

Koronakalkbestimmung mit CT-Verfahren bei asymptomatischen Risikopatienten

Heidi Stürzlinger, Katja Antony, Ernest Pichlbauer

**Schriftenreihe
Health Technology Assessment (HTA)
in der Bundesrepublik Deutschland**

**Koronarkalkbestimmung mit CT-Verfahren bei
asymptomatischen Risikopatienten**

Heidi Stürzlinger, Katja Antony, Ernest Pichlbauer

Gutachter - extern: Prof. Dr. E. Fleck
Klinik für Innere Medizin – Kardiologie
Deutsches Herzzentrum Berlin
- intern: DAHTA@DIMDI

Der vorliegende HTA-Bericht ist publiziert in der DAHTA-Datenbank des DIMDI und in der elektronischen Zeitschrift gms Health Technology Assessment (www.egms.de). Hier werden Forschungsbeiträge, Untersuchungen, Umfragen usw. als Diskussionsbeiträge im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit veröffentlicht. Die Verantwortung für den Inhalt obliegt den jeweiligen Autoren bzw. der jeweiligen Autorin / Autor.

Die Basis der Finanzierung des Gesamtberichts bildet der gesetzliche Auftrag nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000 und erfolgte durch die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit.

Herausgeber:

**Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
(DIMDI)**

Dr. Alric Rüter
Dr. Britta Göhlen

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
(DIMDI)
Waisenhausgasse 36-38a
50676 Köln
Tel.: +49 221 4724-1
Fax: +49 221 4724-444
dahta@dimdi.de
www.dimdi.de

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 35
ISSN: 1864-9645

1. Auflage 2006

© DIMDI. Köln, 2006. Alle Rechte vorbehalten.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
1 Zusammenfassung	1
2 Kurzfassung	2
2.1 <i>Gesundheitspolitischer Hintergrund</i>	2
2.2 <i>Wissenschaftlicher Hintergrund</i>	2
2.3 <i>Fragestellung</i>	3
2.4 <i>Medizinische Bewertung</i>	3
2.4.1 <i>Methodik</i>	3
2.4.2 <i>Ergebnisse</i>	3
2.4.3 <i>Diskussion</i>	4
2.5 <i>Ökonomische Bewertung</i>	5
2.5.1 <i>Methodik</i>	5
2.5.2 <i>Ergebnisse</i>	5
2.5.3 <i>Diskussion</i>	5
2.6 <i>Ethische Aspekte</i>	5
2.6.1 <i>Methodik</i>	5
2.6.2 <i>Ergebnisse</i>	5
2.6.3 <i>Diskussion</i>	6
2.7 <i>Zusammenfassung der Ergebnisse und Diskussion</i>	6
2.8 <i>Schlussfolgerung</i>	6
3 Hauptdokument	7
3.1 <i>Gesundheitspolitischer Hintergrund</i>	7
3.2 <i>Wissenschaftlicher Hintergrund</i>	7
3.2.1 <i>Pathogenese der koronaren Herzkrankheit (KHK)</i>	7
3.2.2 <i>Risikomodelle und Herzkranzgefäße</i>	8
3.2.3 <i>Verfahren zur Koronarkalkmessung</i>	8
3.2.3.1 <i>Beschreibung der Verfahren</i>	8
3.2.3.2 <i>Quantifizierung des Koronarkalks</i>	9
3.3 <i>Fragestellung</i>	10
3.4 <i>Medizinische Bewertung</i>	11
3.4.1 <i>Methodik</i>	11
3.4.1.1 <i>Literatursuche und Erstselektion</i>	11
3.4.1.2 <i>Selektion der Volltexte (Zweitselektion)</i>	12
3.4.1.3 <i>Bewertung der Studienqualität</i>	14
3.4.1.4 <i>Informationsauswertung und -synthese</i>	15
3.4.2 <i>Ergebnisse</i>	15
3.4.2.1 <i>Koronarkalk als Prädiktor</i>	15
3.4.2.2 <i>Bewertung der CT-Verfahren zur Koronarkalkmessung</i>	23
3.4.3 <i>Diskussion</i>	29
3.4.3.1 <i>Koronarkalk als Prädiktor</i>	29
3.4.3.2 <i>Bewertung der CT-Verfahren zur Koronarkalkmessung</i>	31
3.5 <i>Ökonomische Bewertung</i>	33
3.5.1 <i>Methodik</i>	33
3.5.1.1 <i>Literatursuche und Erstselektion</i>	33
3.5.1.2 <i>Selektion der Volltexte (Zweitselektion)</i>	33
3.5.1.3 <i>Bewertung der Studienqualität</i>	34
3.5.1.4 <i>Informationsauswertung und -synthese</i>	35
3.5.2 <i>Ergebnisse</i>	36

3.5.2.1	Ökonomische Analyse von diagnostischen Verfahren	36
3.5.2.2	Ergebnisse aus dem systematischen Literaturreview	37
3.5.2.2.1	Einsatz der Koronarkalkmessung in der Diagnose der koronaren Herzerkrankung (KHK).....	37
3.5.2.2.2	Einsatz der Koronarkalkmessung als Instrument der Risikoverfeinerung	40
3.5.2.3	Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Deutschland	42
3.5.3	Diskussion	43
3.6	<i>Ethische Aspekte</i>	44
3.6.1	Methodik	44
3.6.2	Ergebnisse.....	44
3.6.3	Diskussion	46
3.7	<i>Zusammenfassung der Ergebnisse und Diskussion</i>	46
3.8	<i>Schlussfolgerung</i>	47
4	Anhang	48
4.1	<i>Tabellen</i>	48
4.1.1	Tabellen zu den medizinischen Studien	48
4.1.2	Tabellen zu den ökonomischen Studien	61
4.2	<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	66
4.3	<i>Glossar</i>	67
4.4	<i>Danksagung</i>	72
4.5	<i>Tabellenverzeichnis</i>	73
4.6	<i>Abbildungsverzeichnis</i>	74
4.7	<i>Dokumentation der Literaturrecherche</i>	74
4.7.1	Datenbanken	74
4.7.2	Suchstrategie.....	75
5	Literaturverzeichnis	84
5.1	<i>Verwendete Literatur</i>	84
5.2	<i>Bewertete Literatur</i>	96
5.3	<i>Ausgeschlossene Literatur</i>	99

1 Zusammenfassung

Gesundheitspolitischer Hintergrund

Die koronare Herzkrankheit (KHK) verursachte 2003 in Deutschland knapp 20 % aller Todesfälle. Risikomodelle können zur Verbesserung der Herzinfarkttrisikoausschätzung beitragen. Als möglicher zusätzlicher Prognosefaktor gilt die Koronarkalkmenge.

Wissenschaftlicher Hintergrund

Diese ist positiv mit der Ausdehnung atherosklerotischer Veränderungen assoziiert, jedoch nicht zwangsläufig mit der Wahrscheinlichkeit einer Plaqueruptur. Die Koronarkalkmessung wird primär mit der Elektronenstrahltomographie (EBCT) oder mit Multidetektorcomputertomographen (MDCT) durchgeführt.

Fragestellung

In diesem HTA-Bericht soll geklärt werden, welche diagnostische Wertigkeit der Einsatz von computertomographischen Verfahren zur Koronarkalkmessung bei asymptomatischen Risikopatienten hat und wie die Kosteneffektivität zu beurteilen ist. Ethische Aspekte werden erörtert.

Methodik

Die systematische Literatursuche (35 internationale Literaturdatenbanken) ergab 1080 Zusammenfassungen. Nach einem zweiteiligen Selektionsprozess verblieben 43 bewertete Publikationen.

Ergebnisse

Die Koronarkalkmessung bietet gegenüber traditionellen Risikofaktoren zusätzlichen Informationswert. Eine Eingrenzung der Population, die von einer Koronarkalkmessung als Screeninginstrument profitiert, ist anhand der publizierten Literatur noch nicht absehbar. Bei der Diskussion um geeignete Kalziumscorewellenwerte ist eine Alters- und Geschlechtsstandardisierung wichtig. Ein Vergleich zwischen dem „Goldstandard“ EBCT und der MDCT ergibt derzeit ein unklares Bild, die Vergleichbarkeit hängt von der Kalkscoreausprägung als auch von der verwendeten Scoringmethode ab. Die Kosteneffektivität der EBCT als „Filteruntersuchung“ im Rahmen der KHK-Diagnose ist positiv zu bewerten. Die Kosteneffektivität der EBCT als Instrument zur Verfeinerung der Risikobestimmung erscheint fraglich.

Diskussion

Ein Großteil der Literatur kommt aus dem US-amerikanischen Umfeld und behandelt die EBCT-Koronarkalkmessung und die traditionelle Risikoeinstufung mit dem Framinghamscore (FRS). Klare Aussagen zur Koronarkalkmessung mit der in Deutschland häufiger eingesetzten MDCT und einem für europäische Populationen geeigneten Risikomodell sind aufgrund der publizierten Literatur noch nicht zu treffen.

Schlussfolgerung

Es kann zusammengefasst werden, dass die Koronarkalkmessung eine viel versprechende Methode zur Verbesserung der Risikostratifikation mit etablierten Risikomodellen darstellt, wesentliche Fragen für einen zielgerichteten Einsatz in der Praxis, v. a. auch in europäischen Populationen, jedoch noch nicht beantwortbar sind. Die Kosteneffektivität kann vor diesem Hintergrund und aufgrund der bisher publizierten Literatur nicht abschließend beurteilt werden. Inwieweit andere Testverfahren, die sich nicht mit Koronarkalk, sondern anderen Parametern und Risikofaktoren beschäftigen, gegenüber der Koronarkalkmessung im Hinblick auf die Risikostratifizierung etablierter Risikomodelle über- oder unterlegen sind, kann durch den vorliegenden Health Technology Assessment (HTA)-Bericht nicht bearbeitet oder beantwortet werden.

2 Kurzfassung

2.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Die koronare Herzkrankheit (KHK) stellt in Deutschland die häufigste Todesursache dar, und auch bei den Krankheitskosten rangieren Kreislauferkrankungen an erster Stelle. Verschiedene Risikofaktoren (wie Alter, Geschlecht, Blutfettspiegel, Übergewicht oder Bluthochdruck) beeinflussen die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer KHK. Weitere Risikofaktoren, nämlich das Vorliegen und gegebenenfalls das Ausmaß von Koronarkalk, können mit Hilfe von Computertomographie(CT)-Verfahren bestimmt werden. In Frage kommende Verfahren sind die als Goldstandard geltende Elektronenstrahlcomputertomographie (EBCT), sowie die konventionelle CT, namentlich die Multidetektorcomputertomographie (MDCT), die in Deutschland zudem eine wesentlich höhere Verbreitung findet als die EBCT. Die Kosten dieser Untersuchung werden von den gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland derzeit nicht übernommen.

2.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

Die KHK ist eine Durchblutungsstörung der Herzmuskulatur aufgrund von Veränderungen in den Herzkranzarterien. In der Regel handelt es sich bei diesen Veränderungen um atherosklerotisch bedingte Verengungen durch Plaques, die im Rahmen einer lokal begrenzten Entzündungsreaktion in Narben, die oft kalzifizieren (verkalken), umgebaut werden. Die Ausdehnung atherosklerotischer Veränderungen ist positiv mit der Menge der Kalzifizierung assoziiert. Allerdings ist die Kalzifizierung weder ein Zeichen für noch gegen ein Einreißen der Plaque, der häufigsten Ursache für einen akuten Herzinfarkt.

Trotz intensiver Forschung ist bis heute kein endgültiges Verständnis für die Atherosklerose entwickelt worden. In den letzten Jahrzehnten wurde ein Zusammenhang zwischen ihrer Entstehung und Risikofaktoren hergestellt, was in Folge zur Bildung von Risikomodelle (z. B. Framingham- (FRS) oder PROCAM-Score) geführt hat. Diese Entwicklung kann zum jetzigen Zeitpunkt jedoch noch nicht als abgeschlossen betrachtet werden. Ziel der Risikomodelle ist es, therapeutische oder präventive Maßnahmen zielsicher anzuwenden.

In der klinischen Praxis wird ein großer Anteil von Herzinfarkten festgestellt, die durch die Anwendung der gängigen Risikomodelle nicht hätten vorhergesagt werden können. Daher wird intensiv an der Verfeinerung dieser Modelle geforscht. Unter anderem wird versucht, durch Darstellung der Herzkranzgefäße mittels bildgebender Verfahren die Modelle zu verbessern. Durch die CT-Verfahren kann die koronare Kalzifizierung nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ dargestellt werden. Unter der Annahme, dass man die Koronarkalkmenge als Surrogat für die KHK heranziehen kann, wurden Studien durchgeführt, mit dem Ziel, die Risikomodelle zu verfeinern, um jene Patienten, die ein niedriges oder ein intermediäres KHK-Risiko aufweisen, klarer definieren zu können und sie gegebenenfalls präventiven Maßnahmen zuzuführen.

Koronarkalk kann mittels Durchleuchtung, EBCT und konventioneller CT dargestellt werden. Die Kalkbestimmung mittels Durchleuchtung, dem technisch einfachsten Verfahren zur Darstellung von Koronarkalk, weist eine geringe Erkennungsgüte und Reproduzierbarkeit auf. Im Gegensatz zur konventionellen CT, bei der eine Röntgendetektoreinheit um den Patienten rotiert, werden die Schnittbilder bei der EBCT durch Ablenkung des Elektronenstrahls auf spezielle Metallringe erzeugt. Aufgrund der kurzen Datenakquisitionszeit und der damit verbundenen Bildqualität gilt die EBCT in der wissenschaftlich publizierten Literatur als Goldstandard der Koronarkalkdarstellung. Doch auch beim konventionellen CT können mit der Einführung der MDCT kürzere Scanzeiten und bessere Bildqualität erreicht werden. Eine Reihe von Untersuchungen befasst sich mit der Erkennungsgüte der MDCT im Vergleich mit dem Goldstandard EBCT.

Um anhand der abgebildeten Kalzifikationen eine Risikoabschätzung für das Eintreten eines koronaren Ereignisses bzw. die Notwendigkeit weiterer diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen ableiten zu können, ist eine Bewertung der Kalzifizierung notwendig. Um eine solche Bewertung vornehmen zu können, wurde von Agatston et al. 1990 ein Scoringmodell entwickelt, in dem eine Kalzifikation als Fläche von mindestens 1 mm² mit einem CT-Wert von mindestens 130 Hounsfield Units (HU), einer Einheit, die die Veränderung der Strahlungsintensität durch Absorption im Gewebe angibt, definiert wird. Diese Definition ermöglicht eine Abgrenzung vom Bildrauschen. Der Agatstonscore wird dann durch Gewichtung der Kalzifikation mit einem Faktor von 1 bis 4, je nach

CT-Wert, ermittelt. Kritisiert wird der Agatston-score dahingehend, dass minimale Abweichungen des CT-Werts (z. B. 201 statt 199 HU) durch die Gewichtung einen deutlichen Einfluss auf den Kalkscore haben können. Alternativ zum Agatston-score werden der Volumen- (Callister et al.³³ 1998) oder der Massenscore verwendet. Dieser versucht, den möglichen unterschiedlichen Gewebeaufbau innerhalb eines Voxels, der kleinsten erfassten Einheit beim CT, durch Hochrechnung zu berücksichtigen, um so genauere Aussagen über das Ausmaß der Kalzifizierung zu liefern. Aktuelle Diskussionen befassen sich mit der Optimierung des Koronarkalkscorings für unterschiedliche Geräte.

2.3 Fragestellung

Der Bericht geht folgenden Fragestellungen nach: Welche prognostische Bedeutung kommt der Koronarkalkbestimmung bei asymptomatischen Risikopopulationen zu, insbesondere bei der Risikoeinschätzung mit Hilfe klassischer Risikomodelle? Sind die Ergebnisse der Koronarkalkmessung mit MDCT-Geräten mit den Ergebnissen der EBCT-Koronarkalkquantifizierung vergleichbar? Wie ist die Kostenwirksamkeit der Koronarkalkbestimmung bei asymptomatischen Risikopopulationen zu beurteilen, sowie die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Deutschland? Auch ethische Aspekte werden diskutiert.

2.4 Medizinische Bewertung

2.4.1 Methodik

Von den aus der systematischen Literatursuche resultierenden 1080 Zusammenfassungen verbleiben nach einem zweiteiligen Selektions- und Bewertungsprozess mit Hilfe einheitlicher Auswahlkriterien insgesamt 39 Studien, die zur medizinischen Bewertung heranzuziehen sind, 174 Publikationen finden Eingang in die Hintergrundliteratur. Fünf Texte werden darüber hinaus über Handsuche ergänzt.

2.4.2 Ergebnisse

Für die medizinische Bewertung der prognostischen Bedeutung der Koronarkalkbestimmung werden 32 Studien eingeschlossen. Von diesen weisen elf Untersuchungen (drei zur MDCT und acht zur EBCT) Einschränkungen in der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf eine Gesamtpopulation auf. 21 der 32 Arbeiten zeigen eine ausreichende äußere Validität. Zehn dieser Untersuchungen (eine zur MDCT und neun zur EBCT) beschäftigen sich vorrangig mit der Korrelation zwischen Koronarkalk und verschiedenen Risikofaktoren. Erwähnenswert ist hier vor allem die Studie von Rumberger et al. 2003, in der unterschiedliche Koronarkalk-Scoringmodelle untereinander verglichen werden und die zum Ergebnis kommt, dass keine eindeutige Präferenz für eines der Modelle besteht, wenn auch der Massenscore validere Daten bei Anwendung auf ein unselektiertes Patientengut liefern kann. Insgesamt wird unterstellt, dass die Koronarkalkmessung zusätzliche Informationen gegenüber traditionellen Risikofaktoren im Hinblick auf das KHK-Risiko bietet, allerdings können keine klaren Schwellen- oder Richtwerte definiert werden.

26 Arbeiten der Hintergrundliteratur (vier zur MDCT- und 22 zur EBCT) weisen zwar weitgehend ausreichende innere Validität auf, allerdings ist die äußere Validität, insbesondere für den Versuch die Ergebnisse der meist US-amerikanischen Untersuchungspopulationen auf Deutschland zu übertragen, sehr fraglich. Im Ergebnis kommen die Studien zu dem Schluss, dass die Messung des Koronarkalks zusätzliche Informationen gegenüber traditionellen Risikofaktoren liefern könnte. Die zehn oben genannten Arbeiten, die sich mit der Beziehung zwischen Koronarkalk und Risikofaktoren beschäftigen, bestätigen dies im Wesentlichen. Besonders erwähnenswert unter den 26 Studien ist wegen der hohen Patientenzahl die Arbeit von Hoff et al. 2003, in der gut 30000 asymptomatische Personen eingeschlossen sind. Untersucht werden alle traditionellen und einige nicht-traditionelle Risikofaktoren.

Zum Vergleich der CT-Verfahren liegen sieben Studien zur Bewertung vor, sechs davon untersuchen die Koronarkalkbestimmung mittels Vier-Zeilen-Computertomographen (4-MDCT), eine der sieben Studien vergleicht die Messergebnisse eines 16-Zeilen-Computertomographen mit einer EBCT-Messung.

Die Studien verwenden unterschiedliche Untersuchungsprotokolle für die MDCT. Beim Vergleichsgerät, der EBCT, ist der Untersuchungsmodus weitgehend einheitlich (sie wird weltweit nur von einem Unternehmen angeboten).

Die bewerteten Studien weisen in Hinblick auf die Fragestellung des vorliegenden Berichts Einschränkungen insofern auf, als nur drei Untersuchungen eine asymptomatische Studienpopulation - die Zielgruppe des vorliegenden HTA-Berichts - untersuchen. Die Wahl der Studienpopulation ist insofern von Bedeutung, dass sich im Verfahrensvergleich durchaus unterschiedliche Ergebnisse, je nach Höhe der vorliegenden Kalklast, zeigen: Die Abweichung der Messergebnisse zwischen den mit MDCT und EBCT ermittelten Kalkwerten (Variabilität) ist im Bereich niedriger Kalklasten deutlich höher als im Bereich höherer Kalklasten.

Relevant für die praktische Vergleichbarkeit der Geräte ist die Auswirkung auf die Risikostratifizierung und das weitere klinische Management der Patienten. Hier treffen die Untersuchungen unterschiedliche Aussagen, ob eine Risikostratifizierung für die am MDCT untersuchten Personen anhand der für das EBCT entwickelten Modelle zulässig ist.

Von den vier Studien, die die Kalklast nach Agatstonscore und das Kalkvolumen bestimmen, ermitteln alle eine höhere Übereinstimmung bzw. geringere Variabilität des Kalkvolumens zwischen EBCT und MDCT im Vergleich zum Agatstonscore.

Die ermittelten Variabilitäten zwischen der Koronarkalkbestimmung mittels EBCT und MDCT liegen in der Größenordnung der Variabilitäten von Wiederholungsmessungen am selben Gerät (EBCT oder MDCT).

2.4.3 Diskussion

Grundsätzlich ist festzuhalten dass die aktuellsten Studien mit externer Validität der Koronarkalkmessung einen über die traditionellen KHK-Risikofaktoren hinausgehenden Informationswert unterstellen. Um so überraschender ist, dass in Leitlinien wie die der „U.S.Preventive Services Task Force“ oder des „American College of Cardiology“ und der „American Heart Association“ die Koronarkalkmessung nicht empfohlen wird. Es ist nicht klar, ob das Risiko einer durch eine falsch-positive Messung veranlassten Untersuchung (z. B. Herzkatheteruntersuchung) höher ist als der Nutzen, dass Patienten früher einer Prävention unterzogen werden. Dies gilt auch dann, wenn man einbezieht, dass die Koronarkalkmessung jedenfalls bessere Prognosen erlaubt als das Elektrokardiogramm. Auch wenn die neuesten Studien auf viele der in den Leitlinien und Kommentaren veröffentlichten Kritikpunkte Rücksicht nehmen, sind nichts desto weniger wesentliche Fragen für den Einsatz der Koronarkalkmessung weiterhin unbeantwortet. Die für die Fragestellung des vorliegenden HTA-Berichts wichtige Definition der Population, die von einer Koronarkalkmessung als Screeninginstrument profitieren würde, ist weiterhin nicht absehbar. Es besteht zwar Einigkeit, dass nicht bei allen Personen eine solche Untersuchung durchgeführt werden soll, aber keine Klarheit, ab und bei welchem Risikoprofil Patienten einer Koronarkalkmessung unterzogen werden sollten. Die fallweise geäußerte Vermutung, die bildliche Darstellung „verkalkter“ Herzkranzgefäße (CT-Bilder) habe Auswirkungen auf die Diszipliniertheit der Patienten bei Lebensstiländerungen (z. B. Rauchen beenden, Gewicht reduzieren, körperliche Aktivität erhöhen, etc.), kann in Studien nicht bestätigt werden.

Als Goldstandard in der nicht-invasiven Koronarkalkuntersuchung gilt die Bestimmung der Kalklast am EBCT mit einer Bewertung der kalzifizierten Areale anhand des Agatstonscores. Der technische Fortschritt bei der konventionellen CT sowie die höhere Standortdichte der Geräte in Deutschland wirft jedoch die Frage nach der Vergleichbarkeit der Ergebnisse einer Koronarkalkmessung konventioneller CT-Geräte zu den Ergebnissen mittels EBCT auf. Die identifizierten Primärstudien zeigen Einschränkungen hinsichtlich der untersuchten Studienpopulation und der verwendeten Geräte, die Ergebnisse sind teilweise widersprüchlich. Hinsichtlich des anzuwendenden Scores kommen die Untersuchungen zu dem Schluss, dass der Volumenscore dem Agatstonscore hinsichtlich einer Korrelation der Ergebnisse der Koronarkalkbestimmung am EBCT und am MDCT überlegen ist. Die Diskussion über den standardisiert anzuwenden Score (Agatston-, Volumen-, Massenscore) ist jedoch als noch nicht abgeschlossen zu betrachten. Sollte man die mit EBCT oder MDCT errechneten Kalkscores zu Screeningzwecken einsetzen wollen, muss der Score Stabilität und Reproduzierbarkeit aufweisen. Aus der vorhandenen Literatur ist nicht eindeutig erkennbar, ob die technischen Voraussetzungen dafür gegeben sind.

2.5 Ökonomische Bewertung

2.5.1 Methodik

Von den aus der systematischen Literatursuche resultierenden 1080 Zusammenfassungen verbleiben nach einem zweiteiligen Selektions- und Bewertungsprozess mit Hilfe einheitlicher Auswahlkriterien insgesamt vier Studien, die zur ökonomischen Bewertung heranzuziehen sind, 22 Publikationen finden Eingang in die Hintergrundliteratur (inklusive 14 Texte, die über Handsuche ergänzt werden).

2.5.2 Ergebnisse

Die Koronarkalkmessung kann als „Filteruntersuchung“ im Rahmen der KHK-Diagnose bei Personen mit KHK-Risiko eingesetzt werden, um nur jene Personen, bei denen ein starker Verdacht auf KHK besteht, der invasiven (d. h. mit einem Eingriff verbundenen) und teureren Herzkatheteruntersuchung zu unterziehen. Dabei können weitere Filteruntersuchungen wie Belastungstest oder Szintigraphie zusätzlich vorgeschaltet werden. Zwei Studien untersuchen diese Option und kommen zum Ergebnis, dass ein Untersuchungspfad mit einer EBCT als Erstuntersuchung sowohl im Vergleich zu den konventionellen nicht-invasiven Belastungsverfahren, als auch im Vergleich zur Herzkatheteruntersuchung (bei asymptomatischen Patientengruppen) am kosteneffektivsten ist.

Die Koronarkalkmessung als Instrument der Risikoverfeinerung erscheint nur beschränkt kosteneffektiv. Eine Risikoeinschätzung mit Hilfe von FRS und EBCT im Vergleich zur Risikoeinschätzung mit Hilfe des FRS allein erscheint bei einer Population niedrigen Risikos eher nicht kosteneffektiv. Es ergeben sich in einer Studie zusätzliche Kosten pro gerettetes qualitätsbereinigtes Lebensjahr von US-Dollar 86.752. In einer Population mittleren Risikos könnten sich jedoch kosteneffektivere Ergebnisse zeigen. Daraufhin würden auch die Ergebnisse einer anderen Studie deuten.

Die geringe Zahl an verfügbaren Studien, methodische Einschränkungen und in den Studien noch nicht berücksichtigte Weiterentwicklungen hinsichtlich des medizinischen Wissensstands sind bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten.

2.5.3 Diskussion

Die genannten Ergebnisse können nicht direkt auf Deutschland übertragen werden, da sie sich ausschließlich auf das US-amerikanische Umfeld beziehen und nicht die Koronarkalkmessung mit der in Deutschland meist eingesetzten MDCT zum Gegenstand haben. Wichtige Aspekte bei einer Modellrechnung für Deutschland sind die Auswahl der verglichenen Untersuchungs- und Behandlungspfade und des heranzuziehenden Risikomodells. Hinsichtlich der MDCT ist der Einsatz eines standardisierten Untersuchungsprotokolls zu überprüfen. Von der noch im Gang befindlichen Heinz Nixdorf Recall-Studie, an die eine gesundheitsökonomische Begleitevaluation angeschlossen ist, sind weitere Erkenntnisse zu erwarten.

2.6 Ethische Aspekte

2.6.1 Methodik

Für die ethische Bewertung finden sich insgesamt sieben Artikel, davon drei über Handsuche ergänzte.

2.6.2 Ergebnisse

Mehrere amerikanische Autoren kritisieren die schnelle Verbreitung einer neuen, jedoch wissenschaftlich noch nicht ausreichend reflektierten Technologie. Sowohl ökonomisch als auch ethisch zu hinterfragen sind außerdem die durch die Koronarkalkmessung entstehenden Folgekosten, die in der Regel zu Lasten der Sozialversicherung gehen. Dass der Nachweis von Koronarkalk zu einem stärker risikoreduzierenden Verhalten seitens der Patienten führt oder aber eine negative Auswirkung auf die Lebensqualität aufgrund erhöhter „Besorgtheit“ zeigt, kann aufgrund der Literatur nicht als erwiesen gesehen werden. Die Bewerbung von Koronarkalkscreening als „Gesundheits-Checkup“ und teils aggressive Vermarktungsstrategien von Anbietern erscheinen ethisch bedenklich. Mehrere Autoren heben die wichtige Rolle hervor, die in Anbetracht der dargelegten Punkte der Verantwortung der beteiligten Ärzte zukommt.

2.6.3 Diskussion

Die Koronarkalkmessung kann relativ schnell, unkompliziert und vergleichsweise schmerzlos durchgeführt werden und liefert „scheinbar eindeutige“, quantifizierbare Ergebnisse. Umso wichtiger ist vor dem Hintergrund des bisher Gesagten eine verantwortungsvolle Aufklärung der Patienten hinsichtlich der Sinnhaftigkeit der Untersuchung und der Aussagekraft der Befunde.

2.7 Zusammenfassung der Ergebnisse und Diskussion

Anhand der publizierten Literatur kann der Schluss gezogen werden, dass die Koronarkalkmessung zusätzliche Informationen gegenüber traditionellen Risikofaktoren liefert und ein geeignetes Instrument zur Verbesserung der Risikostratifikation mit Hilfe der etablierten Risikomodelle ist. Mehrere Fragen sind in diesem Zusammenhang jedoch noch offen, unter anderem die Festlegung von geeigneten Kalkscoreschwellenwerten, (hier zeichnet sich ab, dass die Schwellenwerte nicht als absolute, sondern als relative Zahlen in Form von alters- und geschlechtsbezogenen Perzentilen die beste prognostische Aussagekraft besitzen), sowie die Festlegung des optimalen Schwellenwerts des Risikos, ab dem Patienten einer zusätzlichen Koronarkalkmessung unterzogen werden sollen. Bisherige Studien zur Kombination der Koronarkalkmessung mit einem etablierten Risikomodell beschränken sich in der Betrachtung außerdem auf den FRS, woraus keine direkten Rückschlüsse auf die Kombination der Koronarkalkmessung mit einem für europäische Populationen verwendbaren Risikomodell wie dem PROCAM-Score gezogen werden können.

Beim Vergleich zwischen der EBCT und der MDCT zeigen sich je nach betrachteter Kalkscoreausprägung unterschiedliche Ergebnisse, die Vergleichbarkeit hängt aber auch von der verwendeten Scoringmethode ab. Diese ist bei der Auswertung mit Volumenscore generell als besser einzustufen, der Volumenscore zur Verfeinerung der Risikomodelle ist jedoch wenig erforscht. Die Widersprüchlichkeit der Ergebnisse könnte auch durch die noch fehlende Standardisierung bei der Durchführung der Koronarkalkmessung mit der MDCT begründet sein.

Aus ökonomischer Sicht ist der Einsatz der Koronarkalkmessung bei in kardiovaskulärer Hinsicht beschwerdefreien Risikopatienten nach dem derzeitigen Stand der Literatur nur begrenzt zu empfehlen: Bei Patienten mit unklaren Symptomen erscheint die EBCT als „Filteruntersuchung“ im Rahmen der KHK-Diagnose kosteneffektiv im Vergleich zu anderen Untersuchungspfaden. Die Koronarkalkmessung mit EBCT als Verfeinerung der Risikoeinschätzung besitzt, jedenfalls bei einer Niedrig-Risikopopulation, jedoch geringe Kosteneffektivität. Diese auf vier Studien beruhenden Ergebnisse sind im US-amerikanischen Umfeld angesiedelt und aus diesem Grund nicht ohne Weiteres auf Deutschland zu übertragen.

2.8 Schlussfolgerung

Es kann zusammengefasst werden, dass die Koronarkalkmessung eine viel versprechende Methode zur Verbesserung der Risikoeinschätzung mit etablierten Risikomodellen darstellt, wesentliche Fragen für einen zielgerichteten Einsatz in der Praxis, v. a. auch in einer europäischen Bevölkerung, jedoch noch nicht beantwortbar sind. Basierend auf dem in diesem HTA-Bericht durchgeführten Literaturreview kann noch keine klare Empfehlung abgegeben werden, bei welchen Patientengruppen, unter Heranziehung welcher Kalkscoreschwellenwerte und unter Verwendung welcher Scoringmethode die MDCT-Koronarkalkmessung in Deutschland einzusetzen ist. Eine Vereinheitlichung und Qualitätskontrolle der angewandten technischen Standards bei der MDCT-Koronarkalkmessung und eine Standardisierung von Untersuchungsprotokollen stellt sich jedoch als vorrangiges Ziel dar. Wichtige Ergebnisse zur prognostischen Aussagekraft der Koronarkalkmessung und deren Kosteneffektivität in Hinblick auf Deutschland sind von der derzeit laufenden Heinz-Nixdorf-Recall-Studie zu erwarten. Mit wichtigen Ergebnissen aus medizinischer Sicht kann aus der ebenfalls noch laufenden MESA-Studie gerechnet werden.

3 Hauptdokument

3.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Die koronare Herzkrankheit (KHK) stellt in Deutschland die häufigste Todesursache dar. 2003 wurde knapp die Hälfte der Todesfälle in Deutschland von Erkrankungen des Kreislaufsystems verursacht. Gut 40 % davon waren Folge von KHK¹³. Auch bei den Krankheitskosten rangieren die Kreislaufkrankungen an erster Stelle. Nach der Krankheitskostenrechnung des statistischen Bundesamts wurden im Jahr 2002 35,4 Milliarden Euro bzw. 15,8 % der gesamten Krankheitskosten für Erkrankungen des Kreislaufsystems ausgegeben, davon 7 Milliarden Euro für KHK.

Zur Verbesserung der Einschätzung des Herzinfarkttrisikos wurden in den letzten Jahren Risikomodelle wie der Framingham- oder der PROCAM-Score entwickelt, die die wesentlichen Faktoren (wie Alter, Geschlecht, Blutfettspiegel, Übergewicht oder Bluthochdruck) in einem Scoringmodell dazu verwenden, das Risiko für das Eintreten einer KHK bzw. eines Myokardinfarkts in der nächsten Lebensdekade zu schätzen. Unter Heranziehung dieser Risikomodelle ist es möglich, Patientengruppen zu identifizieren, die für präventive und therapeutische Maßnahmen in Frage kommen.

Mit Hilfe von Computertomographie(CT)-Verfahren können weitere Risikofaktoren, nämlich das Vorliegen von Koronarkalk und gegebenenfalls sein Ausmaß, bestimmt werden. Als Goldstandard gilt dabei die so genannte Elektronenstrahlcomputertomographie (EBCT). Darüber hinaus wird zunehmend auch die konventionelle Computertomographie (CT), namentlich die Multidetektor-computertomographie (MDCT), zur Koronarkalkmessung eingesetzt⁹.

Der Einsatz der Koronarkalkmessung als „Risiko-Check“ wird in Deutschland allerdings kontrovers diskutiert. Die Untersuchung wird in verschiedenen Kliniken und auch Arztpraxen angeboten. Kritiker führen allerdings die noch mangelnde Evidenz an^{1, 47, 11, 40}. Von den gesetzlichen Krankenkassen werden die Kosten derzeit, außer in Einzelfällen, nicht übernommen. Die Untersuchungskosten sind je nach anbietender Stelle unterschiedlich und bewegen sich etwa zwischen EURO 200 und EURO 500.

Hinsichtlich des Vergleichs zwischen EBCT und MDCT ist anzumerken, dass es in Deutschland nur eine beschränkte Anzahl an Elektronenstrahltomographen gibt. Nach Angaben auf der Internetseite der US-amerikanischen Herstellerfirma des EBCT (GE Imatron) finden sich in den USA knapp 80 Standorte, in den übrigen Ländern zusammengenommen rund 50, davon fünf in Deutschland. Darüber hinaus sind die möglichen Einsatzgebiete des EBCT (z. B. für andere Körperregionen) beschränkt⁴⁹.

3.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

3.2.1 Pathogenese der koronaren Herzkrankheit (KHK)

Die KHK ist eine Durchblutungsstörung der Herzmuskulatur aufgrund von Veränderungen in den Herzkranzarterien. In der Regel handelt es sich bei diesen Veränderungen um atherosklerotisch bedingte Verengungen.

Die Atherosklerose bezeichnet eine chronisch fortschreitende Veränderung der Gefäßwand der Blutgefäße. Bei der Entstehung kommt es anfangs innerhalb der Intima zur Bildung von Plaque, die aus einem fettigen Kern (Lipid-Core oder Atherom) besteht. Diese Plaque wird im Rahmen einer lokal begrenzten Entzündungsreaktion in Narben, die oft verkalken, umgebaut. Das Vorliegen von kalzifizierten Gefäßwandanteilen beweist daher, sieht man von seltenen anderen Erkrankungen wie der Mönckeberg-Mediasklerose ab, das Vorliegen von atherosklerotischen Veränderungen, allerdings bedeutet das Fehlen von Verkalkung nicht automatisch auch das Fehlen von atherosklerotischen Veränderungen. Atherosklerose kann auch ohne Kalk in erheblichem Maß vorliegen. Hämodynamisch bedeutende atherosklerotisch bedingte Verengungen können entweder durch die Größe der Plaque selbst erklärt werden oder aber auf einen, aufgrund einer rupturierten Plaque entstandenen Thrombus zurückgeführt werden. Die Ruptur einer Plaque ist ein Ereignis, das zu jeder Zeit eintreten kann. Unter welchen Bedingungen dieses Ereignis eintritt, ist nicht vollständig geklärt und Mittelpunkt intensiver Forschung, jedoch kann wenigstens von einem statistischen Zusammenhang zwischen der Ausdehnung atherosklerotischer Veränderungen und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Plaque-ruptur ausgegangen werden. Die Ausdehnung atherosklerotischer Veränderungen ist zudem positiv mit der Quantität der Kalzifizierung assoziiert. Allerdings ist die Kalzifizierung weder ein Zeichen für noch gegen eine Plaque-ruptur. Eine lineare Beziehung zwischen der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Plaque-ruptur und dem Vorhandensein von Verkalkungen ist aktuell nicht beweisbar.

Anders ausgedrückt, die Plaquvulnerabilität (also die „Verwundbarkeit“ einer entstandenen Plaque als Maß für die Wahrscheinlichkeit einer Ruptur) kann durch Kalkmessung nicht ermittelt, sondern nur vage in einem statistischen Verhältnis vermutet werden.

Entsprechend dem komplexen Herzkranzgefäßsystem und den komplexen Prozessen der Atherosklerose tritt die KHK in mehreren Krankheitsbildern auf. Gemeinsam ist ihnen eine Mangel-durchblutung der Herzmuskulatur, die entweder durch atherosklerotisch verengte (stenosierte) (Angina pectoris) oder durch thrombotisch verschlossene Herzkranzgefäße (Herzinfarkt) verursacht wird. In vielen Fällen sind beide Erkrankungen gleichzeitig zu beobachten. Ist die Herzmuskulatur einmal geschädigt, verringert sich ihre Kontraktilität, was wiederum in weiterer Folge zur Herzinsuffizienz führt. Eine einmal geschädigte Herzmuskulatur hat nur geringe Chancen auf Gesundung, daher ist die KHK ein dringendes Ziel der Prävention.

3.2.2 Risikomodelle und Herzkranzgefäße

Trotz intensiver Forschung ist bis heute kein endgültiges Verständnis für die Atherosklerose entwickelt worden. In den letzten Jahrzehnten wurde ein Zusammenhang zwischen der Entstehung von Atherosklerose und bestimmten Faktoren hergestellt, der in Folge zur Bildung von Risikomodelle (z. B. Framingham- oder PROCAM-Score) geführt hat. Diese Entwicklung kann zum jetzigen Zeitpunkt jedoch noch nicht als abgeschlossen betrachtet werden. Ziel der Risikomodelle ist es, therapeutische oder präventive Maßnahmen zielsicher anzuwenden.

In der klinischen Praxis wird ein großer Anteil von Herzinfarkten festgestellt, die durch die Anwendung der gängigen Risikomodelle nicht hätten vorhergesagt werden können. Daher wird intensiv an der Verfeinerung dieser Modelle geforscht. Neben labormedizinischen Untersuchungen, wie z. B. von C-reaktivem Protein, werden dafür auch Untersuchungen zur Darstellung der Funktion der Herzkranzgefäße, wie z. B. Ergometrie oder szintigraphische Untersuchungen (Herzszintigraphie, SPECT, etc.), herangezogen. Außerdem wird versucht, durch bildgebende Verfahren der Herzkranzgefäße die Modelle zu verbessern. Als aktuell wichtigste, aber invasive und kostenintensive Technik ist die Koronarangiographie zu nennen, die jedoch für eine Verfeinerung der Risikomodelle in den Bevölkerungsgruppen mit niedrigem bis mittlerem Risiko nur begrenzte Aussagekraft hat. Bessere Aussagen werden durch die intravaskuläre Ultraschalluntersuchung erzielt, aber auch diese Untersuchung ist invasiv und kostenintensiv. Zu den nicht-invasiven Techniken gehören unter anderem die Echokardiographie, die Magnetresonanztomographie und VT-Verfahren. Die Echokardiographie und die Magnetresonanztomographie untersuchen im Wesentlichen Veränderungen der Herzmuskulatur bzw. beobachtbare Veränderungen der Funktion der Herzmuskulatur, um Rückschlüsse auf die Herzkranzgefäße vornehmen zu können. Im Gegensatz dazu werden durch CT-Verfahren die Herzkranzgefäße direkt untersucht. Der Nachweis der koronaren Kalzifizierung ist dabei ohne Kontrastmittelgabe möglich, die direkte Darstellung der Herzkranzgefäße kann hingegen nur über die Injektion von Kontrastmitteln erfolgen (CT- bzw. EBCT-Koronarangiographie).

Durch die CT-Verfahren kann die koronare Kalzifizierung nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ dargestellt werden. Unter der Annahme, dass man die Quantität des Koronarkalks als Surrogat für die KHK heranziehen kann, wurden Studien durchgeführt, mit dem Ziel, die Risikomodelle zu verfeinern, um jene Patienten, die ein niedriges oder ein intermediäres KHK-Risiko aufweisen, klarer definieren zu können und sie gegebenenfalls präventiven Maßnahmen zuzuführen.

3.2.3 Verfahren zur Koronarkalkmessung

3.2.3.1 Beschreibung der Verfahren

Koronarkalk kann mittels Durchleuchtung, EBCT und konventioneller CT dargestellt werden.

Die Durchleuchtung stellt das technisch einfachste Verfahren zur Darstellung von Koronarkalk dar. Die Kalkbestimmung nach diesem Verfahren weist jedoch eine geringe Erkennungsgüte und Reproduzierbarkeit im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren auf^{34, 39}. Die EBCT - in den frühen 1980er Jahren entwickelt - nutzt einen Elektronenstrahl zur Herstellung der Röntgenstrahlung. Im Gegensatz zur konventionellen CT, bei der eine Röntgendetektoreinheit um den Patienten rotiert, werden die Schnittbilder bei der EBCT durch Ablenkung des Elektronenstrahls auf spezielle Metallringe erzeugt, die mechanische Bewegung entfällt. Diese Technik ermöglicht kurze Datenakquisitionszeiten von 50 bis 100 ms je axiales Schnittbild, weshalb diese Technik in der Literatur oft auch als ultraschnelle CT (ultra fast computertomography) bezeichnet wird. Die Elektronen werden in einer Elektronenkanone erzeugt, in einem Vakuumfeld beschleunigt, durch elektromagnetische Spulen fokussiert und auf

einen von vier hintereinander positionierten Wolfram-Targetringen abgelenkt. Beim Auftreffen der Elektronen auf der Wolfram-Anode wird Röntgenstrahlung freigesetzt. Die Targetringe sind als 210°-Bögen unter der Patientenliege angebracht, nach Durchgang der Strahlung durch den Patienten wird diese von den oberhalb des Patienten angeordneten Detektorringen aufgenommen^{14, 35}.

Bei der Koronarkalkmessung wird die EBCT im Einzelschichtmodus betrieben, üblicherweise erfolgt eine EKG-Triggerung. Diese ermöglicht eine Aufnahme der Schnittbilder in der exakt gleichen Phase des Herzzyklus, üblicherweise bei 80 % des RR-Intervalls vor der Systole (Kontraktionsphase), einem Zeitpunkt geringer Bewegung während des Herzschlags.

Die EBCT wird in der wissenschaftlichen publizierten Literatur als Goldstandard der Koronarkalkdarstellung gewertet, Grund hierfür ist die kurze Datenakquisitionsdauer und die damit verbundene Bildqualität.

Beim konventionellen CT rotiert die Röntgendetektoreinheit um den Patienten. Diese mechanische Bewegung führte anfangs zu höheren Datenakquisitionszeiten und somit zu einer geringeren Bildqualität, da gerade beim Herzen durch höhere Datenakquisitionszeiten Bewegungsartefakte entstehen können. Zeigte sich die konventionelle CT anfangs zwar der Durchleuchtung überlegen, so waren die Daten jedoch nicht ausreichend reproduzierbar und jenen des EBCT unterlegen.

Das Funktionsprinzip einer konventionellen CT kann wie folgt dargestellt werden. Eine Röntgendetektoreinheit rotiert senkrecht zur Körperachse um die Patientenliege. Die Röntgenröhre erzeugt mittels Hochspannung einen fächerförmigen Röntgenstrahl, der den Körper während der Rotation aus verschiedenen Positionen abtastet. Je nach Dichte, Dicke und Ordnungszahl des durchstrahlten Gewebes wird der Röntgenstrahl geschwächt. Die Detektoren, die der Röntgenröhre gegenüberliegend angeordnet sind, setzen die auftreffende Strahlung in elektrische Signale um. Diese Signale werden an einen Computer weitergeleitet, der aus den gewonnen Einzeldaten Schnittbilder rekonstruiert.

Einzeilencomputertomographen können Einzelschichtbilder erzeugen, die Schichtdicke bei der Aufnahme (Kollimation) kann dabei variiert werden. Die Abtastung des Volumens erfolgt konsekutiv, d. h. nach jeder Schichtaufnahme erfolgt ein Vorschub der Patientenliege, bevor die nächste Schicht abgebildet wird.

Ältere CT-Geräte zeigten bei der Koronarkalkbestimmung eine zu geringe Sensitivität und Spezifität, um diagnostische Bedeutung zu erlangen. Verbesserungen der Erkennungsgüte konnten durch die Einführung der prospektiven EKG-Triggerung und durch Reduktion der Scanzzeiten erzielt werden.

Bei Spiralcomputertomographen (Spiral-CT) rotiert die Röntgeneinheit kontinuierlich um den Patienten, während dieser auf der Patientenliege gleichmäßig durch die Scanebene bewegt wird. Auf Grund der resultierenden Abtastbewegung werden diese Scanner als Spiral- oder auch Helikalcomputertomographen (Helikal-CT) bezeichnet.

Die Einführung der MDCT mit kurzen Scanzzeiten hat die Bildqualität weiter verbessert. Seit der Markteinführung der ersten Vier-Zeilen-MDCT 1998 fand eine rasche technische Entwicklung statt. Nach dem 16-Zeilen-, 32-Zeilen- und 40-Zeilen-MDCT sind seit 2004 64-Zeilen-CT verfügbar, wobei die neuesten Geräte Rotationszeiten von 0,33 s aufweisen.

Die Koronarkalkbestimmung kann durch eine Auswahl der Aufnahmen in einer festgelegten Herzrhythmusphase verfeinert werden. Bei einer prospektiven EKG-Triggerung werden die Aufnahmen nur in einer definierten Herzrhythmusphase getätigt, dadurch wird der Patient einer geringeren Strahlungsbelastung ausgesetzt als bei einer kontinuierlichen Aufnahme. Bei einem retrospektiven EKG-Gating wird eine kontinuierliche Datenaufzeichnung durchgeführt, die Bilddaten und die EKG-Daten werden zusammengeführt und Schnittbilder für unterschiedliche Herzrhythmusphasen rekonstruiert.

Eine Reihe von Untersuchungen befasst sich mit der Erkennungsgüte der MDCT im Vergleich mit dem Goldstandard EBCT.

3.2.3.2 Quantifizierung des Koronarkalks

Die Röntgenstrahlung wird von unterschiedlichen Geweben in verschiedenem Ausmaß absorbiert. Die Intensität dieser Absorption wird in der CT in Form von verschiedenen Graustufen wiedergegeben. Die Veränderungen der Strahlungsintensität durch Absorption werden in Hounsfield-Einheiten

(Hounsfield Units, HU) angegeben, wobei Luft einen Absorptionswert von -1000 HU, Wasser einen Wert von Null und Knochengewebe einen Wert von etwa 400 HU hat.

Um anhand der abgebildeten Kalzifikationen und deren Ausmaß eine Risikoabschätzung für das Eintreten eines koronaren Ereignisses bzw. die Notwendigkeit weiterer diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen ableiten zu können, ist eine Bewertung der Kalkläsionen notwendig.

Um eine solche Bewertung vornehmen zu können, wurde von Agatston et al.⁷ ein Scoringmodell beschrieben. Agatston et al. definierten eine Kalzifikation als Fläche von mindestens 1 mm² mit einem CT-Wert von mindestens 130 HU. Diese Definition ermöglicht eine Abgrenzung vom Bildrauschen, indem einzelne Pixel mit einem CT-Wert von 130 HU von der Betrachtung ausgeschlossen werden.

Bei dem Kalkscore nach Agatston werden die CT-Werte in Klassen eingeordnet, anhand dieser Klassen erfolgt eine Gewichtung. Regionen mit einem CT-Wert von 130 bis 199 HU wird eine Maßzahl von 1, von 200 bis 299 HU ein Wert von 2, von 300 bis 399 HU ein Wert von 3 und Regionen mit einer CT-Zahl von mindestens 400 HU ein Wert von 4 zugeordnet. Ein Score für jede bewertete Kalzifikation wird durch Multiplikation der Maßzahl mit der kalzifizierten Fläche errechnet. Aus den Einzelscorewerten der Kalzifikationen anhand der betrachteten Schichtbilder wird durch Summierung ein Gesamtkalkscore berechnet, welcher als Maß für das koronare Risiko herangezogen wird.

