-21. (2)
126. Mintz GS, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, Leon MB. Interrelation of coronary angiographic reference lumen size and intravascular ultrasound target lesion calcium. *Am J Cardiol* 1998; 81(4): 387-391.
127. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Intravascular ultrasound predictors of restenosis after percutaneous transcatheter coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(7):1678-1687. (1)
128. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Limitations of angiography in the assessment of plaque distribution in coronary artery disease: A systematic study of target lesion eccentricity in 1446 lesions. *Circulation* 1996;93(5):924-931. (2)
129. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Patterns of calcification in coronary artery disease: A statistical analysis of intravascular ultrasound and coronary angiography in 1155 lesions. *Circulation* 1995; 91(7): 1959-1965.
130. Mojsilovic A, Popovic M, Amodaj N, Babic R, M O. Automatic Segmentation of Intravascular Ultrasound Images: A Texture-Based Approach. *Annals of Biomedical Engineering* 1997;25:1059-1071.
131. Moriuchi M, Saito S, Takaiwa Y, et al. Assessment of plaque rupture by intravascular ultrasound. *Heart Vessels* 1997;12:178-181.
132. Moses JW, Undermir C, Strain JE, et al. Relation between single tomographic intravascular ultrasound image parameters and intracoronary doppler flow velocity in patients with intermediately severe coronary stenoses. *Am Heart J* 1998;135(6):988-994.

133. Moussa I, Di Mario C, Moses J, et al. Coronary stenting after rotational atherectomy in calcified and complex lesions. Angiographic and clinical follow-up results. *Circulation* 1997;96(1):128-36. (1)
134. Moussa I, Di Mario C, Reimers B, Akiyama T, Tobis J, Colombo A. Subacute stent thrombosis in the era of intravascular ultrasound-guided coronary stenting without anticoagulation: frequency, predictors and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(1):6-12. (2)
135. Moussa I, Moses J, Di Mario C, et al. Does the specific intravascular ultrasound criterion used to optimize stent expansion have an impact on the probability of stent restenosis? *Am J Cardiol* 1999; 83(7): 1012-1017.
136. Moussa I, Moses J, Di Mario C, et al. Stenting after optimal lesion debulking (SOLD) registry. Angiographic and clinical outcome. *Circulation* 1998;98(16):1604-1609.
137. Mudra H, Klauss V, Blasini R, et al. Ultrasound guidance of Palmaz-Schatz intracoronary stenting with a combined intravascular ultrasound balloon catheter. *Circulation* 1994;90(3):1252-61.
138. Mudra H, Klauss V, Werner F, Regar E, Henneke KH, Theisen K. [Applications and value of intravascular ultrasound imaging in coronary interventions]. *Z Kardiol* 1996;85 Suppl 1:39-47.
139. Mudra H, Regar E, Klauss V, et al. Serial follow-up after optimized ultrasound-guided deployment of Palmaz-Schatz stents. In-stent neointimal proliferation without significant reference segment response. *Circulation* 1997; 95(2): 363-70. (1)
140. Mudra H, Werner F, Regar E, et al. One balloon approach for optimized Palmaz-Schatz stent implantation: The MUSCAT trial. *Catheter Cardiovasc Diagn* 1997; 42(2): 130-137. (2)
141. Mudra H. [Intravascular ultrasound imaging in coronary angioplasty]. *Internist (Berl)* 1997; 38(1): 56-63.
142. Muhlberger V, Probst P, Pachinger O. Statistical analysis of invasive cardiology for Austria in 1992 as an approach to quality assessment. *J Interv Cardiol* 1994;7(1):17-24.
143. Müller C, Frey AW, Roskamm H, Hodgson JM. Single device approach to ultrasound-guided percutaneous transluminal coronary angioplasty and stenting: initial experience with a combined intracoronary ultrasound/variable diameter balloon. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997;40(4):393-9.
144. Murphy JD, Hill JA. Cardiac catheterization and conventional coronary angioplasty. *Curr-Opin-Cardiol* 1994;9(4):483-92.
145. Nakamura S, Hall P, Gaglione A, et al. High pressure assisted coronary stent implantation accomplished without intravascular ultrasound guidance and subsequent anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(1):21-27.
146. Nakamura S, Mahon DJ, Maheswaran B, Gutfinger DE, Colombo A, Tobis JM. An explanation for discrepancy between angiographic and intravascular ultrasound measurements after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(3):633-639.
147. Nakamura Y, Takemori H, Shiraishi K, et al. Compensatory enlargement of angiographically normal coronary segments in patients with coronary artery disease: In vivo documentation using intravascular ultrasound. *Angiology* 1996;47(8):775-782.
148. Narins CR, Ellis SG. Prevention of in-stent restenosis. *Semin Interv Cardiol* 1998;3(2):91-103.

149. Nicosia A, Van der Giessen WJ, Aiiian SG, Von Birgelen C, De Feyter PJ, Serruys PW. Is intravascular ultrasound after coronary stenting a safe procedure? Three cases of stent damage attributable to ICUS in a tantalum coil stent. *Catheter Cardiovasc Diagn* 1997;40(3):265-270.
150. Nishimura RA, Lerman A, Chesebro JH, et al. Epicardial vasomotor responses to acetylcholine are not predicted by coronary atherosclerosis as assessed by intracoronary ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(1):41-49.
151. Nishioka T, Amanullah AM, Luo H, et al. Clinical validation of intravascular ultrasound imaging for assessment of coronary stenosis severity: comparison with stress myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(7):1870-8.
152. Nissen SE, De Franco AC, Tuzcu EM, Moliterno DJ. Coronary intravascular ultrasound: diagnostic and interventional applications. *Coron Artery Dis* 1995;6(5):355-67.
153. Oesterle SN, Whitbourn R, Fitzgerald PJ, et al. The stent decade: 1987 to 1997. *Stanford Stent Summit faculty. Am Heart J* 1998;136(4 Pt 1):578-99.
154. Oshima A, Itchhaporia D, Fitzgerald P. New developments in intravascular ultrasound. *Vasc Med* 1998;3(4):281-90.
155. Ozaki Y, Keane D, Nobuyoshi M, Hamasaki N, Popma JJ, Serruys PW. Coronary lumen at six-month follow-up of a new radiopaque Cordis tantalum stent using quantitative angiography and intracoronary ultrasound. *Am J Cardiol* 1995;76(16):1135-1143.
156. Ozaki Y, Serruys PW. Recent progress in coronary interventions--assessment by quantitative coronary angiography. *Jpn Circ J* 1997; 61(1): 1-13. (1)
157. Ozaki Y, Violaris AG, Kobayashi T, et al. Comparison of coronary luminal quantification obtained from intracoronary ultrasound and both geometric and videodensitometric quantitative angiography before and after balloon angioplasty and directional atherectomy. *Circulation* 1997; 96(2): 491-499. (2)
158. Panza JA, Laurienzo JM, Curiel RV, Quyyumi AA, Cannon I-R. Transesophageal dobutamine stress echocardiography for evaluation of patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994;24(5):1260-1267.
159. Parashara DK, Jacobs LE, Ledley GS, Yazdanfar S, Oline J, Kotler MN. Intravascular ultrasound for angiographically indeterminate left main coronary artery disease. *Echocardiography* 1994;11(1):65-69.
160. Pepi M, Muratori M, Barbier P, et al. Pericardial effusion after cardiac surgery: Incidence, site, size, and haemodynamic consequences. *Br Heart J* 1994;72(4):327-331.
161. Peters RJG, Kok WEM, Di Mario C, et al. Prediction of restenosis after coronary balloon angioplasty: Results of PICTURE (Post-IntraCoronary Treatment Ultrasound Result Evaluation), a prospective multicenter intracoronary ultrasound imaging study. *Circulation* 1997;95(9):2254-2261.
162. Pethig K, Heublein B, Wahlers T, Haverich A. Mechanism of luminal narrowing in cardiac allograft vasculopathy: Inadequate vascular remodeling rather than intimal hyperplasia is the major predictor of coronary artery stenosis. *Am Heart J* 1998;135(4):628-633.
163. Pinto FJ, Chenzbraun A, Botas J, et al. Feasibility of serial intracoronary ultrasound imaging for assessment of progression of intimal proliferation in cardiac transplant recipients. *Circulation* 1994;90(5):2348-2355.

164. Popma JJ, Lansky AJ, Ito S, Mintz GS, Leon MB. Contemporary stent designs: technical considerations, complications, role of intravascular ultrasound, and anticoagulation therapy. *Prog Cardiovasc Dis* 1996;39(2):111-28.
165. Prati F, Gil R, Di Mario C, et al. Is quantitative angiography sufficient to guide stent implantation? A comparison with three-dimensional reconstruction of intracoronary ultrasound images. *G Ital Cardiol* 1997; 27(4): 328-36.
166. Radke PW, Klues HG, PK H, et al. Mechanisms of acute lumen gain and recurrent restenosis after rotational atherectomy of diffuse in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:33-39.
167. Rasheed Q, Nair R, Sheehan H, Hodgson JM. Correlation of intracoronary ultrasound plaque characteristics in atherosclerotic coronary artery disease patients with clinical variables. *Am J Cardiol* 1994;73(11):753-758.
168. Rickenbacher P, Osswald S, Buser P, Pfisterer M. [Intracoronary ultrasound: scientific aspects and clinical possibilities]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1996; 85(11): 320-8.
169. Rickenbacher PR, Pinto FJ, Chenzbraun A, et al. Incidence and severity of transplant coronary artery disease early and up to 15 years after transplantation as detected by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(1): 171-177. (1)
170. Rickenbacher PR, Pinto FJ, Lewis NP, et al. Prognostic importance of intimal thickness as measured by intracoronary ultrasound after cardiac transplantation. *Circulation* 1995; 92(12): 3445-3452. (2)
171. Rozenman Y, Yershov T, Mosseri M, Gotsman MS. Quantitative videodensitometric technique for verification of optimal coronary stent implantation. *Int J Med Inform* 1998;51(1):51-57.
172. Russo RJ. Ultrasound-guided stent placement. *Cardiol Clin* 1997;15(1):49-61.
173. Sankardas MA, McEniery PT, Aroney CN, Bett JHN, Tobis JM, Colombo A. Elective implantation of intracoronary stents without intravascular ultrasound guidance or subsequent warfarin. *Catheter Cardiovasc Diagn* 1996;37(4):355-361.
174. Schächinger V, Zeiher AM. Quantitative assessment of coronary vasoreactivity in humans in vivo: Importance of baseline vasomotor tone in atherosclerosis. *Circulation* 1995;92(8):2087-2094.
175. Scharfl M, Bocksch W, Linderer T, Beckmann S, Dreysse S. Quantitative assessment of peripheral and coronary artery lesions before and after balloon angioplasty: A comparison of intravascular ultrasound and angiography. *Heart Vessels* 1994;9(4):202-209.
176. Schmermund A, Baumgart D, Gorge G, et al. Coronary artery calcium in acute coronary syndromes: A comparative study of electron-beam computed tomography, coronary angiography, and intracoronary ultrasound in survivors of acute myocardial infarction and unstable angina. *Circulation* 1997;96(5):1461-1469.
177. Schreiter SW, Tenaglia AN, Buda AJ. Intracoronary ultrasound: insights into mechanisms and results of coronary interventions. *Clin Cardiol* 1996;19(2):86-92.
178. Schroeder S, Baumbach A, Haase KK, et al. Reduction of restenosis by vessel size adapted percutaneous transluminal coronary angioplasty using intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 1999;83(6):875-879.
179. Schwarzacher SP, Fitzgerald PJ, Yock PG. Clinical use of intravascular ultrasound. *Semin Interv Cardiol* 1997;2(1):1-9.