Kritisiert wird der Agatstonscore dahingehend, dass minimale Abweichungen des CT-Werts (z. B. 201 statt 199 HU) einen deutlichen Einfluss auf den Kalkscore haben können.

Alternativ zum Agatstonscore werden Kalkquantifizierungen und Risikoabschätzungen auch auf Basis des Volumen- oder des Massenscores vorgenommen.

Den Volumenscore beschreiben Callister et al.²⁶. Der Volumenscore versucht den möglichen unterschiedlichen Gewebeaufbau innerhalb eines Voxels, der kleinsten erfassten Einheit bei der CT, durch Interpolation zu berücksichtigen, um so genauere Aussagen über das Ausmaß der Kalzifizierung zu liefern.

Die Quantifizierung von Koronarkalk wird halbautomatisch vorgenommen, indem der Betrachter das Gebiet der Kalzifikation am Schnittbild eingrenzt. Das Computerprogramm berechnet den Kalkscore aus der Fläche und dem CT-Wert des Areal.

Aktuelle Diskussionen befassen sich mit der Optimierung des Koronarkalkscorings für unterschiedliche Geräte.

3.3 Fragestellung

Das ÖBIG (Österreichisches Bundesinstitut für Gesundheitswesen) ist vom DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) beauftragt, im Rahmen dieses HTA-Berichts folgenden Fragestellungen nachzugehen:

„Welche diagnostische Wertigkeit hat der Einsatz der CT zur Früherkennung von Koronarkalk in asymptomatischen Risikopopulationen? Welche Kosteneffektivität hat dieses Verfahren?“

Daraus leiten sich - vor dem Hintergrund des in der Einleitung Gesagten - folgende Fragestellungen ab:

- Welche prognostische Bedeutung kommt der Koronarkalkbestimmung bei asymptomatischen Risikopopulationen zu? Hat sie insbesondere eine über die Risikoeinschätzung mit Hilfe klassischer Risikomodelle (z. B. Framingham-, PROCAM-Score, ...) hinausgehende Aussagekraft?
- Sind die Ergebnisse der Koronarkalkmessung mit MDCT-Geräten mit den Ergebnissen der EBCT-Koronarkalkquantifizierung, dem derzeitigen Goldstandard in der Koronarkalkmessung, vergleichbar?
- Wie ist die Kostenwirksamkeit der Koronarkalkbestimmung bei asymptomatischen Risikopopulationen zu beurteilen? Inwieweit lassen sich die Ergebnisse auf Deutschland übertragen?

Ethisch zu diskutieren sind unter anderem die psychologischen Konsequenzen positiver und negativer Testergebnisse (z. B. erhöhte Beunruhigung über den eigenen Gesundheitszustand), die Verantwortung der beratenden bzw. überweisenden Ärzte sowie auch die Tatsache von möglicherweise unnötig verursachten Folgeuntersuchungen.

3.4 Medizinische Bewertung

3.4.1 Methodik

3.4.1.1 Literatursuche und Erstselektion

Literatursuche und Erstselektion der Zusammenfassungen erfolgen für den vorliegenden Bericht in einem Schritt und werden nachstehend beschrieben. Die Selektion der Volltexte (Zweitselektion) wird getrennt für die medizinischen und ökonomischen Volltexte, sowie für die der ethischen Bewertung zuzuordnenden Volltexte vorgenommen und in den Punkten 3.4.1.2, 3.5.1.2 bzw. 3.6.1 beschrieben.

Es wird in insgesamt 35 internationalen Literaturdatenbanken über das DIMDI eine Literatursuche durchgeführt. Eine Aufzählung der Datenbanken findet sich im Anhang in Abschnitt 4.7.1. Für die Suche in der Superbase werden fünf Schlagwortgruppen gebildet, und zwar eine Gruppe mit medizinischen Begriffen (z. B. Calciumscreening, koronare Atherosklerose), eine mit Bezeichnungen für die beiden in Frage kommenden CT-Verfahren (EBCT und MDCT), eine Gruppe mit Begriffen aus den Bereichen Früherkennung und Diagnose, sowie ein Block mit ökonomischen Suchbegriffen und ein Block mit (erwünschten) Dokumenttypen (vgl. Tabelle 24 im Anhang).

Für die Suche in den HTA-Cochrane-Datenbanken (vgl. Tabelle 25 im Anhang) werden medizinische Begriffe sowie Bezeichnungen für die beiden CT-Verfahren verknüpft.

Insgesamt werden 1080 Zusammenfassungen bestellt. Beim Suchergebnis aus der Superbase ist dabei der Zeitraum der bestellten Zusammenfassungen für die medizinischen Texte auf 1998 bis 2004 eingeschränkt.

Für die Auswahl der Zusammenfassungen zur Bestellung der Volltexte werden folgende Selektionskriterien verwendet:

Tabelle 1: Selektionskriterien für die Erstselektion.

Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> - Studien, die nicht in deutscher oder englischer Sprache publiziert wurden - Studien zu anderen medizinischen Themengebieten (bzw. Studien mit einer nicht zur Fragestellung passenden Schwerpunktsetzung) - Studien mit nicht humanmedizinischem Themenschwerpunkt - Studien mit anderer, nicht der Fragestellung entsprechender Zielgruppe - Studien zu anderen, nicht zur Koronarkalkbestimmung geeigneten Verfahren - Fallstudien (soweit in der Zusammenfassung erkennbar) - In-vitro-Studien (z. B. an Herzkranzgefäßphantomen) - Duplikate
Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> - INTERVENTION UND ZIELGRUPPE: Koronarkalkbestimmung bei asymptomatischen Risikopopulationen, das sind (in kardiovaskulärer Hinsicht) beschwerdefreie Patienten mit Risikofaktoren wie Rauchen, Bewegungsmangel, Bluthochdruck, Diabetes, Übergewicht, etc. sowie Patienten mit unklaren Brustschmerzen oder anderen Erkrankungen, die von einem erhöhten KHK-Risiko begleitet werden. Das Kriterium der Zielgruppe kommt für Studien, welche einen Vergleich der beiden Verfahren vornehmen, nicht zur Anwendung. - VERFAHREN: Ein zur Koronarkalkbestimmung geeignetes CT-Verfahren.

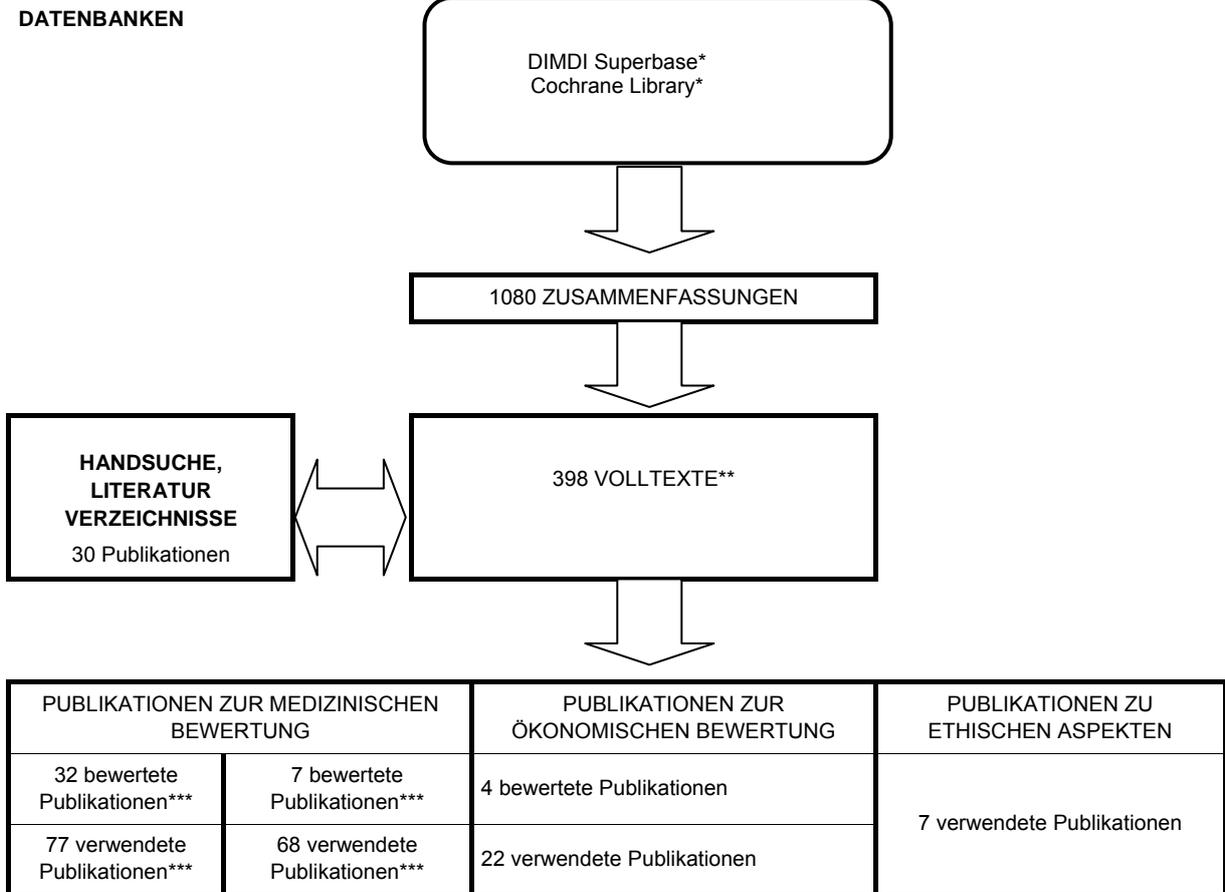
CT = Computertomographie. KHK = Koronare Herzkrankheit.

Quelle: ÖBIG - eigene Darstellung.

Nach der Auswahl anhand oben stehender Selektionskriterien bleiben 485 Zusammenfassungen. Davon sind 22 nicht bestellbar oder lieferbar, zwei sind falsch geliefert, 62 liegen auch im „Volltext“ nur als „Abstract“ vor und müssen deshalb ausgeschlossen werden. Insgesamt verbleiben damit 398 Texte zur Zweitselektion. 30 Literaturzitate werden darüber hinaus über Handsuche ergänzt.

In Abbildung 1 findet sich eine grafische Darstellung des *gesamten* Selektionsvorgangs.

Abbildung 1: Darstellung des Selektionsprozesses.



* Vgl. Punkt 4.7.1.

** Vgl. Text.

*** Vgl. Punkt 0.

Quelle: ÖBIG - eigene Aufstellung.

3.4.1.2 Selektion der Volltexte (Zweitselektion)

Von den zur Zweitselektion verbleibenden Volltexten sind 271 der medizinischen Bewertung der Koronarkalkbestimmung zuzurechnen. Zehn Texte werden darüber hinaus über Handsuche ergänzt. Die Volltexte werden anhand der Selektionskriterien in Tabelle 2 in die zu bewertende Literatur aufgenommen (32 Texte), ausgeschlossen (172 Texte) bzw. für die Hintergrunddarstellung verwendet (77 Texte).

Tabelle 2: Selektionskriterien für Studien zur prognostischen Bedeutung von Koronarkalk.

<p>Ausschlusskriterien:</p>
<p>Formale Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Duplikate
<p>Medizinische Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studien zu anderen medizinischen Themengebieten (bzw. Studien mit nicht zur Fragestellung passender Schwerpunktsetzung) • Studien mit nicht-humanmedizinischem Themenschwerpunkt • Zielgruppe ist nicht asymptomatische Risikopopulation (vgl. Definition in Tabelle 1) • Zielgruppe sind diagnostizierte Diabetiker (metabolisches Syndrom wurde eingeschlossen) • Zielgruppe sind hochspezialisierte Risikopatienten, z. B. Patienten mit Nierenversagen, Status post Herztransplantation oder polyzystischem Ovarialsyndrom • Studien zu ethnischen Fragestellungen • Zum Koronarkalkscreening ungeeignetes Verfahren • In-vitro-Studien (z. B. an Herzkranzgefäßphantomen)
<p>Studiendesign:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fallstudien, (Leser-)Briefe, Kommentare, „Abstracts“ • Bei Studien mit nicht randomisierter Zuordnung: Patientenstichprobe < 30 • Narrative Übersichtsarbeiten vor 2002
<p>Einschlusskriterien:</p>
<p>Formale Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeitraum 1998 bis Dezember 2004 • Studien, die in deutscher oder englischer Sprache publiziert sind
<p>Medizinische Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • INTERVENTION: Koronarkalkbestimmung zur Identifikation von Zielgruppen für die spezifische Primärprävention von koronarer Herzkrankheit • ZIELGRUPPE: asymptomatische Risikopopulationen (vgl. Definition unter Tabelle 1) • Studien mit Aussagen zur Prognosekraft der Koronarkalkbestimmung in Hinblick auf koronare Herzkrankheit, insbesondere zur Verfeinerung der Risikoeinschätzung • Studien mit Aussagen zu Hintergrundaspekten der Fragestellung (z. B. Compliance)
<p>Studiendesign:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DESIGN: <ul style="list-style-type: none"> - Ein für Prognosestudien geeignetes Design (zumindest im Evidenzgrad von Beobachtungsstudien) - Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen • ERGEBNISPARAMETER: <ul style="list-style-type: none"> - Auftreten kardialer Ereignisse - Korrelation zwischen Koronarkalk und dem kardiovaskulären Risiko (z. B. laut PROCAM, Framingham) - Korrelation zwischen Koronarkalk und der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit • POPULATION: <ul style="list-style-type: none"> - Erwachsene Bevölkerung beiderlei Geschlechts

PROCAM = Prospective Cardiovascular Münster.

Quelle: ÖBIG - eigene Aufstellung.

104 Texte der zur Zweitselektion verbleibenden Volltexte sind der Bewertung und dem Vergleich der CT-Verfahren zuzurechnen, drei werden über Handsuche ergänzt. 32 Volltexte müssen anhand der Selektionskriterien in Tabelle 3 ausgeschlossen werden. Sieben Texte werden in die bewertete Literatur aufgenommen, die bleibenden 68 Texte dienen der Hintergrunddarstellung.

Tabelle 3: Selektionskriterien für die Bewertung der CT-Verfahren.

Ausschlusskriterien:
Formale Kriterien:
<ul style="list-style-type: none"> • Duplikate
Medizinische Kriterien:
<ul style="list-style-type: none"> • Studien zu anderen medizinischen Themengebieten (bzw. Studien mit nicht zur Fragestellung passender Schwerpunktsetzung) • Studien mit nicht-humanmedizinischem Themenschwerpunkt • Zum Koronarkalkscreening ungeeignetes Verfahren • In-vitro-Studien (z. B. an Herzkranzgefäßphantomen)
Studiendesign:
<ul style="list-style-type: none"> • Fallstudien, (Leser)Briefe, Kommentare, „Abstracts“
Einschlusskriterien:
Formale Kriterien:
<ul style="list-style-type: none"> • Zeitraum 1998 bis Dezember 2004 • Studien, die in deutscher oder englischer Sprache publiziert sind
Medizinisch-technische Kriterien:
<ul style="list-style-type: none"> • Verfahren: aktuelle CT-Verfahren, die zur Koronarkalkbestimmung eingesetzt werden (EBCT, MDCT) • Studien, die beide CT-Verfahren vergleichen
Studiendesign:
<ul style="list-style-type: none"> • DESIGN: <ul style="list-style-type: none"> - Verblindeter und nicht verblindeter Vergleich zwischen MDCT und dem EBCT als Referenzstandard - Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen • ERGEBNISPARAMETER: <ul style="list-style-type: none"> - Sensitivität, Spezifität - Korrelation, Variabilität

CT = Computertomographie. EBCT = Elektronenstrahltomographie. MDCT = Multidetektortomographie.

Quelle: ÖBIG - eigene Aufstellung.

Die Selektion der Studien anhand der oben genannten Kriterien wird von zwei Autoren unabhängig voneinander durchgeführt.

3.4.1.3 Bewertung der Studienqualität

Die Studien zur medizinischen Bewertung der Koronarkalkbestimmung werden in einem ersten Schritt auf ihre innere und äußere Validität untersucht. Studien mit äußerer Validität, die geeignet sind, die Fragestellung zu beantworten, werden tabellarisch aufgearbeitet. 59 Studien werden damit in die bewertete Literatur eingeschlossen.

Bei den Studien zur Bewertung der CT-Verfahren werden nach Selektion der Volltexte sieben Primärstudien einer Bewertung unterzogen, des Weiteren liegt eine Übersichtsarbeit¹⁰⁹ zum Verfahrensvergleich vor. Diese umfasst jedoch keine systematische Literatursuche und weist insofern nur einen geringen Evidenzgrad auf.

Die Primärstudien zur Bewertung der CT-Verfahren sind im Wesentlichen Vergleichsstudien (Korrelationsstudien), die die Ergebnisse einer Koronarkalkmessung mittels MDCT den Ergebnissen einer Messung mit EBCT - dem Goldstandard - gegenüberstellen. Ein Teil der Studien trifft zusätzlich Aussagen über die Auswirkung unterschiedlicher Untersuchungsprotokolle auf die Risikostratifizierung und damit das weitere klinische Management von Patienten. Hinsichtlich der Studienqualität ist anzumerken, dass drei der vorliegenden Primärstudien von demselben Untersuchungszentrum in Deutschland stammen. In diesen Untersuchungen vergleichen die Autoren dasselbe Vier-Zeilen-CT-Gerät unter modifizierten Fragestellungen mit dem EBCT. Zwei dieser Untersuchungen weisen

außerdem Einschränkungen in der Studienpopulation auf, da gemäß einer Auflage des deutschen Bundesamts für Strahlenschutz nur männliche Personen ≥ 50 Jahre in die Studie aufgenommen werden durften. Generell sind die Studien hinsichtlich der Wahl der Studienpopulation kritisch zu betrachten - nur drei Studien wurden an asymptomatischen Risikopatienten, der eigentlichen Zielgruppe des vorliegenden HTA-Berichts - vorgenommen. Eine Studie²⁰⁶ vergleicht die Koronarkalkmessung mit der MDCT in einer unselektierten, vergleichsweise großen Population (2030 asymptomatische Patienten) aus dem süddeutschen Raum mit den Ergebnissen großer amerikanischer EBCT-Untersuchungen (an mehr als 40000 asymptomatischen Personen). Hier ist ein Selektionsbias nicht auszuschließen.

3.4.1.4 Informationsauswertung und -synthese

Die aufgearbeiteten Studien zur medizinischen Bewertung der Koronarkalkbestimmung werden in Tabellen mit den für die Fragestellung wesentlichen Fakten zusammengeführt (Autoren, Jahr, Hypothese bzw. Forschungsfrage, Studiendesign, Beobachtungszeit, Anzahl der Teilnehmer, Anteil männlicher und weiblicher Teilnehmer, verwendete Scoringmethode, Alter der Teilnehmer, verwendetes Gerät, Ergebnisse).

Die Primärstudien zur Bewertung der CT-Verfahren werden in Tabellenform hinsichtlich wichtiger Parameter (Autoren, Jahr, Ziel der Untersuchung, Untersuchungsgerät, Vergleichsgerät, Studienpopulation, Untersuchungsprotokoll, Scoringmethode, Auswertung, Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Autoren) aufgearbeitet. Relevante Parameter werden in einer Übersichtstabelle festgehalten. Hier finden sich neben den Eckdaten der Untersuchung die Daten zur Vergleichbarkeit der Messungen gereiht nach Publikationsjahr und Studienpopulation.

Ergebnisparameter der Vergleichsstudien sind die Korrelation zwischen den Messergebnissen am EBCT und am MDCT. Der Korrelationskoeffizient r ist ein Maß für den Grad der linearen Abhängigkeit zweier Merkmale, in diesem Fall der Kalkscores der EBCT- und der MDCT-Messung (nach Agatston, Volumen, Masse oder Dichte), voneinander. Je näher der Korrelationskoeffizient betragsmäßig bei 1 liegt, desto weniger streut die Punktwolke um die Regressionsgerade. Der Korrelationskoeffizient allein gibt keine hinreichende Auskunft über die Übereinstimmung der Werte aus den beiden Messungen. Die Variabilität ist ein Maß für die Abweichung der Messergebnisse voneinander. Die Variabilität zwischen den Kalkwerten der beiden Messergebnisse errechnet sich aus dem Absolutwert der Kalkwerte im Verhältnis zu dem Mittelwert der beiden Kalkwerte. Aus den Variabilitäten der einzelnen Messungen wird ein Mittelwert für die Messreihe gebildet. Die Variabilität wird in Prozent angegeben.

Weitere Ergebnisparameter sind die Sensitivität und die Spezifität eines Tests. Sie werden gegenüber einem Referenzstandard ermittelt, in den vorliegenden Untersuchungen wäre das die Koronarkalkmessung am EBCT im Verfahrenvergleich. Eine Teilstudie¹⁸¹ gibt aber auch Sensitivität und Spezifität der Koronarkalkmessung gegenüber der Koronarangiographie an.

3.4.2 Ergebnisse

3.4.2.1 Koronarkalk als Prädiktor

Bei den im Literaturverzeichnis der verwendeten Literatur zugeordneten Arbeiten weisen 26 (vier zur MDCT- und 22 zur EBCT-Untersuchung) zwar weitgehend ausreichende innere Validität auf, allerdings ist die äußere Validität, insbesondere für den Versuch die Ergebnisse der meist US-amerikanischen Untersuchungspopulationen auf Deutschland zu übertragen, sehr fraglich. Die Ergebnisse sind in Tabelle 19 zusammengefasst.

In 15 dieser 26 Arbeiten^{110, 39, 40, 126, 87, 71, 173, 167, 66, 101, 114, 95, 166, 80, 10} werden die Patienten entweder über Fragebögen oder nach Aufruf bzw. Selbstzuweisung in die Studie aufgenommen. In der Regel sind diese Patienten auch mit Hilfe eines Fragebogens zu ihren Risikofaktoren (indirekte Risikofaktorenerhebung) befragt worden. Dieser potenzielle Bias durch Selbstzuweisung und nicht „ehrlicher“ Beantwortung wird zwar in den Studien als nicht wesentlich beschrieben, allerdings kann er bei einer Übertragung der Ergebnisse auf Deutschland von Amerika, wo diese Studien durchgeführt wurden, nicht eingestuft werden und erschwert zusätzlich die Übertragbarkeit der Ergebnisse. Im Ergebnis kommen die Studien zu dem Schluss, dass die Messung des Koronarkalks inkrementelle Informationen gegenüber traditionellen Risikofaktoren liefern könnte. Jene Arbeiten, die sich mit der Beziehung zwischen Koronarkalk und Risikofaktoren beschäftigen, bestätigen dies im Wesentlichen.

Besonders erwähnenswert unter den 26 Studien ist wegen der hohen Patientenzahl die Arbeit von Hoff et al. von 2003⁷¹, in der 30908 asymptomatische Personen eingeschlossen sind. Untersucht werden alle traditionellen und einige nicht-traditionelle Risikofaktoren. Alle Faktoren zeigen eine Assoziation mit Koronarkalk, allerdings ist diese Assoziation zusätzlich zu den geschlechtsspezifischen Beobachtungen, auch in unterschiedlichen Altersgruppen verschieden stark ausgeprägt. Die stärkste Assoziation zwischen einem Risikofaktor und Koronarkalk findet man bei Männern in Hinblick auf den Risikofaktor Alter, bei Frauen in Hinblick auf den Risikofaktor Diabetes mellitus. Des Weiteren wird eine Gruppe von ca. 7 % identifiziert, die zwar keine Risikofaktoren, aber Koronarkalk aufweist. Solche Ergebnisse sind insofern von Bedeutung, als sie zur Bestätigung dienen können, dass die etablierten Risikomodelle einen nicht unerheblichen Teil von Risikopatienten nicht identifizieren können.

Drei der 26 Untersuchungen werden in der PACC-Kohorte^{77, 153, 154}, eine in der WRAMC-Kohorte⁵⁰ durchgeführt. Die PACC-Kohorte besteht aus US-Militärs, die per se als nicht repräsentativ für eine europäische oder deutsche Normbevölkerung herangezogen werden können. Zudem beträgt das Durchschnittsalter 42 Jahre und ist so deutlich jünger als in allen anderen Untersuchungen (Alter zwischen 55 und 80 Jahren). Auch aufgrund des hohen Anteils an Männern (über 82 %) können nur begrenzt Rückschlüsse auf die Gesamtbevölkerung gezogen werden. Nichts desto weniger decken sich die Ergebnisse der drei Studien teilweise mit jenen anderer, auch nach außen hin valider, Studien. Die Ergebnisse der drei PACC-Studien zeigen, dass Koronarkalk mit dem metabolischen Syndrom positiv korreliert⁷⁷ ist, der Framinghamscore die Prävalenz von Koronarkalk in der Untersuchungspopulation und somit möglicherweise auch das KHK-Risiko¹⁵³ unterschätzt, körperliche Aktivität keine Assoziation mit Koronarkalk hat, jedoch den FRS¹⁵⁴ senkt. Die WRAMC-Kohorte besteht ebenfalls aus US-Militärs, weist jedoch andere demographische Parameter auf. Ziel der Studie ist eine detaillierte Darstellung der Koronarkalkprävalenz nach Alter und Geschlecht innerhalb der Kohorte. Eine Übertragung auf die Gesamtbevölkerung war nicht vorgesehen⁵⁰.

Eine der 26 Studien¹⁴⁷ untersucht Körperfettmessung mit unterschiedlichen Methoden (z. B. BMI, Hüftumfang, CT, usw.) und deren Assoziation mit Koronarkalk als Surrogat für KHK und stellt fest, dass im Wesentlichen alle Körperfettmessungen positiv mit der Prävalenz von Koronarkalk assoziiert sind. Die Gleichsetzung des Koronarkalks mit dem Risiko einer KHK wird unzulässig unterstellt.

Sechs der 26 Studien weisen zu kleine Stichproben auf, um die Ergebnisse generalisieren zu können.

In der bewerteten Literatur bleiben 32 Studien. Von diesen 32 Arbeiten weisen elf (drei zur MDCT und acht zur EBCT) Untersuchungen^{202, 208, 182, 179, 196, 194, 214, 176, 212, 210, 188} Limitierungen in ihrer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf eine Gesamtpopulation auf. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Effektivität der Koronarkalkmessung – Überblick über Studien mit Limitierungen der Übertragbarkeit.

Raggi et al.: Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. ²⁰²	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Unterschied des Koronarkalks als Prädiktor für Gesamtmortalität bei Risikopatienten ohne KHK mit bzw. ohne DM
Studiendesign	Prospektive Kohorte mit fünf Jahren Beobachtungszeitraum
Studienpopulation	10377 Personen (davon 903 mit DM), % männlich: k. A., Durchschnittsalter ca. 55 Jahre
Scoringmethode	Agatstonscore mittels EBCT, Framinghamscore
Ergebnisse	Ab einem Agatstonscore von 1000 ist die Mortalität bei DM signifikant erhöht, wobei keine additiven Informationen gegenüber dem Framinghamscore entdeckt werden konnten. Auch bei DM ist ein Agatstonscore von 0, unabhängig der anderen Risikofaktoren, ein guter negativer Prädiktor.
Limitierungen	Risikoprofile werden mit Ausnahme der DM-Patienten mittels Fragebogen erhoben, Daten können nur für DM-Patienten verwendet werden.
Shemesh et al.: Coronary calcium by spiral computed tomography predicts cardiovascular events in high-risk hypertensive patients. ²⁰⁸	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Koronarkalk ist ein unabhängiger Prädiktor für eine KHK bei hypertensiven, asymptomatischen Patienten.
Studiendesign	RCT (INSIGHT) mit 3,8 Jahren Beobachtungszeitraum
Studienpopulation	446 Personen, 48 % männlich, Durchschnittsalter ca. 66 Jahre
Scoringmethode	Totaler Kalziumscore mittels MDCT

Fortsetzung Tabelle 4: Effektivität der Koronarkalkmessung – Überblick über Studien mit Limitierungen der Übertragbarkeit.

Ergebnisse	Das Vorhandensein von Koronarkalk in der untersuchten Population erweist sich als unabhängiger Prädiktor.
Limitierungen	Der verwendete „totale Kalziumscore“ ist ein eigener, nicht standardisierter Score; Daten können nur für Hochrisikopatienten mit Bluthochdruck verwendet werden.
Bielak et al.: Age-dependent associations between blood pressure and coronary artery calcification in asymptomatic adults. ¹⁸²	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Es besteht ein Zusammenhang zwischen Alter, Blutdruck und Koronarkalk in der Untersuchungspopulation.
Studiendesign	Kohorte (EAGA)
Studienpopulation	830 Personen, 48 % männlich, Durchschnittsalter ca. 50 Jahre
Scoringmethode	Agatstonscore mittels EBCT, verschiedene Blutdruckparameter
Ergebnisse	Es besteht ein Zusammenhang zwischen Alter, Blutdruck und Koronarkalk in der Untersuchungspopulation, wobei Pulsdruck und systolischer Blutdruck hochsignifikant mit Koronarkalk assoziiert sind.
Limitierungen	Die starke Korrelation zwischen einigen Blutdruckparametern und Koronarkalk lässt keine Aussage zu, ob bei Modifikation des Blutdrucks das KHK-Risiko ebenfalls modifiziert wird, bzw. welchen Zusammenhang der Blutdruck als isolierter Risikofaktor in den traditionellen Risikomodellen mit Koronarkalk hat.
Anand et al.: Prevalence of silent myocardial ischemia in asymptomatic individuals with subclinical atherosclerosis detected by electron beam tomography. ¹⁷⁹	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Die Prävalenz der Myokardischämie in asymptomatischen Risikopatienten ist mit moderatem Koronarkalk (≥ 100 Agatstonscore) assoziiert. Es gibt eine Beziehung zwischen Koronarkalk und SPECT-nachgewiesener obstruktiver KHK.
Studiendesign	Prospektive Kohorte mit 1,2 Jahren Beobachtungszeitraum
Studienpopulation	864 Personen, 72 % männlich, Durchschnittsalter 57 Jahre
Scoringmethode	Agatstonscore mittels EBCT
Ergebnisse	Je höher der Agatstonscore, desto höher die Wahrscheinlichkeit einer Myokardischämie. Auch wenn ein Agatstonscore von etwa 400 als Grenzwert für das Vorliegen einer Myokardischämie verwendet werden kann, kann daraus nicht abgeleitet werden, dass die Wahrscheinlichkeit einer irreversiblen ischämischen Schädigung des Myokards erhöht ist, bzw. dass bei einem Agatstonscore von 100 bis 400 die Wahrscheinlichkeit reduziert ist.
Limitierungen	Die Selektion der Patienten aus der Untersuchungspopulation erfolgt über Fragebogen, das Follow-Up über Telefoninterviews - daher sind nur die Querschnittsuntersuchungen valide, die prospektiven Ergebnisse fraglich.
Oei et al.: Risk factors for coronary calcification in older subjects. The Rotterdam coronary calcification study. ¹⁹⁶	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Risikofaktoren sind assoziiert mit Koronarkalk bei einer Population > 55 Jahre
Studiendesign	Retrospektive Kohorte mit 7 Jahren Beobachtungszeitraum
Studienpopulation	2013 Personen, 48 % männlich, Durchschnittsalter männlich 71,2 Jahre, weiblich 71,3 Jahre
Scoringmethode	Agatstonscore mittels MDCT, einzelne Risikofaktoren
Ergebnisse	Die stärkste Assoziation findet man bei Alter und männlichem Geschlecht. Alle anderen Risikofaktoren sind weniger stark, meist jedoch ebenfalls signifikant assoziiert. 30 % der Männer und 15 % der Frauen ohne Risikofaktoren weisen trotzdem Koronarkalk auf.
Limitierungen	Die Blutwerte wurden einmal von nicht-nüchtern-Blut, einmal von nüchtern-Blut erhoben.
Moser et al.: Coronary calcium screening in asymptomatic patients as a guide to risk factor modification and stress myocardial perfusion imaging. ¹⁹⁴	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Welche Patienten sollten eine Koronarkalkbestimmung erhalten, welche Patienten brauchen eine SPECT und wie verlässlich sind Koronarkalkmessungen mit CT?
Studiendesign	Prospektive Kohorte mit 0,3 Jahren Beobachtungszeitraum
Studienpopulation	794 Personen, 66 % männlich, Durchschnittsalter männlich 55 Jahre, weiblich 58 Jahre
Scoringmethode	Agatstonscore mittels MDCT
Ergebnisse	Bei einem Agatstonscore von > 400 haben nur etwa 50 % auch Anzeichen für eine ischämische Störung, bzw. 25 % für eine moderate bis schwere Störung. Die Variabilität bei der Agatstonscoremessung ist größer, je kleiner der nachweisbare Koronarkalk ist. Ab drei Risikofaktoren sollte eine Koronarkalkmessung und wenn der Agatstonscore über 400 liegt, eine SPECT-Untersuchung durchgeführt werden.
Limitierungen	Hoher Anteil an Selbstzuweisern, Anamnese mittels Fragebogen, kurzer Beobachtungszeitraum

Fortsetzung Tabelle 4: Effektivität der Koronarkalkmessung – Überblick über Studien mit Limitierungen der Übertragbarkeit.

Vliegenthart et al.: Coronary calcification detected by electron-beam computed tomography and myocardial infarction. ²¹⁴	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Assoziation zwischen Herzinfarkt und Koronarkalk
Studiendesign	Kohorte (RCCS)
Studienpopulation	2013 Personen, 46 % männlich, Durchschnittsalter männlich 71 Jahre, weiblich 71 Jahre
Scoringmethode	Agatstonscoreperzentile mittels EBCT-Score
Ergebnisse	Es besteht ein statistisch hoch signifikanter Zusammenhang zwischen Koronarkalk und Herzinfarkt in der Untersuchungspopulation. Allerdings werden auch bei Personen mit niedrigem Agatstonscore Herzinfarkte festgestellt.
Limitierungen	Ungewöhnliche Agatstonscoreschwelwerte; als Kontrolle werden jene Patienten herangezogen, die einen Herzinfarkt überlebt haben.
Adler et al.: Aortic valve calcium on spiral computed tomography (dual slice mode) is associated with advanced coronary calcium in hypertensive patients. ¹⁷⁶	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Herzklappenverkalkung und Koronarkalk sind miteinander assoziiert, da beide Ausdruck von atherosklerotischen Veränderungen sind.
Studiendesign	Kohorte
Studienpopulation	376 Personen, 50 % männlich, Durchschnittsalter 67 Jahre
Scoringmethode	Agatstonscore mittels MDCT
Ergebnisse	Herzklappenverkalkung und Koronarkalk sind miteinander assoziiert.
Limitierungen	Herzklappenverkalkung wird als Surrogat für KHK und Atherosklerose verwendet.
Turner et al.: Ambulatory blood pressure and coronary artery calcification in middle-aged and younger adults. ²¹²	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Zusammenhang von Blutdruck und Koronarkalk
Studiendesign	Kohorte (RFHS)
Studienpopulation	289 Personen, 55 % männlich, Durchschnittsalter 40 Jahre
Scoringmethode	Verkalkung ja / nein, mittels EBCT
Ergebnisse	Es gibt Hinweise, dass Blutdruck Einfluss auf die Entwicklung von Koronarkalk hat.
Limitierungen	Kleine Gruppe, die eine Geschlechtsaufteilung nicht erlaubt
Sutton-Tyrrell et al.: Usefulness of electron beam tomography to detect progression of coronary and aortic calcium in middle-aged women. ²¹⁰	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Koronarkalkveränderungen bei postmenopausalen asymptomatischen Risikopatientinnen
Studiendesign	Prospektive Kohorte mit 1,5 Jahren Beobachtungszeitraum
Studienpopulation	80 Personen, 0 % männlich, Durchschnittsalter 63 Jahre
Scoringmethode	Agatstonscore mittels EBCT, einzelne Risikofaktoren
Ergebnisse	Koronarkalk ist sowohl quantitativ als auch in der Progression mit Risikofaktoren assoziiert.
Limitierungen	Die Kohorte besteht aus postmenopausalen Personen.
Hecht et al.: Electron beam tomography and national cholesterol education program guidelines in asymptomatic women. ¹⁸⁸	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Die Blutfettparameter sind assoziiert mit Koronarkalk.
Studiendesign	Kohorte
Studienpopulation	304 Personen, 0 % männlich, Durchschnittsalter 75 Jahre
Scoringmethode	Verkalkung ja / nein, mittels EBCT, Framinghamscore, NCEP II
Ergebnisse	Die NCEP-II-Richtwerte sind nicht mit Koronarkalk assoziiert.
Limitierungen	Selbstzuweiser und Fragebogen, nur Frauen

CT = Computertomographie. DM = Diabetes mellitus. EAGA = Bezeichnung der Studienkohorte, siehe Originalarbeit.

EBCT = Elektronenstrahl-CT. K. A. = Keine Angabe. KHK = Koronare Herzkrankheit. MDCT = Multidetektor-CT.

NCEP = National Cholesterol Education Program. RCCS = Rotterdam Coronary Calcification Study.

RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. RFHS = Bezeichnung der Studienkohorte, siehe Originalarbeit.

SPECT = Single Positron Emissions CT.

Quelle: ÖBIG - eigene Aufstellung.

21 der 32 Arbeiten weisen eine ausreichende äußere Validität auf. Zehn (eine zur MDCT und neun zur EBCT) dieser Untersuchungen^{205, 217, 216, 178, 177, 184, 206, 191, 213, 185, 211} beschäftigen sich vorrangig mit der Korrelation zwischen Koronarkalk und verschiedenen Risikofaktoren. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Besonders erwähnenswert ist die Studie von Rumberger et al.²⁰⁵, in der unterschiedliche Koronarkalkscoringmodelle untereinander verglichen werden und die zum Ergebnis kommt, dass keine eindeutige Präferenz für eines der Modelle besteht, wenn auch der Massenscore validere Daten bei Anwendung auf ein unselektiertes Patientengut liefern kann.

Tabelle 5: Effektivität der Koronarkalkmessung - Überblick über Studien mit beschränkter Aussagekraft zum vorliegenden Thema.

Rumberger, Kaufmann: A rosetta stone for coronary calcium risk stratification: Agatston, volume and mass scores in 11.490 individuals. ²⁰⁵	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Agatstonscore, VCS und MCS besitzen unterschiedliche Aussagekraft.
Studiendesign	Kohorte
Studienpopulation	11490 Personen, 63 % männlich, Durchschnittsalter k. A.
Scoringmethode	Agatston-, Volume- und Massenscore mittels EBCT
Ergebnisse	Die verglichenen Scores sind untereinander sehr ähnlich und in ihrer Aussagekraft ebenbürtig.
Limitierungen	-
Wong et al.: The metabolic syndrome, diabetes and subclinical atherosclerosis assessed by coronary calcium. ²¹⁷	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Die Verteilung von Koronarkalk bei Patienten mit oder ohne metabolischem Syndrom bzw. DM, ist mit metabolischem Syndrom, DM bzw. Krankheitsfreiheit assoziiert.
Studiendesign	Kohorte
Studienpopulation	1823 Personen, 64 % männlich, Durchschnittsalter 53 Jahre
Scoringmethode	Agatstonscore in Perzentilen mittels EBCT
Ergebnisse	Bei Frauen ist die Prävalenz von Koronarkalk altersunabhängig mit metabolischem Syndrom und DM assoziiert, während bei Männern dies nur bei DM signifikant ist. Daher ist ein Screening nach Koronarkalk bei Frauen mit metabolischem Syndrom, unabhängig ihres Framinghamcores, sinnvoll.
Limitierungen	Die Patientenzuweisung zum EBCT erfolgt unstandardisiert und entspricht daher möglicherweise nicht der Standardbevölkerung.
Wong et al.: Relation of thoracic aortic and aortic valve calcium to coronary artery calcium and risk assessment. ²¹⁶	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Thoraxaorten- und Aortenklappenverkalkung haben einen besseren prognostischen Wert in Bezug auf Framinghamcore als Koronarkalk.
Studiendesign	Kohorte
Studienpopulation	2740 Personen, 64 % männlich, Durchschnittsalter 53 Jahre
Scoringmethode	Agatstonscore mittels EBCT, Framinghamcore
Ergebnisse	Thoraxaorten- und Aortenklappenverkalkung sind stärker mit den bekannten Risikofaktoren assoziiert als Koronarkalk, mit Ausnahme des DM, hier ist keine Assoziation gegeben. Weitere Studien sind nötig, um die mögliche inkrementelle Aussage der beiden neuen Indikatoren zu evaluieren.
Limitierungen	Die Patientenzuweisung zum EBCT erfolgt unstandardisiert und entspricht daher möglicherweise nicht der Standardbevölkerung.
Altunkan et al.: Relation of coronary artery calcium to left ventricular mass and geometry in patients with essential hypertension. ¹⁷⁸	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Es gibt eine Assoziation von Koronarkalk und Linksherzhypertrophie.
Studiendesign	Kohorte
Studienpopulation	248 Personen, 58 % männlich, Durchschnittsalter ca. 55 Jahre
Scoringmethode	Agatstonscore mittels EBCT
Ergebnisse	Koronarkalk ist assoziiert mit Linksherzhypertrophie.
Limitierungen	-
Allison et al.: The predictive power of low-density lipoprotein cholesterol for coronary calcification. ¹⁷⁷	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Es gibt eine Assoziation von Koronarkalk und LDL-C.
Studiendesign	Kohorte
Studienpopulation	6093 Personen, 62 % männlich, Durchschnittsalter 57 Jahre
Scoringmethode	Agatstonscore mittels EBCT
Ergebnisse	Koronarkalk ist nur minimal mit LDL-C assoziiert.
Limitierungen	-
Elkeles et al.: Coronary calcification and predicted risk of coronary heart disease in asymptomatic men with hypercholesterolaemia. ¹⁸⁴	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Darstellung des Verhältnisses zwischen Hypercholesterinämie, Koronarkalk und dem Framinghamcore in einer männlichen Untersuchungspopulation
Studiendesign	Kohorte
Studienpopulation	286 Personen, 100 % männlich, Durchschnittsalter ca. 52 Jahre
Scoringmethode	Agatstonscore mittels EBCT, Framinghamcore
Ergebnisse	Koronarkalk ist in Hochrisikopopulationen mit Hypercholesterinämie höher als in Niedrigrisikopopulationen.
Limitierungen	Nur Männer

Fortsetzung Tabelle 5: : Effektivität der Koronarkalkmessung - Überblick über Studien mit beschränkter Aussagekraft zum vorliegenden Thema.

Jamjoum et al.: Relationship of blood pressure measures with coronary artery calcification. ¹⁹¹	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Zusammenhang von Blutdruck und Koronarkalk
Studiendesign	Kohorte (RFHS)
Studienpopulation	803 Personen, 47 % männlich, Durchschnittsalter ca.55 Jahre (männ- und weiblich)
Scoringmethode	Agatstonscore in Perzentilen mittels EBCT
Ergebnisse	Koronarkalk und Blutdruck sind assoziiert, andere Risikofaktoren beeinflussen diese Assoziation kaum.
Limitierungen	-
Valdes et al.: Association of traditional risk factors with coronary calcification in persons with a family history of premature coronary heart disease: The study of the inherited risk of coronary atherosclerosis. ²¹³	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Zwischen der familienanamnestisch erhobenen frühzeitigen KHK und Koronarkalk besteht eine Assoziation, die es ermöglicht, Risikopatienten zu identifizieren.
Studiendesign	Kohorte (SIRCA)
Studienpopulation	489 Personen, 54 % männlich, Durchschnittsalter männlich 46 Jahre, weiblich 50 Jahre
Scoringmethode	Agatstonscore mittels EBCT
Ergebnisse	Der Vergleich der SIRCA-Kohorte mit anderen Kohorten (Framingham, RFHS) ist nicht möglich, die üblichen Prognosemodelle sind für Prognosen in der SIRCA-Kohorte nicht geeignet - hinter der familiären frühzeitigen KHK sind daher andere als die traditionellen Risikofaktoren zu vermuten.
Limitierungen	-
Georgiou et al.: Screening patients with chest pain in the emergency department using electron beam tomography: A follow-up study. ¹⁸⁵	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Untersuchung des Zusammenhangs von Brustschmerzen in der Notfallaufnahme, Koronarkalk und KHK-Ereignissen
Studiendesign	Prospektive, einfach verblindete Kohorte mit 4,2 Jahren Beobachtungszeitraum
Studienpopulation	192 Personen, 54 % männlich, Durchschnittsalter 59 Jahre
Scoringmethode	Agatstonscore (absolut und in Perzentilen) mittels EBCT
Ergebnisse	EBCT ist ein geeignetes „Triage“-Instrument in einer Notfallaufnahme bei Patienten mit Brustschmerzen ohne EKG-Veränderungen, der Agatstonscore in Perzentilen ist ein besserer Prädiktor als der absolute Agatstonscore.
Limitierungen	-
Tenenbaum et al.: Combined coronary and mitral annulus calcium detection in the non-invasive diagnosis of coronary artery disease in patients with systematic hypertension. ²¹¹	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Die kombinierte Betrachtung des Koronarkalks und der Mitralklappenverkalkung erhöht die nichtinvasive Diagnosemöglichkeit der KHK in Risikopatienten mit Hypertonie.
Studiendesign	RCT (INSIGHT)
Studienpopulation	425 Personen (davon 97 mit KHK), 50 (64) % männlich, Durchschnittsalter 65 (68)
Scoringmethode	Agatstonscore mittels MDCT
Ergebnisse	Koronarkalk allein hat einen NPV von 96 % und einen PPV von 24 %, Mitralklappenverkalkung 85 % bzw. 22 %. In Kombination mit Mitralklappenverkalkung 88 % bzw. 28 %. Die Mitralklappenkalkmessung führt zu keinen besseren Ergebnissen.
Limitierungen	-

DM = Diabetes mellitus. EBCT = Elektronenstrahlcomputertomographie. EKG = Elektrokardiographie. K. A. = Keine Angabe. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. KHK = Koronare Herzkrankheit. LDL-C= Low Density Lipoprotein – C. MCS = Massenscore. NPV = Negativer prädiktiver Wert. PPV = Positiver prädiktiver Wert. RCT = randomisierte kontrollierte Studie. RFHS = Bezeichnung der Studienkohorte, siehe Originalarbeit. SIRCA = Bezeichnung der Studienkohorte, siehe Originalarbeit. VCS = Volumenscore.
Quelle: ÖBIG - eigene Aufstellung.

Die verbleibenden elf (eine zur CT und zehn zur EBCT) Studien^{186, 199, 198, 207, 175, 215, 197, 180, 201, 187, 183} beschäftigen sich mit der direkten Frage der Verwendbarkeit der Koronarkalkmessung in der Einstufung des KHK-Risikos. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Effektivität der Koronarkalkmessung – Überblick über Studien mit starker Aussagekraft zum vorliegenden Thema.

Greenland et al.: Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. ¹⁸⁶	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Die Kombination aus Agatston- und Framinghamscore ermöglicht eine verbesserte Risikoprognose der KHK bei asymptomatischen Patienten ohne DM.
Studiendesign	Prospektive Kohorte mit sieben Jahren Beobachtungszeitraum
Studienpopulation	1029 Personen, 90 % männlich, Durchschnittsalter ca. 66 Jahre

Fortsetzung Tabelle 6: : Effektivität der Koronarkalkmessung - Überblick über Studien mit starker Aussagekraft zum vorliegenden Thema.