180. Serruys PW, C. DM, Piek J, et al. Prognostic Value of Intracoronary Flow Velocity and Diameter Stenosis in Assessing the Short- and Long-term Outcomes of Coronary balloon Angioplasty. *Circulation* 1997;96:3369-3377.
181. Shurmur SW, Deligonul U, Rayner RW, Sears TW, Porter TR. Transverse coronary dissection resulting in abrupt vessel closure following directional coronary atherectomy: clinical, angiographic, and intracoronary ultrasound findings. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994;32(2):174-7.
182. Spes CH, Klauss V, Mudra H, et al. Quantitative dobutamine stress echocardiography in patients late after heart transplantation: Normal values and findings in patients with cardiac allograft vasculopathy. *Z Kardiol* 1997;86(10):868-876.
183. Spes CH, Klauss V, Rieber J, et al. Functional and morphological findings in heart transplant recipients with a normal coronary angiogram: An analysis by dobutamine stress echocardiography, intracoronary Doppler and intravascular ultrasound. *J Heart Lung Transplant* 1999;18(5):391-398.
184. Spes CH, Mudra H, Schnaack SD, et al. Dobutamine stress echocardiography for noninvasive diagnosis of cardiac allograft vasculopathy: a comparison with angiography and intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 1996;78(2):168-74.
185. Stikovac M, Talley D, Leeser M. Economic Aspects of Using Alternative Diagnostic Techniques in Addition to Angiography During Percutaneous Coronary Artery Revascularisation. *Journal Intervent Cardiol* 1994;7(3):291-296.
186. Stone GW, Hodgson JM, St Goar FG, et al. Improved procedural results of coronary angioplasty with intravascular ultrasound-guided balloon sizing: the CLOUT Pilot Trial. Clinical Outcomes With Ultrasound Trial (CLOUT) Investigators. *Circulation* 1997;95(8):2044-52.
187. Stone GW. Rotational atherectomy for treatment of in-stent restenosis: role of intracoronary ultrasound guidance. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996;3:73-7.
188. Takagi A, Tsurumi Y, Ishii Y, Suzuki K, Kawana M, Kasanuki H. Clinical Potential of Intravascular Ultrasound for Physiological Assessment of Coronary Stenosis. *Circulation* 1999;100:250-255.
189. Takazawa K, Fujita M, Tanaka N, et al. Comparison of lumen area after PTCA by IVUS and QCA. *Heart Vessels* 1997;12:217-220.
190. Tardif JC, Pandian NG. Intravascular and intracardiac ultrasound. *Coron Artery Dis* 1995;6(1):35-41.
191. Tardif JC, Pandian NG. Intravascular ultrasound imaging in peripheral arterial and coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 1994;9(5):627-33.
192. TenHoff H, Hamm MA, Lowe GE, Koger JD. Technical aspects of ultrasound imaging guidewires. *Semin Interv Cardiol* 1997;2(1):63-8.
193. Timmis SBH, Hermiller JB, Burns WH, Meyers SN, Davidson CJ. Comparison of immediate and in-hospital results of conventional balloon and perfusion balloon angioplasty using intracoronary ultrasound. *Am J Cardiol* 1999;83(3):311-316.
194. Tuzcu EM, Berkalp B, De Franco AC, et al. The dilemma of diagnosing coronary calcification: angiography versus intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(4):832-8. (1)
195. Tuzcu EM, De Franco AC, Goormastic M, et al. Dichotomous pattern of coronary atherosclerosis 1 to 9 years after transplantation: insights from systematic intravascular ultrasound imaging. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(4):839-46. (2)

196. Ventura HO, Mehra MR, Smart FW, Stapleton DD. Cardiac allograft vasculopathy: current concepts. *Am Heart J* 1995;129(4):791-9.
197. Voigtlander T, Rupprecht HJ, Scharhag J, et al. Intravascular ultrasound detected calcification of coronary lesions as a predictor of dissection after balloon angioplasty. *Int J Card Imaging* 1996;12(3):179-183.
198. Von Birgelen C, Airoian SG, Mintz GS, et al. Variations of remodeling in response to left main atherosclerosis assessed with intravascular ultrasound in vivo. *Am J Cardiol* 1997; 80(11): 1408-1413.
199. Wang J, Nomura M, Kurokawa H, et al. Is pre-intervention intravascular ultrasound necessary in evaluating target lesion calcification in patients undergoing transcatheter therapy? *Jpn Circ J* 1996;60(8):567-574.
200. Waxman S. Characterization of the unstable lesion by angiography, angioscopy, and intravascular ultrasound. *Cardiol Clin* 1999;17(2):295-305, viii.
201. Weis M, von Scheidt W. Cardiac allograft vasculopathy: a review. *Circulation* 1997;96(6):2069-77.
202. Weissman NJ. Intracoronary ultrasound. *Coron Artery Dis* 1998;9(7):435-41.
203. Werner GS, Diedrich J, Kreuzer H. Causes of failed angioplasty for acute myocardial infarction assessed by intravascular ultrasound. *Am Heart J* 1997;133(5):517-525. (1)
204. Werner GS, Diedrich J, Morguet AJ, Buchwald AB, Kreuzer H. Morphology of chronic coronary occlusions and response to interventional therapy--a study by intracoronary ultrasound. *Int J Card Imaging* 1997;13(6):475-84. (2)
205. Werner GS, Diedrich J, Schunemann S, et al. Additional luminal area gain by intravascular ultrasound guidance after coronary stent implantation with high inflation pressure. *Int J Card Imaging* 1997;13(4):311-321. (3)
206. Werner GS, Figulla HR, Grosse W, Kreuzer H. Extensive intramural hematoma as the cause of failed coronary angioplasty: diagnosis by intravascular ultrasound and treatment by stent implantation. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995;36(2):173-8.
207. Werner GS, Gastmann O, Ferrari M, Scholz KH, Schunemann S, Figulla HR. Determinants of stent restenosis in chronic coronary occlusions assessed by intracoronary ultrasound. *Am J Cardiol* 1999;83(8):1164-1169.
208. Wolfe CL, Klette MA, Trask RV, et al. Assessment of the results of percutaneous transluminal coronary angioplasty using an integrated ultrasound imaging-angioplasty catheter. *Catheter Cardiovasc Diagn* 1994;32(2):108-112.
209. Wong SC, Leon MB. Intracoronary stents. *Curr Opin Cardiol* 1995;10(4):404-11.
210. Young JB. Allograft Vasculopathy-Diagnosing the Nemesis of Heart Transplantation. *Circulation* 1999;100:458-460.
211. Ziada KM, Tuzcu EM, De Franco AC, et al. Intravascular ultrasound assessment of the prevalence and causes of angiographic 'haziness' following high-pressure coronary stenting. *Am J Cardiol* 1997;80(2):116-121.

Anhang

Anhang 1 : Dokumente der Literaturrecherche

Dokument 1: Wissenschaftliche Publikationen

Zeitraumen: 9.8.1999-13.8.1999

Datenbanken	Jahrgänge/Monat(Woche)
MEDLINE	von 1993 bis 1999/08
EMBASE	von 1994 bis 1999/06
Cancerlit	von 1980 bis 1999/07
HealthStar	von 1975 bis 1999/07
HSRPROJ	von 1975 bis 1999/05
HSTAT	ohne Zeitangabe
CATLINE	ohne Zeitangabe
SOMED	von 1978 bis 1999/07
Econ Lit.	von 1969 bis 1999/06
Weitere Datenquellen	
Kongreßabstracts (Printmedium)	1997 und 1998

Dokument 2: Datenbank-Suchstrategien

Datenbank: Medline

Software: Webspirs

Datum der Recherche: 13.08.1999

Rechercheschritt	Suchbegriff	Treffer
#1	((IVUS or ICUS) not (ICU or (intensiv* and care and unit) or (intensiv* and care))) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	406
#2	((intravascular* and ultrasound) or (intravascular* and sonograph*) or (intravascular* and ultrasonograph*)) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	1086
#3	(intracoronar* or coronar*) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	42210
#4	#2 and #3	612
#5	((intracoronar* and ultrasound) or (intracoronar* and sonograph*) or (intracoronar* and ultrasonograph*)) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	415
#6	#1 or #4 or #5	1050

Rechercheschritt	Suchbegriff	Treffer
#7	((letter* or editor* or comment*) in TI,MESH,PS) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	221711
#8	((experimental* or animal* or vitro or postmortem) in TI,MESH,PS) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	115718
#9	((postmort*) in TI,MESH,PS) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	1080
#10	(#6 not (#7 or #8 or #9) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	912
#11	(sens* or spec*) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	576369
#12	((random* and study) or (clinical and study) or RCT) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	126459
#13	((acute and gain) or (acute and lumen and gain) or (diameter and stenosis) or restenosis or (restenosis and rate) or (minimal and lumen and area) or (minimal and stent and area) or (minimal and lumen and diameter) or dissection or (residual and stenosis) or survival or MI or (myocard and infarction) or PTCA or MLD or ACVB) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	113224
#14	#10 and #11	204
#15	#10 and #12	139
#16	#10 and #13	350
#17	#14 or #15 or #16	540
#18	cost* and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	50188
#19	#10 and #18	23
#20	(HTx or (heart and transplation)) and ((english in la) or (german in la) and(py=1994-1999)	8678
#21	#10 and #20	97
#22	#17 or #19 or #21	585
#23	#22 and (pt=review) and ((english in la) or (german in la) and(py=1994-1999)	97

Datenbank: Embase

Software: Webspirs

Datum der Recherche: 13.08.1999

Rechercheschritt	Suchbegriff	Treffer
#1	((IVUS or ICUS) not (ICU or (intensiv* and care and unit) or (intensiv* and care))) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	372
#2	((intravascular* and ultrasound) or (intravascular* and sonograph*) or (intravascular* and ultrasonograph*)) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	1124
#3	(intracoronar* or coronar*) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	41017
#4	#2 and #3	616
#5	((intracoronar* and ultrasound) or (intracoronar* and sonograph*) or (intracoronar* and ultrasonograph*)) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	313

Rechercheschritt	Suchbegriff	Treffer
#6	#1 or #4 or #5	903
#7	((letter* or editor* or comment*) in TI,DE,SU) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	108600
#8	((experimental* or animal* or vitro or postmortem) in TI,DE,SU) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	453059
#9	((postmort*) in TI,DE,SU) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	3255
#10	(#6 not (#7 or #8 or #9) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	780
#11	(sens* or spec*) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	558586
#12	((random* and study) or (clinical and study) or RCT) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	423706
#13	((acute and gain) or (acute and lumen and gain) or (diameter and stenosis) or restenosis or (restenosis and rate) or (minimal and lumen and area) or (minimal and stent and area) or (minimal and lumen and diameter) or dissection or (residual and stenosis) or survival or MI or (myocard and infarction) or PTCA or MLD or ACVB) and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	114721
#14	#10 and #11	121
#15	#10 and #12	425
#16	#10 and #13	357
#17	#14 or #15 or #16	590
#18	cost* and ((english in la) or (german in la)) and (py=1994-1999)	56227
#19	#10 and #18	29
#20	(HTx or (heart and transplantation)) and ((english in la) or (german in la) and(py=1994-1999)	7950
#21	#10 and #20	90
#22	#17 or #19 or #21	604
#23	#22 and (pt=review) and ((english in la) or (german in la) and(py=1994-1999)	0

Datenbank: Cancerlit

Software: DIMDI

Datum der Recherche: 09.08.1999

Rechercheschritt	Suchbegriff	Treffer
#1	((((IVUS OR ICUS) NOT ICU) NOT intensiv? care unit) AND PY=1994 to 1999) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN)	7
#2	((intravascular? ultrasound OR intravascular? sonograph?) OR intravascular? ultrasonograph?) AND PY=1994 to 1999) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN)	0
#3	((intracoronar? ultrasound OR intracoronar? sonograph?) OR intracoronar? ultrasonograph?) AND PY=1994 to 1999) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN)	1
#4	1 OR 2 OR 3	8

Datenbank: HealthStar

Software: Internet Grateful Med

unter Ausschluss von medline citations

Datum der Recherche: 09.08.1999

Rechercheschritt	Suchbegriff	Treffer
#1	IVUS OR ICUS	1
#2	intravascular* and ultrasound OR intravascular* and sonograph* OR intravascular* and ultrasonograph*	62
#3	intracoronar* and ultrasound OR intracoronar* and sonograph* OR intracoronar* and ultrasonograph*	0
#4	HTx OR heart transplantation AND (ultrasound OR sonograph* OR ultrasonograph*)	3
#5	HTx OR heart transplantation AND IVUS or ICUS	2

Datenbank: HSRPROJ

Software: Internet Grateful Med

Datum der Recherche: 09.08.1999

Rechercheschritt	Suchbegriff	Treffer
#1	IVUS OR ICUS	1
#2	intracoronar ultrasound OR intracoronar sonograph OR intracoronar ultrasonograph	0
#3	intravascular ultrasound OR intravascular sonograph OR intravascular ultrasonograph	0
#4	HTx OR heart transplanation	2
#5	HTx OR heart transplantation AND IVUS OR ICUS	0

Datenbank: HSTAT (all databases, all exact terms)

Software: National Library of Medicine

Datum der Recherche: 09.08.1999

Rechercheschritt	Suchbegriff	Treffer
#1	IVUS	1
#2	ICUS	1
#3	intracoronar ultrasound	0
#4	intracoronar sonography	0
#5	intracoronar ultrasonography	0
#6	intravascular ultrasound	1
#7	intravascular sonography	0
#8	intravascular ultrasonography	0

Datenbank: CATLINE

Software: Locatorplus

Datum der Recherche: 25.06.1999

Rechercheschritt	Suchbegriff	Treffer
#1	IVUS OR ICUS OR intravascular ultrasound OR intracoronar ultrasound	1
#2	(IVUS OR ICUS OR intravascular ultrasound OR intracoronar ultrasound) AND (cost OR costs)	0
#3	intravascular ultrasonography OR intracoronar ultrasonography	11
#4	(intravascular ultrasonography OR intracoronar ultrasonography) AND (cost OR costs)	0
#5	intracoronar sonography OR intravascular sonography	0

Datenbank: SOMED

Software: DIMDI

Datum der Recherche: 09.08.1999

Rechercheschritt	Suchbegriff	Treffer
#1	(((((IVUS OR ICUS) NOT ICU) NOT intensiv? care unit) AND PY=1994 to 1999) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN))	1
#2	((((intravascular? ultrasound OR intravascular? sonograph?) OR intravascular? ultrasonograph?) AND PY=1994 to 1999) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN))	0
#3	((((intracoronar? ultrasound OR intracoronar? sonograph?) OR intracoronar? ultrasonograph?) AND PY=1994 to 1999) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN))	0

Datenbank: Econlit

Software: Webspirs

Datum der Recherche: 13.08.1999

Rechercheschritt	Suchbegriff	Treffer
#1	((IVUS or ICUS) not ICU) and (py=1994-1999)	1
#2	((intravascular* and ultrasound) or (intravascular* and sonograph*) or (intravascular* and ultrasonograph*)) and (py=1994-1999)	0
#3	((intracoronar* and ultrasound) or (intracoronar* and sonograph*) or (intracoronar* and ultrasonograph*)) and (py=1994-1999)	0
#4	(HTx or (heart and transplantation)) and (py=1994-1999)	1

Datenbank: HTA

Software:

Zeitraum der Recherche: 11.08.1999

Rechercheschritt	Suchbegriff	Treffer
#1	IVUS OR ICUS	2
#2	(intravascular ultrasound) OR (intravascular sonography) OR (intravascular ultrasonography)	4
#3	(intracoronar ultrasound) OR (intracoronar sonography) OR (intracoronar ultrasonography)	0

Datenbank: DARE

Software:

Datum der Recherche: 11.08.1999

Rechercheschritt	Suchbegriff	Treffer
#1	IVUS OR ICUS	6
#2	(intravascular ultrasound) OR (intravascular sonography) OR (intravascular ultrasonography)	1
#3	(intracoronar ultrasound) OR (intracoronar sonography) OR (intracoronar ultrasonography)	0

Datenbank: NHS

Software:

Datum der Recherche: 11.08.1999

Rechercheschritt	Suchbegriff	Treffer
#1	IVUS OR ICUS	59
#2	(intravascular ultrasound) OR (intravascular sonography) OR (intravascular ultrasonography)	0
#3	(intracoronar ultrasound) OR (intracoronar sonography) OR (intracoronar ultrasonography)	1

Datenbank: INAHTA-Projektdatenbank

Software:

Datum der Recherche: 21.06.1999

Rechercheschritt	Suchbegriff	Treffer
#1	Beurteilung nach Titeln, Absprache mit klinischem Experten	9

Datenbank: Cochrane Library

Software:

Datum der Recherche: 09.08 .1999

Rechercheschritt	Suchbegriff	Treffer
#1	IVUS OR ICUS	0
#2	intravascular ultrasound or intravascular sonography or intravascular ultrasonography	0
#3	intracoronar ultrasound or intracoronar sonography or intracoronar ultrasonography	0

Dokument 3: HTA-Berichte, Reviews

Berücksichtigte Einrichtungen	Internetadressen
HTA	http://nhscrd.york.ac.uk/welcome.html
DARE	http://nhscrd.york.ac.uk/welcome.html
NHS	http://nhscrd.york.ac.uk/welcome.html
INAHTA	http://www.inahta.org
COCHRANE	http://www.update-software.com/ccweb/cochrane/cdsr.htm

Dokument 4: Expertenkontakte

England/Schottland

Dr.P. Kearney, MB

The Cork Heart & Loung Group
The Cork Clinic
Western Rd.
Cork – Ireland

Dr. N.G. Uren

Department of Cardiology
Royal Infirmary of Edinburgh
Lauriston Place
EH3 9YW Edinburgh

Dr. M. Rothman

London Chest Hospital
Department of Cardiology
Bonner Road
London E2 9JX
United Kingdom

USA

Peter J. Fitzgerald, MD, PhD
Paul G. Yock, MD

Center for Research in Cardiovascular Interventions
300 Pasteur Drive, Room H3554
Stanford University Medical Center
Stanford, CA 94305

Alan C. Yeung, MD

Division of Cardiovascular Medicine
Falk Cardiovascular Research Building
Stanford University School of Medicine
Stanford, CA 94305

Christopher J. White, MD
Ochsner Foundation Hospital
New Orleans, LA

Dr. Thomas J. Linnemeier, MD, FSCAI
Northside Cardiology PC
Indiana Heart Institute
Indianapolis, Indiana

Dr. Tim A. Fischell
Vanderbilt University Medical Center
Division of Cardiology
Medical Center North
CC-2218
Nashville, Tennessee 37232

Charles J. Davidson, MD
Northwestern University Medical School
710 North Fairbanks Court
Olson 4220
Chicago, Illinois 60611

Jeffrey Moses, MD
Lenox Hill Hospital
New York

Dr. G.S. Mintz
Washington Hospital Center
110, Irving St., NW, 4B-1
Washington,
USA D.C. 20010

Stephen C. Culp, MD
Duke University Medical Center
Durham
North Carolina

James J. Ferguson III, MD
Texas Heart Institute,
Houston, Texas

Richard W. Smalling, MD
University of Texas Medical School
Houston, Texas

Paul D. Walter
Cardiology Associates
Lubbock, Texas

Michael Mooney, MD
Minneapolis Heart Institute
Minneapolis, Minnesota

John McB. Hodgson, MD
University Hospitals of Cleveland
Cleveland, Ohio

Dr. Steven E. Nissen, MD
Department of Cardiology, Desk F-15
The Cleveland Clinic Foundation
9500 Euclid Avenue
Cleveland, Ohio 44195

Department of Internal Medicine
Division of Cardiology
Saint Louis University Hospital
3635 Vista Avenue at Grand
Saint Louis
Missouri 63110

Jeffrey M. Isner, MD
St Elizabeth's Hospital
Boston, Mass.

David J. Cohen, MD
Cardiovascular Division
Beth Israel-Deaconess Medical Center
330 Brookline Avenue
Boston, Massachusetts 02215

Roberto J. Russo, MD
Scripps Clinic – Torrey Pines
Cardiovascular Diseases
10666 N. Torrey Pines Road
La Jolla, CA 92037

Morton J. Kern, MD
University Medical Center,
St. Louis, Mo.

Deutschland

Dr. C. von Birgelen
Kardiologische Abteilung der
Universität Essen
Hufelandstraße 55
45122 Essen

Direktor: Prof. Dr J Meyer
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Johannes Gutenberg Universität-Mainz
Langenbeckstrasse 1
55101 Mainz

Dr. med. Wolfgang Boksch
Virchowklinikum der Humboldt Universität
Und Deutsches Herzzentrum Berlin
Klinikum für Innere Medizin
Augustenburgerplatz1
13353 Berlin

Dr. J. vom Dahl F.E.S.C.
Medizinische Klinik I
Klinikum der RWTH Aachen
Pauwelsstr.30
52057 Aachen

Prof. Dr. Gerald S. Werner
Georg-August-Universität
Göttingen

PD Dr. A.W. Frey
Herzzentrum Bad Krozingen
Südring 15
79189 Bad Krozingen

PD Dirk Hausmann
Medizinische Hochschule Hannover
Abt. Kardiologie und Angiologie
Carl-Neuberg-Str.1
30623 Hannover

Dänemark

Dr.P. Thayssen F.E.S.C.
Cardiological Department B
Odense University Hospital
29 SDR Boulevard
5000 Odense

Dr. K. Saunamäki
Cardiac Cath Lab 2013
Rigshospitalet
Blegdamsve 9
2100 Kopenhagen

Österreich

Guy Friedrich, MD
Universitätsklinik Innsbruck
Innsbruck

Franz Weidinger, MD
Universitätsklinik Wien
Wien

Belgien

Dr.P. Sinnaeve
Department of Cardiology ZU
U.H. Gasthuisberg-Herestraat 49
3000 Leuven, Belgium

Dr. G. Van Langenhove
Dept of Cardiology
AZ Middleheim
Lindendreef 1
2020 Antwerpen

Spanien

Fernando Alfonso, MD
Departamento de Cardiopulmonar
Hospital Universitario „San Carlos,“
Ciudad Universitaria
Paza de Cristo Rey
Madrid 28040

Dr F. Pico-Aracil
Cardiology Department
Hospital Virgen de la Arrixaca
Travesera de Gracia 737536
08006 Barcelona

Dr. A. Serra

Cardiology Dept., Cath. Lab.
Hospital Clinico de Barcelona
Villaroel, 170
08036 Barcelona

Italien

Dr. A. Colombo
Centro Cuore Columbus
Sezione Emodinamica
Via. M. Buonarroti, 48
I – 20145 MILAN

Frankreich

Marie-J. Alibelli-Chemarin
Hospital Rangueil
Toulouse

S. Makovski
Hospital Broussais
Paris

Dr. R. Rihani

Service Soins Intensifs
Hospital Saint-Philibert
115, rue du grand but
59160 Lomme

Niederlande

Prof. P.W. Serruys F.E.S.C.
Department of Coronary Imaging and Intervention
Thoraxcenter Bd 416
P.O. Box 1738
University Hospital Rotterdam-Dijkzigt
Erasmus University
3000 DR Rotterdam

Dr. P.de Feyter F.E.S.C.
Thorax Center Cath.Lab.BD 381
University Hospital Dijkzigt
Dr. Molewaterplein 40
3015 GD Rotterdam

Luxemburg

Mrs. M. De Rouck
Departement de cardiologie
Centre hospitalier de Luxembourg
4 rue Barble
1210 Luxembourg

Schweden

Dr. B. Johansson
Dept. of Medicine
Regional Clinic Örebro
Regionsjukhuset
70185 Örebro

Portugal

Mrs. R. Pinto
Department of cardiology
Santa Maria Hospital
Avenue Prof. Egas Moniz
1600 Lissabon

Griechenland

Dr. V. Tzifos
Cardiology department
Athens General Hospital
Solonos 76
10680 Athens

Dr. V. Voudris
Onassis Cardiac Surgery Center
356, Sygrou Avenue
17674 Athens
Greece

Israel

Dr. Y. Almagor

Shaare Zedek Medical Center

Dep. Of Cardiology

P.O. Box 3235

Beit Vegan

91031 Jerusalem

Israel

Kanada

Institut de Cardiologie de Montreal

S.Doucet

Montreal

Vancouver General Hospital

I.Penn

Vancouver

Anhang 2: Ausgeschlossene Literatur

Tabelle 1: Auflistung der ausgeschlossenen Reviews unter Angabe des Ausschlußgrundes, der Fragestellung und Autorenbeurteilung

Autor/Jahr	Ausschlußgrund	Fragestellung/Zielsetzung	Autorenbeurteilung
Abizaid et al. 1998	Keine systematische Literaturrecherche keine quantitative oder qualitative Informationssynthese	Darstellung klinischer Einsatzgebiete von IVUS in der Behandlung der KHK	Limitationen des Routineeinsatzes von IVUS liegen in den Kosten, der Bildinterpretation und der Schwerfälligkeit des Instrumentariums
Aroney et al. 1997	Keine systematische Literaturrecherche	Keine explizite Fragestellung formuliert	Einsatz von IVUS führt zu Verbesserungen in der Diagnostik, der Wahl des Instrumentariums und in der Behandlung zu verbesserten Ergebnissen
Baptista et al. 1995	Keine systematische Literaturrecherche keine quantitative Informationssynthese	Darstellung der Verbreitung und der Möglichkeiten von IVUS	IVUS leistet einen Beitrag zum Verständnis der Gefäßwand und der Plaquemorphologie. Nach möglichen Verbesserungen in der Technologie wird sich der IVUS in der klinischen Praxis etablieren
Baumgart et al. 1999	Keine systematische Literaturrecherche	Keine explizite Fragestellung formuliert	Zusätzlicher Einsatz von IVUS unterstützt die Diagnosefindung, die Bestimmung von Stenosecharakteristika und optimiert die individuelle Patientenbehandlung hinsichtlich diagnostischer Katheterisierungen und koronarer Interventionen
Benenati et al. 1995	Keine systematische Literaturrecherche	Keine explizite Fragestellung formuliert	IVUS hat einen festen Stellenwert bei komplexen koronaren Interventionen, sein Stellenwert im Routineeinsatz muß noch untersucht werden
Bom et al. 1998	Keine systematische Literaturrecherche keine quantitative oder qualitative Informationssynthese	Keine explizite Fragestellung formuliert	IVUS kann zur Untersuchung atheromatöser Plaques verwendet werden
De Jaegere et al. 1996	Keine systematische Literaturrecherche keine quantitative oder qualitative Informationssynthese	Zusammenfassung und Beurteilung verschiedener Studien zu intrakoronarer Stentimplantation	Keine Autorenbeurteilung formuliert
Delacretaz et al. 1997	Keine systematische Literaturrecherche	Keine explizite Fragestellung formuliert	IVUS ist als Ergänzung zur Koronarangiographie und als Goldstandard für die Quantifizierung von Plaques komplexerer Lumenformen geeignet