Scoringmethode	Agatstonscore mittels MDCT, FRS
Ergebnisse	Bei einem Agatstonscore über 300 ist das KHK-Risiko höher als es der FRS insbesondere für die intermediäre Risikopopulation voraussagen würde. Ein Agatstonscore von 0 verringert das Risiko, das durch den FRS prognostiziert wird, nicht.
Limitierungen	Daten können zwar nur für Nicht-DM-Patienten verwendet werden, aber die Risikoprofile werden valide erhoben. Allerdings wird der Agatstonscore durch ein 6-mm-CT erstellt.
Pletcher et al.: Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events.¹⁹⁹	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Die Berechnungen des relativen Risikos über traditionelle Risikofaktoren unterscheiden sich von den Berechnungen des relativen Risikos über Koronarkalk.
Studiendesign	Metaanalyse von vier Studien mit einer mittleren Beobachtungszeit von 3,5 Jahren
Studienpopulation	3972 Personen, 75 % männlich, Durchschnittsalter: k. A.
Scoringmethode	Agatstonscore mittels EBCT, FRS
Ergebnisse	Die Quantität des Koronarkalks ist assoziiert mit dem relativen Risiko an einer KHK zu erkranken. Koronarkalk, dargestellt als 0, 1-100, 101-400, > 400, kann zur Berechnung des relativen Risikos herangezogen werden, um das relative Risiko durch andere Risikomodelle detaillierter darzustellen.
Limitierungen	Limitierend sind ausschließlich die Eingangsdaten (z. B. hoher Anteil an Männern).
Pletcher et al.: What does my patient's coronary artery calcium score mean? Combining information from the coronary artery calcium score with information from conventional risk factors to estimate coronary heart disease risk.¹⁹⁸	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Die Anwendung des Agatstonscore und FRS ist zur Risikoprognose der KHK bei asymptomatischen „risikoverdächtigen“ Patienten praxistauglich.
Studiendesign	Kohorte und bayesianisches Modell
Studienpopulation	9341 Personen, 60 % männlich, Durchschnittsalter 54 Jahre
Scoringmethode	Agatstonscore mittels EBCT, FRS
Ergebnisse	Die Anwendung des Agatstonscore als „Posttest“ zu einem „praxisnahen“ FRS als Pretest verbessert die Entscheidungsfindung für präventive Maßnahmen.
Limitierungen	Die Erhebung des Risikoprofils erfolgt über Fragebogen, die im Fall einer „Screeniganwendung“ ebenfalls verwendet werden könnten; die erarbeiteten Tabellen sind sowohl geschlechts- als auch altersstandardisiert und um Patienten mit Agatstonscore = 0 bereinigt.
Shaw et al.: Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality.²⁰⁷	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Agatstonscore und FRS können gemeinsam ein besseres Prognosemodell der KHK darstellen.
Studiendesign	Prospektive Kohorte mit fünf Jahren Beobachtungszeitraum mit Endpunkt Gesamtsterblichkeit
Studienpopulation	10377 Personen, 60 % männlich, Durchschnittsalter 53 Jahre
Scoringmethode	Agatstonscore mittels EBCT, FRS
Ergebnisse	Die Prognose der Gesamtsterblichkeit über den Kalziumscore ist genauer, als nur die Aussagen über FRS. Daher kann der Kalziumscore als Verfeinerung des FRS herangezogen werden.
Limitierungen	-
Achenbach et al.: Relation between coronary calcium and 10-year risk scores in primary prevention patients.¹⁷⁵	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Der Kalziumscore ist ein unabhängiger Wert, der gegenüber den bekannten Scoringmethoden Zusatzinformationen enthält.
Studiendesign	Kohorte
Studienpopulation	380 Personen, 70 % männlich, Durchschnittsalter 58 Jahre
Scoringmethode	Agatstonscore mittels CT, FRS, PROCAM, ATP III
Ergebnisse	Auch wenn es eine gute Assoziation zwischen den Scores und dem Kalziumscore gibt, erweist sich dieser als unabhängiger Wert. Es können sowohl Hochrisikopatienten ohne Kalziumscore als auch Niedrigrisikopatienten mit Kalziumscore identifiziert werden. Daher enthält der Kalziumscore additionelle Informationen.
Limitierungen	-
Wayhs et al.: High coronary artery calcium scores pose an extremely elevated risk for hard events.²¹⁵	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Inzidenz von Myokardinfarkt oder Tod bei asymptomatischen Patienten mit Agatstonscore über 1000
Studiendesign	Prospektive Kohorte mit 1,5 Jahren Beobachtungszeitraum

Fortsetzung Tabelle 6: Effektivität der Koronarkalkmessung - Überblick über Studien mit starker Aussagekraft zum vorliegenden Thema.

Studienpopulation	98 Personen, 71 % männlich, Durchschnittsalter 62 Jahre
Scoringmethode	Agatstonscore mittels EBCT
Ergebnisse	Bei einem Kalziumscore über 1000 besteht sehr hohes KHK-Risiko, das eine aggressive Therapie erfordert.
Limitierungen	Verhältnismäßig kleine Untersuchungspopulation
Park et al.: Combined use of computed tomography coronary calcium scores and C-reactive protein levels in predicting cardiovascular events in nondiabetic individuals.¹⁹⁷	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Die Kombination aus Kalziumscore und CRP ist für die Vorhersage kardialer Ergebnisse geeignet.
Studiendesign	Prospektive Kohorte mit 6,4 Jahren Beobachtungszeitraum
Studienpopulation	967 Personen, 90 % männlich, Durchschnittsalter 67 Jahre
Scoringmethode	Agatstonscore mittels EBCT, FRS
Ergebnisse	Die Kombination aus Kalziumscore und CRP ist für die Vorhersage kardialer Ergebnisse geeignet und kann die Aussagekraft des FRS verfeinern.
Limitierungen	Die Untersuchungspopulation ist betagt und zudem wurden alle DM-Patienten ausgeschlossen, sodass diese Population nur bedingte Übertragbarkeit erlaubt.
Arad et al.: Association of multiple risk factors and insulin resistance with increased prevalence of asymptomatic coronary artery disease by an electron-beam computed tomographic study.¹⁸⁰	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Insulinresistenz ist assoziiert mit metabolischem Syndrom und dem Kalziumscore.
Studiendesign	RCT
Studienpopulation	5582 Personen, 62 % männlich, Durchschnittsalter männlich 58 Jahre, weiblich 59 Jahre
Scoringmethode	Agatstonscore mittels EBCT, HOMA
Ergebnisse	Insulinresistenz, metabolisches Syndrom und intraabdominale Fettleibigkeit sind direkt mit dem Kalziumscore assoziiert, auch bei asymptomatischen Patienten.
Limitierungen	-
Raggi et al.: Use of electron beam tomography data to develop models for prediction of hard coronary events.²⁰¹	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Agatstonscoreperzentile liefern inkrementelle Informationen über den FRS hinaus.
Studiendesign	Prospektive Kohorte mit 2,7 Jahren Beobachtungszeitraum
Studienpopulation	676 Personen, 51 % männlich, Durchschnittsalter 58 Jahre
Scoringmethode	Agatstonscoreperzentile mittels MDCT, FRS, einzelne Risikofaktoren
Ergebnisse	Kalziumscoremessungen, insbesondere bei Anwendung von Agatstonscoreperzentilen, liefern inkrementelle Informationen.
Limitierungen	-
He et al.: Severity of coronary artery calcification by electron beam computed tomography predicts silent myocardial ischemia.¹⁸⁷	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Zusammenhang von Kalziumscore und Myokardischämie
Studiendesign	Kohorte
Studienpopulation	411 Personen, 79 % männlich, Durchschnittsalter 58 Jahre
Scoringmethode	Agatstonscore (absolut und in Perzentilen) mittels EBCT, FRS, Duke-Score
Ergebnisse	Die Kombination aus FRS, Duke-Score und SPECT kann zielgerichtet auch in einer intermediären Risikopopulation Hochrisikopatienten mit stummer Myokardischämie identifizieren.
Limitierungen	-
Detrano et al.: Coronary calcium does not accurately predict near-term future coronary events in high-risk adults.¹⁸³	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Hat der Agatstonscore gegenüber dem FRS bei Patienten mit einem FRS über 10 % inkrementelle Zusatzinformationen?
Studiendesign	RCT über sieben Jahre
Studienpopulation	1196 Personen, 89 % männlich, Durchschnittsalter 66 Jahre
Scoringmethode	Agatstonscore mittels EBCT (6 mm Schichtdicke), FRS
Ergebnisse	Kalziumscoremessungen liefern keine inkrementellen Informationen, die zur Prognoseverbesserung bei Patienten mit einem FRS über 10 % dienen können - daher ist EBCT nur bei asymptomatischen Patienten anzuwenden.
Limitierungen	6 mm Schichtdicke im EBCT sind ungewöhnlich, der Ausschluss von Patienten unter 10 % FRS könnte auch Patienten mit einem hohen Agatstonscore beinhaltet haben.

ATP = Adult Treatment Panel. CRP = C-Reaktives Protein. CT = Computertomographie. DM = Diabetes mellitus.

EBCT = Elektronenstrahlcomputertomographie. FRS = Framinghamscore. HOMA = Homeostatis Model Assessment.

K. A. = Keine Angabe. KHK = Koronare Herzkrankheit. MDCT = Multidetektorcomputertomographie.

PROCAM = Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM-) Studie. RCT = randomisierte kontrollierte Studie.

SPECT = Single-Photon-Emissionscomputertomographie.

Quelle: ÖBIG - eigene Aufstellung.

Besonders erwähnenswert sind folgende Studien:

Pletcher et al.¹⁹⁹ publizierten im Juni 2004 eine Metaanalyse mit der Fragestellung, ob die Berechnungen des relativen KHK-Risikos mit traditionellen Risikofaktoren sich von den Berechnungen des relativen KHK-Risikos über Koronarkalkmessung bei asymptomatischen Patienten unterscheidet. Diese Studie ist insofern von besonderer Bedeutung, weil sie unter anderem auch dahingehend ausgerichtet ist, die bis dato vorliegenden widersprüchlichen Ergebnisse aufzubereiten. Dazu wurden nicht nur die harten Daten der Studien verglichen, sondern es wurde auch versucht, Erklärungen für die unterschiedlichen Ergebnisse zu finden. Dabei konnten einige „Fehlerquellen“, wie beispielsweise der unterschiedliche Anteil an Frauen in der Untersuchungspopulation, das direkte oder indirekte (d. h. über Fragebogen erfolgende) Erheben von Risikofaktoren, die unterschiedliche Verblindung der Befunder, etc. neu bewertet werden. Das Ergebnis der Metaanalyse hält fest, dass die Quantität des Koronarkalks mit dem relativen Risiko an einer KHK zu erkranken, assoziiert ist. Koronarkalk, dargestellt als Agatstonscore mit den Schwellenwerten 0, 1 bis 100, 101 bis 400, > 400, kann zur Berechnung des relativen Risikos herangezogen werden, um die mit anderen Risikomodellen erzielte Risikoeinstufung zu verfeinern.

In einer früheren Studie¹⁹⁸ aus dem April 2004 versuchen Pletcher et al. darzustellen, wie die Informationen der Koronarkalkmessung mittels EBCT mit den Informationen des klassischen Framingham-scores zur Risikoprognose der KHK bei asymptomatischen „risikoverdächtigen“ Patienten praxistauglich kombiniert werden können. Dazu wurden 9341 asymptomatische Patienten mittels eines Fragebogens zu ihren Risikofaktoren befragt. Um eine „Screeningsituation“ herzustellen, wurden ausschließlich Informationen des zuweisenden Hausarztes und der Fragebogen verwendet. Kein Wert, mit Ausnahme des Agatstonscore, wurde direkt gemessen. In einer statistischen Berechnung wurden dann Beziehungen über ein bayesianisches Modell zwischen dem Framingham-score (Zehn-Jahresrisiko) und definierten Agatstonscoreschwelengrenzen (0, 1 bis 100, 101 bis 400, > 400) und dem Agatstonscore in Perzentilen dargestellt und in einem neuen Prognosemodell zusammengeführt. Die sichersten Ergebnisse sind über den Agatstonscore in Perzentilen zu erreichen, der jedoch in unterschiedlichen Populationen verschieden sein kann. Die Limitierung dieser Studie bezieht sich daher auch hauptsächlich auf die Einbeziehung des „regionalen“ Agatstonscore in Perzentilen, der für jede Region extra zu berechnen wäre. Nichts desto weniger ist das Resultat dieses neuen Modells eine eindeutige Verbesserung der Risikoabschätzung. Für die Praxis wird empfohlen, zuerst einen Framingham-score als Pretest zu errechnen und in der Folge, beispielsweise für Patienten mit intermediärem Risiko oder wenn der Framingham-score aus anderen Gründen verfeinert werden soll, eine Agatstonscoreberechnung als „Posttest“ durchzuführen, um den Framingham-score nach der Menge des vorhandenen Koronarkalks nach oben oder unten zu relativieren.

Shaw et al.²⁰⁷ publizierten im März 2003 eine prospektive Studie, die zu belegen versucht, dass Agatston- und Framingham-score gemeinsam ein besseres Prognosemodell der KHK sein können. Ein wichtiger Beweggrund für diese Studie war nach Angaben der Autoren die bis dato wegen unterstelltem Selektionsbias, unterschiedlicher Endpunkte, zu kleinen Untersuchungspopulationen oder unstandardisierten Messmethoden unzureichende Anzahl an Studien zu diesem Thema. Für die Studie wurden 10377 Personen durch einen Arzt auf ihre Risikofaktoren untersucht und eine EBCT durchgeführt. Zur Messung des Risikos wurde der FRS, zur Messung des Koronarkalks der Agatstonscore verwendet, als Endpunkt die Gesamtsterblichkeit. Es konnte gezeigt werden, dass die Mortalität durch das Vorhandensein und die Quantität von Koronarkalk, unabhängig des FRS, beeinflusst wird. Je höher der Agatstonscore, desto höher war die Mortalität. Das bedeutet, dass die Prognose der Gesamtsterblichkeit über Koronarkalk genauer ist als nur die Aussagen über FRS allein. Daher kann Koronarkalk als Verfeinerung des FRS herangezogen werden. Allerdings werden keine Grenzwerte genannt, die zeigen könnten, welche Personen einer Koronarkalkmessung unterzogen werden sollten.

3.4.2.2 Bewertung der CT-Verfahren zur Koronarkalkmessung

Tabelle 7 gibt einen Überblick der Untersuchungsmodi und Ergebnisse der sieben identifizierten Vergleichsstudien zwischen MDCT und EBCT in der Koronarkalkbestimmung. Die Aufbereitung der einzelnen Studien in Tabellenform findet sich im Anhang.

Tabelle 7: Ergebnisse vergleichender Studien zur Koronarkalkbestimmung mittels MDCT und EBCT.

Autoren / Jahr	Untersuchungs- gerät	Studienpopu- lation	Beobachtungs- intervall	Aufnahme- zeit	Scoringmethode Schwellenwert	Ergebnisse	Anmerkungen
Schmermund et al. ²⁰⁶	4-Zeilen-MDCT Mx-8000 4-S-CT, Philips ehm. Marconi	2030 Patienten (davon 1515 männlich), 56 ± 10 Jahre asymptomatisch	EBCT	K. A.	Agatstonscore ≥ 130 HU	Agatstonscore ≥ 130 HU gemäß EBCT: Mittelwert = 176 Standardabweichung = 463 Bandbreite in Altersgruppendurchschnitten 0 bis 1693	- Die Messungen mit dem MDCT korrelieren mit den Vergleichsdaten. - Die MDCT generierten Agatstonscores korrelieren mit den Risikofaktoren und der Anzahl der Risikofaktoren im einzelnen Individuum.
			Zwei Studien aus USA als Vergleichswert				
			MDCT				
			EKG-Triggerung 60 % RR-Intervall				
Becker et al. ¹⁸¹	4-Zeilen-MDCT Somatom Plus4 VolumeZoom, Siemens	100 männliche Personen, 27 bis 87 (63 ± 15) Jahre, symptomatisch	EBCT	250 ms	Agatstonscore ≥ 130 HU und ≥ 90 HU, Volumenscore, Dichte, Masse	Agatstonscore ≥ 130 HU gemäß EBCT : Mittelwert = 268 Median = 793 Bandbreite 0 - 5.871 r = 0,901-0,993 v = 32,2 % (Agatstonscore) v = 8,4 % (Dichte) v = n. a. (Volumen)	- Ermittlung von Grenzwerten für das Vorliegen einer Stenose ≥ 50 % Volumenscore: 214 EBCT vs. 210 MDCT Agatstonscore: 198 EBCT vs. 291 MDCT - Sensitivität = 79,5 %, Spezifität = 85,7 % Fläche unter ROC = 0,845 gegenüber KHK (Stenose ≥ 50 %) mittels invasiver Koronarangiographie
			EKG-Triggerung 70 % RR-Intervall				
			MDCT				
			EKG-Triggerung 450 ms vor R-Zacke				
Horiguchi et al. ¹⁸⁹	4-Zeilen-MDCT Light Speed QX/I, General Electric Medical Systems	60 Personen (15 weiblich, 45 männlich), 49 bis 80 (69 ± 9) Jahre, symptomatisch	EBCT	133 bis 533 ms	Agatstonscore ≥ 130 HU und ≥ 90 HU und Läsion ≥ 2 Pixel (0,52 mm ²)	Agatstonscore ≥ 130 HU gemäß MDCT: Median = 264 Bandbreite 6 – 2.714 r = 0,920 – 0,988 (Pearson) r _s = 0,932 - 0,969 (Spearman)	- Korrelation ist für niedrige Kalkscores schlechter als bei hohen Scores - Strahlenbelastung 13-mal höher im MDCT- Untersuchungsmodus als EBCT
			EKG-Triggerung 80 % RR-Intervall				
			MDCT				
			EKG-Gating 80 % RR-Intervall				

Fortsetzung Tabelle 7: Ergebnisse vergleichender Studien zur Koronarkalkbestimmung mittels MDCT und EBCT.

Autoren / Jahr	Untersuchungs- gerät	Studienpopu- lation	Beobachtungs- intervall	Aufnahme- zeit	Scoringmethode Schwellenwert	Ergebnisse	Anmerkungen
Knez et al. ¹⁹²	4-Zeilen-MDCT Somatom Plus4 VolumeZoom, Siemens	54 männliche Personen 51 bis 72 (58 ± 12) Jahre, symptomatisch, Agatstonscore nach EBCT ≤400	EBCT	250 ms	Agatstonscore ≥ 130 HU und Läsion ≥ 1 mm ² , Volumenscore ≥ 130 HU	Volumenscore: Mittel 84 ± 97 mm ³ (EBCT) Mittel 95 ± 112 mm ³ (MDCT), p = 0,26 v = 24 % (Volumen) v = 37 % (Agatstonscore)	- Agatstonscore für EBCT vs. MDCT signifikant unterschiedlich
			EKG-Triggerung 80 % RR-Intervall				
			MDCT				
			EKG-Triggerung 450 ms vor R-Zacke				
Knez et al. ¹⁹³	4-Zeilen-MDCT Somatom Plus4 VolumeZoom, Siemens	99 männliche Personen 52-81 (Median 60) Jahre, symptomatisch	EBCT	250 ms	Volumenscore > 130 HU, Dichte, Masse und Anzahl der Läsionen	Volumenscore: Bandbreite: 0 bis 4534 (EBCT) vs. 0 bis 4817 (MDCT) Mittelwert: 722 ± 947 (Median = 333) (EBCT) vs. 781 ± 1006 (Median = 394) (MDCT) r = 0,994 (Pearson) v = 17 %	- Variabilität ist im Bereich niedrigen Kalkvolumens höher (v = 20 % bei Werten unter 100 mm ³) als bei hoher Kalklast (v = 13 % bei Werten > 1000 mm ³)
			EKG-Triggerung 80 % RR-Intervall				
			MDCT				
			EKG-Triggerung 450 ms vor R-Zacke				
Stanford et al. ²⁰⁹	4-Zeilen-MDCT Aquilion, Toshiba	78 Personen (37 weiblich, 41 männlich), 39 bis 78 (Mittel 54,2) Jahre, asymptomatisch	EBCT	320 ms	Agatstonscore ≥ 130 HU und Läsion ≥ 3 Pixel, Volumenscore ≥ 130 HU	Agatstonscore : 0 bis 3531 (EBCT) / 0 bis 3539 (MDCT) r = 0,99 (Pearson), r _s = 0,97 (Spearman) Volumenscore: 0 bis 2905 (EBCT) / 0 – 2.801 (MDCT) r = 0,99 bzw. r _s = 0,96 Äquivalenz zwischen den Messreihen bei 20 % Äquivalenzgrenze (p > 0,05). V = 16 % bis 30 % (Agatstonscore > 11) v = 19 % bis 29 % (Volumen > 11)	- Variabilität im Bereich niedriger Kalkwerte hoch. - Bei Beurteilung des Risikos nach Raggi wäre die Behandlungsempfehlung für acht Patienten nach EBCT im Vergleich zum MDCT Kalkscore verändert worden.
			EKG-Triggerung 80 % RR-Intervall				
			MDCT				
			EKG-Triggerung 80 % RR-Intervall				

Fortsetzung Tabelle 7: : Ergebnisse vergleichender Studien zur Koronarkalkbestimmung mittels MDCT und EBCT.

Autoren / Jahr	Untersuchungs- gerät	Studienpopu- lation	Beobachtungs- intervall	Aufnahme- zeit	Scoringmethode Schwellenwert	Ergebnisse	Anmerkungen
Horguchi et al. 190	16-Zeilen-MDCT Light Speed Ultrafast 16, General Electric Medical Systems	100 Personen (27 weiblich, 73 männlich), 41 bis 82 (62 ± 13) Jahre, asymptomatisch	EBCT EKG-Triggerung 80 % RR-Intervall	100 bis 250 ms	Agatstonscore ≥ 130 HU (und ≥ 90 HU) und Läsion ≥ 2 Pixel (0,52 mm ²), Volumenscore, Masse	Agatstonscore: Mittel 390 ± 606, Bandbreite 0 bis 2978, Median = 112 (EBCT) Mittel 404 ± 630, Bandbreite 0 bis 3664, Median = 101 (MDCT) Volumenscore: Mittel 315 ± 470, Bandbreite 0 bis 2336, Median = 98 (EBCT) Mittel 321 ± 479, Bandbreite 0 bis 2764, Median = 105 (MDCT) Sensitivität = 98,7 % und eine Spezifität = 100 % im Nachweis von Koronarkalk gegenüber EBCT (PPV = 100 %, NPV = 95,5 %). v = 26,5 % (Agatstonscore) v = 20,7 % (Volumen) v = 20,3 % (Masse)	<ul style="list-style-type: none"> - Risikostratifizierung anhand EBCT und MDCT stimmen gut überein. - Die effektive Strahlenbelastung liegt über den von der deutschen Gesellschaft für Kardiologie empfohlenen Grenzwerten.
		MDCT EKG-Gating 80 % RR-Intervall					

CT = Computertomographie. EBCT = Elektronenstrahlcomputertomographie. EKG = Elektrokardiogramm. HU = Hounsfield Units. K. A. = Keine Angabe. KHK = Koronare Herzkrankheit, MDCT = Multidetektorcomputertomographie. ms = Millisekunden. NPV = Negativer prädiktiver Wert. p = p-Wert. PPV = Positiver prädiktiver Wert. r = Korrelationskoeffizient. ROC = Receiver operating characteristic. v = Variabilität. ÖBIG - eigene Aufstellung.

Zu den Primärstudien ist Folgendes anzumerken:

In fünf der sieben vorliegenden Studien werden die Messergebnisse des EBCT mit jenen der Vier-Zeilen-Computertomographen (4-MDCT) verglichen, drei dieser Studien^{193, 192, 181} stammen von demselben Untersuchungszentrum und vergleichen dasselbe Gerät mit dem EBCT, die anderen beiden Studien stammen aus unterschiedlichen Zentren und vergleichen zwei weitere 4-MDCT-Geräte unterschiedlicher Hersteller mit dem EBCT^{189, 209}. Nur eine der sieben Studien vergleicht die Messergebnisse eines 16-Zeilen-Computertomographen mit einer EBCT-Messung¹⁹⁰. Eine Studie stellt die Verteilung der mittels 4-MDCT gemessenen Kalklasten nach Agatstonscore einer asymptomatischen Bevölkerung in Perzentilen dar und vergleicht diese Messergebnisse mit den Ergebnissen der Studien von Hoff et al.⁷⁰ und Raggi et al.⁴⁰¹, die am EBCT durchgeführt wurden²⁰⁶.

EBCT werden weltweit nur von einem Unternehmen angeboten. Als Vergleichsgerät - d. h. als Goldstandard - wird in allen Studien ein EBCT-Gerät der Serien C-150 von Imatron - GE Healthcare herangezogen.

Die Studien weisen in Hinblick auf die Fragestellung des gegenwärtigen Berichts Einschränkungen hinsichtlich der Studienpopulationen insofern auf, als nur zwei Untersuchungen (vgl. Stanford et al.²⁰⁹ und Horiguchi et al.¹⁹⁰) an einer asymptomatischen Studienpopulation - der Zielgruppe des vorliegenden HTA-Berichts - durchgeführt wurden. Die Untersuchungen aus Deutschland^{193, 192, 181} konnten auf Grund der Auflagen des Bundesamts für Strahlenschutz nur Männer als Studienteilnehmer einschließen. In den beiden Studien von Knez et al.¹⁹³ und¹⁹² wurde des Weiteren eine Altersgrenze gefordert, es durften nur Männer ≥ 50 Jahre teilnehmen. Knez et al.¹⁹² schließen in ihrer Untersuchung nur Patienten mit geringer bis moderater Ausprägung von Koronarkalk ein (Agatstonscore ≤ 400), da sie diese Befunde in einer asymptomatischen Population eher erwarten. Die Studie von Schmermund et al.²⁰⁶ untersucht zwar ebenfalls asymptomatische Patienten (MUNICH Register), wobei sie allerdings die am 4-MDCT erhobenen Koronarkalkwerte mit einer amerikanischen Untersuchungspopulation vergleicht.

Die Wahl der Studienpopulation ist insofern von Bedeutung, als sich im Verfahrensvergleich durchaus unterschiedliche Ergebnisse, je nach Höhe der vorliegenden Kalklast, zeigen. Horiguchi et al.¹⁸⁹ geben für die Studienteilnehmer mit einer geringen bis moderaten Ausprägung von Koronarkalk (Bandbreite 6 bis 258 nach Agatston am MDCT) eine deutlich geringere Korrelation von $r = 0,884$ (Pearson) bzw. $r = 0,874$ (Spearman) der Kalkscores zwischen EBCT und MDCT an, als in der Untersuchungsgruppe mit höheren Kalkwerten ($r = 0,985$ nach Pearson und $r = 0,899$ nach Spearman).

Auch Knez et al.¹⁹³ nehmen eine Unterteilung der Auswertung in verschiedene Kalklastklassen vor. Die Variabilität der Untersuchungsergebnisse liegt in der Gruppe der niedrigen Kalkvolumen (1 bis 100 mm^3) bei 20 % und sinkt mit steigender Kalklast auf 13 % in der Gruppe der Personen mit einem Kalkvolumen von $> 10 \text{ mm}^3$, wobei die Autoren bei der Ermittlung der Variabilitäten jene Personen, bei denen eine Kalzifikation nur auf einem der beiden Geräte nachzuweisen war, von der weiteren statistischen Analyse ausschließen (siehe unten). Auch in der Untersuchung von Stanford et al.²⁰⁹ zeigt sich eine deutlich sinkende Variabilität in den Untersuchungsergebnissen bei steigender Kalklast, wobei die mittlere Variabilität zwischen 16 % bei einem Agatstonscore > 400 und 30 % bei einem Score zwischen 11 und 50 liegt.

Die Variabilität zwischen den EBCT- und MDCT-Messungen bei Personengruppen mit einer sehr niedrigen Kalklast hängt auch davon ab, ob überhaupt mit beiden Scangeräten eine Kalzifikation festgestellt werden konnte. Horiguchi et al.¹⁸⁹ wählen die 60 Studienteilnehmer unter dem Kriterium aus, dass sie am EBCT bereits einen positiven Kalkscore aufweisen. Insofern wird hier der Ausschluss von Koronarkalk - eine für die Risikostratifizierung bedeutende Aussage - nicht untersucht.

Bei Becker et al.¹⁸¹ und Knez et al.¹⁹² werden Patienten, bei denen eine Kalzifikation nur an einem der beiden Untersuchungsgeräte festgestellt werden kann, von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Generell schließen Becker et al.¹⁸¹ auf Grund von Auflagen nur Männer über 50 Jahre in ihre Studie ein. Von den 100 Studienteilnehmern, die entweder auf Grund klinischer Symptome oder dem Vorhandensein von Risikofaktoren zur Koronarkalkbestimmung überwiesen wurden, können bei acht Personen auf beiden Geräten übereinstimmend Kalzifikationen ausgeschlossen, bei drei Personen kann Kalzifikation nur am MDCT, bei einer Person nur am EBCT nachgewiesen werden. Von den verbleibenden 88 Personen haben 43 einen Kalkscore über 400. Bei Knez et al.¹⁹² wird bei elf von

54 männlichen Studienteilnehmern über 50 Jahre Koronarkalk übereinstimmend ausgeschlossen, bei zwei Personen ist die Kalzifikation nur am MDCT nachweisbar.

Bei Knez et al.¹⁹³ ist bei drei Patienten eine Kalzifikation nur am EBCT, bei zwei Personen nur am MDCT nachzuweisen und bei vier Personen können kalzifizierte Läsionen übereinstimmend ausgeschlossen werden. Wie die fünf Personen, die nur an einem der beiden Geräte eine Kalklast aufweisen, in der weiteren statistischen Analyse berücksichtigt werden, ist unklar. Jedenfalls ist die Variabilität zwischen den Geräten für die gesamte Studienpopulation mit 17 % angegeben. Im Bereich der Kalkvolumen von 1 bis 100 mm³ liegt die Variabilität - wie oben erwähnt - bei 20 %.

Stanford et al.²⁰⁹ schließen die Patienten, bei denen nur auf einem der beiden Geräte eine Kalzifikation nachweisbar ist, in ihre Analyse ein und erhalten damit im Bereich der niedrigsten Scores sehr hohe Variabilitäten zwischen den Messungen an beiden Geräten. Horiguchi et al.¹⁹⁰ können nur für einen Patienten am EBCT eine Kalzifikation feststellen, die mittels 16-MDCT nicht ersichtlich ist - dieser Patient wird in der weiteren Analyse berücksichtigt.

Relevant für die praktische Vergleichbarkeit der Geräte ist die Auswirkung auf die Risikostratifizierung und das weitere klinische Management der Patienten. Knez et al.¹⁹³ schließen, dass eine Risikostratifizierung anhand der für den Agatstonscore publizierten Normogramme für Messungen am MDCT nicht zulässig ist, da diese in Untersuchungen am EBCT erstellt wurden und sich der Agatstonscore zwischen MDCT und EBCT statistisch signifikant unterscheidet. Sie weisen darauf hin, dass die Entwicklung von eigenen Interpretationsrichtlinien notwendig sei. Stanford et al.²⁰⁹ nehmen eine Risikostratifizierung - nach Raggi et al.⁴⁰¹ - auf Basis des Agatstonscores vor und kommen zu dem Schluss, dass zwölf der 51 Patienten mit positiver Kalklast mittels MDCT-Scan einer anderen Risikoklasse zugeteilt würden. Elf Patienten würden mittels EBCT einer höheren Risikoklasse zugeteilt werden, ein Patient einer niedrigeren. Dieselbe Anzahl von Umstufungen zwischen Risikoklassen ergibt sich für die Risikostratifizierung nach dem Volumenscore. Für acht der 51 Patienten (16 %) würden sich in weiterer Folge Änderungen im klinischen Management ergeben. Horiguchi et al.¹⁹⁰ führen an, dass die Risikostratifizierung nach dem Modell von Rumberger et al.¹²⁹ anhand von MDCT-Messungen gegenüber EBCT-Messungen zufrieden stellend ist. In ihrer Publikation nehmen sie die Risikoeinteilung nur für 40 asymptomatische der 100 untersuchten Patienten vor, bei drei Patienten würde sich die Risikoklasse nach EBCT-Messung um eine Klasse erhöhen.

Bei Becker et al.¹⁸¹ liegt der Kalkscore bei Messungen mittels MDCT deutlich über den Werten des EBCT. Die Autoren begründen dies mit dem systematischen Fehler, der sich durch die dünneren Schichtdicken am MDCT gegenüber dem EBCT (2,5 mm vs. 3 mm) ergibt. Zu demselben Ergebnis kommen Knez et al.¹⁹² Horiguchi et al.^{189, 190} berechnen in ihrer Untersuchung einen modifizierten Agatstonscore, der die unterschiedliche Schichtdicke berücksichtigt. Stanford et al.²⁰⁹ ermitteln hingegen am MDCT mit einer Schichtdicke von 3 mm und einem Schwellenwert von ≥ 130 HU mit dem MDCT niedrigere Kalkscores als mit dem EBCT.

Horiguchi et al.¹⁹⁰ weisen für ihr Untersuchungsgerät und das angewandte Untersuchungsprotokoll (Schwellenwert ≥ 130 HU) eine Sensitivität von 98,7 % und eine Spezifität von 100 % im Nachweis von Koronarkalk aus, wobei als Referenzstandard das EBCT herangezogen wird. Eine Reduktion des Schwellenwerts auf ≥ 90 HU erhöht die Sensitivität auf 100 % zu Lasten einer sinkenden Spezifität. Die Autoren weisen darauf hin, dass die höhere Sensitivität des MDCT minimale Kalzifikationen zusätzlich darstellen kann. Dies führt - wie bereits beschrieben - zu einem systematischen Fehler, der nach Meinung der Autoren jedoch die diagnostische Aussagekraft der Koronarkalkmessung erhöhen könnte.

Becker et al.¹⁸¹ stellen in ihrer Untersuchung die Ergebnisse der Koronarkalkmessung mittels EBCT und 4-MDCT der selektiven Koronarangiographie gegenüber. Von 59 Patienten, die sich dieser Untersuchung unterzogen, konnte bei 45 zumindest eine Stenose mit mindestens 50 % Lumenreduktion diagnostiziert werden. Mittels ROC-Kurve ermitteln die Autoren Schwellenwerte zur Prognose einer 50-prozentigen Stenose. Die ROC-Kurve stellt die Sensitivität und Spezifität eines diagnostischen Tests für verschiedene Schwellenwerte graphisch gegenüber. Ein Maß für die Güte des Tests ist die Fläche unter der ROC-Kurve. Die Fläche kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen, wobei ein höherer Wert eine bessere Testgüte anzeigt. Für den Agatstonscore liegen die so ermittelten Schwellenwerte bei 198 und 291 für EBCT- bzw. MDCT-Auswertungen, für die Volumenswerte liegen die Grenzen bei 214 am EBCT und 210 am MDCT. Die Autoren ermitteln eine Fläche

unter der ROC-Kurve von 0,845. Die Sensitivität des MDCT zur Prognose einer KHK liegt bei 79,5 % und die Spezifität bei 85,7 % bei Anwendung der angeführten Schwellenwerte.

Vier Studien ermitteln für beide Untersuchungsgeräte die Kalklast nach Agatstonscore und das Kalkvolumen^{181, 192, 209, 190}. Je eine Studie wertet nur nach Agatston¹⁸⁹ bzw. volumetrischem Score¹⁹³ aus. Von den vier Studien, die nach beiden Verfahren die Kalklast bestimmen, ermitteln alle eine höhere Übereinstimmung bzw. geringere Variabilität des Kalkvolumens zwischen EBCT und MDCT im Vergleich zum Agatstonscore.

Die ermittelte Variabilität zwischen den Untersuchungsgeräten wird von vier Autoren^{181, 192, 209, 190} in Relation zu den Variabilitäten zwischen Wiederholungsmessungen am EBCT gesetzt. Die Verfasser kommen dabei zu dem Schluss, dass die Variabilität zwischen der Koronarkalkbestimmung mittels EBCT und MDCT in der Größenordnung der Variabilitäten von Wiederholungsmessungen am selben Gerät (EBCT oder MDCT) liegt. Hier wird unter anderem auf die Untersuchungen von Yoon et al.¹⁷², Achenbach et al.⁴ und Becker et al.¹²¹ verwiesen. Yoon et al.¹⁷² untersuchen 1000 Patienten je zweimal mit dem EBCT, um die Reproduzierbarkeit des Kalkscores zu messen. Dabei wird die Inter-scanvariabilität des Agatstonscores mit 28,4 % für Frauen und 43 % für Männer angegeben. Achenbach et al.⁴ nennen mittlere Variabilitäten in der Wiederholungsmessung am EBCT von 23,5 % für die Auswertung nach Agatston und 19,9 % für den Volumenscore. Ohnesorge et al.¹²¹ indizieren für Wiederholungsuntersuchungen am 4-MDCT eine Variabilität von 21 % für den Volumen- und 23 % für den Agatstonscore.

Horiguchi et al.^{189, 190} weisen in ihren Studien auf die hohe Strahlenbelastung im Untersuchungsmodus mit EKG-Gating hin. Die Strahlenbelastung ist in der Studie von 2001 im MDCT-Protokoll um das 13-fache höher als im EBCT-Untersuchungsmodus, in der Studie von 2004 liegt sie ebenfalls um ein Vielfaches über der Strahlenbelastung in der EBCT-Untersuchung.

Alle Studienautoren kommen zu dem Schluss, dass der Einsatz von MDCT-Geräten für die Koronarkalkbestimmung zulässig ist, weisen jedoch auf Limitationen vor allem bei der Auswertung hin.

Becker et al.¹⁸¹ fordern eine Bestätigung ihrer Ergebnisse in einer längerfristigen Studie mit einer größeren, asymptomatischen Untersuchungspopulation (besonders auch jüngere Patienten).

Knez et al.¹⁹³ empfehlen ein standardisiertes Untersuchungsprotokoll hinsichtlich der Parameter wie EKG-Triggerung, Pixelgröße, etc. sowie die Anwendung des Volumenscores mit einem Schwellenwert von 130 HU bei Schichtdicken ungleich 3 mm.

In der Untersuchung von Knez et al.¹⁹² ziehen die Autoren die Schlussfolgerung, dass die Koronarkalkmessung mittels MDCT bei prospektiver Triggerung unter Anwendung des volumetrischen Kalziumscores ein dem EBCT (Goldstandard) gleichwertiges Verfahren ist. Der Vergleich des Kalkscores nach Agatston zeigt jedoch signifikant unterschiedliche Werte. Die Risikoevaluierung von Patienten anhand der Normogramme und Perzentile des Agatstonscores ist daher nach Ergebnissen der MDCT-Messung nicht gestattet. Interpretationsrichtlinien für das MDCT sollten erarbeitet werden.

Stanford et al.²⁰⁹ kommen zu dem Schluss, dass die Ergebnisse einer Koronarkalkmessung mittels MDCT mit den Ergebnissen einer Messung mittels EBCT (Goldstandard) - mit Ausnahme der Patientengruppe mit einem Kalkscore < 11 - stark korrelieren. Aufgrund niedrigerer Messwerte am MDCT hätte sich bei 16 % der Patienten eventuell die weitere Behandlung auf Grund einer anderen Risikoeinstufung mittels MDCT gegenüber dem EBCT geändert.

Bei Horiguchi et al.¹⁸⁹ und Horiguchi et al.¹⁹⁰ ziehen die Autoren die Schlussfolgerung, dass die Koronarkalkbestimmung mittels 4- und 16-MDCT mit retrospektivem EKG-Gating eine gute Korrelation zu der Koronarkalkbestimmung mittels EBCT zeigt. Sie verweisen jedoch auch auf die erhöhte Strahlungsbelastung in diesem Modus.

3.4.3 Diskussion

3.4.3.1 Koronarkalk als Prädiktor

Die Messung des Koronarkalks ist ein weiterer Mosaikstein bei dem Versuch, die Prognosemodelle so zu verfeinern, dass die Definition der Risikopopulation auch jene Personen erfasst, die bei Anwendung der derzeitigen Modelle zwar kein bzw. ein geringes Risiko aufweisen, aber trotzdem ein KHK-Ereignis erleben. Basis dieses Versuchs ist die allgemein akzeptierte Hypothese, dass Koronarkalk nur dann zu finden ist, wenn atherosklerotische Veränderungen stattgefunden haben bzw. stattfinden

und dass es einen algorithmisch noch nicht endgültig bestimmten Zusammenhang zwischen der Menge des Koronarkalks und dem Auftreten von KHK bzw. KHK-Ereignissen gibt.

Grundsätzlich ist festzuhalten dass die aktuellsten Studien mit externer Validität positive Aussagen treffen, und der Messung des Koronarkalks inkrementelle Informationen bezüglich des KHK-Risikos unterstellen. Um so überraschender ist daher, dass in den betrachteten Leitlinien^{158, 119, 5} die Koronarkalkmessung nicht empfohlen wird. Wurde 2000 im ACC / AHA-Konsensus-Dokument (American College of Cardiology / American Heart Association) zum Einsatz der EBCT¹¹⁹ als wesentliche Begründung für diese Ablehnung noch die zu geringe Anzahl an validen Studien und die hohe Variabilität der Messungen genannt, ist es 2004 in der Richtlinie der „U.S. Preventive Services Task Force“ zum KHK-Screening¹⁵⁸ vor allem das Problem der niedrigen Spezifität der Untersuchung. Es ist nicht klar, ob das Risiko einer durch eine falsch-positive Messung induzierten Untersuchung (z. B. Koronarangiographie) höher ist als der Nutzen; Patienten früher einer Prävention zu unterziehen. Dieser Befund gilt auch dann, wenn man einbezieht, dass die Koronarkalkmessung jedenfalls bessere Prognosen erlaubt als EKG-Untersuchungen^{158, 159, 111}.

Es gibt nur wenige Übersichtsarbeiten, die die Koronarkalkmessung zu Screeningzwecken empfehlen. Diese Arbeiten sind nicht selten von Radiologen verfasst^{125, 156}. Jedenfalls ist in der aktuellen Literatur ein Publikationsbias nicht auszuschließen. In einem Lancet „rapid review“¹⁵⁷, der sich mit der Studie von Shaw et al.²⁰⁷ beschäftigt, wird jedoch klar darauf verwiesen, dass die Koronarkalkmessung durch EBCT oder MDCT in Kombination mit den herkömmlichen Risikomodellen den behandelnden Ärzten eine verbesserte Entscheidungsbasis für das Management von KHK-Risikopatienten liefert.

Auch wenn die neuesten Studien auf viele der in den Leitlinien und Kommentaren veröffentlichten Kritikpunkte Rücksicht nehmen, sind nichts desto weniger wesentliche Fragen für den Einsatz der Koronarkalkmessung weiterhin unbeantwortet. Die für die Fragestellung des vorliegenden HTA-Berichts wichtige Definition der Population, die von einer Koronarkalkmessung als Screeninginstrument profitieren würde, ist weiterhin nicht absehbar. Es besteht zwar Einigkeit, dass nicht alle Personen einer solchen Untersuchung unterzogen werden sollen, aber keine Klarheit, ab und mit welchem Risikoprofil Patienten einer Koronarkalkmessung unterzogen werden sollten. Wesentlicher Grund, warum ein solcher Schwellenwert nicht leicht zu finden ist, könnte bereits in der Grundannahme der Koronarkalkmessung liegen. Koronarkalk ist zwar ein sehr gutes Surrogat für das Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein von Atherosklerose, allerdings ist die Vulnerabilität der Plaques damit nicht automatisch ebenfalls einschätzbar. Viele Herzinfarkte werden jedoch nicht durch eine Stenose, sondern durch eine Plaqueruptur ausgelöst. Allerdings ist man sich allgemein einig, dass der negative prädiktive Wert der Koronarkalkmessung, also die Prognose bei fehlendem oder geringem Koronarkalk, sehr gut ist. Das bedeutet, dass - unabhängig vom vorliegenden Risikoprofil - bei Fehlen bzw. nur geringem Vorhandensein von Koronarkalk (der Schwellenwert ist in keiner Studie klar dargelegt und schwankt zwischen einem Agatstonscore von 1 und 15), das KHK-Risiko niedrig ist. Die meisten Arbeiten erwähnen die aktuell noch laufende MESA-Studie¹⁰⁰ und die Heinz Nixdorf Recall-Studie¹³⁵, von der man sich Antworten auf endgültige Schwellenwerte erwartet^{157, 99, 44, 38, 164, 107, 3, 57, 133, 9}.

Eine weitere Schwierigkeit, klare Grenz- oder Schwellenwerte für die Koronarkalkmessung zu finden, sieht man von den technischen Problemen ab, besteht darin, dass der Koronarkalk nicht nur weit verbreitet ist, sondern auch in einer großen Bandbreite auftritt. Aus diesem Grund setzt sich immer stärker die Anwendung von alters- und geschlechtsbasierten Normogrammen durch^{198, 126, 207 102, 32, 70}.

Um das Risiko einzuschätzen, wird nicht der absolute Kalziumscore verwendet, sondern der gemessene Wert mit jenem Wert, der „normalerweise“ in einer alters- und geschlechtsspezifischen Normalbevölkerung zu finden ist, verglichen. Je nachdem in welchem Bereich, gemessen in Perzentilen, sich der entdeckte Wert befindet (z. B. in den oberen 25 % oder den unteren 25 %) ist das KHK-Risiko höher oder niedriger als in der Normalbevölkerung. Das bedeutet, dass beispielsweise ein Agatstonscore von 200 bei einem 65-jährigen Mann keine wesentlichen Zusatzinformationen zum KHK-Risiko bietet, da ein solcher Wert in diesem Alter erwartet werden kann, während ein solcher Wert bei einer 50-jährigen Frau bereits ein eindeutig erhöhtes Risiko darstellt. Diese Information kann dann zur Stratifikation der gängigen Risikomodelle dienen. Allerdings sind Normogramme bis dato nur für Amerika vorhanden und nur begrenzt in Deutschland anzuwenden. In der recherchierten Literatur wird ein solcher Versuch nur in einer Studie an einer sehr kleinen Untersuchungspopulation vorgenommen²⁰⁶. Zudem fehlen für die Vergleichbarkeit mit dem PROCAM-Score noch

entsprechende Studien. Die endgültigen Zusammenhänge zwischen den Risikofaktoren und dem Koronarkalk sind nicht geklärt und deshalb ist eine reine Hochrechnung aus dem FRS und dem PROCAM-Score möglicherweise nicht zulässig. Zudem ist der PROCAM-Score noch nicht flächendeckend akzeptiert. Will man einen Koronarkalkscore zur Stratifikation von Risikomodellen verwenden, erscheint es nicht praktikabel, für alle mehr oder weniger gängigen Risikomodelle Untersuchungen und Berechnungen anzustellen. Daher wäre es nur möglich, in Deutschland die oft zitierten Schwellenwerte (Agatstonscore 0, 1 bis 100, 101 bis 400, > 400 bzw. 401 bis 1000, > 1000) einzuführen, für die es jedoch nur begrenzte Evidenz als Prädiktor gibt und deren additive Aussagekraft gegenüber den Prognosemodellen nicht endgültig geklärt ist. Nichts desto weniger ist zu betonen, dass die Koronarkalkmessung gegenüber den meisten anderen Tests (z. B. Ergometrie, szintigraphischen Untersuchungen, etc.) bei asymptomatischen Personen die viel versprechendsten Resultate in der Risikostratifikation liefert^{158, 159, 111}.

Die fallweise geäußerte Vermutung, die bildliche Darstellung „verkalkter“ Herzkranzgefäße (CT-Bilder) habe Auswirkungen auf die Compliance der Patienten bei der Lebensstiländerung (z. B. Rauchen beenden, Gewicht reduzieren, körperliche Aktivität erhöhen, etc.), kann in Studien nicht bestätigt werden^{118, 8}.

3.4.3.2 Bewertung der CT-Verfahren zur Koronarkalkmessung

Als Goldstandard in der nicht-invasiven Koronarkalkuntersuchung gilt die Bestimmung der Kalklast am EBCT mit einer Bewertung der kalzifizierten Areale anhand des Agatstonscores. Die mittels EBCT realisierbaren kurzen Scanzeiten in Verbindung mit den durch prospektive EKG-Triggerung geringen Bewegungsartefakten konnten durch konventionelle CT lange nicht erreicht werden. Der technische Fortschritt bei den konventionellen CT sowie die höhere Standortdichte der Geräte in Deutschland wirft jedoch wiederholt die Frage nach der Vergleichbarkeit der Ergebnisse einer Koronarkalkmessung konventioneller CT-Geräte zu den Ergebnissen mittels EBCT auf.

Im Rahmen dieses HTA-Berichts wird die Vergleichbarkeit von MDCT-Geräten, die seit 1998 verfügbar sind, mit Koronarkalkmessungen mittels EBCT untersucht. Es können sieben Primärstudien, die diese Thematik untersuchen, identifiziert werden. Studien, die die Koronarkalkbestimmung mittels Einzeilen-CT und EBCT vergleichen, werden in diesem Bericht nicht bewertet.

Die Ergebnisse der bewerteten Studien sind in Punkt 3.4.2.2 dargestellt, eine tabellarische Aufarbeitung der einzelnen Studien findet sich im Anhang.

Die identifizierten Primärstudien weisen Limitationen hinsichtlich der untersuchten Studienpopulation auf. Nur drei Studien wurden an einer asymptomatischen Studienpopulation durchgeführt. Da die asymptomatischen Patienten Zielgruppe eines „Koronarkalkscreenings“ sind bzw. die Verfeinerung des Risikoprofils vor allem für Patienten mit einer geringen bis moderaten Kalklast angezeigt ist, ist Augenmerk auf die Ergebnisse im Bereich der niedrigen bzw. moderaten Kalkscores zu legen.

Bei allen Studien, die eine Aufschlüsselung der Ergebnisse nach Höhe der Kalklastklassen vornehmen, ergeben sich in den Bereichen niedriger Kalkscores geringere Korrelationen bzw. höhere Variabilitäten als im Bereich höherer Kalkscores. Horiguchi et al.¹⁸⁹ weisen für Patienten mit einer Kalklast von 6 bis 258 nach Agatston am EBCT eine deutlich niedrigere Korrelation der Scorewerte zwischen EBCT und MDCT aus als für Patienten mit einem Agatstonscore über 258. Ebenso weisen Knez et al.¹⁹³ (20 % bei 1 bis 100 mm³ vs. 13 % bei > 1000 mm³) und Stanford et al.²⁰⁹ (168 % bei Agatstonscore < 11, 29,4 % bei Agatstonscore 11 bis 50 vs. 18,6 % bei Agatstonscore > 400) deutlich höhere Variabilitäten im Bereich niedriger Kalkscores aus. Diese Abweichungen sind aber für die Risikostratifizierung von Bedeutung, da im Bereich der unteren Risikoklassen verschiedene Behandlungspfade zum Tragen kommen.

Wie bereits oben erwähnt ist auch der Umgang mit jenen Studienteilnehmern, die nur auf einem der beiden Geräte einen positiven Kalkscore aufweisen, von Bedeutung. Bei Stanford et al.²⁰⁹ trifft dies für zehn der 78 Studienteilnehmer zu, wobei bei neun der zehn Personen nur am EBCT Koronarkalk nachgewiesen werden kann (max. Agatstonscore 15,8 bei EBCT vs. 0 bei MDCT). Becker et al.¹⁸¹ und Knez et al.¹⁹³ schließen diese Personen im Gegensatz zu Stanford et al.²⁰⁹ von der weiteren Analyse aus.

Je nach festgelegtem Schwellenwert und Untersuchungsmodus können im Bereich der niedrigen Kalkwerte am MDCT mehr Kalzifikationen als am EBCT festgestellt werden. Horiguchi et al.¹⁸⁹ führen hierfür zwei mögliche Erklärungsgründe an. Die Sensitivität der MDCT-Geräte - vor allem auch bei

Anwendung eines Schwellenwerts von 90 HU - ist höher als am EBCT und kann daher minimale Kalzifikationen entdecken. Ein weiterer Grund für die abweichenden Messergebnisse könnten Artefakte am MDCT sein.