Autor/Jahr	Ausschlussgrund	Fragestellung/Zielsetzung	Autorenbeurteilung
Di Mario et al. 1998	Keine systematische Literaturrecherche keine quantitative oder qualitative Informationssynthese	Keine explizite Fragestellung formuliert	IVUS kann in der Diagnostik ausgesuchter Problemfälle eingesetzt werden. IVUS ist die Standardmethode zur Diagnostik und Verlaufskontrolle der Transplantatvaskulopathie. Bei enger Indikationstellung und ausgesuchtem Patientengut ist eine Verbesserung des Akut- und Spätergebnisses nach einer Intervention zu erwarten.
Dussailant et al. 1996	Keine systematische Literaturrecherche	Keine explizite Fragestellung formuliert	Keine Zusammenfassung formuliert
Eeckhout et al. 1996	Keine systematische Literaturrecherche keine quantitative oder qualitative Informationssynthese	Überblick über intrakoronare Stents, Ausblicke zur Indikationsteilung und postprozeduralem Management	Stentimplantation sollte als neue Standardmethode in der interventionellen Kardiologie in Erwägung gezogen werden
Eisner et al. 1998	Keine systematische Literaturrecherche keine quantitative oder qualitative Informationssynthese	Darstellung der Prinzipien und Einsatzmöglichkeiten verschiedener Methoden der funktionellen Koronar-diagnostik, u.a. IVUS	Zur Beantwortung diagnostischer oder therapeutischer Fragestellungen, sowie zur Erfolgskontrolle bei interventionellen Eingriffen ist die Anwendung von IVUS zusätzlich zur Angiographie häufig ausreichend und findet zunehmend Eingang in die klinische Routine
Emanuelsson et al. 1995	Keine systematische Literaturrecherche	Erörterung des zukünftigen klinischen und wissenschaftlichen Nutzens u.a. von IVUS	IVUS wird bis zu einem gewissen Grad in der Zukunft eine Rolle in der koronaren Angioplastie spielen. Dabei hängt der Grad der Implementierung von der Sicherheit, den Kosten und der Komplexität der Methode ab.
Erbel et al. 1998	Keine systematische Literaturrecherche keine quantitative oder qualitative Informationssynthese	Darstellung der wichtigsten bildgebenden Verfahren u.a. IVUS zur Darstellung der Koronararterien mit ihren Vorteilen und Nachteilen	Erfassung früher Arteriosklerosestadien durch IVUS möglich, darüber hinaus ist der Einsatz von IVUS bei der Beurteilung von Interventionsergebnissen möglich
Ge et al. 1995 (2)	Keine systematische Literaturrecherche keine quantitative oder qualitative Informationssynthese	Keine explizite Fragestellung formuliert	IVUS liefert Informationen zur Morphologie der Koronararterien.
Gorge et al. 1998 (1)	Keine systematische Literaturrecherche keine quantitative oder qualitative Informationssynthese	Keine explizite Fragestellung formuliert	IVUS hat einen klinischen Nutzen in der Steuerung der Transkatheter-Ablation
Gorge et al. 1998 (3)	Keine systematische Literaturrecherche keine quantitative oder qualitative Informationssynthese	Keine explizite Fragestellung formuliert	IVUS-geführte Stentexpansion führte zur Hochdruck-Stentimplantation mit postprozeduralem Anstieg des Lumendiameters und niedriger subakuter Stentthrombose rate.

Autor/Jahr	Ausschlussgrund	Fragestellung/Zielsetzung	Autorenbeurteilung
Gorge et al. 1998 (2)	Keine systematische Literaturrecherche keine quantitative oder qualitative Informationssynthese	Keine explizite Fragestellung formuliert	IVUS-geführte Stentexpansion führte zur Hochdruck-Stent-implantation mit postproceduralen Anstieg der Lumendiameters und niedriger subakuter Stentthrombose rate.
Goisman et al. 1997	Keine systematische Literaturrecherche	Darstellung qualitativer und quantitativer Formen der koronaren Atherosklerose vor und nach Interventionen anhand von IVUS	IVUS hat eine Zukunft in der Erfassung der Pathologie der KHK, ihrer Progression und Regression sowie in der Führung von koronaren Interventionen und der Erhebung der Interventionsergebnisse.
Hammond et al. 1998	Keine systematische Literaturrecherche keine quantitative oder qualitative Informationssynthese	Keine explizite Fragestellung formuliert	IVUS erfasst den Umfang atherosklerotischer Veränderungen präziser als die Koronarangiographie. Darüber hinaus erlaubt IVUS die Überwachung therapeutischer Interventionen. Dadurch ist IVUS ein neuer Goldstandard. IVUS ersetzt nicht die Angiographie, sondern liefert zusätzliche Informationen.
Hoit et al. 1996	Keine systematische Literaturrecherche	Kurze Darstellung der technischen Grundlagen, Validierungen und Interpretationen von IVUS-Bildern, sowie potentielle Einsatzgebiete von IVUS.	Keine Schlußfolgerung formuliert
Honda et al. 1999	Keine systematische Literaturrecherche keine quantitative oder qualitative Informationssynthese	Darstellung des Problems der Restenose unter dem Kontext der residuellen Plaquebelastung und Gefäß-Remodeling bei der Darstellung durch IVUS	Die Erfassung der residuellen Plaquebelastung mit IVUS kann durch veränderte Beurteilung des Risikos des behandelten Segmentes zu einer veränderten therapeutischen Versorgung führen.
Jain et al. 1995	Keine systematische Literaturrecherche	Keine explizite Fragestellung formuliert	In der Zukunft kann die Kombination von Atherektomie und intravaskulärem Ultraschall gewinnbringend sein.
Johnston et al. 1999	Keine quantitative Informationssynthese	Darstellung der Literatur zur LMS und Gegenüberstellung mit Daten schwererer Erkrankungsformen. Empfehlungen zur Verbesserung der Diagnostik der LMS und für weiteren Forschungsbedarf werden gegeben.	Keine Zusammenfassung formuliert
Kapadia et al. 1999	Keine systematische Literaturrecherche keine quantitative oder qualitative Informationssynthese	Untersuchung des Beitrags des IVUS im Verständnis der Transplantatvaskulopathie	Die IVUS-Bildgebung ist eine sichere durchführbare Methode, die momentan das sensitivste Werkzeug zur Diagnose der Transplantatvaskulopathie darstellt.

Autor/Jahr	Ausschlussgrund	Fragestellung/Zielsetzung	Autorenbeurteilung
Kearney et al. 1995	Keine systematische Literaturrecherche	Keine explizite Fragestellung formuliert	Auf der Basis vorläufiger Ergebnisse kann angenommen werden, daß IVUS ein integraler Bestandteil in der Diagnose und Behandlung der KHK werden wird.
Klues et al. 1997	Keine systematische Literaturrecherche keine quantitative oder qualitative Informationssynthese	Keine explizite Fragestellung formuliert	Die zunehmende Häufigkeit sowie die Probleme in der Behandlung der Stenrestenose sollten neben der Suche nach adäquaten Therapiekonzepten gleichzeitig ein kritisches Bewußtsein unter den interventionellen Kardiologen herbeiführen, die Indikation für eine Stentimplantation genau zu überprüfen, um der iatrogenen Erkrankung „Stenrestenose“, keinen unnötigen Vorschub zu leisten. Keine Beurteilung von IVUS in der Zusammenfassung
Lansky et al. 1998	Keine systematische Literaturrecherche keine quantitative oder qualitative Informationssynthese	Darstellung von durch IVUS erhaltenen Beobachtungen die den Mechanismus der Restenose untersuchen.	
Leon et al. 1996	Keine systematische Literaturrecherche keine quantitative oder qualitative Informationssynthese	Zusammenstellung klinischer Studien in den USA zur koronaren Stentimplantation	Stents bieten einen durchgreifenden Vorteil bei kathetergestützten koronaren Interventionen.
Liu et al. 1999	Keine systematische Literaturrecherche keine quantitative oder qualitative Informationssynthese	Überblick über verschiedene Aspekte zu IVUS, wie Instrumentarium, technische Überlegungen und klinische Anwendungsgebiete	IVUS ist ein vielversprechendes neues Verfahren für die Untersuchung von Gefäßen.
Mehra et al. 1995	Keine systematische Literaturrecherche	Überblick über gegenwärtige Konzepte der Diagnose und Therapie der Transplantatvaskulopathie.	Notwendigkeit der Untersuchung der Effektivität pharmakologischer Therapien bei Herztransplantierten Personen unter Nutzung sensibler und präziser bildgebender Verfahren wie IVUS.
Miller et al. 1995	Keine systematische Literaturrecherche	Keine explizite Fragestellung formuliert	Keine Zusammenfassung formuliert
Mintz et al. 1998 (2)	Keine systematische Literaturrecherche keine quantitative oder qualitative Informationssynthese	Darstellung der Behandlung der Stent-Restenose	Keine Zusammenfassung formuliert
Mintz et al. 1998 (1)	Keine systematische Literaturrecherche keine quantitative oder qualitative Informationssynthese	Keine explizite Fragestellung formuliert	Keine Zusammenfassung formuliert
Mudra et al. 1996	Keine systematische Literaturrecherche keine quantitative oder qualitative Informationssynthese	Darstellung der Indikationen und Möglichkeiten von IVUS	IVUS als Ergänzung zur Koronarangiographie und als Goldstandard für die Quantifizierung auch komplexer Lumenformen

Autor/Jahr	Ausschlussgrund	Fragestellung/Zielsetzung	Autorenbeurteilung
Mudra et al. 1997	Keine systematische Literaturrecherche keine quantitative oder qualitative Informationssynthese	Darstellung der Indikationen und Möglichkeiten von IVUS im Rahmen von intrakoronaren Interventionen	Optimierung des Lumengewinns und eine Verbesserung akuter Interventionsergebnisse durch IVUS möglich
Murphy et al. 1994	Keine systematische Literaturrecherche keine quantitative oder qualitative Informationssynthese	Überblick über verschiedene neuere Entwicklungen der diagnostischen Katheteruntersuchungen	Herzkatheteruntersuchungen und konventionelle Koronarangioplastie bleiben die wichtigsten diagnostischen und therapeutischen Methoden in der kardiologischen Praxis.
Narins et al. 1998	Keine systematische Literaturrecherche keine quantitative oder qualitative Informationssynthese	Überblick über verschiedene praktische Methoden zur Reduzierung der Inzidenz der in-stent-Restenose.	Trotz der vorläufigen ermutigenden Ergebnisse nach IVUS-geführter Stent-Implantation bleiben verschiedene Probleme ungeklärt.
Nissen et al. 1995	Keine systematische Literaturrecherche	Keine explizite Fragestellung formuliert	Obwohl der klinische Nutzen von IVUS nicht in randomisierten Studien getestet wurde, ist zu erwarten, daß der IVUS eine Rolle in der interventionellen Kardiologie einnehmen wird.
Oesterle et al. 1998	Keine systematische Literaturrecherche keine quantitative oder qualitative Informationssynthese	Keine explizite Fragestellung formuliert	Die Rolle von IVUS in der routinemäßigen Stent-Implantation bleibt zu diskutieren und erfordert weitere Untersuchungen.
Oshima et al. 1998	Keine systematische Literaturrecherche keine quantitative oder qualitative Informationssynthese	Keine explizite Fragestellung formuliert	IVUS ist zu einem essentiellen Bestandteil der täglichen Interventionen an peripheren und koronaren Gefäßen geeignet.
Ozaki et al. 1997 (1)	Keine systematische Literaturrecherche keine quantitative oder qualitative Informationssynthese	Darstellung der aktuellen klinischen Ergebnisse neuer interventioneller Methoden	Der Einsatz von IVUS als notwendiger Teil interventioneller Vorgänge ohne quantitative Koronarangiographie bleibt abzuwarten, bis die technologische Entwicklung von IVUS ein Plateau erreicht
Popma et al. 1996	Keine systematische Literaturrecherche	Untersuchung des Beitrags von IVUS an gegenwärtigen Strategien zur Stentimplantation	IVUS wird in allen Fällen von Stentimplantationen gebraucht werden. Darüberhinaus wird es als Forschungsinstrument zur Identifizierung von Risikofaktoren zur In-stent Restenose gebraucht werden.
Rickenbacher et al. 1996	Keine systematische Literaturrecherche	In der Übersicht sollen die bisherigen Erfahrungen mit IVUS dargestellt und die potentiellen Einsatzmöglichkeiten in Forschung und Klinik diskutiert werden.	Mit weiterer Erfahrung und technischen Verbesserungen dürfte der IVUS neben wissenschaftlichen Anwendungen bald einen festen Platz in der klinischen invasiven Kardiologie erhalten, vor allem bei unklaren Angiographiebefunden und zur Optimierung von koronaren Interventionen
Russo et al. 1997	Keine systematische Literaturrecherche	Darstellung der Rolle von IVUS bei koronaren Stentimplantationen anhand von Daten klinischer Studien zu IVUS-geführten Stentimplantationen.	Bis heute hat IVUS zu Fortschritten in den Techniken der Stentimplantation beigetragen. Dabei hängt jedoch die Zukunft der IVUS-geführten Stentimplantationen von den Ergebnissen der verschiedenen gerade laufenden Studien ab.