Generell scheinen die Korrelationen zwischen den EBCT- und MDCT-Koronarkalkbestimmungen höher bzw. die Variabilitäten geringer sowie die Reproduzierbarkeit der Messungen an einem Untersuchungsgerät höher, wenn die Auswertung der kalzifizierten Läsionen mittels Volumenscore vorgenommen wird. Dies ist darauf zurückzuführen, dass der Agatstonscore für das EBCT unter Berücksichtigung einer Schichtdicke von 3 mm entwickelt wurde. Der technische Fortschritt bei den MDCT-Geräten und die mit zunehmender Zeilenzahl sinkenden Schichtdicken finden keine Entsprechung in dem Agatstonmodell. Insofern scheint der Agatstonscore auf andere Scannertechnologien schlecht bzw. nicht übertragbar zu sein (vgl. Rumberger und Kaufmann²⁰⁵).

Andererseits kommen Schmermund et al.²⁰⁶ bei der Erstellung von alters- und geschlechtsspezifischen Risikoperzentilen am MDCT anhand von 2030 asymptomatischen Patienten (MUNICH Register) zu dem Schluss, dass die Perzentile für den am 4-MDCT ermittelten Agatstonscore mit den Risikoperzentilen für den Agatstonscore am EBCT weitgehend übereinstimmen. Sie vermuten, dass die niedrigere Schichtdicke von 2,5 mm am 4-MDCT gegenüber 3 mm am EBCT durch niedrigere Dichte der identifizierten Kalzifikationen ausgeglichen werden könnten.

Generell problematisch sind die unterschiedlichen Gerätetypen bei den „konventionellen“ CT-Geräten. Die Geräte unterscheiden sich nach Hersteller, möglichen Schichtdicken und möglichen Untersuchungsprotokollen. Im Gegensatz hierzu ist das EBCT nur von einem Hersteller erhältlich und es gibt ein klar festgelegtes Untersuchungsprotokoll (prospektiv getriggert, sequentieller Modus). Auch Schmermund et al.²⁰⁶ verweisen auf die unterschiedlichen Methoden bei der Feststellung von Koronarkalk am MDCT und führen an, dass die Werte des MUNICH-Registers nur in dem festgelegten Untersuchungsmodus (prospektive Triggerung bei 60 % des RR-Intervalls, sequentieller Modus, Agatstonscore ≥ 130 HU und $\geq 0,5$ mm²) anzuwenden sind. Insofern wäre eine Vereinheitlichung des Untersuchungsmodus am MDCT sinnvoll.

Auch die im Rahmen dieses HTA-Berichts bewerteten Studien unterscheiden sich hinsichtlich des Untersuchungsprotokolls (EKG-Triggerung vs. EKG-Gating, EKG-Phase, etc.). Obwohl alle Autoren schließen, dass die Kalklasten am EBCT und MDCT relativ gut übereinstimmen, d. h. die Variabilitäten zwischen den MDCT und dem EBCT in der Größenordnung der Variabilitäten von Wiederholungsuntersuchungen am MDCT bzw. EBCT liegen, sind einige Fragen offen.

Hierzu zählen die Fragen, ob die aus den EBCT-Daten ermittelten Modelle zur Risikostratifizierung auf das MDCT übertragbar sind und welche Bewertung der Kalklast (Agatston-, Volumen-, Massenscore) für das MDCT auf Grund der unterschiedlichen Untersuchungsgeräte und der technischen Entwicklung sinnvoll wäre, um auch in Verlaufsuntersuchungen aussagekräftige Kalkwerte zu erhalten.

Hinsichtlich der Risikoeinteilung kommen Stanford et al.²⁰⁹ zu dem Schluss, dass sich die Risikoklassen für zwölf von 51 Personen verändert hätten und diese Änderung bei acht von 51 Personen (16 %) Auswirkungen auf den weiteren Behandlungspfad gehabt hätte. Horiguchi et al.¹⁹⁰ geben an, dass sich die Risikoklassen für drei von 40 Personen geändert hätten - welche Auswirkung diese Umstufung auf das klinische Management hat, wird nicht ausgeführt.

Hinsichtlich des anzuwendenden Scores kommen die Untersuchungen zum Ergebnis, dass der Volumenscore dem Agatstonscore hinsichtlich einer Korrelation der Ergebnisse der Koronarkalkbestimmung am EBCT und am MDCT überlegen ist. Die Kalkmasse wird nur von zwei Studien ermittelt. Bei Becker et al.¹⁸¹ sind die Ergebnisse hinsichtlich des Verfahrensvergleichs für den Volumenscore und die Kalkmasse nahezu identisch und dem Agatstonscore überlegen. Horiguchi et al.¹⁹⁰ ermitteln in ihrer Studie eine deutlich bessere Übereinstimmung der Kalkmasse zwischen dem MDCT und dem EBCT als mittels Agatston- bzw. Volumenscore. Es liegen jedoch keine validen Modelle zur Vornahme einer Risikoabschätzung anhand der Kalkmasse vor. Auch wenn die Diskussion über den standardisiert anzuwendenden Score (Agatston-, Volumen-, Massenscore) als noch nicht abgeschlossen betrachtet werden kann, zeichnet sich in der Literatur keiner der Scores als eindeutig zu bevorzugen ab^{205, 72}.

Für Deutschland gibt es Leitlinien für die Koronarkalkquantifizierung von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) sowie der „AG Herzdiagnostik der deutschen Röntgengesellschaft“. Die Leitlinien stimmen in wesentlichen Punkten überein. Die

relevanten Punkte der Leitlinie der „AG Herzdiagnostik der deutschen Röntgengesellschaft“ finden sich in Tabelle 18 im Anhang.

Die Leitlinien geben Mindeststandards zur Untersuchung an, favorisieren aber nicht klar einen einheitlichen Untersuchungsmodus. Wesentlich scheint, dass die Phantomkalibrierung als obligat genannt wird. Des Weiteren wird gefordert, dass die mittlere Variabilität bei einer Wiederholungsmessung (Interscanvariabilität) 10 % nicht überschreiten darf. In den Untersuchungen zum Verfahrensvergleich EBCT und MDCT verweisen die Studienautoren wiederholt auf die Interscanvariabilitäten und vergleichen diese mit den in den Verfahrensvergleichen ermittelten Variabilitäten (Intertestvariabilität). Aus der Tatsache, dass die Interscanvariabilitäten in der Größenordnung der ermittelten Intertestvariabilitäten liegen, leiten die Autoren ab, dass die MDCT ein dem EBCT gleichwertiges Verfahren ist. Keine der angegebenen Interscan- bzw. der ermittelten Intertestvariabilitäten liegt jedoch unter 10 %. Wiederholungsuntersuchungen für MDCT-Geräte liegen nur an kleinen Studienpopulationen vor (vgl. Ohnesorge et al.¹²¹ und Lawler et al.⁹¹). Ohnesorge et al.¹²¹ ermitteln für die Interscanvariabilität an einem 4-MDCT mit EKG-Gating Werte von 12 % für den Agatston-, 7,5 % für den Volumen- und 5 % für den Massenscore.

Sollte man die mit EBCT oder MDCT errechneten Kalkscores zu Screeningzwecken einsetzen wollen, muss der Score stabil und reproduzierbar erstellbar sein. Aus der vorhandenen Literatur ist nicht eindeutig erkennbar, ob die technischen Voraussetzungen dafür gegeben sind.

3.5 Ökonomische Bewertung

3.5.1 Methodik

3.5.1.1 Literatursuche und Erstselektion

Eine Beschreibung der Literatursuche und Erstselektion (Selektion der Zusammenfassungen) sowie eine übersichtliche grafische Darstellung der gesamten Literaturselektion finden sich in Abschnitt 3.4.1.1.

3.5.1.2 Selektion der Volltexte (Zweitselektion)

Insgesamt finden sich 18 Volltexte mit ökonomischer Fragestellung bzw. ökonomischem Hintergrund. Davon werden vier anhand der in Tabelle 8 dargestellten Selektionskriterien in die bewertete Literatur aufgenommen und sechs ausgeschlossen. Acht Texte erfüllen keine der Ausschlusskriterien, aber auch nicht alle Einschlusskriterien und werden als Hintergrundliteratur (im Literaturverzeichnis unter „verwendete Literatur“) aufgenommen. 14 Literaturzitate werden für die Hintergrundliteratur über Handsuche ergänzt.

Tabelle 8: Selektionskriterien für ökonomische Studien.

Ausschlusskriterien:
Formale Kriterien:
<ul style="list-style-type: none"> • Duplikate
Medizinische Kriterien:
<ul style="list-style-type: none"> • Studien zu anderen medizinischen Themengebieten (bzw. Studien mit nicht zur Fragestellung passender Schwerpunktsetzung) • Studien mit nicht humanmedizinischem Themenschwerpunkt • Zielgruppe ist nicht asymptomatische Risikopopulation (vgl. Definition unter Tabelle 1) • Zum Koronarkalk-Screening ungeeignetes Verfahren • In-vitro-Studien (z. B. an Herzkranzgefäßphantomen)
Geographische Kriterien:
<ul style="list-style-type: none"> • Studien ohne Bezug zu Deutschland oder einem vergleichbaren Industriestaat (d. h. primär Resteuropa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland)
Studiendesign:
<ul style="list-style-type: none"> • (Leser)Briefe, Kommentare, „Abstracts“

Fortsetzung Tabelle 8: Selektionskriterien für ökonomische Studien

Einschlusskriterien:
<p>Formale Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeitraum 1998 bis Dezember 2004 • Studien, die in deutscher oder englischer Sprache publiziert sind
<p>Medizinische Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • INTERVENTION: Koronarkalkbestimmung bei asymptomatischen Risikopatienten • ZIELGRUPPE: asymptomatische Risikopopulationen (vgl. Definition unter Tabelle 1) • VERFAHREN: CT-Verfahren, die zur Koronarkalkbestimmung eingesetzt werden (EBCT, MDCT)
<p>Studiendesign:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DESIGN: <ul style="list-style-type: none"> - Kosten-Wirksamkeits-Analysen - Kosten-Nutzen-Analysen - Kosten-Nutzwert-Analysen - Kosten-Analysen - Ökonomische Untersuchungen basierend auf Modellrechnungen - Ökonomische Untersuchungen basierend auf Ergebnissen klinischer Studien • POPULATION: <ul style="list-style-type: none"> - Erwachsene Bevölkerung (und Zielgruppe wie oben)

CT = Computertomographie. EBCT = Elektronenstrahltomographie. MDCT = Multidetektortomographie.
Quelle: ÖBIG - eigene Aufstellung.

3.5.1.3 Bewertung der Studienqualität

Anhand der oben angeführten Selektionskriterien können insgesamt vier Studien identifiziert werden^{203, 200, 204, 195}. Eine Kostenwirksamkeitsanalyse mit einer Studienpopulation von knapp 700 asymptomatischen Risikopatienten, die zu einer EBCT überwiesen worden waren, muss aus der bewerteten Literatur ausgeschlossen werden, da sie nur als „Abstract“¹⁴⁰ und in zwei Zitaten^{141, 151} vorliegt. Eine Vollpublikation dieser Studie konnte nicht eruiert werden. Alle Studien stammen aus dem US-amerikanischen Raum. Eine genauere Bewertung der Studienqualität erfolgt unter Zuhilfenahme der von Drummond et al.⁴³ empfohlenen „Zehn-Punkte Checkliste zur Bewertung ökonomischer Evaluationen“:

1. Wurde eine ausreichend formulierte und beantwortbare Frage gestellt?
Wurden sowohl Kosten als auch Effekte untersucht? Wurden Alternativen verglichen? Wurde die Perspektive für die Analyse angeführt?
2. Wurden die konkurrierenden Alternativen ausreichend beschrieben?
Wurden alle relevanten Alternativen erwähnt?
3. Wurde die Wirksamkeit der Maßnahme begründet?
Wurden die Ergebnisse auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien gewonnen? Wurde reflektiert, was unter Alltagsbedingungen geschieht? Wurden Beobachtungsstudien herangezogen?
4. Wurden alle wesentlichen und relevanten Kosten und Wirkungen für jede Alternative identifiziert?
Wurden alle relevanten Perspektiven angeführt (hierzu zählen die volkswirtschaftliche Perspektive, die Perspektive des Gesundheitswesens und der Patienten)? Wurden Kapital- ebenso wie Umsetzungskosten berücksichtigt?
5. Wurden Kosten und Wirkungen in geeigneten physischen Einheiten angeführt?
Beispielsweise Anzahl Pflegestunden, Anzahl Arztbesuche, Anzahl verordneter Medikamente, entgangene Produktivität pro Stunde oder Tag, verwendete Preise / Kosten.

6. Wurden Kosten und Wirkungen glaubwürdig bewertet?
Wurden Marktpreise herangezogen? Wenn ja, welche? Wurden administrative Preise (Tarife) herangezogen? Woher stammen die Kostendaten? Wurde eine für die Fragestellung geeignete Methode zur Bewertung der Wirkung (Wirksamkeit) herangezogen?
7. Wurden Kosten und Wirkungen für unterschiedliche Zeithorizonte angepasst?
Wurden Kosten und Wirkungen, die in der Zukunft anfallen, auf den gegenwärtigen Wert diskontiert? Wurde der Diskontsatz angegeben und argumentiert, warum dieser verwendet wurde?
8. Wurde eine inkrementelle Analyse der Kosten und Wirkungen der Alternativen angeführt? *Wurden zusätzliche bzw. inkrementelle Kosten einer Alternative den zusätzlichen Wirkungen gegenübergestellt?*
9. Wurden Untersuchungen zur Validität der Abschätzungen von Kosten und Wirkungen durchgeführt?
Wurden eine Sensitivitätsanalyse oder angemessene statistische Analysen durchgeführt? Wurden die gewählten Bandbreiten bei der Sensitivitätsanalyse begründet?
10. Beinhaltete die Studie alle für Anwender relevanten Fragestellungen?
Wurden beispielsweise Kostenwirksamkeitsverhältnisse dargestellt? Wurden die Ergebnisse mit anderen Autoren verglichen und mögliche Abweichungen diskutiert? Wurde angesprochen, ob die Ergebnisse auf andere Settings verallgemeinerbar sind? Diskutierte die Studie andere relevante Fragestellungen, z. B. ethische? Wurden Angelegenheiten der Umsetzung diskutiert?

Zusammenfassend kann die Studienqualität der vier eingeschlossenen Arbeiten dementsprechend folgendermaßen bewertet werden: Drei Studien beinhalten eine Gegenüberstellung von Kosten und Wirksamkeit bzw. Nutzwert, eine beinhaltet eine Kostenanalyse²⁰⁰. Zwei Studien führen eine inkrementelle Analyse durch (Betrachtung der *zusätzlichen* Kosten (pro Wirksamkeit), die bei Wahl von Alternative 1 statt Alternative 2 entstehen)^{204, 195}. Eine gegebenenfalls anzusetzende Diskontierung wird bei keiner der Studien durchgeführt. Keine der Studien behandelt die Koronarkalkmessung mit MDCT. Keine der Studien schließt indirekte Kosten ein. Bei einer Studie fehlen teils Angaben zu Datenquellen²⁰⁴. Sensitivitätsanalysen im weiteren Sinn werden von allen Studien durchgeführt, jedoch werden nur bei einer Studie¹⁹⁵ systematisch mehrere Eingangsparameter variiert. Eine der Studien zieht einen kurzen Vergleich zu den Ergebnissen anderer Autoren²⁰⁰. Zwei Studien erwähnen Einschränkungen bei der Verallgemeinerbarkeit ihrer Ergebnisse.

Zu allen Analysen ist zu bemerken, dass die herangezogenen *medizinischen* Studien größtenteils aus Jahren vor 2000 stammen und daher Entwicklungen der letzten fünf Jahre, insbesondere bei der Verfeinerung der Aussagekraft durch neue Berechnungsmethoden, wie der Heranziehung der Agatston-scoreperzentile statt des Agatston-scores in Absolutwerten, nicht oder nur bedingt berücksichtigen (vgl. auch Punkt 3.4.3).

Für eine genauere Bewertung und Beschreibung der Studien sei auf die Punkte 3.5.2 und 3.5.3 verwiesen.

3.5.1.4 Informationsauswertung und -synthese

Methodik und Ergebnisse der ausgewählten Studien werden systematisch in Tabellen aufbereitet. Die vollständigen Tabellen und die Art der extrahierten Informationen sind Tabelle 20 bis Tabelle 23 im Anhang zu entnehmen. Die extrahierten Informationen unterscheiden sich dabei geringfügig in der Systematik, abhängig vom Studiendesign. Zwei Studien (Rumberger et al.²⁰³, Raggi et al.²⁰⁰) vergleichen verschiedene Untersuchungspfade zur Diagnose der KHK, zwei der Studien (Rumberger²⁰⁴, O'Malley et al.¹⁹⁶) vergleichen verschiedene (Untersuchungs- und) Behandlungspfade zur medikamentösen Therapie von Risikopatienten. Diese insgesamt vier Studien werden in Tabelle 9 bzw. Tabelle 10 jeweils vergleichend einander gegenübergestellt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Deutschland wird geprüft. Im Zusammenhang mit der relativ geringen EBCT-Standortdichte in Deutschland muss jedoch auf das Fehlen von ökonomischen Studien zur Koronarkalkmessung mit der MDCT hingewiesen werden.

3.5.2 Ergebnisse

3.5.2.1 Ökonomische Analyse von diagnostischen Verfahren

Die ökonomische Analyse von Untersuchungsverfahren, die entweder einer besseren Diagnose oder einer verbesserten Prognose dienen, stellt in der Regel höhere Anforderungen an die Datenlage und bedingt eine größere Menge an Annahmen und Unsicherheiten als die ökonomische Analyse von therapeutischen Verfahren. Die direkte Ergebnismessung bei diagnostischen Verfahren bezieht sich in der Regel auf Werte wie Sensitivität und Spezifität (z. B. in der Erkennung einer KHK) oder auch auf die Zahl der korrekt positiv diagnostizierten Patienten. Das langfristig zu erzielende Ergebnis ist jedoch die Verhinderung von Krankheiten und Todesfällen oder die Behandlung von bis dahin unerkannten Krankheiten durch (rechtzeitige) Therapie und die Vermeidung von unnötigen Behandlungen und damit Nebenwirkungen. Es wird idealerweise durch die Anzahl der gewonnenen (qualitätsbereinigten) Lebensjahre (LYG bzw. QALY) ausgedrückt. Die Verknüpfung von Untersuchungsergebnissen mit darauf folgenden Behandlungspfaden und langfristigen Wirkungen (höhere Lebenserwartung, geringere Erkrankungsrate) kann in der Regel nur modellhaft und unter Einbeziehung einer großen Zahl von Annahmen getroffen werden. Aus diesem Grund werden häufig intermediäre Ergebnismessungen, wie die Kosten einer korrekt positiven Diagnose oder die Kosten eines verhinderten Krankheits- oder Todesfalls, herangezogen. Für solche Kostenwirksamkeitsverhältnisse existieren jedoch keine „Benchmarks“ zur Festmachung einer „akzeptablen“ Kostenschwelle, die politischen Entscheidungsträgern als Anhaltspunkt dienen. Darüber hinaus ist, anders als bei einem in Kosten pro QALY ausgedrückten Kostenwirksamkeitsverhältnis, ein Vergleich zu anderen medizinischen Technologien nicht möglich^{151, 108}.

Patterson et al.^{122, 123} haben, erstmalig 1984, ein bayesianisches Modell entwickelt, mit dem vier verschiedene Untersuchungspfade zur Diagnose einer KHK verglichen werden (betrachtete Verfahren: Belastungs-EKG, Thallium-Szintigraphie und Koronarangiographie als Goldstandard; in der Publikation von 1995 wird die Betrachtung auf SPECT und PET ausgeweitet). Nach einer dieser Untersuchungen als Erstuntersuchung wird bei allen Patienten, die positive oder nicht-diagnostische (nicht zu interpretierende) Befunde haben, eine Koronarangiographie durchgeführt. Ist die Koronarangiographie das Erstverfahren, bleibt sie selbstverständlich die einzige Untersuchung. Die Wirksamkeit wird in diesem Modell auf zwei verschiedene Arten definiert: Wie „gut“ kann durch ein Testverfahren / einen Untersuchungspfad die KHK diagnostiziert werden (Anzahl der korrekt diagnostizierten Patienten)? Wie können über eine Folgezeit von zehn Jahren Lebensdauer und -qualität verbessert werden (Anzahl QALY)? In die Kostenberechnung gehen die Kosten der Untersuchungsverfahren (Tarife) ein, die Kosten, die durch die Behandlung von Komplikationen entstehen, sowie die durch falsch negative Befunde entstehenden Kosten. Dabei werden die Gesamtkosten der Erstuntersuchung, die erwarteten Gesamtkosten der weiteren Untersuchungen, sowie die erwarteten Kosten für die Behandlung von Komplikationen (im Folgezeitraum von zehn Jahren) bei Patienten mit falsch-negativem Ergebnis, addiert. Die Kostenwirksamkeitsergebnisse und das daraus resultierende „Ranking“ der vier betrachteten Untersuchungspfade stehen in Abhängigkeit von der Prävalenz der KHK in der untersuchten Bevölkerung. Die Prävalenz geht in die Modellrechnung als Annahme ein und wird (in einer Simulation) über Werte von 0 bis 100 % der Bevölkerung variiert. Bei hoher Prävalenz (über 90 %) ist die positive Diagnose einer KHK am kostengünstigsten zu erzielen, wenn bei allen Patienten direkt eine Koronarangiographie durchgeführt wird (die als Goldstandard herangezogen wird und gleichzeitig der teuerste Test ist). Bei einer niedrigen Prävalenz von 3 % ist die Koronarangiographie als alleiniges Untersuchungsverfahren deutlich am teuersten, am kostengünstigsten kann die KHK diagnostiziert werden, wenn eine Thallium-Szintigraphie durchgeführt wird und eine Koronarangiographie nur bei denjenigen Patienten, die ein positives oder nicht-diagnostisches Testergebnis haben (vgl. dazu Patterson et al.¹²²). Die „wahre“ Prävalenz wird in der Realität über den Goldstandard Koronarangiographie ermittelt und ist jedenfalls vor der Untersuchung nicht bekannt. Es kann jedoch anhand konventioneller Risikofaktoren sowie Krankheitssymptome eine Vortestwahrscheinlichkeit geschätzt werden. Die oben erwähnte Prävalenz von 90 % entspricht nach Patterson et al. z. B. einer Population von 45-jährigen männlichen Patienten mit Angina pectoris, eine Prävalenz von 3 % einer Population von 45-jährigen männlichen Patienten ohne Risikofaktoren und Symptome.

Zwei der vier für die ökonomische Bewertung eingeschlossenen Studien^{203, 200} greifen auf das von Patterson et al. entwickelte Modell zurück und vergleichen verschiedene Untersuchungspfade zur Diagnose der KHK, einschließlich der Koronarkalkmessung mit Hilfe der EBCT.

Die anderen zwei Studien^{204, 195} betrachten die Koronarkalkmessung mit der EBCT als Instrument zur Verfeinerung der Risikoeinschätzung, die wiederum als Richtschnur für nachfolgende Behandlungspfade dient.

3.5.2.2 Ergebnisse aus dem systematischen Literaturreview

Die vier Studien werden in Tabelle 9 und Tabelle 10 einander gegenübergestellt. Eine genauere Darstellung findet sich im Anhang in Tabelle 20 bis Tabelle 23.

3.5.2.2.1 Einsatz der Koronarkalkmessung in der Diagnose der koronaren Herzerkrankung (KHK)

Rumberger et al.²⁰³ verwenden das von Patterson et al. 1984¹²² bzw. 1995¹²³ entwickelte Modell mit direktem Verweis auf die beiden Literaturstellen und die darin enthaltenen Algorithmen zur Ergebnisberechnung. Die Ergebnisberechnung beschränkt sich dabei auf die direkten Kosten pro korrekt mit KHK („obstructive coronary disease“) diagnostizierten Patient. Eine Berechnung von Kosten pro QALY wird nicht durchgeführt. Die Kosten umfassen die Tarife der Erstuntersuchung und gegebenenfalls der (diagnostischen) Koronarangiographie, sowie die Kosten, die durch Komplikationen bei den Untersuchungen entstehen. Die Werte für Sensitivität und Spezifität bei Belastungs-EKG, Belastungs-Szintigraphie und -EKG werden der Literatur entnommen. Für die Sensitivität und Spezifität der EBCT werden vier KS-(Koronarkalkscore-)Schwellenwerte herangezogen, die anhand einer Studie unter 213 Patienten ermittelten drei Schwellenwerte 37, 80 und 168 mit den zugehörigen Sensitivitäten und Spezifitäten¹²⁹ sowie das Vorhandensein von Koronarkalk an sich, unabhängig welcher Ausprägung ($KS > 0$). Die zugehörigen Eingangswerte finden sich in Tabelle 9.

Die kosteneffektivste Diagnose der KHK kann nach dieser Modellrechnung bei Patientengruppen mit einer Prävalenz kleiner oder gleich 70 % mit Hilfe der EBCT als Erstuntersuchung und KS-Schwellenwerten von 80 oder 168 durchgeführt werden. Bei einer Prävalenz von 100 % ist die alleinige Durchführung einer Angiographie am kosteneffektivsten. Der *insgesamt* kostengünstigste Untersuchungspfad ist die EBCT als Erstuntersuchung mit einem KS-Schwellenwert von 168, der Unterschied zur EBCT als Erstuntersuchung mit einem KS-Schwellenwert von 80 ist jedoch geringfügig. Die EBCT-Erstuntersuchung mit dem Kriterium „Vorhandensein von Koronarkalk“ ($KS > 0$) ergibt zwar einen sehr hohen negativen prädiktiven Wert, zeigt sich jedoch insgesamt weniger kosteneffektiv als die anderen nicht invasiven Verfahren.

Wie die Autoren anführen, sind bei den Ergebnissen mehrere Einschränkungen zu berücksichtigen: Zum einen werden Sekundärparameter der traditionellen nicht invasiven Untersuchungsverfahren wie die Testdauer oder Herzfrequenzmodulationen nicht berücksichtigt. Zum anderen werden nur direkte, durch die Durchführung der Untersuchungen entstehende Kosten einbezogen, nicht jedoch die Kosten, die durch falsch-negative Befunde entstehen (vgl. unten). Der Rahmen der vorliegenden Studie beinhaltet auch keine Berechnung von Kosten pro QALY. Darüber hinaus beschränkt sich die Analyse auf vordefinierte KS-Schwellenwerte. Die angenommenen Untersuchungstarife sind die regional gültigen (USA). Bei allen Patientengruppen, unabhängig von der Krankheitsprävalenz, wird darüber hinaus angenommen, dass sie ein normales Ruhe-EKG haben und dass ein Belastungstest durchgeführt werden kann.

Das Kostenwirksamkeitsverhältnis in der hier angewandten Form beantwortet die Frage „Wie viel kostet es, mit diesem Untersuchungspfad eine korrekt positive Diagnose zu erstellen?“ Die „unnötigen“ Untersuchungskosten, die durch falsch-positive Befunde entstehen, werden dabei berücksichtigt. Eine Berücksichtigung der Folgekosten, die durch falsch-negative Befunde, das heißt bei unerkannter KHK, entstehen, ist bei kurzfristiger Betrachtung schwierig und benötigt weitere Annahmen darüber, zu welchem Zeitpunkt bei solchen Patienten die KHK letztlich diagnostiziert wird und welche zusätzlichen Behandlungskosten durch die verspätete Diagnose verursacht werden. Je höher die Krankheitsprävalenz in der untersuchten Bevölkerung, desto höher ist bei den nicht-invasiven Verfahren der Anteil der falsch-negativen Befunde an *allen* negativen Befunden und desto bedeutsamer wird das Ausmaß der assoziierten Folgekosten^{122, 203}. In einer asymptomatischen Risikopopulation erscheint die Auswirkung der Nicht-Berücksichtigung falsch-negativer Befunde dementsprechend weniger schwerwiegend als in einer (symptomatischen) Bevölkerung mit hoher Krankheitsprävalenz.

Eine Berechnung von Kosten pro QALY ist mit den unter 0 genannten Unsicherheiten verbunden. Zu bemerken ist, dass die Analysen von Patterson et al.^{122, 123} eine unveränderte „Rangfolge“ der unterschiedlichen Untersuchungspfade zeigen, unabhängig davon, ob Kosten pro korrekt diagnostiziertem Patient oder Kosten pro QALY herangezogen wurden.

Raggi et al.²⁰⁰ gehen von der Hypothese aus, dass die EBCT als Erstuntersuchung bei Patienten mit (neu aufgetretenen) Brustschmerzen eine schnelle und kostengünstige Abklärung darstellt und untersuchen dies mit Hilfe eines bayesianischen Kostenmodells, bei dem wiederum die Kosten der Erstuntersuchung und die erwarteten Kosten weiterer Untersuchungen addiert werden. Die in die Analyse einbezogenen Untersuchungspfade sind in Tabelle 9 beschrieben, Erstuntersuchung ist in dieser Studie entweder ein Belastungs-EKG oder eine EBCT. Bei den Untersuchungskosten werden die bei Patterson et al.¹²³ verwendeten Tarife herangezogen, mit Ausnahme der EBCT; hier wird ein durchschnittlicher Erstattungssatz von drei lokalen Versicherungsgesellschaften verwendet. Es werden keine Kosten für auftretende Komplikationen eingerechnet. Die so errechneten Gesamtkosten werden durch die Anzahl der untersuchten Personen dividiert. Die Werte für Sensitivität und Spezifität werden der Literatur entnommen. Bei der EBCT wird ein KS-Schwellenwert von 150 zugrunde gelegt und die zugehörigen Werte für Sensitivität und Spezifität aus Rumberger et al.^{203, 129} über Interpolation errechnet. Die Ergebnisse werden für eine hypothetische Patientenpopulation errechnet und in Abhängigkeit von der Prävalenz grafisch dargestellt. Bei allen Untersuchungspfaden (außer bei Erstuntersuchung Koronarangiographie) steigen die Kosten mit steigender Prävalenz. Untersuchungspfad 2 (EBCT als Erstuntersuchung, Belastungs-EKG als Folgeuntersuchung und Koronarangiographie bei positivem Belastungs-EKG) ist über alle Prävalenzen hinweg kostengünstiger als die anderen Untersuchungspfade. Die Kostenersparnisse pro Patient gegenüber den Untersuchungspfaden mit Belastungs-EKG als Erstuntersuchung sinken jedoch mit steigender Prävalenz. Anzumerken ist, dass nicht alle Eingangsdaten und Ergebnisse im Artikel mit konkreten Zahlenangaben wiedergegeben werden.

Zusätzlich werden diese Berechnungen anhand einer prospektiv angelegten Patientenstudie mit 207 Teilnehmern mit einer durchschnittlichen Vortestwahrscheinlichkeit von 29 % (Alter, Geschlecht, berichtete Symptome) durchgeführt. Alle Patienten unterzogen sich sowohl einer EBCT als auch einem Belastungs-EKG in zufälliger Reihenfolge. Die Autoren errechnen Kostenersparnisse bei Untersuchungspfad 2 gegenüber Untersuchungspfad 3 von 65 % und bei Untersuchungspfad 1 gegenüber Untersuchungspfad 4 von 45 % (vgl. Tabelle 9). Eine Sensitivitätsanalyse ergibt, dass die Kostenersparnisse bei niedrigeren KS-Schwellenwerten sinken.

Die Ergebnisse bei Rumberger et al.²⁰³ und Raggi et al.²⁰⁰ lassen sich nur beschränkt vergleichen, da unterschiedliche Ergebnisparameter berechnet und verschiedene Kostenparameter berücksichtigt werden. Raggi et al.²⁰⁰ wählen andere, möglicherweise besser dem tatsächlichen Vorgehen in der Praxis entsprechende Untersuchungspfade bei Belastungs-EKG und EBCT als Erstuntersuchung und errechnen zusätzlich Ergebnisse anhand einer prospektiv angelegten Patientenstudie, berücksichtigen andererseits nicht die aus auftretenden Komplikationen entstehenden Kosten und errechnen darüber hinaus kein Kosteneffektivitätsmaß. Die in die Berechnung eingehenden Tarife für die einzelnen Untersuchungen zeigen in der Relation zueinander ebenfalls Unterschiede. So ist die Koronarangiographie bei Raggi et al. über zehnmal so teuer wie die EBCT (US-Dollar 4.800 bis zu US-Dollar 450), bei Rumberger et al. beträgt die Relation 7,8 zu 1.

Nicht schlüssig erscheint bei Raggi et al.²⁰⁰, dass die in den Untersuchungspfaden genannten Handlungsstränge „klinische Beobachtung und Risikoberatung“ nicht mit Kosten unterlegt werden und demzufolge nicht in die Berechnung eingehen. Aufgrund des Risikos eines unerwarteten Herzinfarkts empfehlen die Autoren bei Patienten mit Kalkscores kleiner 150 außerdem eine medikamentöse Behandlung und eine Szintigraphie bei anhaltenden Symptomen. Eine Modellierung und Einbeziehung der entstehenden Kosten würde in diesem Modell zu einer Erhöhung der Kosten bei beiden EBCT-Untersuchungspfaden beitragen. Es stellen sich jedoch ähnliche methodische Probleme wie bei der Berücksichtigung der falsch-negativen Befunde.

Tabelle 9: Kosteneffektivität der Koronarkalkmessung mit der EBCT in der Diagnose der KHK – Überblick.

	Rumberger et al. Coronary calcification by electron beam computed tomography and obstructive coronary artery disease: a model for costs and effectiveness of diagnosis as compared with conventional cardiac testing methods. ²⁰³	Raggi et al. Evaluation of chest pain in patients with low to intermediate pretest probability of coronary artery disease by electron beam computed tomography. ²⁰⁰
Verglichene Untersuchungspfade	<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>EBCT</u>, wenn positiv (KS-Schwellenwerte s. u.) oder nicht-diagnostisch: Koronarangiographie 2. <u>Belastungs-EKG</u>, wenn positiv oder nicht-diagnostisch: Koronarangiographie 3. <u>Szintigraphie unter Belastung</u> (Thallium), wenn positiv oder nicht-diagnostisch: Koronarangiographie 4. <u>Belastungs-Echokardiographie</u>, wenn positiv oder nicht-diagnostisch: Koronarangiographie 5. <u>Koronarangiographie</u> 	<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>EBCT</u>, wenn $KS \leq 150$: klinische Beobachtung und Risikoberatung, wenn $KS > 150$: Belastungs-EKG und Vorgehen wie unter 3 (jedoch bei negativem Belastungs-EKG: klinische Beobachtung und Risikoberatung) 2. <u>EBCT</u>, wenn $KS \leq 150$: klinische Beobachtung und Risikoberatung, wenn $KS > 150$: Belastungs-EKG und Vorgehen wie unter 3 (jedoch bei negativem Belastungs-EKG: klinische Beobachtung und Risikoberatung, bei Verdachtsdiagnose: keine weiteren Untersuchungen) 3. <u>Belastungs-EKG</u>, wenn positiv: Koronarangiographie, bei Verdachtsdiagnose: Szintigraphie und Koronarangiographie wenn Szintigraphie positiv 4. <u>Belastungs-EKG</u>, bei Verdachtsdiagnose oder wenn positiv: Szintigraphie und Koronarangiographie wenn Szintigraphie positiv 5. <u>Szintigraphie</u>, wenn positiv: Koronarangiographie 6. <u>Koronarangiographie</u>
Ergebnisparameter	Direkte Kosten pro korrekt mit KHK diagnostizierten Patient (je Untersuchungspfad, unterschieden nach den fünf Prävalenzgruppen, bei EBCT zusätzlich unterschieden nach den vier Schwellenwerten)	Direkte Kosten pro untersuchten Patient (Kosten Erstuntersuchung plus erwartete Kosten weiterer Untersuchungen / Anzahl der untersuchten Patienten), je Untersuchungspfad und abhängig von der Prävalenz
Population	<ul style="list-style-type: none"> • Hypothetische Population von Patienten, die zu einer Erst-Abklärung mit Verdacht auf KHK („obstructive coronary disease“) aufgrund ihrer klinischen Vorgeschichte überwiesen werden. • Fünf Patientengruppen, unterschieden nach der Krankheits-Prävalenz: 10 %, 20 %, 50 %, 70 %, 100 % 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypothetische Population von Patienten mit (unklaren) Brustschmerzen • 207 Patienten: Durchschnittsalter 50 (Bandbreite 35 bis 67), 57 % Männer, durchschnittliche Vortestwahrscheinlichkeit (geschätzt anhand Alter, Geschlecht, Symptome) 29 %, prospektiv
Ergebnisse	<i>Kosteneffizienteste Ergebnisse nach Krankheits-Prävalenz:</i> 10 %: Untersuchungspfad 1 mit KS-Schwellenwert 168 (US-Dollar 15016) 20 %: Untersuchungspfad 1 mit KS-Schwellenwert 80 (US-Dollar 8896) 50 %: Untersuchungspfad 1 mit KS-Schwellenwert 168 (US-Dollar 5186) 70 %: Untersuchungspfad 1 mit KS-Schwellenwert 80 (US-Dollar 4547) 100 %: Untersuchungspfad 5 (US-Dollar 3540)	Quantitative Ergebnisse der Kostenanalyse für die sechs Untersuchungspfade im Artikel grafisch dargestellt: niedrigste Kosten pro Patient bei Untersuchungspfad 1 für alle (hypothetisch angenommenen) Prävalenzen. Die Kostenersparnisse gegenüber Untersuchungspfad 3 und 4 sinken bei der Patientenstudie mit sinkendem KS-Schwellenwert.

EBCT = Elektronenstrahlcomputertomographie. EKG = Elektrokardiogramm, KHK = Koronare Herzkrankheit.

KS = Kalziumscore. S. u. = Siehe unten.

Quelle: Rumberger et al. 1999²⁰³, Raggi et al. 2000²⁰⁰, ÖBIG - eigene Aufstellung.

3.5.2.2.2 Einsatz der Koronarkalkmessung als Instrument der Risikoverfeinerung

Bei Rumberger²⁰⁴ werden die Option, bei *allen* Personen in einer Risikopopulation eine Statintherapie zu beginnen und die Option, nur bei Personen mit einem KS > 100 eine Statintherapie zu initiieren, mit der Alternative „keine Intervention“ verglichen. Die berücksichtigten Kosten umfassen die Kosten für die EBCT (wenn durchgeführt), die Kosten für die Statintherapie (wenn durchgeführt) sowie die Kosten auftretender kardialer Ereignisse. Letztere werden anhand einer inflationsangepassten Kostenschätzung von 1990 mit US-Dollar 72600 angenommen. Die Kosten für eine Statintherapie werden auf US-Dollar 1000 pro Jahr geschätzt, die Kosten für eine EBCT-Untersuchung auf US-Dollar 400. Es wird von einer Reduktion der nach FRS berechneten kardialen Ereignisrate von 35 % infolge der Statintherapie ausgegangen. Für eine hypothetische Population von 100 asymptomatischen männlichen Patienten zwischen 50 und 65 wird eine Kostenanalyse über eine Zehn-Jahres-Periode durchgeführt. Die Bestimmung des kritischen KS-Werts von 100 erfolgt anhand einer FRS-Risikoanalyse unter 214 Patienten (vgl. Tabelle 10), geteilt nach Gruppen mit KS-Werten von 0, 1 bis 100, 100 bis 400 und > 400. Die Kostenanalyse wird darüber hinaus getrennt nach zwei Risikokategorien des NCEP (National Cholesterol Education Panel) durchgeführt. Demnach kostet bei einer Patientengruppe mit mittlerem Risiko (nach NCEP-Kategorie) die Strategie „Statine für alle“ rund US-Dollar 1840000 (Mehrkosten zur Alternative „Nichtstun“: ca. US-Dollar 548000), die Strategie „Statine bei KS > 100“ rund US-Dollar 1385000 (Mehrkosten zur Alternative „Nichtstun“: ca. US-Dollar 93.000). Bei einer Patientengruppe mit nach NCEP-Kategorien *mittlerem bis hohem* Risiko sind die Gesamtkosten jeweils höher (höhere kardiale Ereignisrate), die Kostendifferenzen zur Alternative „Nichtstun“ jedoch geringer. Für die NCEP-Kategorien *niederen* Risikos werden keine Kostenberechnungen angeführt. Die zusätzlichen Kosten für die Verhinderung eines kardialen Ereignisses (pro Jahr) sind in Tabelle 10 angegeben. Behandlungspfad 3 schneidet deutlich besser ab als Behandlungspfad 2. Der Autor geht außerdem davon aus, dass bei einer ausgeweiteten Behandlungskombination, die neben der Statintherapie auch ein gezieltes Bewegungsprogramm, eine Aspirintherapie und eventuell eine Therapie mit Antioxidantien vorsieht, eine sehr viel höhere Risikoreduktion als oben angenommen erreicht werden kann. Bei einer 50-prozentigen Risikoreduktion mit einer solchen Therapie wird für den EBCT-Behandlungspfad sogar eine Reduktion der Gesamtkosten gegenüber der Alternative „Nichtstun“ errechnet. Die Berechnung erfolgt jedoch, soweit nachvollziehbar, weiterhin mit Therapiekosten von US-Dollar 1000 pro Jahr. Zu erwarten wäre, dass eine solche erweiterte Therapie auch höhere Kosten verursacht. Auch wäre eine möglicherweise mangelnde Compliance einzurechnen.

Abgesehen von der mangelnden Deklaration von Datengrundlagen (vgl. Tabelle 22) und Berechnungsalgorithmen in dieser Studie ist bei der Interpretation der Ergebnisse auch zu beachten, dass die Berechnungen für einen begrenzten Folgezeitraum von zehn Jahren erfolgen.

Der Vergleich einer Risikoeinschätzung mittels FRS versus einer Risikoeinschätzung mittels FRS und EBCT wird von O'Malley et al.¹⁹⁵ in einer Entscheidungsbaumanalyse durchgeführt. Zugrunde gelegt werden die Daten der ersten 1000 Teilnehmer der PACC-Studie¹¹⁶ (vgl. Tabelle 10 und Punkt 3.4.2.1). Es wird anhand von Literatur angenommen, dass das Vorhandensein von Koronarkalk (KS > 0) das nach FRS berechnete Risiko vervierfacht, von einer Verringerung des FRS-Risikos aufgrund eines Scores von 0 wird nicht ausgegangen. „Risikopatienten“ sind Patienten mit einer Wahrscheinlichkeit für ein koronares Ereignis größer oder gleich 1 % pro Jahr. Der Entscheidungsknoten zu Beginn des Entscheidungsbaums bezieht sich auf die Frage, ob die Risikoeinschätzung nur mit FRS oder mit FRS und EBCT durchgeführt wird. Anschließend wird der Patient als Risikopatient oder als Patient mit niedrigem Risiko eingestuft. Bei Risikopatienten wird angenommen, dass 30 % weiteren Untersuchungen unterzogen werden. 75 % *aller* Risikopatienten werden darüber hinaus einer medikamentösen Therapie unterzogen, sowie 10 % der Patienten mit niedrigem Risiko. Berücksichtigt werden auch die Folgewirkungen von Zufallsbefunden. Für die genaue Beschreibung des Entscheidungsbaums und die Beschreibung sämtlicher Eingangsparameter muss auf die Studie selbst verwiesen werden. Die einbezogenen Kosten umfassen die Kosten der Risikoeinschätzung nach FRS (werden jedoch gleich 0 gesetzt, da in beiden Untersuchungs- / Behandlungspfaden gleichermaßen einbezogen), die Kosten der EBCT-Untersuchung, die Folgekosten von Zufallsbefunden (nach Schweregrad gestaffelt), die Kosten der medikamentösen Therapie, sowie die Kosten des Belastungs-EKG und der eventuell darauf folgenden Koronarangiographie. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 10. Die resultierenden

zusätzlichen Kosten pro QALY (FRS plus EBCT versus FRS allein) von US-Dollar 86752 zeigen eine hohe Sensitivität in Bezug auf die Annahmen zur Risikoreduktion durch die medikamentöse Therapie. Hier wird im „Base Case“ von einer 30-prozentigen Risikoreduktion durch die Therapie ausgegangen, die in eine 30-prozentige Erhöhung der Lebenserwartung übersetzt wird. Sinkt jedoch die angenommene Erhöhung der Lebenserwartung auf 25 %, wird die EBCT-Strategie durch die FRS-Strategie dominiert. Geht man im Gegensatz von einer 35-prozentigen Erhöhung der Lebenserwartung aus, sinken die zusätzlichen Kosten pro QALY auf US-Dollar 36.076. Hohe Sensitivität zeigen auch die Bewertung der Lebensqualität und die Erkennungsgüte der EBCT in Bezug auf Risikopatienten, die vom FRS übersehen werden: Das Lebensjahr eines Risikopatienten wird im „Base Case“ mit 98 % bewertet. Eine Erhöhung auf 98,3 % bewirkt, dass die zusätzlichen Kosten pro QALY auf US-Dollar 50866 absinken, eine Absenkung auf unter 97,6 % führt dazu, dass die EBCT- von der FRS-Strategie dominiert wird. Der Anteil der als Risikopatienten Eingestuften erhöht sich bei Einsatz der EBCT zusätzlich zum FRS im „Base Case“ von 7,2 % auf 22,4 %. Selbst wenn man davon ausgeht, dass sich der Anteil auf 50 % der Patienten erhöht, sinken die Kosten pro QALY auf nicht weniger als US-Dollar 60000. Von Einfluss auf das Ergebnis zeigt sich auch die Variation der Kosten für die medikamentöse Therapie und die EBCT-Untersuchung. Die zusätzlichen Kosten pro QALY sinken dabei jedoch nicht unter US-Dollar 45000.

Obwohl die Autoren Annahmen treffen, die ihrer eigenen Angabe nach als „pro EBCT“ einzustufen sind, kann die Verfeinerung der Risikoeinschätzung mit Hilfe der EBCT (zusätzlich zur FRS-Risikoeinschätzung) nach ihren Aussagen nicht als kosteneffektiv eingestuft werden. Sie geben dabei zu bedenken, dass die Ergebnisse nicht ohne weiteres auf andere Populationen mit höherem Durchschnittsalter und anderer Risikoverteilung übertragen werden können.

Bei diesem Modell wird im Gegensatz zu Rumberger et al.²⁰⁴ versucht nachzubilden, dass in der Realität ein Teil der als Risikopatienten Eingestuften weiteren Tests unterzogen wird (Belastungs-EKG, wenn positiv Koronarangiographie), mit den dadurch verursachten Kosten. Ebenfalls wird der Versuch unternommen, eine beschränkte Compliance nachzubilden mit Hilfe der Annahme, dass nur 75 % der Risikopatienten sich einer medikamentösen Therapie unterziehen. Auch die Folgekosten von Zufallsbefunden werden eingerechnet.

Eine Kostenwirksamkeitsanalyse von Shaw et al.¹⁴⁰ unter 676 asymptomatischen Risikopatienten, die zu einer EBCT überwiesen worden waren, errechnet die Kosten pro kardiales Ereignis, das durch EBCT-Screening identifiziert wird bzw., mit Hilfe einer Entscheidungsbaumanalyse, auch Kosten pro Anzahl der geretteten Lebensjahre. Im Ergebnis zeigen sich deutlich geringere Kosten pro Wirksamkeit bei Teilnehmern höheren Risikos (1 bis 2 % jährliches Risiko). Diese Ergebnisse können jedoch nicht in die nähere Bewertung aufgenommen werden, da die Studie nur als „Abstract“ und in zwei Zitaten vorliegt^{140, 141, 151}.

Tabelle 10: Kosteneffektivität der Koronarkalkmessung mit der EBCT als Instrument der Risikoverfeinerung – Überblick.

	Rumberger Cost effectiveness of coronary calcification scanning using electron beam tomography in intermediate and high risk asymptomatic individuals. ²⁰⁴	O'Malley et al. Cost-effectiveness of using electron beam computed tomography to identify patients at risk for clinical coronary artery disease. ¹⁹⁵
Verglichene (Untersuchungs- und) Behandlungspfade	<ol style="list-style-type: none"> 1. „Nichtstun“ (kardiale Ereignisrate anhand des FRS-Risikos) 2. „Statine für alle“ (Behandlung der Hyperlipidämie unabhängig vom Risiko) 3. EBCT plus Statintherapie wenn KS > 100 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Risikoeinschätzung mit FRS, weitere Untersuchungen (Belastungstest, wenn positiv Koronarangiographie), medikamentöse Therapie 2. Risikoeinschätzung mit FRS und EBCT, weitere Untersuchungen (Belastungstest, wenn positiv Koronarangiographie), medikamentöse Therapie
Ergebnisparameter	<ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Kosten pro verhindertes kardiales Ereignis pro Jahr, wenn Behandlungspfad 2 oder 3 statt Behandlungspfad 1 gewählt wird. 	<ul style="list-style-type: none"> • Kosten pro zusätzlich durch die EBCT als „Risikopatient“ ($\geq 1\%$ Risiko pro Jahr) erkannten Teilnehmer • Zusätzliche Kosten pro QALY bei FRS plus EBCT
Population	<ul style="list-style-type: none"> • 214 Patienten: Alter 50 bis 65, bekannte Lipidwerte, keine manifeste KHK, offensichtlich retrospektiv • Hypothetische Population: Alter 50 bis 65, männlich, asymptomatisch • Vier Bevölkerungsgruppen anhand von vier Risikokategorien (NCEP-Gruppen: 1, 2, 3, 4-5) 	<ul style="list-style-type: none"> • 1000 Patienten der PACC-Studie¹¹⁶: Alter 39-45, asymptomatisch ($\geq 1\%$ Risiko pro Jahr bei 7,2 % der Teilnehmer nach FRS und bei 22,4 % der Teilnehmer wenn zusätzlich EBCT-Ergebnisse einbezogen), prospektiv
Ergebnisse	<p><i>NCEP-Gruppe 3:</i> Behandlungspfad 2 statt Behandlungspfad 1: zusätzliche Kosten von US-Dollar 8640 Behandlungspfad 3 statt Behandlungspfad 1: zusätzliche Kosten von US-Dollar 2249</p> <p><i>NCEP-Gruppe 4-5:</i> Behandlungspfad 2 statt Behandlungspfad 1: zusätzliche Kosten von US-Dollar 7028 Behandlungspfad 3 statt Behandlungspfad 1: zusätzliche Kosten von US-Dollar 1686</p>	<p><i>Kosten pro zusätzlich durch die EBCT als „Risikopatient“ ($\geq 1\%$ Risiko pro Jahr) erkannten Teilnehmer:</i> US-Dollar 9789</p> <p><i>Zusätzliche Kosten per QALY bei FRS plus EBCT:</i> US-Dollar 86.752</p>

EBCT = Elektronenstrahlcomputertomographie. FRS = Framinghamscore. KHK = Koronare Herzkrankheit. KS = Kalziumscore. NCEP = National Cholesterol Education Programm. PACC = Prospective Army Coronary Calcium-Studie. QALY = quality-adjusted live-years.