Autor/Jahr	Ausschlussgrund	Fragestellung/Zielsetzung	Autorenbeurteilung
Schreiter et al. 1996	Keine systematische Literaturrecherche	Keine explizite Fragestellung formuliert	IVUS liefert im Vergleich zur Angiographie detailliertere Informationen zur Plaquemorphologie und -topographie, sowie akkuratere Messungen der Lumen- und Plaquegröße. Dadurch hat es sich zu einem wichtigerem Forschungswerkzeug entwickelt.
Schwarzacher et al. 1997	Keine systematische Literaturrecherche	Keine explizite Fragestellung formuliert	IVUS führt bei therapeutischen Interventionen zu einer rationalen Wahl des Instrumentariums und zu einer genaueren Erfassung der untersuchten Endpunkte
Tardif et al. 1994	Keine systematische Literaturrecherche keine quantitative oder qualitative Informationssynthese	Überblick über die Entwicklung von IVUS in der Untersuchung peripherer und koronarer Gefäße und der Überwachung bei Interventionen. Darstellung der Entwicklung des IVUS	IVUS ist nützlich in der Überwachung verschiedener kathetergestützter Interventionen sowie in der Diagnostik der Arteriosklerose, insbesondere bei angiographisch unklaren Befunden.
Tardif et al. 1995	Keine systematische Literaturrecherche keine quantitative oder qualitative Informationssynthese		IVUS unterstützt die Angiographie in der Erfassung der KHK und in der Überwachung von Koronarinterventionen. Der Einsatz von IVUS wird sich in den nächsten Jahren vermehren.
Ventura et al. 1995	Keine systematische Literaturrecherche keine quantitative oder qualitative Informationssynthese	Überblick über die pathologischen Merkmale, die Pathogenese, Diagnostik und Behandlung der Transplantatvaskulopathie. Keine explizite Fragestellung formuliert	Die Sensitivität von IVUS ist höher als die Sensitivität der Angiographie in der Diagnostik der Transplantatvaskulopathie.
Waxman et al. 1999	Keine systematische Literaturrecherche keine quantitative oder qualitative Informationssynthese	Keine explizite Fragestellung formuliert	Neuere bildgebende Verfahren et al. wie IVUS leisteten wertvolle Informationen zu histopathologischen und angiographischen Befunden bzgl. der Charakteristika instabiler koronarer Plaques
Weis et al. 1997	Keine systematische Literaturrecherche keine quantitative oder qualitative Informationssynthese	Behandlung von pathologischen, immunpathologischen, pathophysiologischen Aspekten, der Diagnostik und der Behandlungsmodalitäten, als auch Ausblicke in den zukünftigen Forschungsbedarf der CAV	Die Frage ob IVUS der Angiographie in direkten therapeutischen Konsequenzen überlegen ist, bleibt unbeantwortet.
Weissman et al. 1998	Keine systematische Literaturrecherche keine quantitative oder qualitative Informationssynthese	Keine explizite Fragestellung formuliert	IVUS macht große Fortschritte in der Qualität der Bildgebung und der Technologie der Katheter
Wong et al. 1995	Keine systematische Literaturrecherche keine quantitative oder qualitative Informationssynthese	Zusammenstellung der Entwicklungen der koronaren Stentimplantation und Darstellung der möglichen Entwicklungen in der Zukunft.	Keine Aussagen über IVUS

Tabelle 2: Auflistung der ausgeschlossenen Primärliteratur unter Angabe des Ausschlussgrundes

Autor/ Jahr	Ausschlussgrund
Abizaid, 1999 (2) Abizaid, 1999 (1) Albrecht, 1996 Alfonso, 1997 Allen-Auerbach, 1999 Antonellis, 1999 Athanasiadis, 1998 Bachmann, 1997	Keine Katheter-gestützte Intervention Thema nicht relevant für die eigenen Forschungsfragen IVUS zur Untersuchung des Mechanismus der PTCA Untersuchung von Gründen für Undurchführbarkeit von IVUS Keine Sensitivität und Spezifität aus den Angaben ermittelbar Keine IVUS-Führung Studie zu Dissektionen Thema nicht relevant für die eigenen Forschungsfragen
Balbarini, 1995 Batkoff, 1996 Bermejo, 1998 Blasini, 1996 Blasini, 1997 Bocksch, 1995 Bocksch, 1997 Bocksch, 1998 Botas, 1995 Braden, 1994 Buchwald, 1997 Burkhard-Meier, 1996 Chemarin-Alibelli, 1996 Chenzbraun, 1995 Collings, 1994 Colombo, 1995	Einsatz von IVUS bei 14 Patienten zur Untersuchung der Koronararterien Studie zur Sicherheit von IVUS IVUS zur Untersuchung des Mechanismus der PTCA Keine Vergleichbarkeit zwischen IVUS und Angiographie Thema nicht relevant für die eigenen Forschungsfragen Patienten mit akutem Myokardinfarkt Patienten mit akutem Myokardinfarkt Patienten mit akutem Myokardinfarkt Keine Vergleichbarkeit zwischen IVUS und Angiographie IVUS zur Untersuchung des Mechanismus der PTCA IVUS zur Kontrolle bei Vergleich zweier Dilatationsschemata IVUS zur Untersuchung des Mechanismus der PTCA Beurteilung der Identifikation von Thromben Studie zur Morphologie der Gefäßwand Studie zur Stressechokardiographie Kein direkter Vergleich von IVUS-geführter und Angiographie-geführter Intervention
Colombo, 1996 Dangas, 1999 Davis, 1996 De Feyter, 1995 De Jaegere, 1998 De Sheerder, 1994 De Servi, 1996 Drew, 1997 Droese, 1997 Escaned, 1996	Ergebnisse von Stentimplantationen in restenotische Läsionen Thema nicht relevant für die eigenen Forschungsfragen Beurteilung der Endothelfunktion Kein Vergleich zwischen Angiographie und IVUS Kein Vergleich quantitativer Parameter zwischen IVUS und Angiographie Methodische Beschreibung Thema nicht relevant für die eigenen Forschungsfragen Studie zur Sicherheit des IVUS Case-report Thema nicht relevant für die eigenen Forschungsfragen; Vergleich der QCA mit IVUS
Escobar, 1994 Feld, 1996 Franzen, 1998	Thema nicht relevant für die eigenen Forschungsfragen Thema nicht relevant für die eigenen Forschungsfragen Studie zur Sensitivität und Spezifität von IVUS und Angiographie in der Erkennung von Thromben; Goldstandard: Angioskopie
Friedrich, 1994 Füssl, 1995 Ge, 1995 (1) Gil, 1996 Goldberg, 1994	Ex vivo-Studie Studie zur Plaquemorphologie Case-report Methodische Beschreibung IVUS-geführte Optimierung des angiographischen Interventionsergebnisses
Goldberg, 1995 Goods, 1996 (2) Goods, 1996 (1) Gorge, 1995 Gullestad, 1997 (1) Haase, 1995 Haase, 1998 Hall, 1994 Hall, 1995 Hall, 1996 Hausmann, 1994	Einsatz von IVUS bei 12 Patienten Kein Einsatz von IVUS Kein Einsatz von IVUS Kein Vergleich zur Angiographie Thema nicht relevant für die eigenen Forschungsfragen Keine gemeinsamen Endpunkte Kein Vergleich quantitativer Parameter zwischen IVUS und Angiographie Kein Vergleich zur Angiographie Kein Vergleich zur Angiographie Vergleich von unterschiedlichen Regimen der Antikoagulation Kein Vergleich zur Angiographie

Autor/ Jahr	Ausschlussgrund
Hausmann, 1995	Studie zur Sicherheit von IVUS
Hausmann, 1996	Keine Berechnung der Sensitivität und Spezifität aus den Angaben möglich
Hering, 1998	Thema nicht relevant für die eigenen Forschungsfragen
Hoffmann, 1997	Vergleich zwischen IVUS und QCA
Hoffmann, 1998	Keine IVUS-geführte Intervention
Hoffmann, 1999	IVUS zur Untersuchung des Mechanismus der PTCA
Hollenberg, 1998	Studie zur Vasomotion
Hollenberg, 1999	Studie zur Endothelfunktion
Hong, 1998	Thema nicht relevant für die eigenen Forschungsfragen
Hong, 1999	Kein Vergleich quantitativer Parameter zwischen IVUS und Angiographie
Itoh, 1997	Keine Abgrenzung IVUS-geführter und Angiographie-geführter Intervention möglich
Iwabuchi, 1997	Patienten mit akutem Myokardinfarkt
Jain, 1994	Thema nicht relevant für die eigenen Forschungsfragen
Jeremias, 1999	Vergleich des Effektes der Häufigkeit durchgeführter IVUS-Untersuchungen
Kasaoka, 1998	Studie zur In-Stent Restenose
Kerber, 1994	Publikaton jüngeren Datums mit identischen Daten wurde berücksichtigt
Kerber, 1996	Kein Vergleich quantitativer Parameter zur Angiographie
Kern, 1997 (1)	Methodische Beschreibung
Kiemeneij, 1995 (2)	Patientenzahl < 10
Kiemeneij, 1995 (1)	Beurteilung eines stent delivery systems (SDS)
Kimura, 1996	Studie zur Plaquemorphologie und Methodik
Kimura, 1997	Studie zum Mechanismus des Remodeling
Klauss, 1995	Thema nicht relevant für die eigenen Forschungsfragen
Klauss, 1997	Thema nicht relevant für die eigenen Forschungsfragen
Kobashigawa, 1995	Pharmakologische Studie
Kofoed, 1997	Thema nicht relevant für die eigenen Forschungsfragen
Koyama, 1995	Untersuchung zu Gefäßspasmen
Lee, 1996	Kein Einsatz von IVUS
Lee, 1997	Patienten mit akutem Myokardinfarkt
Londero, 1997	Plaquemorphologie
Lowry, 1994	Kein Vergleich quantitativer Parameter zwischen IVUS und Angiographie
Mahrholdt, 1998	Kein Vergleich quantitativer Parameter zwischen IVUS und Angiographie
Marsico, 1995	Thema nicht relevant für die eigenen Forschungsfragen
Matar, 1995	Thema nicht relevant für die eigenen Forschungsfragen
Mehra, 1994	Thema nicht relevant für die eigenen Forschungsfragen
Meier, 1997	Thema nicht relevant für die eigenen Forschungsfragen
Mintz, 1995	Untersuchung zu Kalzifizierungen
Mintz, 1996 (1)	Kein Vergleich quantitativer Parameter zwischen IVUS und Angiographie
Mintz, 1996 (2)	Bestimmung der Exzentrizität der Plaques
Mintz, 1998	Untersuchung zu Kalzifizierungen
Mojsilovic, 1997	Thema nicht relevant für die eigenen Forschungsfragen
Moriuchi, 1997	IVUS bei der Beurteilung von Paquerupturen
Moses, 1998	IVUS im Vergleich zur Doppler flow velocity
Moussa, 1997 (2)	Kein Vergleich quantitativer Parameter möglich
Moussa, 1997 (1)	Stentimplantation nach Rotationsatherektomie
Moussa, 1998	Thema nicht relevant für die eigenen Forschungsfragen
Moussa, 1999	Kein Vergleich quantitativer Parameter zur Angiographie
Mudra, 1994	Kein Vergleich quantitativer Parameter zwischen IVUS und Angiographie
Mudra, 1997 (2)	Kein Vergleich quantitativer Parameter zwischen IVUS und Angiographie
Mudra, 1997 (1)	Keine IVUS-geführte Stentimplantation
Mühlberger, 1994	Thema nicht relevant für die eigenen Forschungsfragen
Müller, 1997	Kein Vergleich quantitativer Parameter mit der Angiographie
Murat Tuzcu, 1996 (1)	Untersuchung zu Kalzifizierungen
Murat Tuzcu, 1996 (2)	Kein Vergleich quantitativer Parameter mit der Angiographie
Nakamura, 1995	Keine Angaben zur Sensitivität und Spezifität
Nakamura, 1996	Thema nicht relevant für die eigenen Forschungsfragen
Nakamura, 1997	Keine Einsatz von IVUS

Autor/ Jahr	Ausschlussgrund
Nicosia, 1997	Case-report
Nishimura, 1995	Studie zur Vasomotion und IVUS
Nishioka, 1999	Goldstandard „SPECT„
Ozaki, 1995	Beurteilung eines neues Stentdesigns
Ozaki, 1997 (2)	Vergleich zwischen QCA und IVUS Messung
Panza, 1994	Dobutamine Stress Echocardiographie in KHK
Parashara, 1994	case-report
Pepi, 1994	Thema nicht relevant für die eigenen Forschungsfragen
Peters, 1997	Kein Einsatz von IVUS zur Intervention
Pethig, 1998	Keine gemeinsamen Endpunkte, kein Vergleich zur Angiographie
Pinto, 1994	Thema nicht relevant für die eigenen Forschungsfragen
Prati, 1997	Vergleich zwischen 3D-IVUS und QCA
Radke, 1999	Studie zur In-Stent-Restenose
Rasheed, 1994	Thema nicht relevant für die eigenen Forschungsfragen
Rickenbacher, 1995 (2)	Thema nicht relevant für die eigenen Forschungsfragen
Rickenbacher, 1995 (1)	Kein quantitativer Vergleich zur Angiographie
Rozenman, 1998	Kein Einsatz von IVUS
Sankardas, 1996	Kein Einsatz von IVUS
Schächinger, 1995	Thema nicht relevant für die eigenen Forschungsfragen
Schartl, 1994	Thema nicht relevant für die eigenen Forschungsfragen
Schmermund, 1997	Vergleich zur Electron Beam Computed Tomography
Schroeder, 1999	Kein Vergleich quantitativer Parameter zwischen IVUS und Angiographie
Serruys, 1997	Studie zur Doppler Flow Messung
Shurmur, 1994	case-report
Spes, 1996	Thema nicht relevant für die eigenen Forschungsfragen
Spes, 1997	IVUS und Angiographie zum Vergleich der Streßekardiographie,
Spes, 1999	Thema nicht relevant für die eigenen Forschungsfragen
Stikovac, 1994	Identische Daten mit Publikation neueren Datums
Stone, 1996	Case-report
Stone, 1997	Studiendesign
Tai Tian Lim, 1997	Thema nicht relevant für die eigenen Forschungsfragen
Takagi, 1999	Kein Vergleich zwischen IVUS und Angiographie
Takazawa, 1997	Vergleich zwischen IVUS und QCA
TenHoff, 1997	Methodische Beschreibung
Timmis, 1999	Thema nicht relevant für die eigenen Forschungsfragen
Voigtländer, 1996	Kein Vergleich zur Angiographie
Von Birgelen, 1997	Studie zum Remodeling
Wang, 1996	Keine quantitativen Angaben zur Sensitivität und Spezifität von IVUS Beurteilung von Kalzifizierungen
Werner, 1995	Case-report
Werner, 1997 (3)	Studie nicht erhältlich/ nicht rechtzeitig geliefert
Werner, 1997 (1)	Patienten mit akutem Myokardinfarkt
Werner, 1997 (2)	Thema nicht relevant für die eigenen Forschungsfragen
Werner, 1999	Thema nicht relevant für die eigenen Forschungsfragen
Wolfe, 1994	Methodenvergleich zwischen IVUS und Angiographie
Young, 1999	Publikationsform: editorial
Ziada, 1997	Thema nicht relevant für die eigenen Forschungsfragen