Quelle: Rumberger 2000²⁰⁴, O'Malley et al. 2004¹⁹⁶, ÖBIG - eigene Aufstellung.

3.5.2.3 Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Deutschland

Da alle ökonomischen Studien sich auf das US-amerikanische Umfeld beziehen und darüber hinaus die Koronarkalkmessung ausschließlich mit Hilfe der EBCT untersuchen, die Standortdichte für EBCT in Deutschland jedoch vergleichsweise gering ist und Koronarkalkmessungen häufig(er) mit der MDCT durchgeführt werden (vgl. auch Abschnitt 3.1), ist die Übertragbarkeit der oben dargestellten Ergebnisse auf Deutschland sehr eingeschränkt. Zu beachten ist auch, dass drei der ökonomischen Untersuchungen aus den Jahren 1999 und 2000 stammen, sodass der für die Annahmen und Berechnungen herangezogene medizinische Erkenntnisstand als teilweise nicht mehr aktuell eingestuft werden muss (vgl. Punkte 3.4.3 und 3.5.1.3).

Eine Telefon- und Internetrecherche bei deutschen Klinikinstituten und Praxen, die Koronarkalkmessungen durchführen, lässt vermuten, dass im Anschluss an die Koronarkalkmessung, etwa zur besseren Eingrenzung des Risikos und / oder zur weiteren Abklärung bei hohen Koronarkalkwerten, häufig im Zuge des gleichen Untersuchungstermins eine CT-Koronarangiographie durchgeführt wird. Dies wäre in Deutschland als typischer „Untersuchungspfad“ zu berücksichtigen.

Die in Deutschland verlangten Tarife für die Koronarkalkmessung allein variieren je nach Anbieter und lassen sich schätzungsweise zwischen EURO 200 und EURO 500 einordnen. Die bei den oben beschriebenen Studien für die EBCT angenommenen Tarife liegen zum Vergleich zwischen US-Dollar 350 und US-Dollar 450. Für einen Kostenvergleich zwischen MDCT und EBCT wären zusätzlich auch die jeweiligen Anschaffungs- und Wartungskosten zu berücksichtigen.

3.5.3 Diskussion

Nur vier einzuschließende ökonomische Studien konnten identifiziert werden. Die Analysen geben Antworten auf zwei Fragen: 1. Welche Rolle spielt die Koronarkalkmessung mit EBCT in der kosteneffizienten Diagnose der KHK? 2. Kann die Koronarkalkmessung mit EBCT zu einer langfristig kosteneffizienten Verfeinerung der Risikoeinschätzung (z. B. mittels FRS) beitragen?

1. Es zeigt sich, dass ein Untersuchungspfad mit einer EBCT als Erstuntersuchung sowohl im Vergleich zu konventionellen nicht-invasiven Belastungsverfahren, als auch im Vergleich zur Koronarangiographie, bei asymptomatischen Patientengruppen, wie sie der Fragestellung des vorliegenden HTA-Berichts entsprechen, am kosteneffektivsten ist. Dies ist jedoch vor den unter Punkt 3.5.2.2.1 genannten methodischen Einschränkungen zu sehen. Gleichzeitig wird in diesen Studien keine Aussage dazu getroffen, ob überhaupt eine Diagnose gestellt werden soll.

2. Eine Risikoeinschätzung mit Hilfe von FRS und EBCT im Vergleich zur Risikoeinschätzung mit Hilfe von FRS allein erscheint nicht kosteneffektiv bei einer Population niedrigen Risikos. Pro gewonnenes QALY entstehen unter für die EBCT günstigen Annahmen zusätzliche Kosten von US-Dollar 86.752. Eine weitere Studie legt eine Population mittleren bis hohen Risikos zugrunde und kommt dabei zu sehr „guten“ Ergebnissen für die EBCT als zusätzliches Instrument einer Risikoeinschätzung, ist jedoch in der Wahl des Ergebnisparameters, als auch der Handlungsalternativen, nicht vergleichbar und beruht auf teils nicht nachvollziehbaren Annahmen, ohne darüber hinaus eine Sensitivitätsanalyse durchzuführen.

Zur Studie von O'Malley et al. ist anzumerken, dass die zugrunde liegende Population (PACC-Studie¹¹⁶) Teilnehmer verhältnismäßig jungen Alters und geringen Risikos aufweist. Insgesamt haben 7,2 % der Teilnehmer ein FRS-Risiko von ≥ 1 % pro Jahr. In der Sensitivitätsanalyse wird dieser Wert zwischen 5 und 15 % variiert, ohne einen bemerkenswerten Einfluss auf das Ergebnis zu zeigen. Nach bisherigem medizinischen Erkenntnisstand ist jedoch anzunehmen, dass die Koronarkalkmessung typischerweise bei Patientengruppen mittleren Risikos zusätzliche Aussagen liefert (vgl. Punkt 3.4.3). Bei einer solchen Population könnten sich in einer ökonomischen Analyse kosteneffektivere Ergebnisse zeigen. Daraufhin würden auch die Ergebnisse bei Rumberger deuten.

Hohen Einfluss in der Sensitivitätsanalyse bei O'Malley et al. zeigt die zu erzielende Risikoreduktion durch eine medikamentöse primärpräventive Therapie. Bei einer angenommenen Risikoreduktion bzw. Senkung der Mortalitätsrate von 25 % und darunter dominiert die FRS-Strategie die EBCT-Strategie. Dieses Ergebnis ist interessant, da damit der kritische Wert (≤ 25 %) in einem Bereich liegt, der anhand der bisherigen großen Studien etwa zur Primärprävention mit Statinen - v. a. auch bei einer unter Alltagsbedingungen möglicherweise geringen Patientencompliance - für die Realität nicht auszuschließen ist^{137, 1, 42, 144, 64, 145}. Als wichtiges und in allen vier ökonomischen Analysen unterschiedlich verwendetes Kriterium zeigt sich der gewählte KS-Schwellenwert, ab dem ein Befund als „positiv“ eingestuft wird (sei es in Hinblick auf eine potenzielle KHK und die Veranlassung weiterer Untersuchungen oder sei es in Hinblick auf eine andere Risikoeinstufung und die Veranlassung weiterer Untersuchungen bzw. Therapien). Aktuelle Erkenntnisse zeigen, dass KS-Schwellenwerte von 0, 1 bis 100, 101 bis 400 und > 400 zu empfehlen sind, wobei die höchste Aussagekraft in Hinblick auf die Risikoeinstufung derzeit bei einem Schwellenwert von 400 (> 400) anzusetzen ist. Noch wichtiger wäre aus aktueller Sicht jedoch eine Berücksichtigung der Altersstandardisierung (Agatstoncoreperzentile; vgl. dazu Punkt 3.4.3).

Keine der vier Studien deklariert eine Perspektive der Kostenbetrachtung. Die Kosten der Koronarkalkmessung werden von den gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland (und auch in den USA) zwar in der Regel nicht bezahlt, Kosten durch Folgeuntersuchungen und Folgebehandlungen, auch aufgrund von Zufallsbefunden, gehen jedoch in der Regel zu Lasten der Sozialversicherung.

Die im vorliegenden Bericht verfolgte Methodik ist die eines systematischen Literaturreviews. Die publizierten ökonomischen Analysen lassen keine konkreten Schlussfolgerungen für die Situation in Deutschland zu (vgl. Punkt 3.5.2.3). Folgende Aspekte müssten bei Überlegungen zu einer Modellrechnung für Deutschland jedenfalls beachtet werden:

- Welche Untersuchungs- und / oder Behandlungspfade sollen verglichen werden (vgl. auch Punkt 3.5.2.3 und 3.4.3)?
- Welche Methode der Risikoeinschätzung / welches Risikomodell wird verwendet?
 - o Es existieren derzeit unterschiedliche Risikomodelle. Das in den meisten Untersuchungen angewandte Framinghammodell ist für europäische Populationen nicht verwendbar. Als „Standard“ gilt hier derzeit der PROCAM-Score.
- Inwieweit gibt es ein standardisiertes Untersuchungs-Protokoll für die Durchführung einer Koronarkalkmessung mit der MDCT?
 - o Wie Becker et al.²¹ festhalten, ist eine Vielfalt an technischen Standards in Verwendung, die dringend einer Vereinheitlichung und Qualitätskontrolle bedürfen (vgl. dazu auch Punkt 3.4.2.2 und 3.4.3.2). Dies betrifft auch die Frage der verwendeten Scoring- bzw. Quantifizierungsmethode.

Zwei große Studien sind derzeit im Gang, von denen weitere Erkenntnisse zu erwarten sind: die MESA-Studie und die Heinz Nixdorf Recall-Studie.

Die Heinz Nixdorf Recall-Studie ist eine breit angelegte bis 2007 laufende Kohortenstudie mit gut 4800 Studienteilnehmern (Alter 45 bis 74) aus drei Städten des Ruhrgebiets. Sie untersucht die prognostische Aussagekraft etablierter und neuer potenzieller Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse in der Bevölkerung, gleichzeitig wird eine Koronarkalkmessung mit der EBCT durchgeführt, um die Prävalenz der Koronarsklerose in der Bevölkerung zu analysieren. Bisherige Auswertungen zeigen, dass die Kalkscorewerte bei den höheren Altersgruppen deutlich niedriger ausfallen als bei Daten aus amerikanischen Kohorten. Die KHK-Prävalenz ist bei Männern höher als bei Frauen, die Kalkwerte sind bei Teilnehmern mit KHK deutlich höher als bei Teilnehmern ohne KHK. Rund die Hälfte der untersuchten Teilnehmer und ca. drei Viertel der untersuchten Teilnehmerinnen zeigen geringe, als unbedenklich geltende Kalkbelastungen. Darüber hinaus wird in dieser Studie eine gesundheitsökonomische Begleitevaluation durchgeführt, die eine Kosteneffektivitätsanalyse des Koronarkalkscreenings zum Ziel hat^{103, 135, 30}.

Die MESA-Studie (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), eine prospektive, US-amerikanische Beobachtungsstudie mit 6500 Teilnehmern (Alter 45 bis 84) startete 1999 und ist auf eine Dauer von zehn Jahren angelegt. Untersucht werden Frühercheinungsformen und Verlaufsstadien der Atherosklerose sowie etablierte und neue Risikofaktoren. Eine Koronarkalkmessung wird sowohl mit EBCT als auch mit konventioneller CT durchgeführt^{100, 21}.

3.6 Ethische Aspekte

3.6.1 Methodik

Es finden sich fünf für die Behandlung ethischer Aspekte in Frage kommende Volltexte. Vier davon sind eingeschlossen, einer ist aufgrund einer inhaltlich nicht auf die Fragestellung des gegenwärtigen Berichts zutreffenden Schwerpunktsetzung ausgeschlossen. Drei Artikel kommen zusätzlich über Handsuche dazu.

Die in der Fragestellung angesprochenen Aspekte werden anhand der vorliegenden Literatur zusammengefasst und diskutiert.

3.6.2 Ergebnisse

Mehrere Autoren beschäftigen sich mit ethischen und gesellschaftspolitischen Gesichtspunkten der Koronarkalkmessung bzw. des „Koronarkalkscreenings“ (teilweise auch des Screenings allgemein).

- Die in den 1980er Jahren entwickelte Elektronenstrahltomographie hat sich in den USA verhältnismäßig rasch verbreitet, offensichtlich vor allem durch den Einsatz zum Koronarkalkscreening^{52, 49}. Mehrere amerikanische Autoren kritisieren den wissenschaftlich noch nicht ausreichend reflektierten, jedoch bereits weit verbreiteten Einsatz einer neuen Technologie wie dieser^{195, 152, 49, 118}. Die Richtlinien der „U.S. Preventive Services Task Force“ zum KHK-Screening (2004) sprechen sich *gegen* ein Routinescreening mit Elektrokardiographie, Belastungs-EKG oder EBCT bei Niedrigrisikopatienten aus¹⁵⁸.
- Patienten haben die Möglichkeit, sowohl in den USA, als auch in Deutschland, sich über Selbsteinweisung einer Koronarkalkmessung zu unterziehen. Auch wenn die Kosten der Untersuchung selbst von den Patienten getragen werden, entstehen in der Regel Folgekosten

- (vgl. Punkt 3.5.3) zu Lasten der Sozialversicherung. Dies ist zum einen ökonomisch zu untersuchen, wirft aber auch die Frage auf, ob diese Mittelverteilung als „gerechtfertigt“ bezeichnet werden kann^{49, 152, 165}. O'Malley et al.¹⁹⁵ führen eine Kosten-Nutzwert-Analyse zur EBCT durch (vgl. Punkt 3.5.2.2) und errechnen zusätzliche Kosten von gut US-Dollar 85.000 pro gewonnenes QALY, wenn die EBCT ergänzend zum FRS in der Risikobestimmung eingesetzt wird. Selbst wenn die Untersuchungskosten der EBCT gleich 0 gesetzt werden, fallen nach dieser Rechnung noch immer über US-Dollar 60000 pro gewonnenes QALY an¹⁹⁵.
- Es wird argumentiert, dass der Nachweis von Koronarkalk auch dazu dienen kann, bis dahin „undisziplinierte“, asymptomatische Patienten zu einem risikoreduzierenden Verhalten anzuspornen. Dies wurde unter anderem von Wong et al.¹⁶⁹ und O'Malley et al.¹¹⁸ untersucht.
 - o Wong et al.¹⁶⁹ beobachten in einer retrospektiven Analyse Zusammenhänge zwischen einem erhöhten Kalkwert und Arztbesuchen, Einnahme von Aspirin, Cholesterinsenken oder Blutdruckmedikamenten, Reduzierung der Fettaufnahme, Gewichtsverlust, erhöhte „Besorgtheit“, Spitalseinweisungen und Revaskularisationen. Allerdings handelt es sich hier um eine relativ stark kalkbelastete Gruppe von Patienten (knapp 60 % der Männer und gut 40 % der Frauen hatten Koronarkalk), die primär über Selbstzuweisung gekommen waren und nur ausgewählt wurden, wenn sie einen Fragebogen ausgefüllt hatten; dies waren tendenziell ältere Patienten mit größerer Kalklast.
 - o O'Malley et al.¹¹⁸ führen eine randomisierte kontrollierte Studie unter militärischem Personal (Durchschnittsalter 39 bis mit insgesamt 450 Teilnehmern durch, wobei bei einer Gruppe ein intensives „Case-Management“ der modifizierbaren Risikofaktoren durchgeführt wird, bei der anderen Gruppe „Usual Care“. Gleichzeitig werden jeweils einer Hälfte die EBCT-Ergebnisse bekannt gegeben, einer Hälfte nicht. Nach einem Jahr Follow-Up zeigt sich im Ergebnis kein signifikanter Unterschied in der Veränderung des Zehn-Jahres-Framinghamrisikos zwischen der Gruppe mit und jener ohne Bekanntgabe des Kalkscores. Interessant ist, dass es jedoch ein signifikant (wenn auch nicht hoch signifikant) besseres Ergebnis in der Risikoveränderung bei der Gruppe mit „Case-Management“ verglichen zu jener mit „Usual Care“ gibt. Die Koronarkalk- und Risikoprävalenz ist bei den Teilnehmern dieser Studie allerdings insgesamt gering.
 - Es kann auch gegenteilig argumentiert werden, dass das Wissen um einen erhöhten Kalkwert zu einer erhöhten „Besorgtheit“ führt und damit eine negative Wirkung auf die Lebensqualität ausübt. Die Studie von Wong et al. würde darauf hindeuten (vgl. oben), O'Malley et al. finden allerdings diesbezüglich keine Unterschiede bei den beiden Gruppen. Die Autoren finden andererseits auch keine stärkere Erhöhung des Risikos bei den Teilnehmern mit einem Kalkscore von 0. Die Befürchtung, dass sich diese Teilnehmer möglicherweise fälschlich „in Sicherheit“ wiegen und sich deswegen risikoreicher verhalten, kann hier also ebenfalls nicht erhärtet werden.
 - Ein ethisch bedenklicher Faktor, der in den USA allerdings eine andere Ausprägung haben dürfte als in Deutschland, ist die Vermarktung und Bewerbung von Koronarkalkscreening als „Gesundheits-Checkup“. Mehrere Autoren konstatieren teils aggressive Vermarktungsstrategien von Anbietern auf dem offensichtlich lukrativen Markt^{49, 152, 165, 21, 35}.
 - Mehrere Autoren heben die wichtige Rolle hervor, die in Anbetracht der hier dargelegten Punkte der Verantwortung der beteiligten Ärzte zukommt. Eine sorgfältige Beratung und Information der Patienten, sowohl seitens allfällig zuweisender Ärzte, als auch seitens der durchführenden Radiologen, vor allem bei selbstzuweisenden Patienten, erscheint essentiell. Es muss sichergestellt werden, dass Patienten über die Aussagekraft und Bedeutung der Befundergebnisse informiert sind^{49, 152, 165}. Fenton / Deyo 2003 heben auch die Rolle der Fachgesellschaften als wichtige Informationsträger hervor. Im ACC / AHA-Konsensus-Dokument (American College of Cardiology / American Heart Association) zum Einsatz der EBCT von 2000 wird festgehalten, dass zum Zeitpunkt ein generelles EBCT-Screening ohne spezifische Anforderung bzw. Überweisung durch einen Arzt nicht empfohlen werden kann¹¹⁹. Zu ähnlichen Schlüssen kommen auch die Empfehlungen des NCEP (National Cholesterol Education Programm)⁴⁸ sowie die europäischen Richtlinien zur Prävention der KHK¹¹.

3.6.3 Diskussion

Wie Catalano et al.³⁵ formulieren, war es schon immer das Bestreben vieler Menschen, eine Maschine zu betreten, die sie „von Kopf bis Fuß durchscannt und genau feststellen kann, wo, wie und in welchem Ausmaß sie von einer Krankheit befallen sind“. Eine solche Untersuchung soll nicht invasiv sein und weder Schmerzen noch Nebenwirkungen verursachen. Dass die Koronarkalkmessung einen Teil dieses Idealbilds zu erfüllen scheint, könnte erklären, weshalb sie zum einen gut beworben werden kann und zum anderen für selbstzuweisende Patienten attraktiv ist. Umso wichtiger ist vor diesem Aspekt die Rolle der beteiligten Ärzte, in deren Verantwortung es steht, Patienten vollständig und individuell über die Sinnhaftigkeit der Untersuchung und ihre Vor- und Nachteile zu informieren. Nicht übersehen darf man auch mögliche Folgewirkungen des einmal durchgeführten Tests: Ärzte, die mit dem Untersuchungsergebnis konfrontiert sind, stehen, auch wenn die medizinische Aussagekraft des Kalkscores wissenschaftlich noch nicht endgültig geklärt ist, vor einem Reaktionszwang. Dies gilt auch für Zufallsbefunde. Auch vor diesem Blickpunkt erscheint eine unreflektierte „Werbung“ für das Koronarkalkscreening als radiologischer Vorsorge-Checkup ethisch bedenklich.

3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse und Diskussion

Anhand der publizierten Literatur kann geschlossen werden, dass die Koronarkalkmessung zusätzliche Informationen gegenüber traditionellen Risikofaktoren liefert. Mehrere Fragen sind in diesem Zusammenhang jedoch noch offen:

- Die Diskussion zur Festlegung von geeigneten KS-Schwellenwerten ist als noch nicht abgeschlossen zu betrachten. Nach derzeitigem Wissensstand ist zu vermuten, dass die Schwellenwerte nicht als absolute Zahlen, sondern als relative Zahlen in Form von alters- und geschlechtsbezogenen Perzentilen die beste prognostische Aussagekraft besitzen.
- Auch zum optimalen Schwellenwert des Risikos, ab dem Patienten einer zusätzlichen Koronarkalkmessung unterzogen werden sollen, besteht anhand der publizierten Literatur noch keine Klarheit.
- Bisherige Studien zur Kombination der Koronarkalkmessung mit einem etablierten Risikomodell beschränken sich in der Betrachtung auf den FRS. Es können daraus keine direkten Rückschlüsse auf die Kombination der Koronarkalkmessung mit einem für europäische Populationen verwendbaren Risikomodell wie dem PROCAM-Score gezogen werden. Darüber hinaus setzt eine Empfehlung zur Anwendung der Koronarkalkmessung in Kombination mit einem etablierten Risikomodell die flächendeckende Verwendung dieses Risikomodells voraus. Es bleibt zu überprüfen, ob in der Praxis von solchen Voraussetzungen ausgegangen werden kann. Für alle mehr oder weniger gängigen Risikomodelle evidenzbasierte Untersuchungen und Berechnungen in Hinblick auf eine Kombination mit der Koronarkalkmessung anzustellen, erscheint jedenfalls nicht praktikabel.

Ein Vergleich zwischen dem Goldstandard in der Koronarkalkmessung, der EBCT, und der sich technisch ständig weiterentwickelnden MDCT ergibt derzeit ein unklares Bild:

- Zum einen zeigen sich unterschiedliche Ergebnisse, abhängig von der Kalkscoreausprägung. Die Vergleichbarkeit der MDCT-Messungen mit den EBCT-Messungen ist anhand der Studienergebnisse im Bereich niedriger Kalkscores schlechter als im Bereich höherer Kalkscores.
- Zum andern hängt die Vergleichbarkeit auch von der verwendeten Scoringmethode ab. Generell scheinen die Korrelationen zwischen EBCT und MDCT sowie die Reproduzierbarkeit der Messungen bei der Auswertung mit Volumenscore besser zu sein. Allerdings ist der Volumenscore zur Verfeinerung der Risikomodelle wenig erforscht.
- Die Widersprüchlichkeit der Ergebnisse könnte auch durch die noch fehlende Standardisierung bei der Durchführung der Koronarkalkmessung mit der MDCT begründet sein: Unterschiedliche Gerätetypen mit unterschiedlichen Schichtdicken, als auch unterschiedliche Untersuchungsprotokolle sind in Verwendung.

Aus ökonomischer Sicht ist der Einsatz der Koronarkalkmessung bei asymptomatischen Risikopatienten (nach der für diesen Bericht festgelegten Definition, vgl. Tabelle 1) nach dem derzeitigen Stand der publizierten zugänglichen Literatur nur sehr begrenzt zu empfehlen:

- Für Patienten mit unklaren Symptomen erscheint die EBCT als „Filteruntersuchung“ im Rahmen der KHK-Diagnose kosteneffektiv im Vergleich zu anderen Untersuchungspfaden (mit Ausnahme von Patienten mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit für eine KHK). Diese Frage haben jedoch lediglich zwei publizierte ökonomische Analysen aus den Jahren 1999 und 2000 untersucht, nur eine davon umfasst eine Kostenwirksamkeitsanalyse, keine schließt eine längerfristige Outcomebetrachtung ein.
- Wird die Koronarkalkmessung mit EBCT zusätzlich zum FRS als Instrument der Risikoverfeinerung eingesetzt, errechnen O'Malley et al. (vgl. Punkt 3.5.2.2.2) bei einer Niedrigrisikopopulation zusätzliche Kosten von rund US-Dollar 85000 pro QALY im Vergleich zur Risikoeinschätzung mittels FRS allein. Eine auf eine Zehn-Jahres-Periode ausgelegte Modellrechnung ergibt inkrementelle Kosten pro verhindertes kardiales Ereignis in der Größenordnung zwischen US-Dollar 1700 und US-Dollar 2200 in einer Population mittleren bis hohen NCEP-Risikos, wenn die Koronarkalkmessung als zusätzliches Instrument der Risikoeinschätzung eingesetzt wird (vgl. Punkt 3.5.2.2.2). Verglichen wird dies allerdings zur Alternative, *niemanden* in der Risikopopulation medikamentös zu behandeln.
- Diese auf sehr wenigen Studien beruhenden Ergebnisse sind im US-amerikanischen Umfeld angesiedelt und aus diesem Grund nicht ohne weiteres auf Deutschland zu übertragen.

Es kann zusammengefasst werden, dass die Koronarkalkmessung eine viel versprechende Methode zur Verbesserung der Risikostratifikation mit etablierten Risikomodellen darstellt, wesentliche Fragen für einen zielgerichteten Einsatz in der Praxis, v. a. auch in europäischen Populationen, jedoch noch nicht beantwortbar sind. Die Kosteneffektivität kann vor diesem Hintergrund und aufgrund der bisher publizierten Literatur nicht abschließend beurteilt werden. Inwieweit andere Testverfahren, die sich nicht mit Koronarkalk, sondern mit anderen Parametern und Risikofaktoren beschäftigen, gegenüber der Koronarkalkmessung im Hinblick auf die Risikostratifizierung etablierter Risikomodelle über- oder unterlegen sind, kann durch den vorliegenden HTA-Bericht nicht bearbeitet oder beantwortet werden.

3.8 Schlussfolgerung

Die Koronarkalkmessung wird in Deutschland hauptsächlich mit der MDCT durchgeführt. Es kann als Ergebnis des in diesem HTA-Berichts durchgeführten Literaturreviews derzeit keine klare Empfehlung abgegeben werden, bei welchen Patientengruppen, unter Heranziehung welcher KS-Schwellenwerte und unter Verwendung welcher Scoringmethode die MDCT-Koronarkalkmessung einzusetzen ist. Ein großer Teil der Literatur betrachtet die Koronarkalkmessung mit der EBCT, die jedoch in Deutschland eine vergleichsweise sehr geringe Standortdichte aufweist. Aus den bisherigen Untersuchungen, die die beiden Verfahren vergleichen, sind noch keine klaren Rückschlüsse zu ziehen, die eine Aussage zur Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den EBCT-Studien auf die MDCT zulassen. Eine Vereinheitlichung und Qualitätskontrolle der angewandten technischen Standards bei der MDCT-Koronarkalkmessung und eine Standardisierung von Untersuchungsprotokollen stellt sich jedoch als vorrangiges Ziel dar.

Wichtige Ergebnisse zur prognostischen Aussagekraft der Koronarkalkmessung und deren Kosteneffektivität in Hinblick auf Deutschland sind von der derzeit laufenden Heinz-Nixdorf-Recall-Studie (vgl. Punkt 3.5.3) zu erwarten. Mit wichtigen Ergebnissen aus medizinischer Sicht kann auch aus der ebenfalls noch laufenden MESA-Studie (vgl. Punkt 3.5.3) gerechnet werden.

Im Licht des oben Gesagten erscheint es als etwas problematisch, dass Patienten im Rahmen der Eigenbezahlung die Möglichkeit haben, auch ohne eine ärztliche Zuweisung eine Koronarkalkmessung durchführen zu lassen. Zum einen, weil potenziell Folgekosten verursacht werden, die von der gesetzlichen Krankenversicherung zu tragen sind, zum anderen, weil dies Raum für eine „Bewerbung“ der Untersuchung bei der Zielgruppe der über ihren Gesundheitszustand verunsicherten Patienten lässt. Umso wichtiger ist, dass an einer Koronarkalkmessung interessierte Patienten von den beteiligten Ärzten umfassend und individuell über die Sinnhaftigkeit der Untersuchung und die Aussagekraft und Bedeutung der Befundergebnisse informiert werden.

4 Anhang

4.1 Tabellen

4.1.1 Tabellen zu den medizinischen Studien

Tabelle 11: Koronarkalkbestimmung: Übereinstimmung zwischen Mehrzeilen- und Elektronenstrahl-Computertomographie.

Becker et al.: Coronary artery calcium measurement: Agreement of multirow metector and electron beam CT. ¹⁸¹	
Ziel der Untersuchung	Feststellung der Übereinstimmung von Koronarkalkmessungen mit dem MDCT und dem EBCT in Abhängigkeit von der Auswertungsmethode (Score, Volumen, Masse, Dichte). Überprüfung der Genauigkeit der Untersuchungsmodi und Auswertungsmethoden in der Bewertung von - durch Koronarangiographie bestätigter - KHK.
Untersuchungsgerät	4 Zeilen MDCT Somatom Plus4 VZ, Siemens, Forchheim (140 kV, 100 mAs)
Vergleichsgerät	EBCT Imatron C-150 XP, GE, San Francisco (130 kV, 63 mAs)
Studienpopulation	100 männliche Personen mit vermuteter KHK, klinischen Symptomen oder bestehenden Risikofaktoren Alter 27 bis 87 Jahre (Mittelwert 63 ± 15 Jahre) Koronarangiographie bei 59 Personen (Auswertung geblindet durch Kardiologen, KHK definiert als Vorhandensein einer signifikanten Stenose mit mehr als 50 % Lumenreduktion)
Untersuchungsprotokoll	Es wird je ein Scan des ganzen Herzens in einer Atemanhaltephase auf dem Untersuchungs- und dem Vergleichsgerät im zeitlichen Abstand von einer halben Stunde durchgeführt. EBCT: Axiale Schichten, Schichtdicke = 3 mm, Belichtungszeit = 100 ms, EKG-Triggerung bei 70 % RR-Intervall MDCT: 4 axiale Schichten, Schichtdicke = 2,5 mm, Belichtungszeit = 250 ms, EKG-Triggerung bei 450 ms vor R-Zacke
Scoringmethode	Agatstonscore, Volumen, Masse und Dichte der Kalzifikationen je mit Grenzwert ≥ 130 HU und ≥ 90 HU
Auswertung	Auswertung von EBCT und MDCT durch einen Radiologen Externe Workstation (Insight Neolmagery)
Ergebnisse	Bei acht Patienten können weder am EBCT noch mittels MDCT Koronarkalk festgestellt werden (130 HU). Vier Patienten haben nur auf einem der Geräte einen Kalkscore von Null, diese vier Patienten werden von der weiteren statistischen Auswertung ausgeschlossen. Mittelwert Agatstonscore = 268 Median = 793 Standardabweichung = 1183 Bandbreite Agatstonscore 0 bis 5871 Die Korrelation zwischen den EBCT- und den MDCT-Messungen ist für alle Kalkquantifizierungen (Agatston, Volumen, Masse, Dichte) gemäß Autorenaussagen hoch ($r = 0,993 - 0,901$). Die geringste Variabilität weisen die Ergebnisse für die Dichteauswertung auf ($v = 8,4\%$), gefolgt von der Massen- und Volumenauswertung. Die höchste Variabilität haben Auswertungen nach Agatston ($v = 32,2\%$). Die Bestimmung des Agatstonscores mittels MDCT zeigt gegenüber den EBCT-Werten einen signifikanten Messfehler von $d = 0,158$. Die Übereinstimmung der Messergebnisse ist für Dichte gefolgt von Masse und Volumen (0,554 bis -0,598) gut, für die Anzahl der Läsionen und den Agatstonscore (0,454 bis -0,866) deutlich schlechter. Im Weiteren untersuchen Becker et al. die optimalen Grenzwerte für die Risikoklassifizierung. 59 Patienten unterzogen sich einer selektiven Koronarangiographie, 45 wiesen zumindest eine signifikante Stenose auf. Becker et al. ermitteln Grenzwerte von 198 am EBCT und 291 am MDCT nach Agatston zur Vorhersage des Vorhandenseins zumindest einer signifikanten Stenose. Für das Kalkvolumen liegen die Werte bei 214 für den EBCT und 210 für den MDCT. Die Fläche unter der ROC-Kurve ist für die MDCT-Messungen größer als für die EBCT-Messungen, sowohl für die Bestimmung des Agatstonscores (0,845 vs. 0,834), des Volumens (0,843 vs. 0,841), der Masse und Anzahl der Läsionen. Allerdings zeigen die Unterschiede in den Flächen unter der ROC-Kurve keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Verwendung eines Schwellenwertes von 90 HU anstatt 130 HU in der Auswertung der MDCT-Bilder nach Agatston ergibt keine Veränderung der Fläche unter der ROC-Kurve, der Sensitivität oder Spezifität (0,845, 79,5 %; 85,7 %).
Schlussfolgerungen der Autoren	Becker et al. schließen, dass der Einsatz von MDCT-Geräten auf Grund der Ergebnisse für die Koronarkalkbestimmung zu überlegen sei, jedoch eine Bestätigung der Ergebnisse in einer längerfristigen Studie mit einer größeren, asymptomatischen Untersuchungspopulation (besonders auch jüngeren Patienten) notwendig sei.

CT = Computertomographie. EBCT = Elektronentomographie. EKG = Elektrokardiogramm. HU = Hounsfield Units.
KHK = Koronare Herzkrankheit. MDCT = Multidetektorcomputertomographie. ROC = Receiver operating characteristic.
Quelle: Becker et al. 2001¹⁸¹, ÖBIG - eigene Aufstellung.

Tabelle 12: Koronarkalkbestimmung unter Einsatz eines Multidetektor-Computertomographen und retrospektiven EKG-Gating Rekonstruktionsalgorithmus.

Horiguchi et al.: Quantification of coronary artery calcium using multidetector CT and a retrospective ECG-gating reconstruction algorithm. ¹⁸⁹	
Ziel der Untersuchung	(Im ersten Teil der Studie geht es um eine Untersuchung des MDCT mit Multisegmentrekonstruktion im Vergleich zur Einzelsegmentrekonstruktion 240° hinsichtlich Signal-Rauschen-Verhältnis, Bewegungsartefakten und CT-Spitzenwerten (Peak Values) in der Region der koronaren Arterien.) Der zweite Teil der Studie vergleicht die Ergebnisse einer Koronarkalkmessung mittels EBCT mit jenen einer Messung mittels MDCT.
Untersuchungsgerät	Light Speed QX / i (General Electric Medical Systems, Milwaukee (120kV, 200 mA)
Vergleichsgerät	EBCT Imatron C-150 XL, GE, San Francisco (130kV, 625 mA)
Studienpopulation	60 Personen (15 weiblich, 45 männlich) mit bestätigten Kalzifikationen (EBCT) Alter 49 bis 80 Jahre (Mittelwert 69 ± 9 Jahre)
Untersuchungsprotokoll	Es wird je ein Scan des ganzen Herzens in einer Atemanhaltphase auf dem Untersuchungs- und dem Vergleichsgerät durchgeführt. EBCT: 35 bis 40 axiale Schichten, Schichtdicke = 3 mm, Belichtungszeit = 100 ms, EKG-Triggerung bei 80 % RR-Intervall MDCT: Spiralmodus, Kollimation = 2,5 mm, Pitch-Faktor = 1, Rotationszeit = 800 ms, EKG-Gating bei 80 % RR-Intervall
Scoringmethode	Agatstonscore je mit Grenzwert ≥ 130 HU (Schwellenwert 2 Pixel = 0,52 mm ²) und modifizierter Agatstonscore ≥ 90 HU
Auswertung	Externe Arbeitsstation (Accuview, Imatron), Auswertungsprogramm (Accuscore, Imatron)
Ergebnisse	Für die EBCT- und MDCT-Scans von 60 Patienten wird die Korrelation ermittelt. Je nach Untersuchungsmodus (Einzel- vs. Multisegmentrekonstruktion und Schwellenwert 90 vs. 130 HU) ergeben sich Korrelationskoeffizienten von $r = 0,920 - 0,988$ nach Pearson bzw. $r = 0,932$ und $0,969$ nach Spearman. Die Multisegmentrekonstruktion zeigt sich bezüglich der Korrelation überlegen. Die Annahme eines höheren bzw. niedrigeren Schwellenwerts zeigt keine signifikant unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse im Multisegmentrekonstruktionsmodus. Die Ergebnisse der Untersuchungen auf beiden Geräten zeigen einen linearen Zusammenhang zwischen den ermittelten Kalkscores, die Kalkscores zeigen aber keine vollkommene Übereinstimmung, noch sind die Abweichungen über die Bandbreite der Scores konstant. Die Abweichungen zwischen den Messergebnissen sind für Personen mit niedrigem Kalkscore höher als für Personen mit hohem Kalkscore ($r = 0,844$ vs. $r = 0,985$ nach Pearson, $r = 0,874$ vs. $R = 0,899$ nach Spearman). Die Strahlungsbelastung gemessen am Phantom war im MDCT-Untersuchungsmodus 13-mal höher als in der EBCT-Untersuchung.
Schlussfolgerungen der Autoren	Die Autoren schliessen daraus, dass die Koronarkalkbestimmung mittels MDCT mit retrospektivem EKG-Gating eine gute Korrelation zu der Koronarkalkbestimmung mittels EBCT zeigt. Sie verweisen jedoch auch auf die erhöhte Strahlungsbelastung in diesem Modus.

CT = Computertomographie. EBCT = Elektronenstrahlcomputertomographie. EKG = Elektrokardiogramm.

HU = Hounsfield Units. MDCT = Multidetektorcomputertomographie.

Quelle: Horiguchi et al. 2001¹⁸⁹, ÖBIG - eigene Aufstellung.

Tabelle 13: Alters- und Geschlechtsverteilung der Personen mit Koronarkalk; gemessen mit der 4-MDCT bei 2030 Personen ohne Symptome einer KHK.

Schermund et al.: Age and gender distribution of coronary artery calcium measured by four-slice computed tomography in 2.030 persons with no symptoms of coronary artery disease. ²⁰⁶	
Ziel der Untersuchung	In enger Analogie zur laufenden MESA-Studie sollen die Werte der Verteilung des mit einem Vierzeiler-CT gemessenen Koronarkalks nach dem Agatstonscore innerhalb einer asymptomatischen Bevölkerung in Perzentilen dargestellt werden. Der Zusammenhang von kardialen Risikofaktoren mit den ermittelten Werten wird analysiert.
Untersuchungsgerät	Mx-8000 4-S-CT, Philips ehm. Marconi, Cleveland Ohio, (120 kV, 165 mAs)
Vergleichsgerät	Die Ergebnisse werden verglichen mit den Ergebnissen der Studien von Hoff et al. ⁷⁰ und Raggi et al. ⁴⁰¹
Studienpopulation	2030 asymptomatische Patienten (davon 1515 männlich), die durch den Hausarzt zur Koronarkalkbestimmung zugewiesen wurden. Alter Mittelwert 56 ± 10 Jahre Die Risikofaktoren werden direkt erhoben.
Untersuchungsprotokoll	MDCT: vier axiale Schichten, Schichtdicke = 2,5 mm, Gesamtakquisitionszeit unter 20 Sekunden bei angehaltenem Atem, prospektive EKG-Triggerung bei 60 % des RR-Intervalls Als interne Kontrolle wurden 30 Patienten mit Agatstonscore = 0 auch mit einer retrospektiven Triggerung untersucht - in diesen Fällen blieb der Agatstonscore auf 0.
Scoringmethode	Agatstonscore mit Grenzwert ≥ 130 HU auf einem manuell gekennzeichneten Areal von wenigsten 0,5 mm ² im Bereich der Koronararterien
Auswertung	Auswertung durch ein integriertes Softwaretool (HeartBeat CS, Version 2.7) und durch einen Radiologen
Ergebnisse	Mittelwert Agatstonscore = 176 Standardabweichung = 463 Bandbreite Agatstonscore in Altersgruppenschichten 0 bis 1693 Die Messungen mit dem MDCT korrelieren mit den Vergleichsdaten der EBCT-Messung sehr gut, obwohl die Schichtdicke der EBCT-Untersuchungen 3 mm, die der MDCT-Untersuchung 2,5 mm betrug. Ein um etwa 23 % zu erwartender höherer Agatstonscore wird nicht beobachtet. Möglicherweise kompensiert die auf Grund der geringeren Schichtdicke vergrößerte Zahl an Schichten die reduzierte Dichte in den einzelnen Schichten. Die MDCT-generierten Agatstonscores korrelieren mit den Risikofaktoren und der Anzahl der Risikofaktoren im einzelnen Individuum. Die signifikantesten Korrelationen finden sich für die Risikofaktoren Alter, männliches Geschlecht und Hypertonie.
Schlussfolgerungen der Autoren	Die Autoren schließen, dass die Ergebnisse der MDCT-Untersuchung mit einer prospektiven (und daher strahlungsarmen) Triggerung zu ähnlichen und vergleichbaren Daten führt, wie die EBCT-Untersuchungen

CT = Computertomografie. EBCT = Elektronenstrahlcomputertomographie. HU = Hounsfield Units.

KHK = Koronare Herzerkrankung. MDCT = Multidetektorcomputertomographie. MESA = Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis.

Quelle: Schermund et al. 2002²⁰⁶, ÖBIG - eigene Aufstellung.

Tabelle 14: Koronarkalkbestimmung mit Mehrschicht-Computertomographie: eine Vergleichsstudie zur Elektronenstrahlcomputertomographie

Knez et al.: Determination of coronary calcium with multi-slice spiral computed tomography: a comparative study with electron-beam CT. ¹⁹³	
Ziel der Untersuchung	Bewertung der diagnostischen Aussagekraft des MDCT im Vergleich zum EBCT (Goldstandard) bei der Koronarkalkmessung
Untersuchungsgerät	4 Zeilen MDCT Somatom Plus4 VolumeZoom, Siemens, Forchheim (140 kV, 150 mA)
Vergleichsgerät	EBCT Imatron C-150 XP, GE, San Francisco (130kV, 630 mA)
Studienpopulation	99 männliche Personen mit bekannter oder vermuteter KHK Alter > 50 Jahre (52 bis 81 Jahre, Median = 60 Jahre)
Untersuchungsprotokoll	Es wird je ein Scan des ganzen Herzens von 1 cm unterhalb der Carina in einer Atemanhaltphase auf dem Untersuchungsgerät und dem Vergleichsgerät im zeitlichen Abstand von einer Stunde durchgeführt. EBCT: 40 axiale Schichten, Schichtdicke = 3 mm, Belichtungszeit = 100 ms, EKG-Triggerung bei 80 % RR-Intervall; Strahlenexposition 0,8 mSv MDCT: 4 axiale Schichten, Schichtdicke = 2,5 mm, Belichtungszeit = 250 ms, EKG-Triggerung bei 450 ms vor R-Zacke; Strahlenexposition 1,0 mSv
Scoringmethode	Volumetrischer Kalkscore mit Schwellenwert > 130 HU
Auswertung	Gebündete Auswertung in randomisierter Reihenfolge durch einen erfahrenen Untersucher Externe Arbeitsstation (Insight Neolmagery) Getrennt in vier Untersuchungsgebiete: "left main", "left anterior descending", "circumflex coronary artery", "right coronary artery" Berrechnung der Gesamtanzahl der Läsionen (n), der Plaquedichte (mg/mm ³) und der Kalkmasse (Gesamtvolumen mal mittlere Plaquedichte)
Ergebnisse	Die Koronarkalkbestimmung anhand des Volumenscores liefert Ergebnisse zwischen 0 und 4534 am EBCT und zwischen 0 und 4817 am MDCT. Der mittlere Kalkscore liegt bei 722 ± 947 (Median = 333) für das EBCT und bei 781 ± 1006 (Median = 394) für das MDCT, die mittlere Differenz ergibt sich mit 97 ± 115 (p = 0,06) für alle Patienten. Der Pearson-Korrelationskoeffizient wurde mit r = 0,994 bei p = 0,01 ermittelt. Die mittlere Variabilität liegt bei 17 %. Im Bland-Altman-Plot zeigen die Scorewerte eine gute Übereinstimmung im 95 %-igen Konfidenzintervall von -0,43 bis + 0,53, Standardabweichung 0,05 ± 0,24.
Schlussfolgerungen der Autoren	Die Autoren schließen daraus, dass eine prospektiv EKG-getriggerte Koronarkalkbestimmung mittels MDCT der Bestimmung mittels EBCT trotz längerer Untersuchungszeit gleichwertig ist. Sie empfehlen ein standardisiertes Untersuchungsprotokoll hinsichtlich der Parameter wie EKG-Triggerung, Pixelgröße, etc.. Sie weisen darauf hin, dass der Volumenscore noch nicht an ausreichend großen Studienpopulationen getestet wurde, empfehlen aber trotzdem die Anwendung des Volumenscores mit einem Schwellenwert von 130 HU bei Schichtdicken ungleich 3 mm.

CT = Computertomographie., EBCT = Elektronenstrahlcomputertomographie. EKG = Elektrokardiogramm.

HU = Hounsfield Units. KHK = Koronare Herzerkrankung. MDCT = Multidetektorcomputertomographie.

Quelle: Knez et al. 2002¹⁹³, ÖBIG - eigene Aufstellung.

Tabelle 15: Detektion von Koronarkalk mit der Mehrschicht-Spiral Computertomographie: Eine Alternative zur Elektronenstrahltomographie.

Knez et al.: Detektion von Koronarkalk mit der Mehrschicht-Spiral Computertomographie: Eine Alternative zur Elektronenstrahltomographie. ¹⁹²	
Ziel der Untersuchung	Bewertung der diagnostischen Aussagekraft des MDCT im Vergleich zum EBCT (Goldstandard) bei der Koronarkalkmessung unter Verwendung verschiedener Scoringmethoden
Untersuchungsgerät	4 Zeilen MDCT Somatom Plus4 VZ, Siemens, Forchheim (140 kV, 150 mA, Äquivalentdosis = 1,0 mSv)
Vergleichsgerät	EBCT Imatron C-150 XP, GE, San Francisco (130kV, 625 mA, Äquivalentdosis = 0,8 mSv)
Studienpopulation	54 männliche Personen mit vermuteter KHK und einem Agatstonscore nach EBCT von < 400 Alter > 50 Jahre (51 - 72 Jahre, 58 ± 12 Jahre)
Untersuchungsprotokoll	Es wird je ein Scan des ganzen Herzens von der Carina an in einer Atemanhaltphase auf dem Untersuchungsgerät und dem Vergleichsgerät im zeitlichen Abstand von einer Stunde durchgeführt. EBCT: 40 axiale Schichten, Schichtdicke = 3 mm, Belichtungszeit = 100 ms, EKG-Triggerung bei 80 % RR-Intervall, Strahlenexposition 0,8 mSv MDCT: 4 axiale Schichten, Schichtdicke = 2,5 mm, Belichtungszeit = 250 ms, EKG-Triggerung bei 450 ms vor R-Zacke, Strahlenexposition 0,8 mSv
Scoringmethode	Agatstonscore (≥ 130 HU) und VCS (≥ 130 HU)
Auswertung	Gebündelte Auswertung von EBCT und MDCT getrennt durch einen erfahrenen Untersucher Externe Arbeitsstation (Insight Neolmagery) Bildrauschen in der ROI der Aorta ascendens wird bestimmt. Berrechnung der Gesamtanzahl der Läsionen (n), der Plaquedichte (mg/mm ³) und der Kalkmasse (Gesamtvolumen mal mittlere Plaquedichte)
Ergebnisse	Der Agatstonscore ist zwischen den beiden Untersuchungsmodalitäten signifikant unterschiedlich (EBCT 88 ± 11, MDCT 125 ± 159, p = 0,00038). Der Agatstonscore unterscheidet sich auch signifikant vom Volumenscore innerhalb beider Messmethoden (EBCT p = 0,001; MDCT p = 0,004). Der VCS der EBCT unterscheidet sich nicht-signifikant von den Ergebnissen der MDCT-Messung (EBCT 84 ± 97 mm ³ Median = 49 mm ³ , MDCT 95 ± 112 mm ³ Median 51 mm ³ ; p = 0,26). Im Bland-Altman-Plot zeigen die Scorewerte eine gute Übereinstimmung im 95 %-igen Konfidenzintervall von -0,59 bis + 0,53. Die mittlere Variabilität des VCS für alle Patienten liegt bei 24 %. Für Kalkmasse, Dichte sowie Anzahl der Läsionen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Messmethoden.
Schlussfolgerungen der Autoren	Die Autoren ziehen daraus den Schluss, dass die Koronarkalkmessung mittels MDCT bei prospektiver Triggerung unter Anwendung des VCS ein dem EBCT (Goldstandard) gleichwertiges Verfahren ist. Ein Vergleich des Kalkscores nach Agatston zeigt signifikant unterschiedliche Werte. Die Risikoevaluierung von Patienten anhand der Normogramme und Perzentile des Agatstonscores ist daher nach Ergebnissen der MDCT-Messung nicht gestattet. Interpretationsrichtlinien für die MDCT sollten erarbeitet werden.

EBCT = Elektronenstrahlcomputertomographie. EKG = Elektrokardiographie. KHK = Koronare Herzerkrankung.
HU = Hounsfield Units, MDCT = Multidetektorcomputertomographie. ROI = Region of Interest. VCS = Volumetrischer Kalkscore.
Quelle: Knez et al. 2002¹⁹², ÖBIG-eigene Aufstellung.

Tabelle 16: Koronarkalkbestimmung mittels Multidetektor-Spiral-CT versus Elektronenstrahlcomputertomographie.

Stanford et al.: Coronary artery calcium quantification at multi-detector row helical CT versus electron-beam CT. ²⁰⁹	
Ziel der Untersuchung	Bewertung der diagnostischen Aussagekraft einer Koronarkalkmessung mittels MDCT im Vergleich zum EBCT (Goldstandard) vor allem bei Personen mit einem Kalkscore < 400.
Untersuchungsgerät	4 Zeilen MDCT Aquilion, Toshiba, Tustin (135 kV, 300 mA)
Vergleichsgerät	EBCT Imatron C-150 XP, GE, Milwaukee (135 kV, 630 mA)
Studienpopulation	78 asymptomatische Personen (37 weiblich, 41 männlich) Alter 39 bis 78 Jahre, Mittelwert = 54,2 Jahre mit mindestens einem Risikofaktor
Untersuchungsprotokoll	Es wird je ein Scan des ganzen Herzens von 1 cm oberhalb der linken Koronararterie in einer Atemanhaltphase auf dem Untersuchungs- und dem Vergleichsgerät durchgeführt. Hinsichtlich des zeitlichen Ablaufs und der Reihenfolge der Scans liegen Unterschiede zwischen den Studienteilnehmern vor (max. 18 Tage). EBCT: axiale Schichten, Schichtdicke = 3 mm, Belichtungszeit = 100 ms, EKG-Triggerung bei 80 % RR-Intervall MDCT: vier axiale Schichten, Schichtdicke = 3 mm, Belichtungszeit = 320 ms, EKG-Triggerung bei 80 % RR-Intervall
Scoringmethode	Agatston-Score (≥ 130 HU) und Volumetrischer Kalkscore (≥ 130 HU); Schwellenwert 3 Pixel
Auswertung	Ungeblindete Auswertung von EBCT und MDCT in der Reihenfolge der Bildakquisition Externe Arbeitsstation (NetraMD, ScImage, Los Altos)
Ergebnisse	Der Kalkscore der untersuchten Patienten liegt nach Agatston zwischen 0 und 3531 für EBCT und zwischen 0 und 3539 für MDCT. Der Volumenscore liegt zwischen 0 und 2905 nach EBCT und zwischen 0 und 2801 für MDCT. 27 Personen weisen auf beiden CT einen Kalkscore von 0 auf. Für die restlichen 51 Patienten wird die Korrelation zwischen den Kalkscores nach Agatston und dem Volumenscore am EBCT und MDCT verglichen. Die Korrelation der Kalkscores nach Agatston beträgt $r = 0,99$ nach Pearson und $r_s = 0,97$ nach Spearman, für den Volumenscore ergeben sich $r = 0,99$ bzw. $r_s = 0,96$. Auch wenn die Korrelation zwischen den Messreihen hoch ist, so stimmen die Werte nicht genau überein und zeigen über den Messbereich keine konstante Abweichung. Auf Basis einer 20-%-Äquivalenzgrenze konnte zwischen den Messreihen Äquivalenz festgestellt werden ($p > 0,05$). Unter Annahme einer 10-%-Grenze konnte keine Äquivalenz festgestellt werden. Der Bland-Altman Plot zeigt, dass die Untersuchungsergebnisse der EBCT- und der MDCT-Messung weitgehend in den Grenzen der Übereinstimmung liegen. Im Bereich sehr niedriger Kalkwerte (< 11) trifft diese Übereinstimmung nicht zu. Die mittlere Variabilität liegt für Personen mit einem Kalkscore > 11 zwischen 16 % und 30 %. Die klinische Bedeutung wird anhand der Einteilung der Patienten in Risikogruppen entsprechend ihrem Agatstonscore untersucht. Von 51 Patienten mit einem Kalkscore > 0 auf zumindest einem Untersuchungsgerät würden elf Personen nach EBCT in eine höhere Risikostufe und ein Patient in eine niedrigere Risikostufe im Vergleich zum Kalkscore nach der MDCT-Messung eingeteilt werden. Bei der Beurteilung des Risikos eines kardiovaskulären Ereignisses nach Raggi wären die Behandlungsempfehlungen für acht Patienten nach EBCT - im Vergleich zum MDCT-Kalkscore - verändert worden.
Schlussfolgerungen der Autoren	Die Autoren ziehen den Schluss, dass die Ergebnisse einer Koronarkalkmessung mittels MDCT mit den Ergebnissen einer Messung mittels EBCT (Goldstandard) stark korrelieren, eine Ausnahme stellen die Werte von Personen mit sehr niedrigen Kalkscores (< 11) dar. Die Werte am MDCT waren generell niedriger als die mittels EBCT ermittelten Kalkscores. In acht Fällen (16 % der Patienten) hätte sich eventuell die weitere Behandlung auf Grund einer anderen Risikoeinstufung mittels MDCT geändert.

CT = Computertomographie. EBCT = Elektronenstrahlcomputertomographie. EKG = Elektrokardiographie.

HU = Hounsfield Units. MDCT = Multidetektorcomputertomographie. VCS = Volumenscore.

Quelle: Stanford et al. 2004²⁰⁹, ÖBIG - eigene Aufstellung.

Tabelle 17: Koronarkalkmessung unter Verwendung eines 16-Zeilen-Computertomographen und retrospektiven EKG-Gating-Rekonstruktionsalgorithmus.

Horiguchi et al. : Coronary artery calcium scoring using a 16 MDCT and a retrospective ECG-gating reconstruction algorithm. ¹⁹⁰	
Ziel der Untersuchung	Vergleich der Ergebnisse einer Koronarkalkmessung mittels 16-Zeilen-MDCT mit jenen einer Messung mittels EBCT hinsichtlich Kalkscore und Auswirkungen auf die Risikostratifizierung
Untersuchungsgerät	Light Speed Ultrafast 16 (General Electric Medical Systems, Milwaukee (120 kV, 100 mA)
Vergleichsgerät	EBCT Imatron C-150 XL, GE, San Francisco (130 kV, 625 mA)
Studienpopulation	100 asymptomatische Patienten (27 weiblich, 73 männlich ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankung (n = 39) oder mit unklaren Brustschmerzen (n = 61) Alter 41 bis 82 Jahre (Mittelwert 62 ± 13 Jahre)
Untersuchungsprotokoll	Es wird je ein Scan des ganzen Herzens in einer Atemanhaltphase auf dem Untersuchungs- und dem Vergleichsgerät durchgeführt. EBCT: 35 bis 40 axiale Schichten, Schichtdicke = 3 mm, Belichtungszeit = 100 ms, EKG-Triggerung bei 80 % RR-Intervall MDCT: Spiralmodus, Kollimation = 1,25 mm, 16-Detektorzeilen, Pitch-Faktor an Herzfrequenz angepasst zwischen 0,275 und 0,325, Rotationszeit = 500 ms, EKG-Gating bei 80 % RR-Intervall, je nach Herzfrequenz (< 60 bpm) Einzelsegment- oder (> 60 bpm) Multisegmentrekonstruktion
Scoringmethode	Agatston score je mit Grenzwert ≥ 130 HU (Schwellenwert 2 Pixel = 0,52 mm ²), Volumen und Kalkmasse (Für Personen mit einem Kalkscore = 0 am MDCT zusätzliche Auswertung mit Schwellenwert 90 HU)
Auswertung	Durch einen erfahrenen Radiologen Externe Arbeitsstation (Advantage Windows, Version 4.4.1, GE Medical Systems) mit Kalkscoresoftware (Smartscore, version 2.5)
Ergebnisse	Nach Auswertung aller Scans ist bei 21 Studienteilnehmern kein Koronarkalk nachzuweisen, bei einer Person sind Kalzifikationen nur am EBCT feststellbar. Die Kalkscores nach Agatston liegen bei 390 ± 606, von 0 bis 2978, Median = 112 bei der EBCT-Messung und 404 ± 630, von 0 bis 3664, Median = 101 bei der MDCT-Messung. Für die Volumenscores ergibt sich bei der EBCT-Messung 315 ± 470, von 0 bis 2336, Median = 98, für die MDCT-Auswertung 321 ± 479, von 0 bis 2764, Median = 105. Im Vergleich mit dem EBCT weist der 16-Zeilen-MDCT mit retrospektivem EKG-Gating eine Sensitivität von 98,7 % und eine Spezifität von 100 % im Nachweis von Koronarkalk auf (PPV = 100 %, NPV = 95,5 %). Die Variabilität zwischen den Koronarkalkbestimmungen mittels EBCT und MDCT liegt bei 26,5 % bei der Kalkscoreauswertung, bei 20,7 % bei der Auswertung des Kalkvolumens und bei 20,3 % bei der Bewertung der Kalkmasse.
Schlussfolgerungen der Autoren	Die Autoren ziehen den Schluss, dass die Koronarkalkbestimmung mittels 16-Zeilen-MDCT mit retrospektivem EKG-Gating eine hohe Übereinstimmung zu der Koronarkalkbestimmung mittels EBCT zeigt. Sie verweisen jedoch auch auf die erhöhte Strahlungsbelastung in diesem Modus.

EBCT = Elektronenstrahlcomputertomographie. EKG = Elektrokardiographie. HU = Hounsfield Units.

MDCT = Multidetektorcomputertomographie. NPV = Negativer Prediktorwert. PPV = Positiver Prediktorwert.

Quelle: Horiguchi et al. 2004¹⁹⁰, ÖBIG - eigene Aufstellung.

Tabelle 18 : Leitlinien zur Koronarkalkquantifizierung am CT.

Technische Grundlagen	
<ul style="list-style-type: none"> • Ein CT-Scanner muss die räumliche und zeitliche Auflösung haben, um das Herz ohne Bewegungsartefakte soweit darzustellen, dass die relevanten anatomischen Details und Befunde dokumentiert werden können. • Zur Durchführung von CT-Untersuchungen des Herzens muss obligat ein EKG-gesteuerter Aufnahmemodus am Untersuchungsgerät vorhanden sein. Nicht-EKG-gesteuerte Aufnahmen des Herzens sind als obsolet anzusehen. • Für die Durchführung kontrastverstärkter CT-Aufnahmen ist die Verwendung eines automatischen Injektors obligat, mit dem eine Flussrate von mindestens 4 ml/s erreicht werden kann. • Für die Bildgebung des Herzens darf die zeitliche Auflösung maximal 250 ms betragen. Bewegungsartefakte sind dabei bei normalen und höheren Herzraten zu erwarten und können in Abhängigkeit von der Fragestellung in Kauf genommen werden. • Für die morphologische kontrastverstärkte Bildgebung der Koronararterien werden Aufnahmen in der Diastole angefertigt. Die notwendige zeitliche Auflösung muss entweder durch eine Patientenvorbereitung mittels Betablocker zur Frequenzreduzierung oder über segmentierte Rekonstruktionsverfahren erreicht werden. • Das EKG-Signal sowie der Zeitpunkt der Bilderstellung müssen nach Abschluss der Untersuchung dokumentiert und archiviert sein. 	
CT-Koronarkalkquantifizierung	
<ul style="list-style-type: none"> • Das gesamte Herz muss in einem Atemhaltezyklus abgetastet werden. • Der Kalibrierfaktor für die absolute Quantifizierung sollte mit einem Standardphantom ermittelt werden, bei definierten Scan- und Auswerteparametern (HU/Pixelthreshold). • Die Schichtdicke darf nicht mehr als 3 mm betragen, das Rauschen im Phantom nicht mehr als 25 HU, die Ortsauflösung in der Ebene mindestens sechs Linienpaare pro cm. • Die Aufnahmen zur Quantifizierung müssen mit EKG-Triggerung bzw. EKG-Gating in der Diastole erfolgen und sollten keine Bewegungsartefakte haben. Retrospektives EKG-Gating und prospektive EKG-Triggerung sind für die Koronarkalkquantifizierung als gleichwertig anzusehen. Liegen dennoch Bewegungsartefakte vor, sollten die Bilder mit den geringsten Bewegungsartefakten für die Quantifizierung herangezogen werden. Eine Detektion und Quantifizierung von Koronarkalk muss mit einer zeitlichen Auflösung von maximal 250 ms erfolgen. • Die Mindestnachweisgrenze von Koronarkalk sollte bei 1 mg liegen. • Die effektive Dosis muss minimal sein. • Bei der Auswertung muss mindestens ein Wert für die Quantität des Koronarkalks angegeben werden. Nach Möglichkeit sollte diese Angabe als Masse in mg erfolgen. • Für Verlaufsuntersuchungen darf die mittlere Variabilität zwischen zwei aufeinander folgenden Messungen nicht über 10 % liegen. 	
Koronarkalkquantifizierung	
Untersuchungsvolumen:	Gesamtes Herz
Notwendige Ansichten / Ebenen:	Transversal
Messparameter	
Kollimation:	≤ 3 mm
Schichtdicke:	≤ 3 mm
FoV:	Sternum bis Wirbelsäule
Matrix:	≥ 512
Bildaufnahme / -berechnung:	Diastole
i.v. Kontrastmittel:	Nicht erforderlich
Sonstiges:	EKG-Triggerung / EKG-Gating Phantomkalibrierung obligat (s. o.)
Auswertung:	Quantitative Angabe der Summe aller Koronarverkalkungen

CT = Computertomographie. EKG = Elektrokardiographie. FoV = Field of View. HU = Hounsfield Units. i. v. = intravenös.
 Quelle: Deutsche AG Herzdiagnostik der deutschen Röntgengesellschaft
<http://www.uni-wuerzburg.de/agherzdiagnostik/web/index.php4>

Tabelle 19: Effektivität der Koronarkalkmessung - Überblick über Studien geringer äußerer Validität

Wong et al.: Relation of coronary calcium progression and control of lipids according to National Cholesterol Education Program guidelines. ¹⁶⁸	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Koronarkalkveränderungen bei Statintherapie an asymptomatischen Risikopatienten
Studiendesign	Prospektive Kohorte mit sieben Jahren Beobachtungszeitraum
Studienpopulation	761 Personen, 91 % männlich, Durchschnittsalter ca. 64,5 Jahre
Scoringmethode	Volumenscore mittels EBCT
Ergebnisse	Zwischen LDL-C und Triglyceridsenkung und dem Koronarkalkprogression sind keine Verhältnismäßigkeiten, geringgradige Relation zwischen HDL-Spiegeländerung und Koronarkalkprogression.
Limitierungen	Die im Follow-Up verbliebenen Patienten differieren signifikant in vielen Parametern zu denen, die ausgeschieden sind.
Folsom et al.: Association of traditional and non traditional cardiovascular risk factors with coronary artery calcification ⁵⁵	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Koronarkalk ist assoziiert mit „traditionellen“ und „nicht-traditionellen“ KHK-Risikofaktoren
Studiendesign	Prospektive Kohorte (ARIC) mit 11 Jahren Beobachtungszeitraum
Studienpopulation	360 Personen, 59 % männlich
Scoringmethode	Agatstonsscore mittels CT
Ergebnisse	Die meisten traditionellen Risikofaktoren sind mit Koronarkalk assoziiert, keine Assoziation ist bei CRP, BMI und sportlicher Aktivität zu finden.
Limitierungen	Die dargestellten Analysen beziehen sich auf eine zu kleine Untersuchungspopulation.
Snell-Bergeon et al.: Measurement of abdominal fat by CT compared to waist circumference and BMI in explaining the presence of coronary calcium. ¹⁴⁷	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Die Körperfettmessung mit unterschiedlichen Methoden (z. B. BMI, Hüftumfang, CT, etc.) ist assoziiert mit Koronarkalk als Surrogat für KHK.
Studiendesign	Kohorte
Studienpopulation	662 Personen, 43 % männlich, Durchschnittsalter männlich ca. 38 Jahre / weiblich ca. 40 Jahre
Scoringmethode	Agatstonsscore mittels EBCT
Ergebnisse	Im Wesentlichen sind alle Körperfettmessungen assoziiert mit Koronarkalk.
Limitierungen	Koronarkalk ist kein valides Surrogat für KHK.
Nasir et al.: Coronary artery calcification and family history of premature coronary heart disease: Sibling history is more strongly associated than parental history. ¹¹⁰	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Zwischen der familienanamnestisch erhobenen frühzeitigen KHK und Koronarkalk besteht eine Assoziation, die zwischen Eltern / Kindern und Kindern / Kindern unterschiedlich ausgeprägt ist.
Studiendesign	Kohorte
Studienpopulation	8549 Personen, 69 % männlich, Durchschnittsalter männlich 48 Jahre, weiblich 49 Jahre
Scoringmethode	Agatstonsscore mittels EBCT
Ergebnisse	Zwischen der familienanamnestisch erhobenen frühzeitigen KHK und Koronarkalk besteht eine direkte Assoziation, die bei Kindern / Kindern stärker ausgeprägt ist, als bei Eltern / Kindern. Daher sollte im Framinghamscore die Befragung über frühzeitige KHK in der Familie eingebaut werden.
Limitierungen	Erhebung des Risikoprofils erfolgt über Fragebogen
Desai et al.: Underlying risk factors incrementally add to the standard risk estimate in detecting subclinical atherosclerosis in low- and intermediate-risk middle-aged asymptomatic individuals. ³⁹	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Traditionelle und „nicht-traditionelle“ (z. B. Adipositas, körperliche Aktivität, Risikofaktoren, familienanamnestisch erhobene frühzeitige KHK, etc.) sind assoziiert mit Koronarkalk.
Studiendesign	Kohorte
Studienpopulation	8549 Personen, 69 % männlich, Durchschnittsalter männlich 53 Jahre, weiblich 51 Jahre
Scoringmethode	Agatstonsscoreperzentile mittels EBCT, Framinghamscore
Ergebnisse	Die Korrelation zwischen Framinghamscore und Koronarkalk ist nur moderat, selbst bei niedrigem Risiko ist Koronarkalk feststellbar. Die Prävalenz von Koronarkalk ist stärker assoziiert, wenn neben dem Framinghamscore die Anzahl anderer Risikofaktoren einbezogen wird. Wird Koronarkalk als Surrogat verwendet, wäre es daher sinnvoll, nicht-traditionelle Risikofaktoren zu Unterscheidung von intermediärem und hohem Risiko heranzuziehen.
Limitierungen	Die Selektion der Patienten aus der Untersuchungspopulation und die Erhebung des Risikoprofils erfolgt über Fragebogen.

Fortsetzung Tabelle 19: Effektivität der Koronarkalkmessung - Überblick über Studien geringer äußerer Validität

Desai et al.: Relation of degree of physical activity to coronary artery calcium score in asymptomatic individuals with multiple metabolic risk factors. ⁴⁰	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Erhöhte körperliche Aktivität ist verkehrt proportional korreliert zur Prävalenz von Koronarkalk in asymptomatischen Patienten mit metabolischen Risikofaktoren (≥ 2).
Studiendesign	Kohorte
Studienpopulation	779 Personen, 67 % männlich, Durchschnittsalter männlich 54 Jahre, weiblich 57 Jahre
Scoringmethode	Agatstonscoreperzentile mittels EBCT
Ergebnisse	Körperliche Aktivität (mehr als zweimal pro Woche und länger als 30 Minuten) ist signifikant negativ assoziiert mit der Prävalenz von fortgeschrittenem Koronarkalk
Limitierungen	Die Selektion der Patienten aus der Untersuchungspopulation erfolgt über Fragebogen
Raggi et al.: Gender-based differences in the prognostic value of coronary calcification. ¹²⁶	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Der prognostische Wert von Koronarkalk ist geschlechtsabhängig.
Studiendesign	Prospektive Kohorte mit fünf Jahren Beobachtungszeitraum
Studienpopulation	10377 Personen, 60 % männlich, Durchschnittsalter männlich 52 Jahre, weiblich 55 Jahre
Scoringmethode	Agatstonscore mittels EBCT, Framinghamscore
Ergebnisse	Koronarkalk bei Frauen ist häufiger mit Mortalität verbunden als bei Männern, daher ist das Screening nach Koronarkalk bei Frauen jedenfalls durchzuführen.
Limitierungen	Die Erhebung des Risikoprofils erfolgt über Fragebogen, das Follow-Up über gesammelte Krankengeschichten. Die Untersuchungspopulation war neben dem Geschlecht sehr inhomogen, sodass sogar die innere Validität der Studie zu hinterfragen ist.
Kondos et al.: Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to-intermediate-risk adults. ⁸⁷	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Die Kombination aus Koronarkalk und Framinghamscore ermöglicht eine verbesserte Risikoprognose der KHK bei asymptomatischen Patienten.
Studiendesign	Prospektive Kohorte mit 3,1 Jahren Beobachtungszeitraum
Studienpopulation	8855 Personen, 74 % männlich, Durchschnittsalter männlich 51 Jahre, weiblich 50 Jahre
Scoringmethode	Agatstonscore mittels EBCT, einzelne Risikofaktoren
Ergebnisse	Das Wissen um das Vorhandensein von Koronarkalk könnte einen positiven Effekt auf die Prognose der KHK haben.
Limitierungen	Die Erhebung des Risikoprofils erfolgt über Fragebogen, das Follow-Up über gesammelte Krankengeschichten, die Risikoeinschätzung erfolgt über einen Vergleich mit der amerikanischen Bevölkerung. Die Responderate im Follow-Up betrug 64 %
Hunt et al.: The relationship between the 'metabolic score' and sub-clinical atherosclerosis detected with electron beam computed tomography. ⁷⁷	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Es gibt eine Assoziation zwischen metabolischem Syndrom, LDL-C und Koronarkalk.
Studiendesign	Kohorte (PACC)
Studienpopulation	999 Personen, 82,5 % männlich, Durchschnittsalter 42 Jahre
Scoringmethode	Agatstonscore mittels EBCT
Ergebnisse	Koronarkalk ist mit dem metabolischem Syndrom positiv korreliert.
Limitierungen	Die Kohorte besteht aus US-Militärs mit niedrigem Risiko. Es ist nicht beschrieben, ob Patienten mit einem metabolischem Syndrom > 3 DM hatten oder nicht, die Patienten sind sehr jung.
Hoff et al.: Conventional coronary artery disease risk factors and coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 30,908 healthy individuals. ⁷¹	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Risikofaktoren sind assoziiert mit Koronarkalk in einer asymptomatischen Population.
Studiendesign	Kohorte
Studienpopulation	30908 Personen, 72 % männlich, Durchschnittsalter männlich 50 Jahre, weiblich 54 Jahre
Scoringmethode	Agatstonscore mittels EBCT, einzelne Risikofaktoren
Ergebnisse	Alle Faktoren zeigen eine Assoziation zu den untersuchten Risikofaktoren, Altersunterschiede sind zu beobachten, die stärkste Assoziation bei Männern ist das Alter, bei Frauen DM. Eine Gruppe von ca. 7 % wird identifiziert, die keine Risikofaktoren, aber Koronarkalk aufweisen.
Limitierungen	Die Erhebung des Risikoprofils erfolgt über Fragebogen. Die Population zeigt zwischen den Geschlechtern eine erhebliche Inhomogenität, die Population entspricht nicht der Demoskopie, sodass ein „Recruiting“-Bias enthalten ist.

Fortsetzung Tabelle 19: Effektivität der Koronarkalkmessung - Überblick über Studien geringer äußerer Validität

Yoon et al.: Calcium begets calcium: progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects. ¹⁷³	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Die Progression des Koronarkalks ist geschlechtsspezifisch und altersabhängig.
Studiendesign	Prospektive Kohorte mit 25 Jahren Beobachtungszeitraum
Studienpopulation	217 Personen, 53 % männlich, Durchschnittsalter männlich 55 Jahre, weiblich 60 Jahre
Scoringmethode	Volumen- und Agatston-Score mittels EBCT
Ergebnisse	Die Progression von Koronarkalk ist hauptsächlich mit Hypertonie und DM verbunden, je größer die Ausgangsmenge des Koronarkalks, desto progressiver die Vermehrung.
Limitierungen	Das Risikoprofil wird durch einen Fragebogen erhoben, die Untersuchungsgruppe ist zu klein für eine so tiefe Testung.
Wong et al.: Coronary calcium and cardiovascular event risk: Evaluation by age- and sex-specific quartiles. ¹⁶⁷	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Sowohl Agatstonscoreperzentile als auch absoluter Agatstonscore sind aussagekräftig.
Studiendesign	Prospektive Kohorte mit 3,3 Jahren Beobachtungszeitraum
Studienpopulation	928 Personen, 79 % männlich, Durchschnittsalter 54 Jahre
Scoringmethode	Agatstonscoreperzentile und Agatstonscore mittels EBCT
Ergebnisse	Sowohl die Anwendung von Agatstonscoreperzentilen als auch Agatstonscore sind für prognostische Aussagen möglich.
Limitierungen	Selbstüberweisung und Fragebogen; kleine Gruppe
Chironi et al.: Determinants of progression of coronary artery calcifications in asymptomatic men at high cardiovascular risk. ³⁷	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Welche Risikofaktoren sind mit Änderungen des Koronarkalk verbunden?
Studiendesign	Retrospektive Kohorte mit 3,3 Jahren Beobachtungszeitraum
Studienpopulation	55 Personen, 100 % männlich, Durchschnittsalter 54,6 Jahre
Scoringmethode	Agatston-Score mittels EBCT, einzelne Risikofaktoren
Ergebnisse	Nur LipoA ist mit Koronarkalk-Änderung assoziiert.
Limitierungen	zu kleine Stichprobe
Feuerstein et al.: Electron beam computed tomography screening of the coronary arteries: experience with 3,263 patients at Walter Reed Army Medical Center. ⁵⁰	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Prävalenz von Koronarkalk in der WRAMC-Kohorte
Studiendesign	Kohorte (WRAMC)
Studienpopulation	3.263 Personen, 74 % männlich, Durchschnittsalter männlich 51 Jahre, weiblich 53 Jahre
Scoringmethode	Agatston-Score mittels EBCT
Ergebnisse	Detaillierte Darstellung der Koronarkalk-Prävalenz nach Alter und Geschlecht
Limitierungen	Die Kohorte besteht aus US-Militärs.
Shemesh et al.: Annual progression of coronary artery calcium by spiral computed tomography in hypertensive patients without myocardial ischemia but with prominent atherosclerotic risk factors, in patients with previous angina pectoris or healed acute myocardial infarction, and in patients with coronary events during follow-up. ¹⁴²	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Koronarkalk-Veränderungen bei hypertensiven Risikopatienten sind assoziiert mit KHK-Ereignissen.
Studiendesign	Prospektive Kohorte (INSIGHT) mit drei Jahren Beobachtungszeitraum
Studienpopulation	168 Personen, 54 % männlich, Durchschnittsalter 65 Jahre
Scoringmethode	Agatstonscore mittels CT
Ergebnisse	In asymptomatischen Personen und an stabilen KHK-Patienten ist die Koronarkalk-progression kontinuierlich, während in Patienten, die ein Ereignis hatten, die Progression signifikant höher ist.
Limitierungen	Die Kohorte ist zu klein, jede Gruppe besteht nur aus wenigen Fällen.
Shemesh et al.: Usefulness of spiral computed tomography (dual-slice mode) for the detection of coronary artery calcium in patients with chronic atypical chest pain, in typical angina pectoris, and in asymptomatic subjects with prominent atherosclerotic risk factors. ¹⁴³	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Welche Patienten mit Brustschmerzen sollten eine Koronarkalk-Bestimmung erhalten?
Studiendesign	Retrospektive Kohorte
Studienpopulation	504 Personen, 51 % männlich, Durchschnittsalter 60 Jahre
Scoringmethode	Agatstonscore mittels CT
Ergebnisse	Die Prävalenz von Koronarkalk ist bei Patienten über 50 Jahre mit atypischen Brustschmerzen niedriger als bei jenen mit Angina pectoris.
Limitierungen	Die Kohorte ist zu klein, jede Gruppe besteht nur aus wenigen Fällen.

Fortsetzung Tabelle 19: Effektivität der Koronarkalkmessung - Überblick über Studien geringer äußerer Validität

Hecht et al.: Relation of coronary artery calcium identified by electron beam tomography to serum lipoprotein levels and implications for treatment. ⁶⁶	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Blutfettparameter sind assoziiert mit Koronarkalk. Kann NCEP II die Patienten mit Koronarkalk prognostizieren?
Studiendesign	Kohorte
Studienpopulation	930 Personen, 67 % männlich, Durchschnittsalter 54 Jahre
Scoringmethode	Agatstonscore %, Framinghamscore, NCEP II
Ergebnisse	Die NCEP-Richtwerte sind nicht mit Koronarkalk assoziiert.
Limitierungen	Selbstüberweisung und Fragebogen, Koronarkalk wird als Surrogat für subklinische KHK verwendet.
Mielke et al.: Risk factors and coronary artery disease for asymptomatic women using electron beam computed tomography. ¹⁰¹	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Traditionelle Risikofaktoren, KHK und Koronarkalk bei Frauen
Studiendesign	Kohorte
Studienpopulation	451 Personen
Scoringmethode	Agatstonscore mittels EBCT, einzelne Risikofaktoren
Ergebnisse	Bluthochdruck ist nur im Alter mit Koronarkalk assoziiert, hohe Blutfettwerte ab einem Alter von 40 und Rauchen in jedem Alter.
Limitierungen	Fragebogen zur Erhebung der Risikofaktoren
Newman et al.: Coronary artery calcification in older adults to age 99 prevalence and risk factors. ¹¹⁴	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Koronarkalk ist bei Personen über 80 Jahre mit dem Alter und KHK assoziiert.
Studiendesign	Kohorte
Studienpopulation	614 Personen, 40 % männlich, Durchschnittsalter 80,4 Jahre
Scoringmethode	Agatstonscore mittels EBCT
Ergebnisse	Agatstonscores sind bei Männern größer als bei Frauen, bei Frauen ist die Assoziation mit KHK größer als bei Männern, ein direkter Zusammenhang zwischen dem absoluten Agatstonscore und der KHK ist nicht feststellbar.
Limitierungen	Fragebogen zur Erhebung der Risikofaktoren, keine Angaben mit den üblichen Agatstonscoregrenzen
Taylor et al.: Do conventional risk factors predict subclinical coronary artery disease? Results from the prospective army coronary calcium project. ¹⁵³	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Welche Relation besteht zwischen Framinghamscore und Koronarkalk bei einer jungen Niedrigrisikopopulation?
Studiendesign	Kohorte (PACC)
Studienpopulation	630 Personen, 82 % männlich, Durchschnittsalter 42 Jahre
Scoringmethode	Agatstonscore in Perzentilen mittels EBCT, Framinghamscore
Ergebnisse	Der Framinghamscore unterschätzt die Prävalenz von Koronarkalk in der Population und somit möglicherweise auch das KHK-Risiko.
Limitierungen	Die Kohorte besteht aus US-Militärs mit niedrigem Risiko.
Taylor et al.: Physical activity and the presence and extent of calcified coronary atherosclerosis. ¹⁵⁴	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Welche Relation besteht zwischen Framingham-Score und Koronarkalk und körperlicher Aktivität bei einer jungen Niedrigrisikopopulation?
Studiendesign	Kohorte (PACC)
Studienpopulation	630 Personen, 82 % männlich, Durchschnittsalter 42 Jahre
Scoringmethode	Agatstonscore in Perzentilen mittels EBCT, Framinghamscore
Ergebnisse	Körperliche Aktivität hat keine Assoziation mit Koronarkalk, senkt jedoch den Framinghamscore.
Limitierungen	Die Kohorte besteht aus US-Militärs mit niedrigem Risiko.
Mahoney et al.: Usefulness of the framingham risk score and body mass index to predict early coronary artery calcium in young adults (Muscatine study). ⁹⁵	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Framinghamscore als Prädiktor für Koronarkalk
Studiendesign	Kohorte
Studienpopulation	857 Personen, 45 % männlich, Durchschnittsalter männlich 34 Jahre, weiblich 35 Jahre
Scoringmethode	Framinghamscore, Koronarkalk ja / nein, mittels EBCT
Ergebnisse	BMI und Framinghamscore sind Prädiktoren für Koronarkalk.
Limitierungen	Risikoprofil wird durch einen Fragebogen erhoben, die Untersuchungsgruppe ist sehr jung.

Fortsetzung Tabelle 19: Effektivität der Koronarkalkmessung - Überblick über Studien geringer äußerer Validität

Wong et al.: Coronary artery calcium evaluation by electron beam computed tomography and its relation to new cardiovascular events. ¹⁶⁶	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Koronarkalk liefert inkrementelle Informationen über den Framinghamscore hinaus.
Studiendesign	Prospektive Kohorte
Studienpopulation	926 Personen, 79 % männlich, Durchschnittsalter ca. 53 Jahre
Scoringmethode	Framinghamscore, Koronarkalk ja / nein, mittels EBCT
Ergebnisse	Koronarkalkmessungen liefern inkrementelle Informationen, Myokardinfarkte werden auch bei jenen Patienten beobachtet, die Koronarkalk = 0 haben.
Limitierungen	Selbstüberweiser, Risikoprofil wird durch einen Fragebogen erhoben, Follow-Up durch Fragebogen
Jensen et al.: Association of coronary heart disease with age-adjusted aortocoronary calcification in patients with familial hypercholesterolaemia. ⁸⁰	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Zusammenhang von Koronarkalk, Risikofaktoren und familiärer Hypercholesterinämie
Studiendesign	Kohorte
Studienpopulation	56 (+ 24 mit KHK) Personen, 52 % männlich, Durchschnittsalter 44 Jahre
Scoringmethode	Eigener Koronarkalkscore mittels CT
Ergebnisse	Koronarkalk könnte ein Indikator für KHK bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie sein
Limitierungen	Risikoprofil wird durch einen Fragebogen erhoben; Gruppe zu klein.
Newman et al.: Coronary artery calcification in older adults with minimal clinical or subclinical cardiovascular disease. ¹¹³	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Koronarkalk bei alten Personen
Studiendesign	Kohorte
Studienpopulation	106 (+ 27 mit KHK) Personen, 43 % männlich, Durchschnittsalter 78 Jahre
Scoringmethode	Agatstonscore mittels EBCT
Ergebnisse	Koronarkalk ist bei Patienten mit KHK höher und durch traditionelle Risikofaktoren nicht erklärbar.
Limitierungen	Gruppe zu klein
Arad et al.: Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. ¹⁰	
Hypothese bzw. Forschungsfrage	Koronarkalk als Prädiktor von KHK-Ereignissen
Studiendesign	Prospektive Kohorte mit 3,6 Jahren Beobachtungszeitraum
Studienpopulation	787 Personen, 71 % männlich, Durchschnittsalter 53 Jahre
Scoringmethode	Agatstonscore mittels EBCT, Framinghamscore
Ergebnisse	Koronarkalkmessungen liefern inkrementelle Informationen, die zur Verbesserung des Framinghamscores dienen können.
Limitierungen	Selbstüberweiser, Risikoprofil wird durch einen Fragebogen erhoben, unübliche Werte für den Agatstonscore.

CT = Computertomographie. ARIC = Bezeichnung der Studienkohorte, siehe Originalarbeit. BMI = Body Mass Index.

CRP = C-Reaktives Protein. DM = Diabetes mellitus. EBCT = Elektronenstrahlcomputertomographie.

HDL = High Density Lipoproteins. KHK = Koronare Herzkrankheit. LDL-C = Low Density Lipoprotein – C.

NCEP = National Cholesterol Education Programm. PACC = Prospective Army Coronary Calcium Projekt.

WRAMC = Walter Reed Army Medical Center.

Quelle: ÖBIG - eigene Aufstellung.

4.1.2 Tabellen zu den ökonomischen Studien

Tabelle 20: Koronarkalkmessung mit EBCT im Vergleich zur konventionellen Untersuchungsmethode: Ein Kosten-effektivitätsmodell zur Diagnose der koronaren Herzkrankheit

Rumberger et al.: Coronary calcification by electron beam computed tomography and obstructive coronary artery disease: a model for costs and effectiveness of diagnosis as compared with conventional cardiac testing methods. ²⁰³	
Ziel	Potenzial des EBCT als kostenwirksames Instrument in der Diagnose der KHK („obstructive coronary disease“) bei asymptomatischen Risikopatienten
Land / Region	USA
Intervention	(Früh-)Diagnose der KHK mit Hilfe der beschriebenen Untersuchungspfade
Verglichene Untersuchungspfade	<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>EBCT</u>, wenn positiv (KS-Schwellenwerte s.u.) oder nicht-diagnostisch: Koronarangiographie 2. <u>Belastungs-EKG</u>, wenn positiv oder nichtdiagnostisch: Koronarangiographie 3. <u>Szintigraphie unter Belastung (Thallium)</u>, wenn positiv oder nichtdiagnostisch: Koronarangiographie 4. <u>Belastungs-Echokardiographie</u>, wenn positiv oder nichtdiagnostisch: Koronarangiographie 5. <u>Koronarangiographie</u>
Goldstandard	Koronarangiographie, Koronare Herzkrankheit = ≥ 50 %-Stenose im Koronarangiogramm
Studiendesign	Kostenwirksamkeitsanalyse anhand des Modells von Patterson et al. 1984 bzw. Patterson et al. 1995
Ergebnisparameter	Direkte Kosten pro korrekt mit KHK diagnostizierten Patient (je Untersuchungspfad, unterschieden nach den fünf Prävalenzgruppen, bei EBCT zusätzlich unterschieden nach den vier Schwellenwerten)
Eingeschlossene Kosten	Direkte Kosten: Tarife der Untersuchung(en), Kosten von auftretenden Komplikationen (nicht-invasive Verfahren und gegebenenfalls [diagnostische] Koronarangiographie)
Population	<ul style="list-style-type: none"> • Hypothetische Population von Patienten, die zu einer Erstabklärung mit Verdacht auf KHK („obstructive coronary disease“) aufgrund ihrer klinischen Vorgeschichte überwiesen werden. • Fünf Patientengruppen, unterschieden nach der Krankheitsprävalenz: 10 %, 20 %, 50 %, 70 %, 100 %
Sensitivitätsanalyse	Ergebnisse bei unterschiedlich gewähltem KS-Schwellenwert (0, 37, 80, 168) und entsprechenden Sensitivitäten und Spezifitäten
Datenquelle(n)	<i>Sensitivitäten und Spezifitäten, Rate nicht-diagnostischer Ergebnisse, Komplikationsraten:</i> EBCT: Datenanalyse aus Primär- bzw. Sekundärdaten andere Verfahren: größtenteils Literatur <i>Kosten:</i> Tarif Mayo Clinic (EBCT), lokale Tarife außerhalb Medicare (konventionelle Untersuchungen), Literatur (Komplikationen)

Fortsetzung Tabelle 20: Koronarkalkmessung mit EBCT im Vergleich zur konventionellen Untersuchungsmethode: Ein Kosteneffektivitätsmodell zur Diagnose der koronaren Herzkrankheit

Eingangswerte Untersuchungsverfahren	<p><u>EBCT:</u> <i>Sensitivität (KS-Schwellenwert): 95 % (> 0), 90 % (37), 84 % (80), 71 % (168)</i> <i>Spezifität (KS-Schwellenwert): 46 % (> 0), 77 % (37), 84 % (80), 90 % (168)</i> <i>Nicht-diagnostische Rate (unklarer Befund): 2 % (Schätzung)</i> <i>Komplikationsrate: 0 %</i> <i>Kosten (Tarif): US-Dollar 377</i></p> <p><u>Belastungs-EKG:</u> <i>Sensitivität: 68 %</i> <i>Spezifität: 77 %</i> <i>Nicht-diagnostische Rate (unklarer Befund): 15 %</i> <i>Komplikationsrate: 0,0 %</i> <i>Kosten (Tarif): ca. US-Dollar 302</i></p> <p><u>Szintigraphie unter Belastung (Thallium):</u> <i>Sensitivität: 90 %</i> <i>Spezifität: 77 %</i> <i>Nicht-diagnostische Rate (unklarer Befund): 5 %</i> <i>Komplikationsrate: 0,05 %</i> <i>Kosten (Tarif): ca. US-Dollar 1244</i></p> <p><u>Belastungs-Echokardiographie:</u> <i>Sensitivität: 84 %</i> <i>Spezifität: 87 %</i> <i>Nicht-diagnostische Rate (unklarer Befund): 5 %</i> <i>Komplikationsrate: 0,05 %</i> <i>Kosten (Tarif): ca. US-Dollar 943</i></p> <p><u>Koronarangiographie:</u> <i>Sensitivität: 100 %</i> <i>Spezifität: 100 %</i> <i>Nicht-diagnostische Rate (unklarer Befund): 0 %</i> <i>Komplikationsrate: 1,5 %</i> <i>Kosten (Tarif): ca. US-Dollar 2941</i></p>
Perspektive	K. A.
Auftraggeber, Sponsoren	Unterstützt von der Mayo Clinic und Foundation
Interessenkonflikte	K. A.
Ergebnisse	<p><i>Kosteneffizienteste Ergebnisse nach Krankheitsprävalenz:</i> 10 %: Untersuchungspfad 1 mit KS-Schwellenwert 168 (US-Dollar 15016) 20 %: Untersuchungspfad 1 mit KS-Schwellenwert 80 (US-Dollar 8896) 50 %: Untersuchungspfad 1 mit KS-Schwellenwert 168 (US-Dollar 5186) 70 %: Untersuchungspfad 1 mit KS-Schwellenwert 80 (US-Dollar 4547) 100 %: Untersuchungspfad 5 (US-Dollar 3.540)</p>
Schlussfolgerungen (Autoren)	<p>Untersuchungspfad 1 mit KS-Schwellenwert 168 ist der insgesamt kosteneffizienteste Untersuchungspfad, mit einer Spezifität von 90 % und einer Sensitivität von 77 %. Bei einem KS-Schwellenwert von 80 ergeben sich ähnlich gute Ergebnisse mit einer Spezifität und Sensitivität von jeweils 84 %. Die negativen und positiven prädiktiven Werte bei einem KS-Schwellenwert von 80 sind bei allen Prävalenzgruppen vergleichbar zu jenen von Untersuchungspfaden 3 und 4. Die Daten und Schlussfolgerungen beziehen sich auf eine kurzfristige ökonomische Analyse ohne Einbeziehung langfristiger Überlegungen und unter Darstellung direkter Kosten anhand der lokal gültigen Tarife.</p>

EBCT = Elektronenstrahlcomputertomographie. EKG = Elektrokardiogramm. K. A. = Keine Angabe.

KHK = Koronare Herzkrankheit. KS = Kalziumscore.

Quelle: Rumberger et al. 1999²⁰³, ÖBIG - eigene Aufstellung.

Tabelle 21: Evaluation von Brustschmerzen durch EBCT bei Patienten mit niedriger bis mittlerer Vortest-Wahrscheinlichkeit für eine koronare Herzkrankheit

Raggi et al.: Evaluation of chest pain in patients with low to intermediate pretest probability of coronary artery disease by electron beam computed tomography. ²⁰⁰	
Ziel	Rolle von EBCT-Koronarkalkscreening bei Patienten mit (unklaren) Brustschmerzen und geringem bis mittlerem (Vortest-)Risiko in Hinblick auf Effektivität und Kosten
Land / Region	USA
Intervention	(Früh-)Diagnose der koronaren Herzkrankheit mit Hilfe der beschriebenen Untersuchungspfade
Verglichene Untersuchungspfade	<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>EBCT</u>, wenn KS \leq 150: klinische Beobachtung und Risikoberatung, wenn KS $>$ 150: Belastungs-EKG und Vorgehen wie unter 3 (jedoch bei negativem Belastungs-EKG: klinische Beobachtung und Risikoberatung) 2. <u>EBCT</u>, wenn KS \leq 150: klinische Beobachtung und Risikoberatung, wenn KS $>$ 150: Belastungs-EKG und Vorgehen wie unter 3 (jedoch bei negativem Belastungs-EKG: klinische Beobachtung und Risikoberatung, bei Verdachtsdiagnose: keine weiteren Untersuchungen) 3. <u>Belastungs-EKG</u>, wenn positiv: Koronarangiographie, bei Verdachtsdiagnose: Szintigraphie und Koronarangiographie, wenn Szintigraphie positiv 4. <u>Belastungs-EKG</u>, bei Verdachtsdiagnose oder wenn positiv: Szintigraphie und Koronarangiographie, wenn Szintigraphie positiv 5. Szintigraphie, wenn positiv Koronarangiographie 6. <u>Koronarangiogramm</u>
Goldstandard	Koronarangiographie, koronare Herzkrankheit = \geq 50 %-Stenose im Koronararteriogramm
Studiendesign	Bayesianisches Modell
Ergebnisparameter	Direkte Kosten pro untersuchten Patient (Kosten Erstuntersuchung plus erwartete Kosten weiterer Untersuchungen / Anzahl der untersuchten Patienten), je Untersuchungspfad und abhängig von der Prävalenz
Eingeschlossene Kosten	Direkte Kosten: Tarife für alle im Verfahrensablauf notwendigen Untersuchungen
Population	<ul style="list-style-type: none"> • Hypothetische Population von Patienten mit (unklaren) Brustschmerzen • 207 Patienten: Durchschnittsalter 50 (Bandbreite 35 bis 67), 57 % Männer, durchschnittliche Vortestwahrscheinlichkeit (geschätzt anhand Alter, Geschlecht, Symptome) 29 %, prospektiv
Sensitivitätsanalyse	Ergebnisse bei unterschiedlich gewähltem KS-Schwellenwert (20, 50, 80 100, 150) und entsprechenden Sensitivitäten und Spezifitäten
Datenquelle(n)	<p><i>Sensitivitäten und Spezifitäten:</i> Literatur, Interpolation von publizierten Werten bei EBCT</p> <p><i>Kosten:</i> EBCT: Durchschnittlicher Erstattungstarif von drei Versicherungsgesellschaften (Tennessee), andere Verfahren: Literatur</p>
Eingangswerte bei EBCT	<p><u>EBCT:</u> Sensitivität (KS-Schwellenwert): 74 % (150) Spezifität (KS-Schwellenwert): 89 % (150) Kosten (Tarif): US-Dollar 450</p> <p><u>Belastungs-EKG:</u> Sensitivität: 68 % Spezifität: 77 % Kosten (Tarif): US-Dollar 330</p> <p><u>Szintigraphie:</u> Sensitivität: 90 % Spezifität: 80 % Kosten (Tarif): US-Dollar 1200</p> <p><u>Koronarangiographie:</u> Sensitivität: 100 % Spezifität: 100 % Kosten (Tarif): US-Dollar 4800</p>
Perspektive	K. A.
Auftraggeber, Sponsoren	K. A.
Interessenkonflikte	K. A.
Ergebnisse	Quantitative Ergebnisse der Kostenanalyse für die sechs Untersuchungspfade im Artikel grafisch dargestellt: niedrigste Kosten pro Patient bei Untersuchungspfad 1 für alle (hypothetisch angenommenen) Prävalenzen. Die Kostenersparnisse gegenüber Untersuchungspfad 3 und 4 sinken bei der Patientenstudie mit sinkendem KS-Schwellenwert.
Schlussfolgerungen (Autoren)	Die <i>Qualität</i> der prognostischen Informationen bei den EBCT-Untersuchungspfaden im Vergleich zu Belastungs-EKG und Szintigraphie bleibt zum Zeitpunkt ungeklärt. EBCT (bei KS-Schwellenwert 150) besitzt die höchste Spezifität der drei Verfahren und entdeckt gleichzeitig weniger richtig oder falsch positive Befunde als Szintigraphie. Patienten mit KS $<$ 150 sollten eine medikamentöse Therapie erhalten. Bei Fortdauer der Symptome sollten die Patienten klinischer Beobachtung und einer Szintigraphie unterzogen werden.

EBCT = Elektronenstrahlcomputertomographie. EKG = Elektrokardiogramm. K. A. = Keine Angabe. KS = Kalziumscore.
Quelle: Raggi et al. 2000²⁰⁰, ÖBIG - eigene Aufstellung.

Tabelle 22: Kosteneffektivität der Koronarkalkmessung mit EBCT bei Patienten mit mittlerem und hohem Risiko

Rumberger: Cost effectiveness of coronary calcification scanning using electron beam tomography in intermediate and high risk asymptomatic individuals. ²⁰⁴	
Ziel	Rolle des EBCT als kosteneffizientes Instrument zur Risikoverfeinerung und Entscheidungshilfe hinsichtlich einer pharmakologischen Therapie von Hyperlipidämie bei asymptomatischen Patienten
Land / Region	USA
Intervention	Behandlung von (Risiko-)Patienten mit Statinen
Verglichene Behandlungspfade	1. „Nichtstun“ (kardiale Ereignisrate anhand des FRS-Risikos) 2. „Statine für alle“ (Behandlung der Hyperlipidämie unabhängig vom Risiko) 3. EBCT plus Statintherapie wenn KS > 100
Studiendesign	Kosten- (und Kostenwirksamkeits-)analyse für verschiedene Behandlungspfade
Ergebnisparameter	Zusätzliche Kosten pro verhindertes kardiales Ereignis pro Jahr, wenn Behandlungspfad 2 oder 3 statt Behandlungspfad 1 gewählt wird.
Eingeschlossene Kosten	Direkte Kosten: Kosten für EBCT, Kosten für Medikation (Statine), Kosten eines kardialen Ereignisses
Diskontrate	-
Population	<ul style="list-style-type: none"> • 214 Patienten: Alter 50 bis 65, bekannte Lipidwerte, keine manifeste KHK, offensichtlich retrospektiv • Hypothetische Population: Alter 50 bis 65, männlich, asymptomatisch • Vier Bevölkerungsgruppen anhand von vier Risikokategorien (NCEP-Gruppen: 1, 2, 3, 4-5)
Sensitivitätsanalyse	Erhöhung der Risikoreduktion durch Statine auf 50 %
Datenquelle(n)	Risikoreduktion durch Statintherapie: K. A. <i>Kosten:</i> EBCT: K. A, kardiales Ereignis: Literatur, Medikation: K. A.
Eingangswerte EBCT	Kosten: US-Dollar 400
Weitere Annahmen	<ul style="list-style-type: none"> • Risikoreduktion durch Statine: 35 % • Kosten der Statintherapie pro Jahr: US-Dollar 1000
Perspektive	K. A.
Auftraggeber, Sponsoren	K. A.
Interessenkonflikte	Autor ist nach eigenen Angaben Mitglied des Speaker's Bureau bei Imatron.
Ergebnisse	<i>NCEP-Gruppe 3:</i> Behandlungspfad 2 statt Behandlungspfad 1: zusätzliche Kosten von US-Dollar 8640 Behandlungspfad 3 statt Behandlungspfad 1: zusätzliche Kosten von US-Dollar 2249 <i>NCEP-Gruppe 4-5:</i> Behandlungspfad 2 statt Behandlungspfad 1: zusätzliche Kosten von US-Dollar 7028 Behandlungspfad 3 statt Behandlungspfad 1: zusätzliche Kosten von US-Dollar 1686
Schlussfolgerungen (Autor)	Die EBCT kann bei allen traditionellen Risikogruppen zur Risikoverfeinerung gegenüber dem FRS verwendet werden. Bei Patienten mit mittlerem bis hohem Risiko kann mit Hilfe der EBCT (Behandlungspfad 3) eine Reduktion kardialer Ereignisse bei geringer Erhöhung der Gesamtkosten erreicht werden.