Anhang 3: Eingeschlossene Primärliteratur

Tabelle 1: Zusammenstellung der eingeschlossenen Primärliteratur zu den Forschungsfragen 1a und 1b

Autor/ Jahr	Fragestellungen	Studientyp	Methodik	Wichtigste Ergebnisse	Autorenbeurteilung	Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Deutschland
Albiero et al. 1997	Weichen Einfluß hat IVUS bei der endgültigen Stentoptimierung auf den initialen Lumengewinn und inwieweit reduziert er das Risiko für eine Restenose	Retrospektive duozentrische Kohortenstudie	Gruppe 1: 173 Läsionen mit IVUS-geführter Stentimplantation Alter der Patienten: 58,5±8,9 Jahre 90,5% Männer Gruppe 2: 173 Läsionen mit Angiographie-geführter Stentimplantation Alter der Patienten: 58,1±10 Jahre 88,3% Männer Angiographisches Follow-up nach 6 Monaten	MLD akut und im Follow-up größer nach IVUS-geführter Stentimplantation Kein signifikanter Unterschied in der Restenoserate zwischen den beiden Gruppen	Kein explizite Beurteilung von IVUS	Übertragbar (Studie in Deutschland und Italien durchgeführt)
Blasini et al. 1998	Überprüfung der Hypothese, daß Patienten die die IVUS-Kriterien optimaler Stentimplantation erfüllen, eine niedrigere Restenoserate nach 6 Monaten haben	Kohortenstudie	Vergleich von Akut- und Spätphase (je Gruppe 76 und 97 Läsionen) Gruppe 1: n=125 Stentimplantation mit IVUS-geführter Kontrolle und Intervention Gruppe 2: n=125 Stentimplantation ohne IVUS-Kontrolle Angiographisches Follow-up nach 6 Monaten Gruppe 1: 107/125 (85,6%) Gruppe 2: 105/125 (84,0%)	Gruppe 1 hat eine signifikant reduzierte Restenoserate	Bei Vorliegen der IVUS-Kriterien für optimale Stentimplantation besteht ein verringertes Risiko für die Entwicklung von Restenosen	übertragbar

Autor/ Jahr	Fragestellungen	Studientyp	Methodik	Wichtigste Ergebnisse	Autorenbeurteilung	Übertrag- barkeit der Ergebnisse auf Deutsch- land
Frey et al. 1999	Können durch IVUS die klinischen und angiographischen Ergebnisse von Routine-Interventionen an Koronararterien verbessert werden	RCT	IVUS-Gruppe: n= 166 Läsionen Alter der Patienten: 61,2±8,1 Jahre 82% Männer Angiographie-Gruppe: n= 190 Läsionen Alter der Patienten: 60,7±9,6 Jahre 76% Männer Angiographisches Follow-up nach 6 Monaten IVUS: n=128 Angiographie: n=150 Läsionen Klinisches Follow-up über 2 Jahre	Größerer Interventionserfolg bei IVUS-geführter Stentimplantation: (94,7% vs. 87,4%, p=0,033) Acute gain IVUS vs. Angiographie (1,85±0,72 mm vs. 1,67±0,76 mm, p=0,02) 2 Jahres- TLR-Rate IVUS vs. Angiographie: (16,3%vs 27,4%; p=0,02)	Die IVUS-geführte PTCA mit Stent-implantation kann ohne eine Zunahme der Interventionsdauer bei gleichzeitiger Verbesserung akuter angiographischer Ergebnisse nach 2 Jahren durchgeführt werden	übertragbar (Studie aus Deutschland)
Mudra et al. 1999	Bewertung des Effekts, den die IVUS-Führung bei Stentimplantation auf die Stent-Restenose ausübt	RCT, multizentrisch	IVUS-Gruppe: n= 273 Patienten Alter der Patienten: 60,1±10,0 76,9% Männer Angiographie-Gruppe: n= 277 Patienten Alter der Patienten: 61,5±9,5 78,2% Männer Klinisches Follow-up nach 6 (535 Patienten, 98%) und 12 Monaten (524 Patienten, 95%) Angiographisches Follow-up nach 6 Monaten bei 468 Patienten (85%)	Nach 6 Monaten kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der binären Restenoserate, MLD, %Diameterstenose Nach 12 Monaten war kein Unterschied zwischen den Gruppen bei MACE und RePTCA zu erkennen	Die Studie unterstützt nicht den Routineeinsatz IVUS-geführter Stentimplantation.	übertragbar (Studie aus Deutschland)

Autor/ Jahr	Fragestellungen	Studientyp	Methodik	Wichtigste Ergebnisse	Autorenbeurteilung	Übertrag- barkeit der Ergebnisse auf Deutsch- land
Schiele et al. 1998	Ist eine Verbesse- rung der Später- gebnisse durch IVUS-Führung bei Angioplastie und Stentimplantation möglich?	RCT, einfach- verblindet, mul- tizentrisch	Randomisierung nach Stentim-plantation und zufriedenstellendem Angiographiebe- fund, anschließend IVUS-Untersuchung bei allen Patienten Gruppe A: keine weitere Dilatation mehr n=76 Alter der Patienten: 56±12 Jahre 93% Männer Gruppe B: weitere Dilatation möglich n=79 Alter der Patienten: 57±10 86% Männer angiographisches Follow-up nach 6 Mona- ten: Gruppe A: n=73 Gruppe B: n=71	Ca 60% der Angiographie-geführten Stentimplantationen erreichten nicht die IVUS-Kriterien für optimale Stent- implantation IVUS-geführte PTCA führt zu einem signifikanten Anstieg der frühen lu- men CSA Keine signifikante Reduktion der Restenoserate nach 6 Monaten durch IVUS-geführte Stent- implantation Zunahme der späten lumen CSA bei IVUS-geführter Intervention	Es läßt sich vermuten, daß die IVUS-Führung einer PTCA mit Sten- timplantation einen positiven Einfluß auf die Später-gebnisse hat. Der zusätzliche Ge- winn muß jedoch auch unter Kostenaspekten betrachtet werden	übertragbar

Tabelle 2: Forschungsfrage 1b: Darstellung der errechneten Differenzen nach IVUS- und angiographisch geführter Intervention für acute gain, late loss und net gain.

Autor/ Jahr	Acute gain				Late loss				Net gain			
	IVUS geführte Intervention		Angiographisch geführte Intervention		IVUS geführte Intervention		Angiographisch geführte Intervention		IVUS geführte Intervention		Angiographisch geführte Intervention	
	N	Differenz (mm)	N	Differenz (mm)	N	Differenz (mm)	N	Differenz (mm)	N	Differenz (mm)	N	Differenz (mm)
Frey et al. 1999	166	1,85	190	1,68	128	-0,78	150	-0,82	128	1,07	150	0,86
Mudra et al. 1999	229	2,06	228	1,92	229	-1,07	228	-1,00	229	0,99	228	0,92
Schiele et al. 1998	79	1,52	76	1,44	71	-0,78	73	-0,86	71	0,74	73	0,58

Quelle: eigene Berechnungen

Tabelle 3: Zusammenstellung der eingeschlossenen Primärliteratur zur Forschungsfrage 2

Autor/ Jahr	Fragestellung	Studientyp	Methodik	Wichtigste Ergebnisse	Autorenbeurteilung	Übertragbarkeit auf Deutschland
Bruchhäuser, 1997	Anwendung des intravasculären Ultraschall als adjuvante, diagnostische Technik bei Patienten mit angiographisch unklarem Befund	Beobachtungsstudie	31 Patienten mit 34 Läsionen mit unklarem Angiographiebefund Erfassung der durch IVUS bedingten Therapieumstellungen Demographische Angaben: Mittleres Alter: 55±9 Jahre Keine Angaben zur Geschlechtsverteilung	Bei 21 Patienten führte IVUS zur Änderung des therapeutischen Regimes 2 mal Intervention statt konservativer Behandlung 19 mal Wegfall der geplanten Intervention	Mit dem IVUS steht eine diagnostische Technik zur Verfügung um bei angiographisch unklarem Befund zur Klärung der koronaren Pathologie beizutragen	
Lee, 1995	Häufigkeit der Therapieänderung bedingt durch IVUS-Bildgebung während der Intervention	Beobachtungsstudie	IVUS während Herzkatheterisierung an 98 Patienten. In 11 Fällen IVUS nicht durchführbar oder Ergebnisse wegen technischer Probleme nicht verwertbar n= 87 Patienten mit 100 Läsionen Demographische Angaben: Mittleres Alter: 69±11 Jahre 80% Männer	- Von den ersten 19 Läsionen wurde in 4 (17%) die Therapie umgestellt, danach in 60/81 (74%)- unterschiedliche Zahlen bedingt durch Änderung der Patientenrekruiterung - Eine Änderung der Therapie erfolgte bei 28% der Angioplastien und 30% der Stentimplantationen - Bei 98 Patienten traten 3 Komplikationen auf (1 Dissektion, 2 Koronarspasmen)	IVUS liefert Informationen, die zur Änderung der Therapieentscheidung führen	Nicht beurteilbar, da keine ausreichende Dokumentation der Ein- und Ausschlusskriterien der Patientenrekruiterung
Mintz, 1994	Welchen Einfluss hat IVUS auf die Entscheidung bei Revaskularisationsbehandlungen	Beobachtungsstudie	301 Patienten mit 313 Läsionen Vergleich der geplanten Therapie mit der nach IVUS durchgeführten Therapie Demographische Angaben: Mittleres Alter: 60±11 Jahre 76,6% Männer	Therapieumstellung nach IVUS in 124 Läsionen in 121 Patienten (39,6% bzw 40,2%)		Ja

Autor/ Jahr	Fragestellung	Studientyp	Methodik	Wichtigste Ergebnisse	Autorenbeurteilung	Übertragbarkeit auf Deutschland
Wolfhard, 1998	Bewertung des klinischen Nutzen von IVUS bei unklarem angiographischem Befund Welchen Einfluß auf die Therapieentscheidung haben die IVUS Ergebnisse	Diagnosestudie	56 Patienten mit KHK und unklarem angiographischem Befund des linken Hauptstamms Demographische Angaben: Mittleres Alter: 62,4 Jahre 70,6% Männer	20/56 Patienten im IVUS kein Nachweis einer Stenose 36/56 Patienten mit signifikanter Lumenerengung (signifikante LCA-Stenose (>50%) n=20 Plaqueruptur n=12 LCA Lumen <3mm n=4 Bei 34/36 wurde die geplante Therapie (Operation) eingehalten, bei 2 Patienten wurde eine Intervention durchgeführt		

Tabelle 4: Zusammenstellung der eingeschlossenen Primärliteratur zur Forschungsfrage 3

Autor/ Jahr	Fragestellung	Studientyp	Methodik	Wichtigste Ergebnisse	Autorenbeurteilung	Übertrag- barkeit auf Deutschland
Alfonso et al. 1994	Bestimmung der morphologischen Charakteristika angiographisch normaler Koronarsegmente bei Patienten mit KHK Korrelierung angiographischer und ultrasonographischer Messungen exakt an den Stellen an denen IVUS Plaques erkennt, aber die Angiographie nicht	Beobachtungsstudie	N=25 mit angiographisch unauffälligem Befund IVUS Untersuchung vor Koronarangioplastie Demographische Daten: Mittleres Alter: 61±9 Jahre (range: o.A.) 88% Männer	Bei 20 normalen Angiographien waren 16 im IVUS plaquebelastet Bei 5 auffälligen Angiographien mit geringen Veränderungen war auch IVUS plaquebelastet	Bei Patienten die vor Angioplastie eine IVUS Untersuchung bekommen, werden in 80% der Patienten bei normalem angiographischem Befund atherosklerotische Veränderungen entdeckt	ja
Baumgart et al. 1997	Vergleich der EBCT mit der Koronarangiographie und IVUS bzgl. der Diagnostik von atherosklerotischen Läsionen	Beobachtungsstudie	N=57 Patienten mit 267 Läsionen Demographische Daten: Mittleres Alter: 54±9 Jahre (range: 21-66 Jahre) 79% Männer	Alle 178 Segmente mit negativem Befund im IVUS waren auch negativ in der Angiographie Koronarangiographie: Sensitivität: 53% Spezifität: 100%	Keine Autorenbeurteilung zu IVUS	ja
Bruchhäuser et al. 1997	Bericht von der Anwendung des IVUS als adjuvante, diagnostische Technik bei Patienten mit angiographisch mehrdeutigem Befund	Diagnosestudie	IVUS bei 31 Patienten mit 34 Läsionen und angiographisch mehrdeutigem Befund Demographische Daten: Mittleres Alter: 55±9 Jahre (range: o.A.) Keine Angaben zur Geschlechtsverteilung	23 Läsionen zeigten in der Angiographie keine oder grenzwertige Stenosen. Die IVUS-Kontrolle zeigte von diesen 23 Läsionen in 20 Fällen eine geringgradige oder hochgradige Stenose, in drei Fällen Spasmen. Von 11 Läsionen mit geringgradigen oder hochgradigen Stenosen in der Angiographie konnte das Ergebnis in 9 Fällen bestätigt werden, in zwei Fällen zeigte sich kein pathologischer Befund	IVUS ist in der Mehrzahl der Patienten mit angiographisch mehrdeutigem Befund therapeutisch wegweisend. In vielen Fällen kann eine ursprünglich geplante Intervention bei klinisch guten Langzeitergebnissen entfallen.	ja