EBCT = Elektronenstrahlcomputertomographie. FRS = Framinghamscore. K. A. = Keine Angabe.

KHK = Koronare Herzkrankheit. KS = Kalziumscore. NECP = National Cholesterol Education Programm.

Quelle: Rumberger 2000204, ÖBIG - eigene Aufstellung.

Tabelle 23: Kosteneffektivität der EBCT bei der Identifikation von Patienten mit kardiovaskulärem Risiko

O'Malley et al.: <i>Cost-effectiveness of using electron beam computed tomography to identify patients at risk for clinical coronary artery disease.</i> ¹⁹⁵	
Ziel	Kosteneffektivität des Einsatzes von EBCT zur Verfeinerung der Risikoeinschätzung kardiovaskulärer Erkrankungen
Land / Region	USA
Intervention	Risikoeinschätzung (FRS bzw. FRS plus EBCT), bei einem Teil der Patienten weitere Untersuchungen, medikamentöse Therapie
Verglichene Untersuchungs- und Behandlungspfade	1. Risikoeinschätzung mit FRS, weitere Untersuchungen (Belastungstest, wenn positiv Koronarangiographie), medikamentöse Therapie 2. Risikoeinschätzung mit FRS und EBCT, weitere Untersuchungen (Belastungstest, wenn positiv Koronarangiographie), medikamentöse Therapie
Studiendesign	Entscheidungsbaumanalyse
Ergebnisparameter	<ul style="list-style-type: none"> • Kosten pro zusätzlich durch die EBCT als „Risikopatient“ ($\geq 1\%$ Risiko pro Jahr) erkannten Teilnehmer • Zusätzliche Kosten per QALY bei FRS plus EBCT
Eingeschlossene Kosten	Direkte Kosten: Untersuchungskosten EBCT, Kosten Folgeuntersuchungen, Kosten medikamentöse Therapie, (Folge-)Kosten von Zufallsbefunden
Diskontrate	-
Population	1000 Patienten der PACC-Studie ¹¹⁶ Alter 39 bis 45, asymptomatisch ($\geq 1\%$ Risiko pro Jahr bei 7,2 % der Teilnehmer nach FRS und bei 22,4 % der Teilnehmer wenn zusätzlich EBCT-Ergebnisse einbezogen), prospektiv
Sensitivitätsanalyse	Variation der Eingangsdaten für Kosten, Wahrscheinlichkeiten der angenommenen Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Medikamenteneinnahme und der Risikoreduktion durch medikamentöse Therapie
Datenquelle(n)	<i>Wahrscheinlichkeiten:</i> PACC-Studie ¹¹⁶ , Literatur <i>Kosten:</i> Medicare-Erstattungssätze bzw. durchschnittlich verrechnete Tarife, Literatur <i>Unterschiedliche Lebenserwartungen je nach Behandlungspfad:</i> Daten des National Center for Health Statistics, Literatur
Eingangswerte EBCT	Kosten: US-Dollar 400
Weitere Annahmen	<ul style="list-style-type: none"> • Risikoreduktion durch medikamentöse Therapie: 30 % • Kosten der medikamentösen Therapie pro Jahr: US-Dollar 250 • Vervierfachung des Risikos nach FRS bei Nachweis von Koronarkalk (unabhängig vom Scorewert) mit EBCT, kein (negativer) Einfluss auf das Risiko bei einem KS von 0 • Weitere Untersuchungen: bei 30 % der Teilnehmer mit $\geq 1\%$ Risiko pro Jahr • Medikamentöse Therapie: 75 % der Teilnehmer mit $\geq 1\%$ Risiko pro Jahr und 10 % der Teilnehmer mit $< 1\%$ Risiko pro Jahr • Rate Zufallsbefunde: 8 %
Perspektive	K. A.
Auftraggeber, Sponsoren	K. A.
Interessenkonflikte	K. A.
Ergebnisse	Kosten pro zusätzlich durch die EBCT als „Risikopatient“ ($\geq 1\%$ Risiko pro Jahr) erkannten Teilnehmer: US-Dollar 9789 Zusätzliche Kosten per QALY bei FRS plus EBCT: US-Dollar 86752
Schlussfolgerungen (Autoren)	In einer „jungen“, asymptomatischen Bevölkerungsgruppe ist EBCT-Screening zur Risikoverfeinerung nicht-kosteneffektiv. Die Kosteneffektivität beträgt trotz tendenziell zugunsten der EBCT getroffener Annahmen US-Dollar 86700. Der Einsatz von EBCT sollte auf Situationen beschränkt bleiben, in denen von ärztlicher Seite ein klarer Nutzen erkennbar ist.

EBCT = Elektronenstrahlcomputertomographie. FRS = Framingham score, K. A. = Keine Angabe, KS = Kalziumscore.

PACC = Prospective Army Coronary Calcium Projekt. QALY = quality-adjusted live-years.

Quelle: O'Malley 2004¹⁹⁵, ÖBIG - eigene Aufstellung.

4.2 Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
BMI	Body Mass Index
CT	Computertomographie
EBCT	Elektronenstrahlcomputertomographie (auch Elektronenstrahltomographie), engl. Electron Beam Computertomography.
DAHTA@DIMDI	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information
EKG	Elektrokardiogramm
FoV	Field of View; dargestellter Bildausschnitt
FRS	Framinghamscore
HDL	High Density Lipoproteins
HTA	Health Technology Assessment
HU	Hounsfield Units
KHK	Koronare Herzkrankheit
KS	Koronarkalkscore
LYG	Live years gained
MDCT	Multidetektorcomputertomographie
MESA	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
ms	Millisekunden
mSv	milli-Sievert
NCEP	National Cholesterol Education Panel
NPV	Negativer Prediktorwert
ÖBIG	Österreichisches Bundesinstitut für Gesundheitswesen
PACC	Prospective Army Coronary Calcium-Studie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PPV	Positiver Prediktorwert
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM-) Studie
PTCA	Perkutane transluminale coronare Angioplastie
QALY	Quality adjusted live years
ROC	Receiver operating characteristic
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
VCS	Volumetrischer Kalkscore
Voxel	Von „volume element“ (analog Pixel von „picture element“), siehe auch Glossar
vs.	versus
WRAMC	Walter Reed Army Medical Center.

4.3

Glossar

Angina pectoris	Angina pectoris ist das Hauptsymptom der koronaren Herzkrankheit, die mit einer Minderversorgung des Herzmuskels mit Blut bzw. Sauerstoff oder einem gesteigerten Bedarf des Körpers an Sauerstoff einhergeht. Das typische Beschwerdebild sind Schmerzen in der Herzgegend, meist hinter dem Brustbein, Engegefühl im Brustkorb und Atembeklemmungen. Je nach klinischem Bild wird zwischen stabiler und instabiler Angina pectoris unterschieden.
Arteriosklerose	Wichtigste und häufigste, mit Plaquebildung einhergehende, krankhafte Veränderung der Arterien mit Verhärtung, Verdickung, Elastizitätsverlust und Lichtungseinengung.
Atherosklerose	Die Atherosklerose ist eine variable Kombination von Intimaveränderungen der Arterien, bestehend aus einer herdförmigen Anhäufung von Lipiden, komplexen Kohlehydraten, Blut und Blutbestandteilen, fibrösem Gewebe und Kalziumablagerungen, begleitet von Veränderungen der Media (s. auch Arteriosklerose).
Ätiologie	Lehre von den Krankheitsursachen, bzw. die einer Krankheit zugrundeliegenden Ursachen selbst.
Belastungs-EKG	Beim Belastungs-EKG wird ein Elektrokardiogramm (EKG) unter körperlicher Belastung geschrieben.
Bewegungsartefakte	Durch Bewegung erzeugte „Scheinbilder“, wie beim „Verwackeln“ eines Fotos.
C-reaktives Protein (CRP)	Labortechnisch nachweisbare Substanz im Blut, die unter anderem auf eine ablaufende Entzündung schließen lässt.
Case-Management	Koordination der Aufgaben und Abläufe aller an der Patientenversorgung beteiligten Professionen, mit dem Ziel, die Leistung möglichst effizient zu erbringen.
Echokardiographie	Ultraschalluntersuchung des Herzens
EKG-Gating	Im Gegensatz zur EKG-Triggerung, wird beim EKG-Gating einer CT-Aufnahme retrospektiv die Bildauswahl getroffen, und jene Bilder analysiert, die im gewählten Abschnitt des Herzschlags aufgenommen wurden. Der Nachteil dieser Technik ist die hohe Strahlenbelastung, da mehr Bilder gemacht werden müssen als nötig. Der Vorteil gegenüber der EKG-Triggerung ist die bessere Reproduzierbarkeit und gewährleistete Bildschärfe (s. auch EKG-Triggerung).
EKG-Triggerung	Durch Kombination eines Elektrokardiogramms (EKG) mit der Steuerung der Schnittsequenz einer Computertomographie (CT) kann die Bildaufnahme in einen beliebigen Abschnitt eines Herzschlags gesteuert werden. Da es sich jedoch bei der EKG-Triggerung um eine prospektive Technik handelt, muss aus dem „vergangenen“ Herzrhythmus der nächste Herzschlag prognostiziert werden. Diese Prognose ist nur dann suffizient möglich, wenn der Herzrhythmus regelmäßig ist. Ein weiteres limitierendes Moment der EKG-Triggerung ist die Reaktionszeit: Ist der Herzrhythmus zu schnell (etwa über 65 bis 70 Schläge pro Minute), ist die Reaktionszeit eines EKG-getriggerten CT zu langsam, um stets im „richtigen“ Zeitpunkt eine Bildaufnahme zu machen (s. auch EKG-Gating).
Elektronenstrahlcomputertomographie (EBCT)	Im Gegensatz zur konventionellen Computertomographie, bei der eine Röntgendetektoreinheit um den Patienten rotiert, werden die Schnittbilder bei der Elektronenstrahlcomputertomographie durch Ablenkung des Elektronenstrahls auf spezielle Metallringe erzeugt, die mechanische Bewegung entfällt.
Ergometrie	Belastungs-Elektrokardiogramm (EKG).

Fortsetzung: Glossar

Externe (äußere) Validität	Anwendbarkeit der Ergebnisse (Umfang und Präzision des Behandlungseffekts, Berücksichtigung aller relevanten Zielkriterien),
falsch negativ	Der Anteil der vom in Frage stehenden Verfahren als negativ befundeten Ergebnisse an den vom Goldstandard als positiv erkannten.
falsch positiv	Der Anteil der vom in Frage stehenden Verfahren als positiv befundeten Ergebnisse an den vom Goldstandard als negativ erkannten.
Follow-Up	Beobachtungszeit, Folgezeitraum.
Gewonnene Lebensjahre (LYG)	Gewonnene oder gerettete Lebensjahre sind Outputparameter in der Kostenwirksamkeitsanalyse. Hier wird für eine Behandlung die Anzahl der Jahre bestimmt, die ein Patient ab einem bestimmten Zeitpunkt, z. B. dem Therapiebeginn, im Durchschnitt überlebt. Irrelevant ist hierbei die Qualität der hinzugewonnenen Lebensjahre, weshalb das Konzept der qualitätsbereinigten Lebensjahre (QALY) entwickelt wurde.
Goldstandard	Vgl. Referenzstandard.
hämodynamisch	Den Blutfluss beeinflussend.
Hyperlipidämie	Erhöhung von Serumlipiden; Oberbegriff für Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie.
in vitro	Im Reagenzglas, d. h. außerhalb des lebenden Organismus.
in vivo	In einem lebenden Organismus.
Inkrementelle Kosten	Differenz der Kosten zweier alternativer Therapieverfahren oder Programme. Wird zur Standardtherapie zusätzlich eine Alternativtherapie angewandt, so wird der Kostenunterschied zwischen Standard- und Alternativtherapie als inkrementelle Kosten bezeichnet.
Interne (innere) Validität	Frage, ob die Studie in sich glaubwürdig ist (Randomisierung, Verblindung, Auswahl vergleichbarer Gruppen, gleiche medizinische Behandlung der Gruppen abseits der Studie).
Intima	Innerste Schicht eines Gefäßes.
Kohortenstudie	Nach vom Studienleiter festgelegten Kriterien werden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt (z. B. Patienten, die sich der Therapie unterziehen und Patienten, die die Therapie nicht machen).
Konfidenzintervall	Das Konfidenzintervall (auch „Vertrauensbereich“) hat die Eigenschaft, dass es mit der vorgegebenen Sicherheitswahrscheinlichkeit (z. B. 95 %) den unbekanntem „wahren“ Wert enthält.
Koronarangiographie	Bildgebendes Verfahren zur Darstellung der Herzkranzgefäße. In der Regel als invasive Technik mit Durchleuchtung und Kontrastmittel (auch „Herzkatheteruntersuchung“).
Koronare Herzkrankheit (KHK)	Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist eine Erkrankung der Herzkranzgefäße. Man versteht darunter die Arteriosklerose (Ablagerungen und Einengung) der Herzkranzgefäße. Bei höhergradigen Einengungen resultiert ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot in der Herzmuskulatur. Die KHK ist in den Industrieländern die häufigste Todesursache durch den so genannten Herzinfarkt, wobei bisher noch Männer im Verhältnis 2-3:1 stärker betroffen sind.

Fortsetzung: Glossar

Koronares Ereignis	Als Koronar- oder Herzkranzgefäß wird eine Arterie bzw. Vene bezeichnet, die den Herzmuskel mit Blut versorgt oder dieses aus ihm abführt. Die Herzkranzgefäße sind kranzförmig um das Herz angeordnet. Als koronares Ereignis wird im Wesentlichen das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit, ein Herzinfarkt oder die Notwendigkeit der Durchführung einer koronaren Revaskularisation (Aufdehnung einer Koronararterie mittels Herzkatheter (PTCA) oder eine Bypassoperation) verstanden.
Koronarkalk	Bezeichnung für Herzkranzarterienverkalkungen, in der Regel als Zeichen atherosklerotischer Veränderungen.
Koronarsklerose	Veränderung der Koronararterien, meist atherosklerotisch bedingt. Geht meist mit Verengung oder Verschluss eines oder mehrerer Äste der Koronararterien einher; häufigste Ursache der Durchblutungsstörungen am Herzen.
Kosten-wirksamkeitsanalyse / Kosten-Nutzwert-Analyse	Analyseform, die monetäre Kosten einer Intervention mit dem nicht-monetär bewerteten Behandlungserfolg vergleicht, zum Beispiel pro gewonnenes oder gerettetes Lebensjahr oder pro qualitätsbereinigtes Lebensjahr.
Läsion	Schädigung, Verletzung, Störung.
Lumen	Öffnung eines vorgeformten Organs (z. B. Blutgefäß).
Magnetresonanztomographie (MRT)	Bildgebendes Verfahren zur Darstellung von Strukturen im Inneren des Körpers. Mit einer Magnetresonanztomographie kann man Schnittbilder des menschlichen (oder tierischen) Körpers erzeugen, die oft eine hervorragende Beurteilung der Organe und vieler Organveränderungen erlauben. Die Magnetresonanztomographie nutzt magnetische Felder, keine Röntgenstrahlen.
Metaanalyse	Wie beim systematischen Review werden alle relevanten Originalarbeiten gesucht, darüber hinaus werden die Ergebnisse der Einzelstudien mit statistischen Methoden zusammengefasst.
Metabolisches Syndrom	Das metabolische Syndrom ist ein Vorläufer des Diabetes Typ II. Es ist eine Kombination aus Bluthochdruck, erhöhten Blutfetten, verminderter Insulinwirkung und erhöhtem Insulinspiegel (die wiederum zu Gewichtszunahme führen können).
Mönckeberg-Mediasklerose	Insbesondere in den Koronargefäßen sehr seltene Form der Atherosklerose, wobei Veränderungen in der Media beginnen.
Morbidität	Krankheitshäufigkeit, Anzahl von Erkrankungen innerhalb einer Population.
Mortalität	Sterblichkeit; Sterbe- bzw. Mortalitätsziffer: das Verhältnis der Anzahl der Sterbefälle zum Durchschnittsbestand der Population.
Multidetektorcomputertomographie (MDCT)	Computertomographie mit Geräten, die mehrere Röntgendetektoreinheiten (Mehrzeiler) parallel einsetzen und so gleichzeitig mehrere Schichten aufnehmen können.
Narrativer Review	Autor / Autorenteam beschreibt auf der Basis der ihm / dem Team bekannten Literatur den Stand des Wissens.
Pathogenese	Krankheitsentstehung und -entwicklung.
Perzentile	In der Statistik bezeichnet man ein Quantil ($p\%$) als jenen Wert des Ereignisraums dem ein Wert von $p\%$ der Verteilungsfunktion zugeordnet ist. Es sind dann $p\%$ der Beobachtungen oder der Grundgesamtheit kleiner, größer oder gleich als das $p\%$ -Quantil. Perzentile sind ähnlich definiert, nur mit Prozentangaben.

Fortsetzung: Glossar

Positronenemissions- tomographie (PET)	Szintigraphische Untersuchungsmethode, s. Szintigraphie.
Phantomkalibrierung	Einstellen eines Geräts auf einen bestimmten Wert mit Hilfe eines dem zu untersuchenden Objekts künstlich nachgemachten Hilfsmittels.
Pitch-Faktor	Der Pitch-Faktor gibt das Verhältnis von Tischvorschub pro Rotation zur Kollimation (nominelle Schichtdicke) bei der Spiralcomputertomographie an. Ein höherer Pitch-Faktor bedeutet eine geringere Strahlenbelastung für den Patienten bei vorgegebenem Scanbereich, bzw. einen längeren abgetasteten Bereich bei konstanter Aufnahmezeit. Ein Pitch-Faktor kleiner 1 ist mit einer überlappenden Abtastung gleichbedeutend, ein Pitch-Faktor gleich 1 bedeutet eine vollständige Abtastung (Kollimation gleich Tischvorschub) ein höherer Pitch-Faktor entspricht einer „aufgedehnten Spirale“.
Plaquebildung	Ist die durch eine krankhafte Strukturveränderung hervorgerufene Funktionsweise des Endothels gestört, können Entzündungszellen und Blutfette (Lipide), die sonst mit dem Blutstrom weitertransportiert würden, an den Blutgefäßwänden haften bleiben, sich dort sammeln und mit der Zeit Lipid- bzw. Zell-Konglomerate, die so genannten Plaques, bilden. Das Blutgefäß verengt sich dadurch, sodass das sauerstoffhaltige Blut nicht mehr in der gewohnten Menge im Organismus zirkulieren kann, und es zu Sauerstoffmangel im Gewebe kommt. Eine Plaque besteht aus mehreren Komponenten, wie Fettkern („lipid core“), fibröse Kappe („fibrous cap“), Calcium und Thrombus.
Positiver prädiktiver Wert	Anteil der richtig positiven Befunde an allen vom in Frage stehenden Verfahren als positiv erkannte Befunde,
Prävalenz	Anzahl der Erkrankungsfälle einer bestimmten Krankheit bzw. Häufigkeit eines bestimmten Merkmals zu einem bestimmten Zeitpunkt (Punktprävalenz) oder innerhalb einer bestimmten Zeitperiode (Periodenprävalenz).
Prävention	Krankheitsvorbeugung, Krankheitsverhütung.
Primärprävention	Verhinderung der Entstehung von Krankheiten.
p-Wert	Der p-Wert gibt für verschiedene statistische Tests jeweils die Wahrscheinlichkeit an, mit der die getroffene Hypothese zutrifft, vgl. „statistisch signifikant“.
Qualitätsbereinigte Lebensjahre (QALY)	Für Wirtschaftlichkeitsuntersuchungen zur Beschreibung der quantitativen Dimension der Lebensqualität. Dabei wird die Lebensqualität in eine Skala zwischen 1 (= optimale Lebensqualität) und 0 (= geringste Lebensqualität, z. B. Tod) eingereiht.
Querschnittsstudie	Untersuchung der Fragestellung zu einem bestimmten Zeitpunkt in einer definierten Bevölkerungsgruppe.
R-Zacke	Ausschlag bei einem Elektrokardiogramm (EKG); stellt die elektrophysiologische Aktivität des Herzens kurz vor der Kontraktion dar und ist Teil des so genannten QRS-Komplexes, der über die Lage und Größe des Herzens Aufschluss geben kann.
Randomisation / verborgene Therapiezuweisung	Zuordnung von Studienteilnehmern zu Versuchs- (und Kontroll-)gruppen nach einem Zufallsprinzip.
Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	Die Patienten (mit einem bestimmten Krankheitsbild) werden durch Randomisierung in zwei Gruppen geteilt, von denen eine die Therapie bekommt, die andere nicht.

Fortsetzung: Glossar

Referenzstandard	Das zum gegebenen Zeitpunkt beste und zuverlässigste Verfahren zum Nachweis oder Ausschluss einer Erkrankung.
Relatives Risiko	Verhältnis zwischen dem Risiko eines Ereignisses in der Behandlungsgruppe (Studienteilnehmer mit dem untersuchten Krankheitsereignis dividiert durch die Gesamtanzahl der Teilnehmer in der Behandlungsgruppe) und dem Risiko eines Ereignisses in der Kontrollgruppe (Studienteilnehmer mit dem untersuchten Krankheitsereignis dividiert durch die Gesamtanzahl der Teilnehmer in der Kontrollgruppe). Das Ergebnis ist 1 bei gleich hohem Risiko, unter 1 bei geringerem Risiko in der Behandlungsgruppe (vorbehaltlich der statistischen Signifikanz, siehe dort) und über 1 bei höherem Risiko in der Behandlungsgruppe (vorbehaltlich der statistischen Signifikanz, siehe dort).
Revaskularisation	Invasive Technik, um ein von der Blutversorgung abgeschnittenes Areal wieder mit Blut zu versorgen. Entweder in Form einer Umgehung des verschlossenen Gefäßes (Bypassoperation) oder durch „Aufmachen“ des verschlossenen Gefäßes (z. B. Aufdehnen).
richtig negativ	Der Anteil der vom in Frage stehenden Verfahren als negativ befundenen Ergebnisse an den vom Goldstandard als negativ erkannten.
richtig positiv	Der Anteil der vom in Frage stehenden Verfahren als positiv befundenen Ergebnisse an den vom Goldstandard als positiv erkannten.
ROC-Kurve	ROC: Receiver operating curve; Darstellung von Sensitivität und Spezifität bei verschiedenen Referenzwerten; dazu werden für verschiedene Referenzwerte die korrespondierenden Werte für Spezifität und Sensitivität berechnet und gegeneinander aufgetragen: Sensitivität und Spezifität sind abhängig von der gesetzten Referenzgrenze (auch Diskriminanzschwelle oder englisch operating point bzw. cut-off point genannt).
RR-Intervall	Intervall zwischen zwei R-Zacken eines Elektrokardiogramms (EKG).
Ruptur	Einreißen, Zerreißen.
Sensitivität	Fähigkeit eines diagnostischen Tests, Personen mit der fraglichen Erkrankung vollständig herauszufiltern; ist definiert als das Verhältnis der Personen mit positivem Testergebnis zu den tatsächlich Kranken.
Sensitivitätsanalyse	Untersuchung, wie sensibel die Ergebnisse auf Veränderung eines Eingangsparameters reagieren.
Single-Photon-Emissionstomographie (SPECT)	Szintigraphische Untersuchungsmethode (s. Szintigraphie).
Spezifität	Fähigkeit eines diagnostischen Tests, ausschließlich Personen mit fraglichen Erkrankungen zu erfassen; ist definiert als das Verhältnis der Personen mit negativem Testergebnis zu den tatsächlich Gesunden.
Standardabweichung	Maß für die Streuung der Werte. Das Quadrat der Standardabweichung (die Varianz) ist die durchschnittliche quadratische Abweichung der Einzelwerte vom Mittelwert.
statistisch signifikant	Ein Ergebnis wird in der Regel dann als statistisch signifikant bezeichnet, wenn der p-Wert (siehe dort) $\leq 0,05$ ist, als hoch signifikant, wenn der p-Wert $\leq 0,01$ ist.
Stenose	Verengung oder Verschluss.

Fortsetzung: Glossar

Systematischer Review / Übersichtsarbeit	Der aktuelle Wissenstand wird auf der Basis einer systematischen Literatursuche - nach strengen wissenschaftlichen Kriterien - zusammengetragen und interpretiert.
Szintigraphie	Bildgebendes Verfahren, bei dem, nach Gabe eines radioaktiven Materials, die Verteilung der Radioaktivität im Körper betrachtet wird.
Thrombus	Blutgerinnsel.
Triage-Instrument	Die Triage (französisch vom Verb "trier" = sortieren, deutsch auch Sichtung, Einteilung) ist ein aus der Militärmedizin herrührender Begriff für die Aufgabe, darüber zu entscheiden, wie knappe Mittel (personelle und materielle Ressourcen) aufzuteilen sind. Dazu werden Patienten nach geeigneten Kriterien gereiht und der Reihenfolge entsprechend behandelt. Der Nachweis der Kriterien kann mit geeigneten Instrumenten (Triage-Instrumenten) oder subjektiv durch einen Triage-Arzt erfolgen.
Ultraschnelle Computertomographie	Vgl. Elektronenstrahlcomputertomographie.
Usual Care	Die in der Praxis zum jeweiligen Zeitpunkt üblicherweise verwendete Vorgehensweise.
Vor- oder Pretest-wahrscheinlichkeit	Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung bei einzelnen Patienten, die aufgrund der Anamnese, der klinischen Untersuchung, der eigenen Erfahrung usw. angenommen wird.
Voxel	Die einzelne Speicherzelle eines digitalen Bildes nennt man Pixel (von „picture element“). Dem Pixel entspricht eine bestimmte kleine Fläche im Bild. Da ein CT-Bild eine Schicht definierter Dicke darstellt, d. h. ein Volumenbild (räumlicher Datensatz) vorliegt, entspricht jedem Bildpunkt ein Volumen, das als Voxel (von „volume element“), bezeichnet wird. Die Voxelgröße ist eine Funktion der Matrixgröße, des dargestellten Bildausschnitts (FoV) und der Schichtdicke.
Workstation	Auswertestation für CT-Bilddaten

4.4 Danksagung

Verschiedene Personen haben das Autorenteam bei der Erstellung dieses HTA-Berichts unterstützt:

Herr Dr. Alric Rüther, Herr Dr. Eckart Borcharding, Frau Dr. Hildegard Bossmann, Frau Dr. Elisabeth Giesenhausen und Herr Klaus Hönerlage, sowie Frau Swetlana Frei und Frau Karin Gliniecki haben als Mitarbeiter der DAHTA Hinweise zur Berichtsstruktur geliefert und bei der Literatursuche und -bestellung mitgewirkt.

Besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. Till Bader, Bereichsleiter für Cardiac Imaging an der Universitätsklinik für Radiodiagnostik der Medizinischen Universität Wien, der uns sowohl beim Einstieg in die Thematik unterstützt hat, als auch mit Literaturhinweisen und beratenden Auskünften im weiteren Berichtsverlauf geholfen hat. Auch von Herrn Martin Deutschmann erhielten wir wertvolle Unterstützung im Zuge der Erstrecherchen zur Fragestellung.

Herr Dr. Michael Held vom Bundesverband der AOK war mit Hinweisen zur Kostenerstattung behilflich.

Besonders zu erwähnen sind auch Herr Prof. Dr. Stefan Klatt und Frau Nicole Henkel, mit denen im Rahmen einer Bachelorarbeit an der Fachhochschule Stralsund ein konstruktiver Austausch gepflegt wurde.

Herr Mag. Martin Busch, Frau Mag. Claudia Habl, Frau Dr. Karin Kopp, Frau Romana Landauer, Herr Mag. Stephan Mildschuh und Frau Mag. Ingrid Rosian-Schikuta vom ÖBIG unterstützten das Autorenteam tatkräftig bei der Erstellung des Berichts.

4.5 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Selektionskriterien für die Erstselektion.....	11
Tabelle 2:	Selektionskriterien für Studien zur prognostischen Bedeutung von Koronarkalk.....	13
Tabelle 3:	Selektionskriterien für die Bewertung der CT-Verfahren.....	14
Tabelle 4:	Effektivität der Koronarkalkmessung - Überblick über Studien mit Limitierungen der Übertragbarkeit.....	16
Tabelle 5:	Effektivität der Koronarkalkmessung - Überblick über Studien mit beschränkter Aussagekraft zum vorliegenden Thema.....	19
Tabelle 6:	Effektivität der Koronarkalkmessung - Überblick über Studien mit starker Aussagekraft zum vorliegenden Thema.....	20
Tabelle 7:	Ergebnisse vergleichender Studien Koronarkalkbestimmung mittels MDCT und EBCT ..	24
Tabelle 8:	Selektionskriterien für ökonomische Studien.....	33
Tabelle 9:	Kosteneffektivität der Koronarkalkmessung mit der EBCT in der Diagnose der KHK - Überblick.....	39
Tabelle 10:	Kosteneffektivität der Koronarkalkmessung mit der EBCT als Instrument der Risiko- verfeinerung - Überblick.....	42
Tabelle 11:	Koronarkalkbestimmung: Übereinstimmung zwischen Mehrzeilen- und Elektronenstrahl-Computertomographie.....	48
Tabelle 12:	Koronarkalkbestimmung unter Einsatz eines Multidetektor-Computertomographen und retrospektiven EKG-Gating Rekonstruktionsalgorithmus.....	49
Tabelle 13:	Alters- und Geschlechtsverteilung der Personen mit Koronarkalk; gemessen mit der 4- MDCT bei 2.030 Personen ohne Symptome einer KHK.....	50
Tabelle 14:	Koronarkalkbestimmung mit Mehrschicht-Computertomographie: eine Vergleichsstudie zur Elektronenstrahl-Computertomographie.....	51
Tabelle 15:	Detektion von Koronarkalk mit der Mehrschicht-Spiral Computertomographie: Eine Alternative zur Elektronenstrahltomographie.....	52
Tabelle 16:	Koronarkalkbestimmung mittels Multidetektor-Spiral-CT versus Eletronenstrahl-Computertomographie.....	53
Tabelle 17:	Koronarkalkmessung unter Verwendung eines 16 Zeilen - Computertomographen und retrospektiven EKG-Gating Rekonstruktionsalgorithmus.....	54
Tabelle 18 :	Leitlinien zur Koronarkalkquantifizierung am CT.....	55
Tabelle 19:	Effektivität der Koronarkalkmessung - Überblick über Studien geringer äußerer Validität	56
Tabelle 20:	Koronarkalkmessung mit EBCT im Vergleich zur konventionellen Untersuchungsmethode: Ein Kosten-Effektivitäts-Modell zur Diagnose der Koronaren Herzkrankheit.....	61
Tabelle 21:	Evaluation von Brustschmerzen durch EBCT bei Patienten mit niedriger bis mittlerer Vortest-Wahrscheinlichkeit für eine Koronare Herzkrankheit.....	63
Tabelle 22:	Kosteneffektivität der Koronarkalkmessung mit EBCT bei Patienten mit mittlerem und hohem Risiko.....	64
Tabelle 23:	Kosteneffektivität der EBCT bei der Identifikation von Patienten mit kardiovaskulärem Risiko.....	65
Tabelle 24:	Recherche in der SBAS-DAHTA zuzüglich zweier Datenbanken:.....	75
Tabelle 25:	Recherche in den HTA-Cochrane-Datenbanken:.....	83

4.6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung des Selektionsprozesses 12

4.7 Dokumentation der Literaturrecherche

4.7.1 Datenbanken

Folgende Datenbanken sind in der unter Tabelle 24 dargestellten Suchstrategie eingeschlossen:

-	ME90	MEDLINE
-	ME0A	MEDLINE ALERT
-	EM90	EMBASE
-	EA08	EMBASE Alert
-	CB85	AMED
-	BA90	Biosis Prev AB
-	IS90	SciSearch
-	II78	ISTPB + ISTEP / ISSHP
-	CCTR93	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
-	HA85	Health Devices Alerts
-	LT01	ÄZQ-Leitlinien
-	GA03	German Medical Science
-	CC00	CCMed
-	SM78	SOMED
-	KR03	Karger-Verlagsdatenbank fuer Volltexte
-	KL97	Kluwer-Verlagsdatenbank fuer Volltexte
-	SPPP	Springer PrePrint
-	SP97	Springer-Verlagsdatenbank fuer Volltexte
-	TV01	Thieme-Verlagsdatenbank fuer Volltexte
-	MK77	MEDIKAT
-	SE00	Serline
-	CV72	CAB Abstracts
-	BD82	Derwent Biotechnology Resource
-	EB94	Elsevier BIOBASE
-	ED93	ETHMED
-	AZ72	GLOBAL Health
-	AR96	Deutsches Ärzteblatt
-	IN73	Social SciSearch
-	MT68	MEDITEC

Folgende Datenbanken sind in der unter Tabelle 25 dargestellten Suchstrategie eingeschlossen:

-	HT83	Int. Health Technology Assessment
-	DAHTA	DAHTA-Datenbank
-	CDSR93	Cochrane Database of Systematic Reviews
-	INAHTA	NHS-CRD-HTA
-	NHSEED	NHS-EED
-	CDAR94	NHS-CRD-DARE

4.7.2 Suchstrategie

Tabelle 24: Recherche in der SBAS-DAHTA zuzüglich zweier Datenbanken:

Datum der Recherche: 15.12.2004

C=	1	57014285	ME90; EM90; CB85; BA90; MK77; SE00; CCTR93; GA03; SM78; CV72; I178; BD82; EB94; ED93; AZ72; AR96; ME0A; EA08; IS90; LT01; CC00; IN73; KR03; KL97; SP97; SPPP; TV01; HA85; MT68
S=	2	16344	CT D CORONARY ARTERIOSCLEROSIS
	3	4802	CT D CORONARY ARTERY ATHEROSCLEROSIS
	4	9952	CTG D KORONARSKLEROSE
	5	16438	2 TO 4
	6	239	AGATSTON SCOR?
	7	238	CORONAR? SCOR?
	8	26518	CORONAR? # (S%LERS? OR ARTERIOS%LERS? OR ATHEROSCLEROSIS?)
	9	13	CORONARY # CALCINOSIS
	10	0	KORONARKALZINOSE OR KORONARE KALZINOSE
	11	3196	CORONARY # CALCIFICATION?
	12	2386	CORONARY # CALCIUM
	13	1401	CALCIUM SCOR?
	14	152	CALCIUM SCREENING?
	15	38	KORONARVERKALK? OR KORONAR? # KALK? OR KORONAR? VERKALK?
	16	16	KORONARVERKALKUNG?
	17	8	KORONAR? KALZIFIKATION?
	18	11	KALZIUM SCOR? OR KALZIUMSCOR? OR KALZIUM#SCOR?
	19	14	KALK SCOR? OR KALKSCOR? OR KALK#SCOR?
	20	10	KORONARKALKMESSUNG? OR KORONARKALK#MESSUNG? OR KORONARKALK MESSUNG?
	21	30608	5 TO 20
	22	270915	CT D TOMOGRAPHY, X-RAY COMPUTED
	23	122334	CTG D COMPUTERTOMOGRAPHIE
	24	287332	22 OR 23
	25	2590	CT=TOMOGRAPHY, X-RAY
	26	1272	CT=TOMOGRAPHY, SPIRAL COMPUTED
	27	1216	CTG=TOMOGRAPHIE, RÖNTGEN?
	28	1249	CTG=TOMOGRAPHIE, SPIRAL?
	29	288233	24 TO 28
	30	1468	EB CT OR EBCT
	31	1269	MS CT OR MSCT
	32	1449	EBT
	33	1588	MD CT OR MDCT
	34	291866	29 TO 33
	35	423776	COMPUTE? # TOMOGRA?
	36	5952	ELE%TRON? # # TOMOGRA?
	37	1145	MULTIDETE%TOR CT OR MULTIDETE%TOR#CT

Fortsetzung Tabelle 24: Recherche in der SBAS-DAHTA zuzüglich zweier Datenbanken:

38	90	MEHRZEILEN CT OR MEHRZEILEN#CT
39	86	MEHRZEILEN SPIRAL CT OR MEHRZEILEN#SPIRAL#CT
40	101	MULTIDETE%TOR SPIRAL CT OR MULTIDETE%TOR#SPIRAL#CT
41	1413	MULTISLICE CT OR MULTISLICE#CT
42	528048	34 TO 41
43	4287	21 AND 42
44	58	43 AND CT D MASS SCREENING
45	136	43 AND CT D SCREENING
46	46	43 AND CTG D REIHENUNTERSUCHUNG
47	611	43 AND ?SCREENING#
48	44	43 AND ?REIHENUNTERSUCHUNG##
50	611	44 TO 48
51	39	43 AND CT D PREVENTION
52	25	43 AND CT D PROPHYLAXIS
53	0	43 AND CT D HEALTH PROMOTION
54	8	43 AND CTG D PRAEVENTION?
55	316	43 AND ?PREVENTION#
56	7	43 AND ?PROPHYLAX%S?
57	0	43 AND HEALTH PROMOTION#
58	17	43 AND (?PRÄVENTION## OR ?PRAEVENTION##)
59	6	43 AND (?FRUEHERKENNUNG## OR ?FRÜHERKENNUNG##)
60	331	51 TO 59
61	510	43 AND PROGNOSE?
62	1282	43 AND PREDICT?
63	9	43 AND PR##DIKTI?
64	1	43 AND ENTDECK?
65	1642	43 AND DETE%T?
66	465	43 AND IDENTIFI?
67	3	43 AND FR##HSTADI?
68	74	43 AND (EARLY#STAGE? OR EARLY STAGE?)
69	43	43 AND (EARLY#DIAGNOSIS? OR EARLY DIAGNOSIS?)
70	3	43 AND FR##HDIAGNOS?
71	839	43 AND ASYMPTOMATI?
72	4	43 AND RISK ASSESMENT?
73	6	43 AND (RISK MODEL OR RISK#MODEL)
74	138	43 AND (FRAMINGHAM? OR PROCAM?)
75	213	43 AND CT=RISK ASSESSMENT
76	1381	43 AND RISK FACTOR#
77	3198	61 TO 76
78	3341	50 OR 60 OR 77

Fortsetzung Tabelle 24: Recherche in der SBAS-DAHTA zuzüglich zweier Datenbanken:

79	1435	check duplicates: unique in s=78
80	172	43 AND CT=DIAGNOSIS
81	244	43 AND CT D SENSITIVITY AND SPECIFICITY
82	185	43 AND CT D DIAGNOSTIC TECHNIQUES
83	13	43 AND CTG=DIAGNOSE?
84	975	43 AND CTG D DIAGNOSTISCH?
85	84	43 AND ROC
86	27	43 AND FALSE NEGATIVE
87	51	43 AND FALSE POSITIVE
88	378	43 AND PREDICTIVE VALUE#
89	5	43 AND LIKELIHOOD RATIO#
90	182	43 AND CT = DIAGNOSTIC IMAGING
91	247	43 AND ((SENSITIVITAET AND SPEZIFITAET) OR (SENSITIVITÄT AND SPEZIFITÄT))
92	3	43 AND FALSCH NEGATIV#
93	8	43 AND FALSCH POSITIV#
94	170	43 AND CT=DIAGNOSTIC ACCURACY
95	7	43 AND PR##DIKT? WERT
96	1775	80 TO 95
97	1258	check duplicates: unique in s=96
98	1759	79 OR 97
99	4287	43
100	32	99 AND CT D ECONOMICS
101	28	99 AND CTG D ÖKONOMIE
102	4	99 AND CT D SOCIOECONOMICS
103	5	99 AND CT D MODELS, ECONOMIC
104	54	99 AND CT D ECONOMIC ASPECT
105	46	99 AND CT D ECONOMICS, MEDICAL
106	46	99 AND CT D HEALTH ECONOMICS
107	79	99 AND CT D COST?
108	26	99 AND CTG D KOSTEN?
109	7	99 AND CT D EFFICIENCY?
110	29	99 AND CT D COST ANALYSIS
111	87	99 AND (ECONOMI? OR OEKONOMI? OR ÖKONOMI?)
112	1	99 AND (GESUNDHEITSOEKONOMIE OR GESUNDHEITSÖKONOMIE)
113	6	99 AND EFFICIENC?
114	2	99 AND ECONOMIC EVALUATION?
115	0	99 AND HEALTH CARE FINANCING?
119	36	99 AND (COST? ? BENEFIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
123	3	99 AND (COST? ? UTILIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))

Fortsetzung Tabelle 24: Recherche in der SBAS-DAHTA zuzüglich zweier Datenbanken:

	127	62	99 AND (COST? ? EFFECTIVENESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	131	14	99 AND (COST? ? EVALUATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	135	2	99 AND (COST? ? EFFICIENC? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	139	15	99 AND (COST? ? CONTROL? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	143	0	99 AND (COST? ? MINIMI#ATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	147	3	99 AND (COST? ? ILLNESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	151	45	99 AND (COST? ? ANALYS? AND (STUD? OR TRIAL?))
	155	25	99 AND (KOSTEN? ? NUTZEN? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	156	0	99 AND (KOSTEN? ? NUTZWERT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	159	1	99 AND (KOSTEN? ? WIRKSAMKEIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	163	1	99 AND (KOSTEN? ? EFFEKTIVIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	167	0	99 AND (KOSTEN? ? EFFIZIENZ? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	171	15	99 AND (KOSTEN? ? ANALYSE?) AND STUDIE?
	172	162	100 TO 171
	184	162	172
	185	3	99 AND CT=DECISION TREE
	186	3	99 AND (CT=DECISION ANALYSIS OR CT=DECISION#ANALYSIS)
	187	6	99 AND CT D SIMULATION
	188	1	99 AND CT D EFFECTIVENESS
	189	0	99 AND QUALY
	190	0	99 AND LYG
	191	0	99 AND LYS
	192	0	99 AND DALY
	193	169	184 TO 192
	194	1759	98
	195	9	194 AND CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL
	196	9	194 AND CT D BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
	197	0	194 AND HEALTH CARE TECHNOLOGY ASSESS?
	198	0	194 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESS?
	199	0	194 AND HEALTH CARE TECHNOLOGY EVALUAT?
	200	0	194 AND HEALTH TECHNOLOGY EVALUAT?
	201	5	194 AND BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESS?
	202	0	194 AND HTA
	203	0	194 AND MEDICAL TECHNOLOGY ASSESS?
	204	9	195 TO 203
	205	1759	98
	206	1	205 AND CT=REVIEW LITERATURE

Fortsetzung Tabelle 24: Recherche in der SBAS-DAHTA zuzüglich zweier Datenbanken:

	207	0	205 AND CT=SYSTEMATIC REVIEW
	208	0	205 AND CT=UEBERSICHTSARBEIT
	209	13	205 AND DT=REVIEW LITERATURE
	210	9	205 AND DT=REVIEW, ACADEMIC
	211	20	205 AND REVIEW/TI
	212	14	205 AND REVIEW LITERATURE
	213	0	205 AND REVIEW SYSTEMATIC
	214	9	205 AND REVIEW ACADEMIC
	215	9	205 AND LITERATURE REVIEW
	216	4	205 AND SYSTEMATIC REVIEW
	217	0	205 AND ACADEMIC REVIEW
	218	0	205 AND UEBERSICHTSARBEIT
	219	47	206 TO 218
	220	5	205 AND CT=META ANALYSIS
	221	5	205 AND CT=META-ANALYSIS
	222	3	205 AND DT=META-ANALYSIS
	223	9	205 AND (METAANALY? OR META ANALY? OR META#ANALY?)
	224	9	220 TO 223
	225	53	219 OR 224
	226	1759	98
	227	21	226 AND DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
	228	5	226 AND CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
	229	1	226 AND CTG=RANDOMISIERUNG
	230	1	226 AND CT D RANDOM ALLOCATION
	231	1	226 AND CT=ALLOCATION, RANDOM
	232	1	226 AND CT=SINGLE BLIND PROCEDURE
	234	10	226 AND CT=SINGLE-BLIND METHOD
	235	1	226 AND CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE
	236	4	226 AND CT=DOUBLE-BLIND METHOD
	237	2	226 AND CT D PLACEBO?
	238	1	226 AND CT D CROSS-OVER STUDIES
	239	0	226 AND CT=CROSSOVER PROCEDURE
	240	0	226 AND RCT
	247	34	226 AND (RANDOMI%ED? ? CONTROLLED? ? TRIAL? OR RANDOMI%ED? ? CONTROLLED? ? STUD?)
	248	12	226 AND (RANDOMI%ED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR RANDOMI%ED? ? CLINICAL? ? STUD?)
	249	44	226 AND (RANDOMI%ED? ? STUD? OR RANDOMI%ED? ? TRIAL?)
	252	7	226 AND (RANDOMISIERT? ? STUDIE? OR RANDOMISIERT? ? VERSUCH?)
	256	1	226 AND (RANDOM? ? ALLOCAT? OR ALLOCAT? ? RANDOM?)
	257	11	226 AND (SINGLE#BLIND? OR SINGLE BLIND?)

Fortsetzung Tabelle 24: Recherche in der SBAS-DAHTA zuzüglich zweier Datenbanken:

258	9	226 AND (DOUBLE#BLIND? OR DOUBLE BLIND?)
259	0	226 AND (TRIPLE#BLIND? OR TRIPLE BLIND?)
260	9	226 AND EINFACH? ? ?BLIND?
261	3	226 AND DOPPEL? ? ?BLIND?
262	0	226 AND ZWEIFACH? ? ?BLIND?
263	0	226 AND DREIFACH? ? ?BLIND?
264	36	226 AND ?BLIND##### AND (STUD? OR TRIAL? OR VERSUCH?)
265	1	226 AND ZUFALL?
266	2	226 AND (CROSS#OVER? OR CROSS OVER?)
267	0	226 AND (UEBERKREUZ? OR ÜBERKREUZ?)
268	8	226 AND PLACEBO?
269	3	226 AND MASK?
270	74	227 TO 269
271	94	226 AND (DT=CCT OR DT=CLINICAL TRIAL)
279	46	226 AND CT D CONTROLLED CLINICAL TRIAL
280	7	226 AND CTG D KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN
281	0	226 AND CCT
286	37	226 AND (CONTROLLED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? CLINICAL? ? STUD?)
290	2	226 AND (KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? VERSUCH?)
294	141	226 AND (CONTROLLED? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? STUD?)
298	8	226 AND (KONTROLLIERT? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? VERSUCH?)
299	221	271 TO 298
300	73	226 AND CT D PROSPECTIVE STUD?
301	66	226 AND CTG=PROSPEKTIVE STUDIEN
303	96	226 AND PROSPE%TIVE (STUD? OR TRIAL?)
304	96	300 TO 303
305	247	270 OR 299
306	154	270 OR 304
307	293	299 OR 304
308	313	270 OR 299 OR 304
309	1759	98
310	0	309 AND CT D (TRIAL OR TRIALS)
311	0	309 AND CT=(STUDY OR STUDIES)
312	21	309 AND DT=VALIDATION STUDIES
313	0	309 AND DT=REPORT
314	94	309 AND DT=CLINICAL TRIAL
315	60	309 AND DT=EVALUATION STUDIES
316	0	309 AND DT=(RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH-ARTICLE)
317	18	309 AND DT=MULTICENTER STUDY

Fortsetzung Tabelle 24: Recherche in der SBAS-DAHTA zuzüglich zweier Datenbanken:

318	0	309 AND DT=TECHNICAL REPORT
319	1116	309 AND (STUDY OR STUDIE?)
320	200	309 AND (TRIAL? OR VERSUCH?)
321	176	309 AND REPORT?
322	0	309 AND RESEARCH ARTICLE?
323	0	309 AND TECHNICAL REPORT?
324	1217	310 TO 323
325	1759	98
326	20	325 AND OBSERVATIONAL? AND (STUD? OR TRIAL?)
327	2	325 AND BEOBACHTUNG? AND STUD?
328	22	326 OR 327
333	0	325 AND (CT=QUANTITATIVE STUDY OR CT=QUANTITATIVE STUDIES)
334	0	325 AND QUANTITATIVE STUD?
335	0	333 OR 334
340	0	325 AND CT=EPIDEMIOLOGIC STUDIES
341	0	325 AND CTG=EPIDEMIOLOGISCHE STUDIE#
342	6	325 AND EPIDEMIOLOG? STUD?
343	6	340 TO 342
344	46	325 AND CT=COHORT ANALYSIS
345	46	325 AND CT=COHORT STUDIES
346	39	325 AND CTG=KOHORTENSTUDIEN
347	53	325 AND (COHORT ANALYSIS? OR COHORT STUD?)
348	39	325 AND KOHORTENSTUD?
349	53	344 TO 348
350	40	325 AND CT=CROSS-SECTIONAL STUDIES
351	18	325 AND CTG=QUERSCHNITTSSTUDIEN
352	0	325 AND (CROSS#SECTION? STUD? OR COSS SECTION? STUD?)
353	18	325 AND QUERSCHNITTSSTUDIE#
354	40	350 TO 353
355	10	325 AND CT=LONGITUDINAL STUDIES
356	10	325 AND CTG=LAENGSSCHNITTSTUDIEN
357	11	325 AND LONGITUDINAL STUD?
358	0	325 AND (LÄNGSSCHNITTSTUDIE# OR LAENGSSCHNITTSTUDIE#)
359	11	355 TO 358
360	86	325 AND CT=FOLLOW-UP STUDIES
361	65	325 AND CTG=VERLAUFSSTUDIEN
362	16	325 AND CTG=VERLAUFSKONTROLLSTUDIEN
363	151	325 AND (FOLLOW-UP OR FOLLOW UP) AND (STUD? OR TRIAL?)
364	0	325 AND (VERLAUF? OR VERLAUFKONTROLL?) STUD?
365	172	360 TO 364
366	0	325 AND CT=CORRELATIONAL STUD?