Autor/ Jahr	Fragestellung	Studientyp	Methodik	Wichtigste Ergebnisse	Autorenbeurteilung	Übertragbarkeit auf Deutschland
Erbel et al. 1996	Bewertung der koronaren Morphologie und des Blutflusses mit IVUS und intrakoronarem Doppler zur Differenzierung von Patienten mit angiographisch normalen Gefäßen von -wirklich normalen Gefäßen -Patienten mit Syndrom X -Patienten mit KHK mit oder ohne reduzierter koronarer Flußreserve	Diagnosestudie	IVUS und Doppler-Untersuchung bei 44 Patienten mit 321 untersuchten Segmenten und V.a. KHK bei unauffälligem Angiographiebefund Demographische Daten: Mittleres Alter: 56±7 Jahre (range: 42-69 Jahre) 50% Männer	Bei 21 von 44 (48%) der Patienten, bzw. 93 von 321 (29%) Segmenten wurden mit IVUS artherosklerotische Plaques gefunden	IVUS und Doppler können in der Differentialdiagnose bei Patienten mit normalem Angiogramm genutzt werden. Frühe artherosklerotische Veränderungen können durch die Angiographie nicht erkannt werden	Ja
Ge et al. 1994	Vergleich der Angiographie mit IVUS in der Erhebung der Gefäßmorphologie der linken Koronararterie Bewertung der Genauigkeit und Durchführbarkeit von IVUS in der Messung der Gefäßgröße bei angiographisch normalen Gefäßen Untersuchung der Veränderungen der Größe einer normalen LCA während des kardialen Zyklus	Diagnosestudie	55 Patienten mit 413 untersuchten Segmenten bei angiographisch unauffälligem Befund, aber klinischer Symptomatik Demographische Daten: Mittleres Alter: 55,9±7,2 Jahre (range: 42-70 Jahre) 51% Männer	Atherosklerotische Plaques wurden durch IVUS bei 25 Patienten in 72 Gefäßsegmenten bei angiographisch unauffälligen Befunden entdeckt.	IVUS kann atherosklerotische Veränderungen darstellen, die in der Angiographie nicht sichtbar sind. Darüberhinaus kann es Informationen zu Plaquecharakteristika liefern.	

Autor/ Jahr	Fragestellung	Studientyp	Methodik	Wichtigste Ergebnisse	Autorenbeurteilung	Übertragbarkeit auf Deutschland
Ge et al. 1995	Bestimmung der Inzidenz und der Schwere der Erkrankung in der LMCA bei Patienten mit unauffälligem oder nicht eindeutigem Angiographiebefund	Diagnosestudie	92 konsekutive Patienten mit angiographisch unauffälligen Befund Demographische Daten: Mittleres Alter: 55,4±10,4 Jahre (range: 22-75 Jahre) 60% Männer	31/92 Patienten hatten im IVUS atherosklerotische Plaques nei angiographisch unauffälligen Befunden	Die höhere Sensitivität und Genauigkeit von IVUS in der Diagnostik von LMCA-Läsionen in frühen und fortgeschrittenen Stadien ist von hoher klinischer Wichtigkeit	Ja
Gerber et al. 1994	Bestimmung der Inzidenz von LMCA-Plaques mit IVUS	Diagnosestudie	60 Patienten, davon 38 Patienten mit bekannter KHK und vorausgegangener Intervention; 22 Patienten ohne Nachweis einer Erkrankung in der Angiographie Demographische Daten: Mittleres Alter: 56±7 Jahre (range: o.A.) 83% Männer	38 Patienten hatten in der Angiographie mindestens eine Läsion in der linken Koronararterie. Im IVUS wurde eine Plaquebelastung bei 27 von 60 Patienten in der LMCA gefunden, davon 6 bei angiographisch unauffälligen Befunden	Die IVUS-Untersuchung der LMCA ist bei 87% der Patienten durchführbar und ist in der Diagnostik von Plaques verlässlicher als die Angiographie	ja
Hausmann et al. 1997	Untersuchung der Inzidenz und Schwere der Plaquebelastung bei angiographisch unauffälliger LMCA und Ermittlung potentieller Gründe für den mangelnden Nachweis der Veränderungen in der Angiographie	Diagnosestudie	72 Patienten: Angiographie bei 32 Patienten zur Diagnostik bei 40 Patienten zu Interventionszwecken Demographische Daten: Mittleres Alter: 56±11 Jahre (range: o.A.) 78% Männer	55/72 (76%) Patienten mit unauffälligem angiographischem Befund hatten eine Veränderung der Wanddicke im IVUS	Keine Autorenbeurteilung explizit zu IVUS	LMCA

Autor/ Jahr	Fragestellung	Studientyp	Methodik	Wichtigste Ergebnisse	Autorenbeurteilung	Übertragbarkeit auf Deutschland
Mintz et al. 1995 (176)	Erfassung des Ausmasses atherosklerotischer Veränderungen in angiographischen Referenzsegmenten Vergleich der Struktur der Referenzsegmente mit der Struktur von Läsionen Untersuchung der klinischen Korrelate der Arteriosklerose in angiographischen Referenzsegmenten	Diagnosestudie	IVUS-Beurteilung von angiographisch normalen Referenzsegmenten in 884 Patienten mit symptomatischer KHK Klinisches Follow-up über 1 Jahr Bei 247/884 Patienten erfolgte ein Kontrollangiographie nach 1 Jahr Demographische Daten: Mittleres Alter: 60±12 Jahre (range: 32-88 Jahre) 77% Männer	Nur 60/884 (6,8%) von angiographisch normalen Referenzsegmenten zeigten im IVUS auch einen Normalbefund 77% der 723 mit kathetergestützter Therapie waren nach einem Jahr ohne kardiales Ereignis	Aufgrund der Sensitivität des IVUS zur Diagnostik von Arteriosklerose in angiographisch normalen Segmenten sollte IVUS die Erforschung von Risikofaktoren für Atherosklerose und der Therapieergebnisse erhöhen	Ja, Patienten gut relativ unselektiert
Wiedermann et al. 1995	Untersuchung von Patienten mit Syndrom X durch IVUS zur Feststellung der epikardialen Morphologie der Koronargefäße und zur Diagnostik von Erkrankung	Diagnosestudie	n= 30 Patienten mit der Diagnose eines Syndrom X (normales Angiogramm) wurden mit IVUS untersucht Demographische Daten: Mittleres Alter: 50,4±5,3 Jahre (range: o.A.) 37% Männer	18/30 (60%) der Patienten hatten anomale epikardiale Gefäße	IVUS zeigt, daß die meisten Patienten mit Syndrom X keine normalen epikardialen Gefäße haben.	Auf Patienten mit Syndrom X
Wolfhard et al. 1998	Bewertung des klinischen Nutzen von IVUS bei unklarem angiographischem Befund Welchen Einfluß auf die Therapieentscheidung haben die IVUS Ergebnisse	Diagnosestudie	56 Patienten mit KHK und unklarem angiographischem Befund des linken Hauptstammes Demographische Daten: Mittleres Alter: 62,4 Jahre 70,6% Männer	20/56 Patienten im IVUS kein Nachweis einer Stenose 36/56 Patienten mit signifikanter Lumenerengung (signifikante LCA-Stenose (>50%) n=20 Plaque ruptur n=12 LCA Lumen <3mm n=4 Bei 34/36 wurde die geplante Therapie (Operation) eingehalten, bei 2 Patienten wurde eine Intervention durchgeführt	Ja	Ja

Tabelle 5: Zusammenstellung der eingeschlossenen Primärliteratur zu den Forschungsfragen 4a

Autor/Jahr	Fragestellung	Studientyp	Methodik	Wichtigste Ergebnisse	Autorenbeurteilung	Übertragbarkeit der Ergebnisse																		
Caracciolo, 1995	Bewertung, ob bei Herztransplantierten mit normalen angiographischen Befunden die durch IVUS bestimmte Intimaverdickung den koronaren Blutfluss beeinflusst	Prospektive Beobachtungsstudie	36 Patienten mit angiographisch unauffälligem Befund IVUS-Untersuchung im Rahmen der jährlichen Kontrollangiographie Demographische Angaben: Mittleres Alter: 51±9 Jahre (range: 35-62 Jahre) 77,8% Männer	<p>over-all: IVUS: Intimaverdickung bei 19/32 (59,4%) Patienten; Angiographie: pathologisch bei 0/32 (0%) Patienten; IVUS <30 Tage nach Transplantatation: Intimaverdickung bei 1/6 (16,7%) Patienten; IVUS nach 1 Jahr: Intimaverdickung bei 6/11 (54,6%) Patienten; IVUS ≥ 2 Jahre nach Transplantatation: Intimaverdickung bei 12/17 (70,6%) Patienten</p>	Die Intimaverdickung scheint kein signifikanter Marker für einen abnormen Gefäßwiderstand zu sein	ja																		
Cohn, 1996	Beschreibung der angiographischen, ultrasonographischen und echokardiographischen Befunde in der Diagnostik der Transplantatvaskulopathie	Prospektive Beobachtungsstudie	51 Patienten nach Herztransplantation Untersuchung im Rahmen der jährlichen Routinekontrolluntersuchung 28 Patienten bekamen eine zweite Untersuchung im zeitlichen Verlauf Demographische Angaben: Mittleres Alter: 48,7±11,8 Jahre 88,2% Männer	<p>Angiographie</p> <table border="1" data-bbox="869 705 1045 1008"> <tr> <td>IVUS</td> <td>normal</td> <td>abnormal</td> </tr> <tr> <td>Class 0</td> <td>7</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Class I</td> <td>9</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Class II</td> <td>3</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Class III</td> <td>9</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>Class IV</td> <td>10</td> <td>19</td> </tr> </table>	IVUS	normal	abnormal	Class 0	7	1	Class I	9	4	Class II	3	1	Class III	9	15	Class IV	10	19	Gefäßunregelmäßigkeiten könnten eine signifikante Gefäßkrankung im IVUS widerspiegeln. Die Echokardiographie hingegen hat eine niedrige Sensitivität in der Diagnostik einer Transplantatvaskulopathie	
IVUS	normal	abnormal																						
Class 0	7	1																						
Class I	9	4																						
Class II	3	1																						
Class III	9	15																						
Class IV	10	19																						

Autor/Jahr	Fragestellung	Studientyp	Methodik	Wichtigste Ergebnisse	Autorenbeurteilung	Übertragbarkeit der Ergebnisse
Heroux, 1994	Bewertung des Verhältnisses zwischen Gefäßwandmorphologie und Vasodilatation durch Papaverin in der Beurteilung durch IVUS und Angiographie	Beobachtungsstudie	Studienpopulation: 23 Patienten nach Herztransplantation Demographische Angaben: Mittleres Alter: 49±12 Jahre (range: 21-66 Jahre) 73,9% Männer	Angiographie: Nachweis einer Dreischichtung der Gefäßwand bei 7/25 (28%) Untersuchungen. IVUS: alle angiographisch diagnostizierten Veränderungen waren auch im IVUS sichtbar. Bei 2/18 (11,1%) angiographisch unauffälligen Befunden zeigte sich im IVUS das Bild einer TVP	Die Bestimmung der Gefäßwandmorphologie und die Beurteilung der Gefäßreaktion auf endothelabhängige Vasodilatoren durch IVUS sind nützliche Techniken in der Diagnostik einer Transplantatvaskulopathie	
Kerber, 1995	Bewertung des Ausmaßes der angiographischen, ultrasonographischen und funktionalen Veränderungen in der Frühphase nach Herztransplantation	Beobachtungsstudie	Studienpopulation: 17 Patienten nach Herztransplantation Demographische Angaben: Mittleres Alter: 49,3 Jahre (Range: 24-69 Jahre) 82,4% Männer	Angiographie: bei 9/120 (7,5%) Segmenten Nachweis einer Stenose < 50%; IVUS: 52 Segmente zeigten eine Dreischichtung der Gefäßwand. Von diesen 52 pathologisch veränderten Segmenten wurden 5 (9,6%) anhand angiographischer Kriterien ebenfalls als pathologisch erkannt.	Abnormale Reaktionen auf Acetylcholin bei der Mehrzahl der Herztransplantierten ist unabhängig vom Ausmaß der atherosklerotischen Gefäßwandveränderungen erhoben durch IVUS oder Angiographie	Keine Berechnung der Sensitivität und Spezifität aus den angegebenen Daten möglich

Autor/Jahr	Fragestellung	Studientyp	Methodik	Wichtigste Ergebnisse	Autorenbeurteilung	Übertragbarkeit der Ergebnisse
Klauss, 1995	Vergleich zwischen IVUS und Koronarangiographie bzgl. der Erkennung von frühen koronararteriosklerotischen Veränderungen bei Patienten nach Herztransplantation	Beobachtungsstudie	Studienpopulation: 33 Patienten nach Herztransplantation Untersuchung im Rahmen der jährlicher Kontrollangiographie Demographische Angaben: Mittleres Alter: 51±8 Jahre 75,8% Männer	Angiographie: 114/134 (85%) der Segmente unauffällig (27/33 Patienten=82%); IVUS: bei 50/134 (37%) der Segmente keine Intimaverdickung (5/33 Patienten=15%)	IVUS ist eine empfindliche Methode zur Beurteilung der CAV, während die Koronarangiographie sogar höhergradige Wandveränderungen oft nicht erkennt.	Keine Berechnung der Sensitivität und Spezifität aus den angegebenen Daten möglich
Klauss, 1997	Erfassung des Ausmaß und der Häufigkeit der spenderbedingten koronaren Herzkrankheit bei Patienten früh nach orthotoper Herztransplantation durch IVUS	prospektive Beobachtungsstudie	Studienpopulation: 33 Patienten nach Herztransplantation Demographische Angaben: Mittleres Alter: 51 Jahre (range: 23-69 Jahre) 78,8% Männer	<u>max. Plaquetdicke >0,3 mm:</u> IVUS: bei 22/33 (66,7%) Patienten Veränderungen; <u>max. Plaquetdicke ≥ 0,5 mm:</u> IVUS: Eine relevante Arteriosklerose (max. Plaquetdicke ≥ 0,5 mm) bei 17/33 (51,5%) Patienten; <u>Angiographie:</u> bei 7/33 (21%) Patienten.	IVUS zeigt in der frühen postoperativen Phase nach Herztransplantation bei der Mehrzahl der Patienten arteriosklerotische Veränderungen an den Herzkrankefäßen	
Tuzcu et al. 1995	Bestimmung der Häufigkeit und der morphologischen Muster der Atherosklerose übertragen vom Spender auf den Empfänger	Beobachtungsstudie	Studienpopulation: 50 Patienten nach Herztransplantation Demographische Angaben: Mittleres Alter: 53±9 Jahre 80,0% Männer	IVUS: Nachweis einer Atherosklerose bei 28/50 (56%) Patienten. <u>Angiographie:</u> pathologisch bei 13/50 (26%) Patienten	Die KHK wird häufig aber ungewollt durch die Transplantation vom Spender auf den Empfänger übertragen.	

Autor/Jahr	Fragestellung	Studientyp	Methodik	Wichtigste Ergebnisse	Autorenbeurteilung	Übertragbarkeit der Ergebnisse
Pethig, 1997	Versuch einer Neudefinition der Prävalenz der TVP Analyse von Verteilungsmuster und Schweregrad der Intimalproliferation als Grundlage für ein standardisiertes Untersuchungsprotokoll	Beobachtungsstudie	Studienpopulation: 51 Patienten nach Herztransplantation Demographische Angaben: Mittleres Alter: 42,9±12,2 Jahre 76,5% Männer	Angiographie: pathologischer Befund bei 27/51 (52,9%) Patienten; IVUS: Dreischichtung in mindestens 2 Gefäßsegmenten bei 51/51 (100%) der Patienten; Plaquedicke ≥ 0,5mm bei 43/51 (84,3%) Patienten	Die Untersuchung mittels IVUS erlaubt einen beträchtlichen Informationsgewinn in der Diagnostik der TVP	
Pflugfelder, 1993	Bestimmung der Möglichkeit von IVUS CAV zu bewerten	Beobachtungsstudie	Studienpopulation: 60 Patienten nach Herztransplantation Demographische Angaben: Mittleres Alter: 46±11Jahre (range: 20-62 Jahre) 76,7% Männer	Angiographie: Gefäßunregelmäßigkeiten bei 15% der Gefäße; IVUS: Gefäßunregelmäßigkeiten bei 34% der Gefäße; Angegebene Daten in Text und Tabelle nicht konsistent	IVUS könnte eine nützliche Ergänzung zur Identifikation auch im seriellen Follow-up der CAV sein	Angegebenen Daten in Text und Tabelle nicht konsistent
Rickenbacher, 1996	Überprüfung der Hypothese, daß immunologische, metabolische Faktoren und demographische Daten des Empfängers bestimmt durch IVUS die wichtigsten Prediktoren einer TxCAD sind.	Beobachtungsstudie	Studienpopulation: 116 Patienten nach Herztransplantation Demographische Angaben: Mittleres Alter: 44,7±12Jahre 76,7% Männer	IVUS: Nachweis einer TVP bei 99/116 (85,3%) Patienten; Angiographie: Nachweis einer TVP bei 18/116 (15,5%) Patienten; 83/98 (84,7%) Patienten mit normalen Angiogram hatten im IVUS den Nachweis einer TVP	Die Korrelation multiplexer immunologischer und metabolischer Faktoren mit der Intimaldicke durch eine univariate Analyse läßt eine multifaktorielle Ätiologie der CAV vermuten.	

Autor/Jahr	Fragestellung	Studientyp	Methodik	Wichtigste Ergebnisse	Autorenbeurteilung	Übertragbarkeit der Ergebnisse
St.Goar, 1992	Bestimmung der IVUS-Charakteristika der Koronararterien bei Herztransplantierten und Vergleich der IVUS-Befunde mit den Angiogrammen nach Angiographie	Beobachtungsstudie	Studienpopulation: 80 Patienten nach Herztransplantation Demographische Angaben: Mittleres Alter: 46±11 Jahre 78,8% Männer; Gruppe 1: n = 20 Patienten 1 Monat nach Transplantation; Gruppe 2: n = 60 >1 Jahr nach Transplantation	Gruppe 1: Angiographie: bei 0/20 (0%) Patienten Nachweis einer TVP; IVUS: bei 13/20 (65%) Patienten Nachweis einer Intimaverdickung > Grad I; Gruppe 2: Angiographie: bei 18/60 (30%) Patienten Nachweis einer pathologischen Veränderung; IVUS: bei 60/60 (100%) Patienten Nachweis einer Intimaverdickung	IVUS erlaubt eine frühe Diagnose und Quantifizierung einer CAV und liefert Charakteristika der Gefäßwand die ein prognostischer Marker für die Erkrankung sein können	
Ventura, 1993	Erhebung der Efficacy der PTCA und IVUS in der Diagnostik der CAV Vergleich der beiden Techniken in der Beurteilung der Gefäßmorphologie bei Patienten nach Herztransplantation	Beobachtungsstudie	Studienpopulation: 29 konsekutive Patienten nach Herztransplantation Demographische Angaben: Mittleres Alter: 42±3 Jahre 86,2% Männer	Angiographie: Plaque und Lumenstenose bei 3/29 (10,4%) Patienten; IVUS: Intimahypertrophie bei 22/29 (75,9%) und Stenosen bei 13/29 (44,8%) Patienten	Die Angioskopie in Verbindung mit IVUS liefert Informationen nicht nur zur Erscheinungsform der Gefäßoberfläche, sondern auch quantitative Informationen zur Struktur und Ausmaß der Erkrankung in der Gefäßwand	Keine Berechnung der Sensitivität und Spezifität aus den angegebenen Daten möglich

Tabelle 6: Zusammenstellung der eingeschlossenen Primärliteratur zu der Forschungsfrage 4b

Autor/Jahr	Fragestellungen	Studientyp	Methodik	Wichtigste Ergebnisse	Autorenbeurteilung	Übertragbarkeit der Ergebnisse
Gao, 1997	Analyse des Einflusses des Spenderalters und angiographischer oder ultrasonographischer Nachweis einer CAV auf die Inzidenz einer CAV	Beobachtungsstudie	47 Patienten mit Baseline Angiographie und IVUS-untersuchung	14 Patienten hatten eine class III oder IV Intimaverdickung im IVUS Von diesen 14 Patienten hatten nur drei ein abnormales Angiogram	Bei Herzempfänger mit angiographischer Nachweis einer vorbestehenden KHK und älteren Spendern ist die Wahrscheinlichkeit eine Cav zu entwickeln um das dreifache erhöht	
Liang, 1996	Etablierung einer Verbindung zwischen Intimaverdickung erhoben durch IVUS und Angiographie und einer Beziehung zwischen Intimaverdickung und kardialer Ereignisse	Retrospektive Beobachtungsstudie	70 Patienten mit durchgeführter IVUS-Untersuchung und angiographischen Follow-up nicht berücksichtigt waren Patienten mit Nachweis einer KHK in der IVUS-Untersuchung Demographische Daten: 77% Männer mittleres Alter 43,6 Jahre (16-61 Jahre)	OR für die Entwicklung einer angiographisch sichtbaren KHK zwischen Patienten mit einem Intima-Index=0,3 und <0,3 ist 5,9. MACE: TOD: 7/25 Patienten mit Intima-Index >0,3 10/45 Patienten mit Intima-Index <0,3 kardiale Ereignisse: 4/25 Patienten mit Intima-Index >0,3 2/45 Patienten mit Intima-Index <0,3	Moderate oder schwere Intimaverdickung im IVUS ist prädiaktiv für die Entwicklung einer angiographisch sichtbaren KHK bei Patienten > 1 Jahr und <5 Jahre nach Transplantation. Das selbe Ausmaß an Intimaverdickung hat bei Patienten mit >5 Jahre nach Transplantation nicht die gleiche prognostische Wertigkeit	Ja

Autor/Jahr	Fragestellungen	Studientyp	Methodik	Wichtigste Ergebnisse	Autorenbeurteilung	Übertragbarkeit der Ergebnisse
Mehra, 1995 (171)	Erhebung des Einflusses und der Wechselwirkung immunologischer und nichtimmunologischer Risikofaktoren in der Entwicklung einer schweren Intimaprolieration	Beobachtungsstudie	138 konsekutive Patienten nach Herztransplantation IVUS-Untersuchung bei der jährlichen Routinekontrollangiographie Demographische Daten: 84% Männer mittleres Alter 50±11 Jahre (22-68 Jahre)	MACE-Rate: 25/138 (14 x Tod, 6 MI, 5 RePTCA) Mittlere Intimaverdickung bei 101 Patienten = 0,49±0,37 Ereignisrate von 7,8%/Patienten/Jahr Patienten mit schwerer Intimaverdickung hatten ein dreifach höheres Risiko eines MACE. 30% vs 10,2%	Die Studie etabliert ein klinisch nützliches prädiktives Modell zur Bestimmung des individuellen Risikos eines Herztransplantatierten eine KHK zu entwickeln und in der Folge ratensam erscheint eine engere Kontrolle und aggressivere Reduzierung von Risikofaktoren zu betreiben.	ja
Mehra, 1995 (172)	Bestimmung der Beziehung der Intimahyperplasie mit kardialen Ereignissen Etablierung des klinischen Nutzen von IVUS bei der Identifizierung einer Subpopulation von Herztransplantatierten, bei denen engeres Monitoring und aggressivere Reduzierung von Risiko-Faktoren indiziert sind.	Beobachtungsstudie	74 konsekutive Patienten nach Herztransplantation IVUS-Untersuchung bei der jährlichen Routinekontrollangiographie Einteilung der Patienten in zwei Gruppen nach Schwere der Intimaverdickung: Gruppe 1: Minimale, milde oder moderate Intimaverdickung 43 Patienten Gruppe 2: schwere Intimaverdickung (>0,5 mm in >180° Gefäßzirkumferenz) 31 Patienten Demographische Daten: 84% Männer mittleres Alter 51±10 Jahre (22-68 Jahre)	Gruppe 1: 1 MACE (Tod) Gruppe 2: 7 MACE (4 x Tod, 3 RePTCA) (p=0,006) Bei 62% der Patienten mit MACE war die Angiographie unauffällig.	Eine schwere Intimahyperplasie kann die Entwicklung eines kardialen Ereignisses auch bei normalen Angiogram vorhersagen	ja

Autor/Jahr	Fragestellungen	Studientyp	Methodik	Wichtigste Ergebnisse	Autorenbeurteilung	Übertragbarkeit der Ergebnisse
Rickenbacher, 1995	Bestimmung, ob die Intimaverdickung gemessen durch IVUS eine prognostische Wertigkeit in der Voraussage des klinischen Outcomes (Overall-Mortalität, kardilogische Mortalität, Retransplantation, Entwicklung einer angiographisch sichtbaren KHK) hat Bestimmung der prognostischen Wertigkeit der IVUS bei der Abwesenheit angiographisch sichtbarer KHK	Beobachtungsstudie	145 Herztransplantierte mit einer IVUS-Untersuchung bei der jährlichen Routineangiographie Demographische Daten: 82% Männer mittleres Alter 45,1 ± 11,1 Jahre		Die prognostische Wichtigkeit der mittleren Intimaverdickung von >0,3 mm bei Herztransplantierten läßt vermuten, daß diese Patienten Kandidaten für frühe interventionelle Maßnahmen sein sollten.	