Fortsetzung Tabelle 24: Recherche in der SBAS-DAHTA zuzüglich zweier Datenbanken:

	367	0	325 AND CT=CORRELATIONAL ANALYSIS
	368	15	325 AND (%ORRELATION? STUD? OR %ORRELATION? ANALYS?)
	369	15	366 TO 368
	371	55	325 AND CT=RETROSPECTIVE STUDIES
	372	53	325 AND CTG=RETROSPEKTIVE STUDIEN
	373	57	325 AND RETROSPE%TIVE STUD?
	374	57	371 TO 373
	375	17	325 AND CT=CASE-CONTROL STUDIES
	376	17	325 AND CT=CASE CONTROL STUDY
	377	16	325 AND CTG=FALL-KONTROLL-STUDIEN
	378	19	325 AND (CASE#CONTROL STUD? OR CASE CONTROL STUD?)
	379	0	325 AND (FALL#KONTROL#STUD? OR FALLKONTROLLSTUD?)
	380	19	375 TO 379
	381	0	325 AND CT=FAMILY STUDY
	382	0	325 AND CT=FAMILY STUD?
	383	0	325 AND FAMILY STUD?
	384	0	325 AND FAMILIENSTUDIE#
	385	0	381 TO 384
	386	1	325 AND CT=CROSS-OVER STUDIES
	387	1	325 AND CT=CROSS OVER STUD?
	388	1	325 AND (CROSS#OVER STUD? OR CROSS OVER STUD?)
	389	0	325 AND (UEBERKREUZSTUDIE# OR ÜBERKREUZSTUDIE#)
	390	1	386 TO 389
	391	60	325 AND DT=EVALUATION STUDIES
	392	13	325 AND CT=EVALUATION STUDIES
	393	8	325 AND CTG=EVALUATIONSSTUDIEN
	394	298	325 AND EVALUATION AND (STUD? OR TRIAL?)
	395	299	391 TO 394
	396	257	325 AND CT=COMPARATIVE STUDY
	397	253	325 AND CTG=VERGLEICHSTUDIE
	398	278	325 AND ((COMPARATIVE? OR VERGLEICH?) AND (STUD? OR TRIAL?))
	399	278	396 TO 398
	400	644	328 OR 335 OR 343 OR 349 OR 354 OR 359 OR 365 OR 369 OR 374 OR 380 OR 385 OR 390 OR 395 OR 399
	401	1247	204 OR 225 OR 308 OR 324 OR 400
	402	1206	401 AND LA=(GERM OR ENG)
	403	1202	402 AND PY>=1990
	404	1131	402 AND PY>=1995
	405	1020	402 AND PY>=1998
	406	973	402 AND PY>=1999
	407	927	402 AND PY>=2000

Fortsetzung Tabelle 24: Recherche in der SBAS-DAHTA zuzüglich zweier Datenbanken:

	408	828	402 AND PY>=2001
	409	642	402 AND PY>=2002
	410	458	402 AND PY>=2003
	411	227	402 AND PY=2004
	412	169	193
	413	120	check duplicates: unique in s=412
	414	1020	405
	415	1086	413 OR 414
	416	1037	check duplicates: unique in s=415

Tabelle 25: Recherche in den HTA-Cochrane-Datenbanken:

Datum der Recherche: 16.12.2004

C=	1	70880	DAHTA; INAHTA; HT83; NHSEED; CDAR94; CDSR93
S=	2	30	CORONAR? AND CALCIFICAT?
	3	150	CT=CORONARY ARTERIOSCLEROSIS
	4	13	CORONAR? CALCIUM
	5	9	CALCIUM SCOR?
	6	3	CALCIUM SCREENING
	7	182	2 TO 6
	8	409	TOMOGRAPHY, X-RAY COMPUTED
	9	916	COMPUTE? TOMOGRA? OR ELE%TRON? TOMOGRA?
	10	26	EBCT OR EB-CT OR MSCT
	11	6	EBT OR MS-CT OR MDCT OR MD-CT
	12	1072	8 TO 11
	13	43	7 AND 12

5 Literaturverzeichnis

5.1 Verwendete Literatur

1. O.N.: **Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT)**. In: JAMA: the journal of the American Medical Association 288 (2002). Nr. 23, S. 2998-3007.
2. O.N.: **CT soll kardiovaskulären Risiko-Check präzisieren**. In: Ärzte Zeitung (03.11.2004), <http://www.aerztezeitung.de> (08.04.2005).
3. Achenbach, S; Schmermund, A; Erbel, R; Silber, S; Haberl, R; Moshage, W; Daniel, WG: **Klinische Bedeutung des quantitativen Nachweises von Koronarkalk mit Elektronenstrahltomographie und Mehrzeilen-Spiral-Computertomographie**. In: Zeitschrift für Kardiologie 92 (1992). Nr. 11, S. 899-907.
4. Achenbach, S; Ropers, D; Möhlenkamp, S; Schmermund, A; Muschiol, G; Groth, J; Kusus, M; Regenfus, M; Daniel, WG; Erbel, R; Moshage, W: **Variability of repeated coronary artery calcium measurements by electron beam tomography**. In: The American journal of cardiology 87 (2001). Nr. 2, S. 210-3, A8.
5. Achenbach, S; Daniel, WG; Moshage, W: **Recommendations for standardization of EBT and MSCT scanning**. In: Herz 26 (2001). Nr. 4, S. 273-277.
6. Adamzik, M; Schmermund, A; Reed, JE; Adamzik, S; Behrenbeck, T; Sheedy, PF: **Comparison of two different software systems for electron-beam CT-derived quantification of coronary calcification**. In: Investigative radiology 34 (1999). Nr. 12, S. 767-773.
7. Agatston, AS; Janowitz, WR; Hildner, FJ; Zusmer, NR; Viamonte, M, Jr.; Detrano, R: **Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography**. In: J.Am.Coll.Cardiol. 15 (1990). Nr. 4, S. 827-832.
8. Amsterdam, EA: **Electron beam tomography found not to motivate risk factor modification**. In: Preventive cardiology 6 (2003). Nr. 3, S. 169-170.
9. Anand, DV; Lahiri, A; Lipkin, D: **EBCT coronary calcium imaging for the early detection of coronary artery disease in asymptomatic individuals**. In: British Journal of Cardiology 10 (2003). Nr. 4, S. 273-278+280.
10. Arad, Y; Spadaro, LA; Goodman, K; Newstein, D; Guerci, AD: **Prediction of coronary events with electron beam computed tomography**. In: Journal of the American College of Cardiology 36 (2000). Nr. 4, S. 1253-1260.
11. Backer, GD; Ambrosioni, E; Borch-Johnsen, K: **European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice**. In: European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation 10 (2003). Nr. 1, S. 1-78.
12. Bae, KT; Hong, C; Whiting, BR: **Radiation dose in multidetector row computed tomography cardiac imaging**. In: Journal of Magnetic Resonance Imaging 19 (2004). Nr. N6,SI, S. 859-863.
13. Baer, FM: **Die Bestimmung des Koronarkalk-Scores ist wichtig: Kontra (Presstext DGK 04/2003)**. In: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz-und Kreislaufforschung (Presstext DGK 04/2003) (2003), http://www.dgk.org/kongresse/ft/ft2003/presstexte/1004_03_0412.pdf

14. Becker, CR; Schätzl, M; Schoepf, UJ; Brüning, R; Reiser, MF: **Technische Grundlagen und Akquisitionsbedingungen der Elektronenstrahl-Computertomographie**. In: Der Radiologe 38 (1998). Nr. 12, S. 987-992.
15. Becker, CR; Jakobs, T; Knez, A; Becker, A; Haberl, R; Brüning, R; Schoepf, UJ; Reiser, MF: **Methoden zur Quantifizierung von Koronarkalzifikationen mit der Elektronenstrahl- und der konventionellen Computertomographie**. In: Der Radiologe 38 (1998). Nr. 12, S. 1006-1011.
16. Becker, CR; Knez, A; Jakobs, TF; Aydemir, S; Becker, A; Schoepf, UJ; Bruening, R; Haberl, R; Reiser, MF: **Detection and quantification of coronary artery calcification with electron-beam and conventional CT**. In: European radiology 9 (1999). Nr. 4, S. 620-624.
17. Becker, CR; Knez, A; Ohnesorge, B; Schoepf, UJ; Flohr, T; Bruening, R; Haberl, R; Reiser, MF: **Visualization and quantification of coronary calcifications with electron beam and spiral computed tomography**. In: Eur. Radiol. 10 (2000). Nr. 4, S. 629-635.
18. Becker, CR; Jakobs, TF; Aydemir, S; Becker, A; Knez, A; Schoepf, UJ; Bruening, R; Haberl, R; Reiser, MF: **Helical and single-slice conventional CT versus electron beam CT for the quantification of coronary artery calcification**. In: AJR. American journal of roentgenology 174 (2000). Nr. 2, S. 543-547.
19. Becker, CR; Schoepf, UJ; Reiser, MF: **Methods for quantification of coronary artery calcifications with electron beam and conventional CT and pushing the spiral CT envelope: new cardiac applications**. In: Int.J.Cardiovasc.Imaging 17 (2001). Nr. 3, S. 203-211.
20. Becker, CR: **Assessment of coronary arteries with CT**. In: Radiologic clinics of North America 40 (2002). Nr. 4, S. 773-82, vi.
21. Becker, CR; Schoepf, UJ; Reiser, MF: **Coronary artery calcium scoring: Medicine and politics**. In: European radiology 13 (2003). Nr. 3, S. 445-447.
22. Behrenbeck, T; Gerber, TC; Rumberger, JA: **Die Elektronenstrahl tomographie in der kosteneffizienten Diagnostik der koronaren Herzkrankheit**. In: Der Radiologe 36 (1996). Nr. 4, S. 327-336.
23. Behrenbeck, TR; Gerber, TC; Möhlenkamp, S; Laudon, DA; Kantor, B; Sheedy, PF; Rumberger, JA: **Ökonomische Aspekte bei der Anwendung der Elektronenstrahlcomputertomographie**. In: Zeitschrift für Kardiologie 89 Suppl 1 (2000). S. 43-49.
24. Bielak, LF; Sheedy, PF; Peyser, PA: **Coronary artery calcification measured at electron-beam CT: agreement in dual scan runs and change over time**. In: Radiology 218 (2001). Nr. 1, S. 224-229.
25. Budoff, MJ; Brundage, BH: **Electron beam computed tomography: screening for coronary artery disease**. In: Clinical cardiology 22 (1999). Nr. 9, S. 554-558.
26. Budoff, MJ; Mao, S; Zalace, CP; Bakhsheshi, H; Oudiz, RJ: **Comparison of spiral and electron beam tomography in the evaluation of coronary calcification in asymptomatic persons**. In: International journal of cardiology 77 (2001). Nr. 2-3, S. 181-188.
27. Budoff, MJ; Mao, S; Lu, B; Takasu, J; Child, J; Carson, S; Fisher, H: **Ability of calibration phantom to reduce the interscan variability in electron beam computed tomography**. In: Journal of computer assisted tomography 26 (2002). Nr. 6, S. 886-891.
28. Budoff, MJ: **Atherosclerosis imaging and calcified plaque: Coronary artery disease risk assessment**. In: Progress in cardiovascular diseases 46 (2003). Nr. 2, S. 135-148.

29. Budoff, MJ: **Tracking progression of heart disease with cardiac computed tomography.** In: Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics 9 (2004). Nr. 2, S. 75-82.
30. Bundesministerium für Bildung und Forschung: Gesundheitsökonomische Begleitevaluation der Heinz Nixdorf Recall Studie 2005 <http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/852.php> (04.07.2005)
31. Callister, T; Janowitz, W; Raggi, P: **Sensitivity of two electron beam tomography protocols for the detection and quantification of coronary artery calcium.** In: AJR.American journal of roentgenology 175 (2000). Nr. 6, S. 1743-1746.
32. Callister, T; Raggi, P: **Electron-beam computed tomography: a Bayesian approach to risk assessment.** In: The American journal of cardiology 88 (2001). Nr. 2A, S. 39E-41E.
33. Callister, TQ; Cooil, B; Raya, SP; Lippolis, NJ; Russo, DJ; Raggi, P: **Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method.** In: Radiology 208 (1998). Nr. 3, S. 807-814.
34. Carr, JJ; Crouse, JR, III; Goff, DC, Jr.; D'Agostino, RB, Jr.; Peterson, NP; Burke, GL: **Evaluation of subsecond gated helical CT for quantification of coronary artery calcium and comparison with electron beam CT.** In: AJR.American journal of roentgenology 174 (2000). Nr. 4, S. 915-921.
35. Catalano, O; Siani, A; Taburrini, O: **Ethical, deontologic, social and economic reflections on screening with helical Part I: general aspects.** In: Journal La Radiologia Medica 108 (2004). S. 299-309.
36. Chan, FP: **Cardiac multidetector-row computed tomography: Principles and applications.** In: Seminars in Roentgenology 38 (2003). Nr. 4, S. 294-302.
37. Chironi, G; Simon, A; Denarié, N; Védie, B; Séné, V; Mégnien, JL; Levenson, J: **Determinants of progression of coronary artery calcifications in asymptomatic men at high cardiovascular risk.** In: Angiology 53 (2002). Nr. 6, S. 677-683.
38. de Feyter, P. F; Mollet, N; Nieman, K; Arampatzis, A; Cademartiri, F; Pattynama, P; Serruys, P: **Noninvasive visualisation of coronary atherosclerosis with multislice computed tomography.** In: Cardiovascular Radiation Medicine 5 (2004). Nr. 1, S. 49-56.
39. Desai, MY; Nasir, K; Braunstein, JB; Rumberger, JA; Post, WS; Budoff, MJ; Blumenthal, RS: **Underlying risk factors incrementally add to the standard risk estimate in detecting subclinical atherosclerosis in low- and intermediate-risk middle-aged asymptomatic individuals.** In: American heart journal 148 (2004). Nr. 5, S. 871-877.
40. Desai, MY; Nasir, K; Rumberger, JA; Braunstein, JB; Post, WS; Budoff, MJ; Blumenthal, RS: **Relation of degree of physical activity to coronary artery calcium score in asymptomatic individuals with multiple metabolic risk factors.** In: The American journal of cardiology 94 (2004). Nr. 6, S. 729-732.
41. Detrano, RC; Doherty, TM; Xiang, M; Kawakubo, M; LaBree, L; Romero, E; Azen, S: **Comparison of calcium scores from thick- and thin image slice-computed tomography scanning in predicting future coronary events.** In: The American journal of cardiology 93 (2004). Nr. 5, S. 624-626.
42. Downs, JR; Clearfield, M; Weis, S; Whitney, E; Shapiro, DR; Beere, PA; Langendorfer, A; Stein, EA; Kruyer, W; Gotto, AM, Jr.: **Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS / TexCAPS. Air Force / Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study.** In: JAMA: the journal of the American Medical Association 279 (1998). Nr. 20, S. 1615-1622.
43. Drummond, M; O'Brien, B; Stoddart, G; Torrance, G: **Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes, Second Edition.** Oxford Medical Publication 1997.

- 44.ENZWEILER, CN; BECKER, CR; FELIX, R; GEORGI, M; KNOLLMANN, FD; LEHMANN, KJ; LEMBCKE, A; REISER, MF; ROGALLA, P; TAUPITZ, M; WEISSER, G; WIESE, TH; HAMM, B: **Diagnostische Wertigkeit der Elektronenstrahl-Computertomographie (EBT). I. Kardiale Anwendungen.** In: RÖFo.Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin 176 (2004). Nr. 1, S. 27-36.
- 45.ERBEL, R; SCHMERMUND, A; BAUMGART, D; SEHNERT, C; KRIENER, P; GEVARGEZ, A; SEIBEL, R; GRÖNEMEYER, D; MÖHLENKAMP, S; PUMP, H: **Elektronenstrahl tomographie: Nichtinvasive Diagnostik der koronaren Arteriosklerose.** In: Deutsches Ärzteblatt 95 (1998). Nr. 18, S. A-1092.
- 46.ERBEL, R; GE, J; GÖRGE, G; MÖHLENKAMP, S; BAUMGART, D; VON BIRGELN, C. B; HAUDE, M: **Neue Bildgebende Verfahren zur Darstellung der Koronararterien.** In: Zeitschrift für Kardiologie 87 Suppl 2 (1998). S. 61-73.
- 47.ERBEL, R; BUDDE, T; KERKHOFF, G; MOHLENKAMP, S; SCHMERMUND, A: **Understanding the pathophysiology of the arterial wall: which method should we choose? Electron beam computed tomography.** In: European Heart Journal, Suppl. 4 (2002). Nr. F, S. F47-F53.
48. Expert Panel: **Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report.** In: NIH Publication 02-5215 2002.
49. FENTON, JJ; DEYO, RA: **Patient self-referral for radiologic screening tests: clinical and ethical concerns.** In: J.Am.Board Fam.Pract. 16 (2003). Nr. 6, S. 494-501.
50. FEUERSTEIN, IM; BRAZAITIS, MP; ZOLTICK, JM; BARKO, WF; VAITKUS, MA; COMBS, JJ; BURGER, LM; BLANCK, RR: **Electron beam computed tomography screening of the coronary arteries: experience with 3,263 patients at Walter Reed Army Medical Center.** In: Military medicine 166 (2001). Nr. 5, S. 432-442.
51. FIORINO, AS: **Electron-beam computed tomography, coronary artery calcium, and evaluation of patients with coronary artery disease.** In: Ann. Intern. Med. 128 (1998). Nr. 10, S. 839-847.
52. FISCHBACH, R; HEINDEL, W: **Koronarkalkdetektion und -quantifizierung: eine Standortbestimmung.** In: RÖFo Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren 172 (2000). Nr. 5, S. 407-414.
53. FISCHER, GC; KUHLMAY, A; LAUTERBACH, KW; ROSENBRUCK, R; SCHWARTZ, FW; SCRIBA, PC; WILLE, E: **Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit.** In: Gutachten 2000 / 2001, Sachverständigenrat für die konzentrierte Aktion im Gesundheitswesen Band III, Kapitel III.2 (2001). S. 23-104.
54. FLOHR, TG; SCHOEPF, UJ; KUETTNER, A; HALLIBURTON, S; BRUDER, H; SUESS, C; SCHMIDT, B; HOFMANN, L; YUCEL, EK; SCHALLER, S; OHNESORGE, BM: **Advances in cardiac imaging with 16-section CT systems.** In: Academic radiology 10 (2003). Nr. 4, S. 386-401.
55. FOLSOM, AR; EVANS, GW; CARR, JJ; STILLMAN, AE: **Association of traditional and nontraditional cardiovascular risk factors with coronary artery calcification.** In: Angiology 55 (2004). Nr. 6, S. 613-623.
56. FURLOW, B: **Coronary artery disease and electron-beam CT.** In: Radiologic technology 73 (2001). Nr. 2, S. 126-135.
57. FUSEINI, M; GOODWIN, WJ; FERRIS, EJ; MEHTA, JL: **Does electron beam computer tomography provide added value in the diagnosis of coronary artery disease?** In: Current opinion in cardiology 18 (2003). Nr. 5, S. 385-393.

58. Georg, C; Kopp, A; Schröder, S; Küttner, A; Ohnesorge, B; Martensen, J; Clausen, CD: **Optimierung des Bild-Rekonstruktionszeitpunktes im RR-Intervall für die Darstellung der Koronararterien mittels Mehrzeilen-Computertomographie.** In: RÖFo.Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin 173 (2001). Nr. 6, S. 536-541.
59. Gerber, TC; O'Brien, PC; Pastor, K; Kuzo, RS; Blackshear, JL; Morin, RL: **Evaluation of reconstruction windows for multislice computed tomography in quantification of coronary calcium.** In: Investigative radiology 38 (2003). Nr. 2, S. 108-118.
60. Goldin, JG; Yoon, HC; Greaser, LE, III; Heinze, SB; Nitt-Gray, MM; Brown, MS; Sayre, JW; Emerick, AM; Aberle, DR: **Spiral versus electron-beam CT for coronary artery calcium scoring.** In: Radiology 221 (2001). Nr. 1, S. 213-221.
61. Grätzel von Grätz, Ph: **Positiver Kalkscore - Risikofaktor oder teurer Irrweg?** In: Ärzte Zeitung 2005).
62. Greenland, P; Gaziano, JM: **Selecting asymptomatic patients for coronary computed tomography or electrocardiographic exercise testing.** In: New England Journal of Medicine 349 (2003). Nr. 5, S. 465-473.
63. Hahn, D; Pabst, T; Kreitner, KF; Sandstede, J; Kivelitz, D; Miller, S; Wintersperger, B; Gutberlet, M; Becker, C; Beer, M; Kopp, A: **Neue Untersuchungsverfahren in der Herzdiagnostik: Magnetresonanztomographie und Computertomographie.** In: Deutsches Ärzteblatt 99 (2002). Nr. 26, S. A-1836.
64. Heart Protection Study Collaborative Group: **MRC / BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial.** In: Lancet (North American Edition) 360 (2002). Nr. 9326, S. 7-22.
65. Hecht, HS: **Practice guidelines for electron beam tomography: A report of the society of atherosclerosis imaging.** In: American Journal of Cardiology 86 (2000). Nr. 6, S. 705-706.
66. Hecht, HS; Superko, HR; Smith, LK; McColgan, BP: **Relation of coronary artery calcium identified by electron beam tomography to serum lipoprotein levels and implications for treatment.** In: The American journal of cardiology 87 (2001). Nr. 4, S. 406-412.
67. Hecht, HS: **Translating tomographic plaque imaging into treatment: interventional lipidology.** In: Progress in cardiovascular diseases 46 (2003). Nr. 2, S. 149-170.
68. Herzog, C; Britten, M; Balzer, JO; Mack, MG; Zangos, S; Ackermann, H; Schaechinger, V; Schaller, S; Flohr, T; Vogl, TJ: **Multidetector-row cardiac CT: diagnostic value of calcium scoring and CT coronary angiography in patients with symptomatic, but atypical, chest pain.** In: European radiology 14 (2004). Nr. 2, S. 169-177.
69. Heussel, CP; Voigtlaender, T; Kauczor, H; Braun, M; Meyer, J; Thelen, M: **Detection of coronary artery calcifications predicting coronary heart disease: comparison of fluoroscopy and spiral CT.** In: European radiology 8 (1998). Nr. 6, S. 1016-1024.
70. Hoff, JA; Chomka, EV; Krainik, AJ; Daviglius, M; Rich, S; Kondos, GT: **Age and gender distributions of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 35,246 adults.** In: The American journal of cardiology 87 (2001). Nr. 12, S. 1335-1339.
71. Hoff, JA; Daviglius, ML; Chomka, EV; Krainik, AJ; Sevrukov, A; Kondos, GT: **Conventional coronary artery disease risk factors and coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 30,908 healthy individuals.** In: Annals of epidemiology 13 (2003). Nr. 3, S. 163-169.
72. Hokanson, JE; MacKenzie, T; Kinney, G; Snell-Bergeon, JK; Dabelea, D; Ehrlich, J; Eckel, RH; Rewers, M: **Evaluating changes in coronary artery calcium: an analytic method that accounts for interscan variability.** In: AJR.American journal of roentgenology 182 (2004). Nr. 5, S. 1327-1332.

73. Hong, C; Pilgram, TK; Zhu, F; Bae, KT: **Is Coronary Artery Calcium Mass Related to Agatston-Score?** In: Academic radiology 11 (2004). Nr. 3, S. 286-292.
74. Horiguchi, J; Nakanishi, T; Tamura, A; Ito, K: **Coronary artery calcium scoring using multicardiac computed tomography.** In: Journal of computer assisted tomography 26 (2002). Nr. 6, S. 880-885.
75. Horiguchi, J; Nakanishi, T; Tamura, A; Ito, K; Sasaki, K; Shen, Y: **Technical innovation of cardiac multirow detector CT using multisector reconstruction.** In: Computerized medical imaging and graphics: the official journal of the Computerized Medical Imaging Society 26 (2002). Nr. 4, S. 217-226.
76. Horton, KM; Post, WS; Blumenthal, RS; Fishman, EK: **Prevalence of significant noncardiac findings on electron-beam computed tomography coronary artery calcium screening examinations.** In: Circulation 106 (2002). Nr. 5, S. 532-534.
77. Hunt, ME; O'Malley, PG; Feuerstein, I; Taylor, AJ: **The relationship between the 'metabolic score' and sub-clinical atherosclerosis detected with electron beam computed tomography.** In: Coronary artery disease 14 (2003). Nr. 4, S. 317-322.
78. Jacoby, DS; Mohler, III; Rader, DJ: **Noninvasive atherosclerosis imaging for predicting cardiovascular events and assessing therapeutic interventions.** In: Current atherosclerosis reports 6 (2004). Nr. 1, S. 20-26.
79. Janowitz, WR: **Current status of mechanical computed tomography in cardiac imaging.** In: The American journal of cardiology 88 (2001). Nr. 2A, S. 35E-38E.
80. Jensen, JM; Gerdes, LU; Jensen, HK; Christiansen, TM; Brorholt-Petersen, JU; Faergeman, O: **Association of coronary heart disease with age-adjusted aortocoronary calcification in patients with familial hypercholesterolaemia.** In: Journal of internal medicine 247 (2000). Nr. 4, S. 479-484.
81. Kaufman, L; Mineyev, M; Carlson, J; Goldhaber, D; Rumberger, J: **Coronary calcium scoring: modelling, predicting and correcting for the effect of CT scanner spatial resolution on Agatston and volume scores.** In: Physics in medicine and biology 48 (2003). Nr. 10, S. 1423-1436.
82. Keelan, PC; Bielak, LF; Ashai, K; Jamjoum, LS; Denktas, AE; Rumberger, JA; Sheedy, II; Peyser, PA; Schwartz, RS: **Long-term prognostic value of coronary calcification detected by electron-beam computed tomography in patients undergoing coronary angiography.** In: Circulation 104 (2001). Nr. 4, S. 412-417.
83. King, DG: **Electron beam computed tomographic scanning in preventive medicine.** In: Preventive cardiology 5 (2002). Nr. 2, S. 59-60.
84. Knez, A; Becker, C; Becker, A; Leber, A; Haberl, R; Reiser, M; Steinbeck, G: **Bildgebende Verfahren in der Diagnostik des Herzens.** In: Der Radiologe 40 (2000). Nr. 2, S. 103-110.
85. Knollmann, FD; Felix, R: **Neue Wege der bildgebenden Herzdiagnostik mit der Elektronenstrahltomographie.** In: Zeitschrift für Kardiologie 89 Suppl 7 (2000). S. 11-18.
86. Knollmann, FD; Helmig, K; Kapell, S; Hummel, M; Bocksch, W; Hetzer, R; Felix, R: **Coronary artery calcium scoring: diagnostic accuracy of different software implementations.** In: Investigative radiology 38 (2003). Nr. 12, S. 761-768.
87. Kondos, GT; Hoff, JA; Sevrukov, A; Daviglius, ML; Garside, DB; Devries, SS; Chomka, EV; Liu, K: **Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults.** In: Circulation 107 (2003). Nr. 20, S. 2571-2576.

88. Kopp, AF; Ohnesorge, B; Becker, C; Schröder, S; Heuschmid, M; Küttner, A; Kuzo, R; Claussen, CD: **Reproducibility and accuracy of coronary calcium measurements with multi-detector row versus electron-beam CT.** In: Radiology 225 (2002). Nr. 1, S. 113-119.
89. Kron, T: **Im Gespräch. Eine faszinierende Methode, aber noch nicht für den Alltag.** In: Ärzte Zeitung (31.03.2005). <http://www.aerztezeitung.de/docs/2005/03/31/057a1101.asp> (2005).
90. Laudon, DA; Vukov, LF; Breen, JF; Rumberger, JA; Wollan, PC; Sheedy, PF: **Use of electron beam computed tomography in the evaluation of chest pain patients in the emergency department.** In: Annals of emergency medicine 33 (1999). Nr. N1, S. 15-21.
91. Lawler, LP; Horton, KM; Scatarige, JC; Phelps, J; Thompson, RE; Choi, L; Fishman, EK: **Coronary artery calcification scoring by prospectively triggered multidetector-row computed tomography: is it reproducible?** In: Journal of computer assisted tomography 28 (2004). Nr. 1, S. 40-45.
92. Lu, B; Zhuang, N; Mao, SS; Child, J; Carson, S; Bakhsheshi, H; Budoff, MJ: **EKG-triggered CT data acquisition to reduce variability in coronary arterial calcium score.** In: Radiology 224 (2002). Nr. 3, S. 838-844.
93. Lu, B; Budoff, MJ; Zhuang, N; Child, J; Bakhsheshi, H; Carson, S; Mao, SS: **Causes of interscan variability of coronary artery calcium measurements at electron-beam CT.** In: Academic radiology 9 (2002). Nr. 6, S. 654-661.
94. Mahnken, AH; Sinha, AM; Wildberger, JE; Krombach, GA; Schmitz-Rode, T; Günther, RW: **Der Einfluss rekonstruktionsbedingter Bewegungsartefakte auf den koronaren Kalziumscore bei der Mehrschicht-Spiral-CT.** In: RöFo. Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin 173 (2001). Nr. 10, S. 888-892.
95. Mahoney, LT; Burns, TL; Stanford, W; Thompson, BH; Witt, JD; Rost, CA; Lauer, RM: **Usefulness of the Framingham risk score and body mass index to predict early coronary artery calcium in young adults (Muscatine Study).** In: American Journal of Cardiology 88 (2001). Nr. 5, S. 509-515.
96. Mao, S; Bakhsheshi, H; Lu, B; Liu, SC; Oudiz, RJ; Budoff, MJ: **Effect of electrocardiogram triggering on reproducibility of coronary artery calcium scoring.** In: Radiology 220 (2001). Nr. 3, S. 707-711.
97. Mao, S; Budoff, MJ; Bakhsheshi, H; Liu, SC: **Improved reproducibility of coronary artery calcium scoring by electron beam tomography with a new electrocardiographic trigger method.** In: Investigative radiology 36 (2001). Nr. 7, S. 363-367.
98. Mao, S; Child, J; Carson, S; Liu, SC; Oudiz, RJ; Budoff, MJ: **Sensitivity to detect small coronary artery calcium lesions with varying slice thickness using electron beam tomography.** In: Investigative radiology 38 (2003). Nr. 3, S. 183-187.
99. Mazzone, T: **The role of electron beam computed tomography for measuring coronary artery atherosclerosis.** In: Current diabetes reports 4 (2004). Nr. 1, S. 20-25.
100. MESA: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)-Protocol 2005 <http://www.mesa-nhlbi.org/Participants.aspx> (04.07.2005)
101. Mielke, CH, Jr.; Shields, JP; Broemeling, LD: **Risk factors and coronary artery disease for asymptomatic women using electron beam computed tomography.** In: Journal of cardiovascular risk 8 (2001). Nr. 2, S. 81-86.
102. Mitchell, TL; Pippin, JJ; Devers, SM; Kimball, TE; Cannaday, JJ; Gibbons, LW; Cooper, KH: **Age- and sex-based nomograms from coronary artery calcium scores as determined by electron beam computed tomography.** In: The American journal of cardiology 87 (2001). Nr. 4, S. 453-6, A6.

103. Moebus, S; Schmermund, A; Möhlenkamp, S; Stang, A; Berenbein, S; Püttmann, P; Jöckel, K-H; Seibel, R; Grönemeyer, D; Erbel, R: **Koronarkalk in der Allgemeinbevölkerung: Erste Ergebnisse der Heinz Nixdorf Recall Studie (Meeting Abstract)**. In: 49. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (2004).
104. Morgan-Hughes, GJ; Marshall, AJ; Roobottom, CA: **Multislice computed tomography cardiac imaging: Current status**. In: Clinical Radiology 57 (2002). Nr. 10, S. 872-882.
105. Moser, KW; Bateman, TM; O'Keefe, JH, Jr.; McGhie, AI: **Interscan variability of coronary artery calcium quantification using an electrocardiographically pulsed spiral computed tomographic protocol**. In: The American journal of cardiology 93 (2004). Nr. 9, S. 1153-1155.
106. Möhlenkamp, S; Behrenbeck, TR; Pump, H; Kriener, P; Lange, S; Baumgart, D; Seibel, RM; Grönemeyer, DH; Erbel, R: **Reproducibility of two coronary calcium quantification algorithms in patients with different degrees of calcification**. In: The international journal of cardiovascular imaging 17 (2001). Nr. 2, S. 133-142.
107. Möhlenkamp, S; Schmermund, A; Kerkhoff, G; Budde, T; Erbel, R: **Prognostische Wertigkeit der nicht-invasiv bestimmten koronaren Plaquelast bei Patienten mit Risikofaktoren**. In: Zeitschrift für Kardiologie 92 (2003). Nr. 5, S. 351-361.
108. Mushlin, A; Ruchlin, H; Callahan, M: **Costeffectiveness of diagnostic tests**. In: The Lancet 358 (2005). S. 1353-1355.
109. Nasir, K; Budoff, MJ; Post, WS; Fishman, EK; Mahesh, M; Lima, JA; Blumenthal, RS: **Electron beam CT versus helical CT scans for assessing coronary calcification: current utility and future directions**. In: American heart journal 146 (2003). Nr. 6, S. 969-977.
110. Nasir, K; Michos, ED; Rumberger, JA; Braunstein, JB; Post, WS; Budoff, MJ; Blumenthal, RS: **Coronary artery calcification and family history of premature coronary heart disease: Sibling history is more strongly associated than parental history**. In: Circulation 110 (2004). Nr. 15, S. 2150-2156.
111. Nasir, K; Redberg, RF; Budoff, MJ; Hui, E; Post, WS; Blumenthal, RS: **Utility of stress testing and coronary calcification measurement for detection of coronary artery disease in women**. In: Archives of internal medicine 164 (2004). Nr. 15, S. 1610-1620.
112. Nasir, K; Raggi, P; Rumberger, JA; Braunstein, JB; Post, WS; Budoff, MJ; Blumenthal, RS: **Coronary artery calcium volume scores on electron beam tomography in 12,936 asymptomatic adults**. In: The American journal of cardiology 93 (2004). Nr. 9, S. 1146-1149.
113. Newman, AB; Naydeck, B; Sutton-Tyrrell, K; Edmundowicz, D; Gottdiener, J; Kuller, LH: **Coronary artery calcification in older adults with minimal clinical or subclinical cardiovascular disease**. In: Journal of the American Geriatrics Society 48 (2000). Nr. 3, S. 256-263.
114. Newman, AB; Naydeck, BL; Sutton-Tyrrell, K; Feldman, A; Edmundowicz, D; Kuller, LH: **Coronary artery calcification in older adults to age 99: prevalence and risk factors**. In: Circulation 104 (2001). Nr. 22, S. 2679-2684.
115. Nitt-Gray, MF: **Radiation issues in computed tomography screening**. In: Seminars in Roentgenology 38 (2003). Nr. 1, S. 87-99.
116. O'Malley, PG; Taylor, AJ; Gibbons, RV; Feuerstein, IM; Jones, DL; Vernalis, M; Brazaitis, M: **Rationale and design of the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) Study: utility of electron beam computed tomography as a screening test for coronary artery disease and as an intervention for risk factor modification among young, asymptomatic, active-duty United States Army Personnel**. In: American heart journal 137 (1999). Nr. 5, S. 932-941.

117. O'Malley, PG; Taylor, AJ; Jackson, JL; Doherty, TM; Detrano, RC: **Prognostic value of coronary electron-beam computed tomography for coronary heart disease events in asymptomatic populations.** In: The American journal of cardiology 85 (2000). Nr. 8, S. 945-948.
118. O'Malley, PG; Feuerstein, IM; Taylor, AJ: **Impact of electron beam tomography, with or without case management, on motivation, behavioral change, and cardiovascular risk profile: a randomized controlled trial.** In: JAMA: the journal of the American Medical Association 289 (2003). Nr. 17, S. 2215-2223.
119. O'Rourke, RA; Brundage, BH; Froelicher, VF; Greenland, P; Grundy, SM; Hachamovitch, R; Pohost, GM; Shaw, LJ; Weintraub, WS; Winters, WL, Jr.; Forrester, JS; Douglas, PS; Faxon, DP; Fisher, JD; Gregoratos, G; Hochman, JS; Hutter, AM, Jr.; Kaul, S; O'Rourke, RA; Weintraub, WS; Winters, WL, Jr.; Wolk, MJ: **American College of Cardiology/American Heart Association expert consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease.** In: Journal of the American College of Cardiology 36 (2000). Nr. 1, S. 326-340.
120. Obuchowski, NA; Modic, MT: **Calcium scoring: Criteria for evaluating its effectiveness.** In: Seminars in Ultrasound CT and MRI 24 (2003). Nr. 1, S. 39-44.
121. Ohnesorge, B; Flohr, T; Fischbach, R; Kopp, AF; Knez, A; Schröder, S; Schöpf, UJ; Crispin, A; Klotz, E; Reiser, MF; Becker, CR: **Reproducibility of coronary calcium quantification in repeat examinations with retrospectively ECG-gated multisection spiral CT.** In: European radiology 12 (2002). Nr. 6, S. 1532-1540.
122. Patterson, RE; Eng, C; Horowitz, SF; Gorlin, R; Goldstein, SR: **Bayesian comparison of cost-effectiveness of different clinical approaches to diagnose coronary artery disease.** In: J. Am. Coll. Cardiol. 4 (1984). Nr. 2, S. 278-289.
123. Patterson, RE; Eisner, RL; Horowitz, SF: **Comparison of cost-effectiveness and utility of exercise ECG, single photon emission computed tomography, positron emission tomography, and coronary angiography for diagnosis of coronary artery disease.** In: Circulation 91 (1995). Nr. 1, S. 54-65.
124. Rabin, DN; Rabin, S; Mintzer, RA: **A pictorial review of coronary artery anatomy on spiral CT.** In: Chest 118 (2000). Nr. 2, S. 488-491.
125. Raggi, P; James, G: **Coronary calcium screening and coronary risk stratification.** In: Current atherosclerosis reports 6 (2004). Nr. 2, S. 107-111.
126. Raggi, P; Shaw, LJ; Berman, DS; Callister, TQ: **Gender-based differences in the prognostic value of coronary calcification.** In: Journal of women's health 13 (2004). Nr. 3, S. 273-283.
127. Redberg, RF; Shaw, LJ: **Risk assessment in coronary artery disease: Current evidence for use of electron beam computed tomography.** In: Cardiovascular Reviews and Reports 22 (2001). Nr. 11, S. 678-687.
128. Reilly, MP; Wolfe, ML; Localio, AR; Rader, DJ: **Coronary artery calcification and cardiovascular risk factors: Impact of the analytic approach.** In: Atherosclerosis 173 (2004). Nr. 1, S. 69-78.
129. Rumberger, J; Sheedy, P; Breen, J; Schwartz, R: **Electron Beam Computed Tomographic Coronary Calcium Score Cutpoints and Severity of Associated Angiographic Lumen Stenosis.** In: The American College of Cardiology 29 (1997). Nr. 7, S. 1542-1548.
130. Rumberger, JA: **Tomographic (plaque) imaging: state of the art.** In: The American journal of cardiology 88 (2001). Nr. 2A, S. 66E-69E.

131. Rumberger, JA: **Tomographic plaque imaging with CT: technical considerations and capabilities.** In: Progress in cardiovascular diseases 46 (2003). Nr. 2, S. 123-134.
132. Schlosser, T; Hunold, P; Schmermund, A; Kühl, H; Waltering, KU; Debatin, JF; Barkhausen, J: **Coronary artery calcium score: Influence of reconstruction interval at 16-detector row CT with retrospective electrocardiographic gating.** In: Radiology 233 (2004). Nr. 2, S. 586-589.
133. Schmermund, A; Erbel, R: **Unstable coronary plaque and its relation to coronary calcium.** In: Circulation 104 (2001). Nr. 14, S. 1682-1687.
134. Schmermund, A; Möhlenkamp, S; Erbel, R: **The latest on the calcium story.** In: The American journal of cardiology 90 (2002). Nr. 10C, S. 12L-14L.
135. Schmermund, A; Möhlenkamp, S; Stang, A; Grönemeyer, D; Seibel, R; Hirche, H; Mann, K; Siffert, W; Lauterbach, K; Siegrist, J; Jöckel, KH; Erbel, R: **Assessment of clinically silent atherosclerotic disease and established and novel risk factors for predicting myocardial infarction and cardiac death in healthy middle-aged subjects: rationale and design of the Heinz Nixdorf RECALL Study. Risk Factors, Evaluation of Coronary Calcium and Lifestyle.** In: American heart journal 144 (2002). Nr. 2, S. 212-218.
136. Schoepf, UJ; Becker, CR; Ohnesorge, BM; Yucel, EK: **CT of coronary artery disease.** In: Radiology 232 (2004). Nr. 1, S. 18-37.
137. Sever, PS; Dahlöf, B; Poulter, NR; Wedel, H; Beevers, G; Caulfield, M; Collins, R; Kjeldsen, SE; Kristinsson, A; McInnes, GT; Mehlsen, J; Nieminen, M; O'Brien, E; Ostergren, J: **Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial.** In: Lancet 361 (2003). Nr. 9364, S. 1149-1158.
138. Sevrukov, A; Pratap, A; Doss, C; Jelnin, V; Hoff, JA; Kondos, GT: **Electron beam tomography imaging of coronary calcium: the effect of body mass index on radiologic noise.** In: Journal of computer assisted tomography 26 (2002). Nr. 4, S. 592-597.
139. Shaw, LJ; O'Rourke, RA: **The challenge of improving risk assessment in asymptomatic individuals: the additive prognostic value of electron beam tomography?** In: Journal of the American College of Cardiology 36 (2000). Nr. 4, S. 1261-1264.
140. Shaw, LJ; Callister, TQ; Raggi, P: **Establishing cost effective thresholds for coronary disease screening: A predictive model with risk factors and coronary calcium.** In: Circulation 104 (2001). Nr. 17 Supplement, S. I1ff.
141. Shaw, LJ; Raggi, P; Berman, DS; Callister, TQ: **Cost effectiveness of screening for cardiovascular disease with measures of coronary calcium.** In: Progress in cardiovascular diseases 46 (2003). Nr. 2, S. 171-184.
142. Shemesh, J; Apter, S; Stolero, D; Itzchak, Y; Motro, M: **Annual progression of coronary artery calcium by spiral computed tomography in hypertensive patients without myocardial ischemia but with prominent atherosclerotic risk factors, in patients with previous angina pectoris or healed acute myocardial infarction, and in patients with coronary events during follow-up.** In: The American journal of cardiology 87 (2001). Nr. 12, S. 1395-1397.
143. Shemesh, J; Weg, N; Tenenbaum, A; Apter, S; Fisman, EZ; Stroh, CI; Itzchak, Y; Motro, M: **Usefulness of spiral computed tomography (dual-slice mode) for the detection of coronary artery calcium in patients with chronic atypical chest pain, in typical angina pectoris, and in asymptomatic subjects with prominent atherosclerotic risk factors.** In: The American journal of cardiology 87 (2001). Nr. 2, S. 226-8, A9.

144. Shepherd, J; et al; The West of Scotland Coronary Prevention Study Group: **Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia.** In: The New England journal of medicine 333 (1995). S. 1301-1307.
145. Shepherd, J; Blauw, GJ; Murphy, MB; Bollen, EL; Buckley, BM; Cobbe, SM; Ford, I; Gaw, A; Hyland, M; Jukema, JW; Kamper, AM; Macfarlane, PW; Meinders, AE; Norrie, J; Packard, CJ; Perry, IJ; Stott, DJ; Sweeney, BJ; Twomey, C; Westendorp, RG: **Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial.** In: Lancet 360 (2002). Nr. 9346, S. 1623-1630.
146. Silber, S: **Bedeutung der EKG-Triggeung mit dem Multi-Slice-CT zum Ausschluss einer Koronararterienverkalkung bei Personen ohne bekannte KHK.** In: Herz 26 (2001). Nr. 4, S. 260-272.
147. Snell-Bergeon, JK; Hokanson, JE; Kinney, GL; Dabelea, D; Ehrlich, J; Eckel, RH; Ogden, L; Rewers, M: **Measurement of abdominal fat by CT compared to waist circumference and BMI in explaining the presence of coronary calcium.** In: International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity 28 (2004). Nr. 12, S. 1594-1599.
148. Stanford, W: **Screening of coronary artery disease: Is there a cost-effective way to do it?** In: American Journal of Cardiac Imaging 10 (1996). Nr. 3, S. 180-186.
149. Statisches Bundesamt Deutschland: **Todesursachen in Deutschland.** In: Statistisches Bundesamt Fachserie 12 (2003). Reihe 4.
150. Takahashi, N; Bae, KT: **Quantification of coronary artery calcium with multi-detector row CT: assessing interscan variability with different tube currents pilot study.** In: Radiology 228 (2003). Nr. 1, S. 101-106.
151. Taylor, A; Merz, C; Udelson, J: **34th Bethesda Conference: "Can Atherosclerosis Imaging Techniques Improve the Detection of Patients at Risk for Ischemic Heart Disease?"** In: The American College of Cardiology 41 (2003). Nr. 11, S. 1855-1917.
152. Taylor, AJ; O'Malley, PG: **Self-referral of patients for electron-beam computed tomography to screen for coronary artery disease.** In: The New England journal of medicine 339 (1998). Nr. 27, S. 2018-2020.
153. Taylor, AJ; Feuerstein, I; Wong, H; Barko, W; Brazaitis, M; O'Malley, PG: **Do conventional risk factors predict subclinical coronary artery disease? Results from the Prospective Army Coronary Calcium Project.** In: American heart journal 141 (2001). Nr. 3, S. 463-468.
154. Taylor, AJ; Watkins, T; Bell, D; Carrow, J; Bindeman, J; Scherr, D; Feuerstein, I; Wong, H; Bhattarai, S; Vaitkus, M; O'Malley, PG: **Physical activity and the presence and extent of calcified coronary atherosclerosis.** In: Medicine and science in sports and exercise 34 (2002). Nr. 2, S. 228-233.
155. Thompson, BH; Stanford, W: **Coronary arterial calcium detection by electron beam and helical CT.** In: Applied Radiology 31 (2002). Nr. 12, S. 9-14.
156. Thompson, BH; Stanford, W: **Imaging of coronary calcification by computed tomography.** In: Journal of magnetic resonance imaging : JMRI 19 (2004). Nr. 6, S. 720-733.
157. Thompson, GR; Partridge, J: **Coronary calcification score: the coronary-risk impact factor.** In: Lancet 363 (2004). Nr. 9408, S. 557-559.
158. U.S.Preventive Services Task Force: **Screening for coronary heart disease: Recommendation Statement.** In: Ann.Intern.Med. 140 (2004). Nr. 7, S. 1-4.

159. U.S.Preventive Services Task Force: **Screening for Asymptomatic Coronary Artery Disease: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force** 2004 www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspstf.htm
160. Van Hoe, LR; De Meerleer, KG; Leyman, PP; Vanhoenacker, PK: **Coronary artery calcium scoring using ECG-gated multidetector CT: effect of individually optimized image-reconstruction windows on image quality and measurement reproducibility**. In: AJR. American journal of roentgenology 181 (2003). Nr. 4, S. 1093-1100.
161. Van Ooijen, PM; Oudkerk, M; van Geuns, RJ; Rensing, BJ; de Feyter, PJ: **Coronary artery fly-through using electron beam computed tomography**. In: Circulation 102 (2000). Nr. 1, S. E6-10.
162. Van Ooijen, PM; Vliegenthart, R; Witteman, JCM; Oudkerk, M: **Influence of scoring parameter settings on Agatston and volume scores for coronary calcification**. In: European radiology 2004).
163. Vliegenthart, R; Oei, HH; Van der Elzen, AP; Van Rooij, FJ; Hofman, A; Oudkerk, M; Witteman, JCM: **Alcohol consumption and coronary calcification in a general population**. In: Archives of internal medicine 164 (2004). Nr. 21, S. 2355-2360.
164. Weintraub, WS: **Coronary artery calcium and cardiac events: is electron-beam tomography ready for prime time?** In: Circulation 107 (2003). Nr. 20, S. 2528-2530.
165. Wexler, L: **Ethical considerations in image-based screening for coronary artery disease**. In: Topics in magnetic resonance imaging : TMRI 13 (2002). Nr. 2, S. 95-106.
166. Wong, ND; Hsu, JC; Detrano, RC; Diamond, G; Eisenberg, H; Gardin, JM: **Coronary artery calcium evaluation by electron beam computed tomography and its relation to new cardiovascular events**. In: The American journal of cardiology 86 (2000). Nr. 5, S. 495-498.
167. Wong, ND; Budoff, MJ; Pio, J; Detrano, RC: **Coronary calcium and cardiovascular event risk: Evaluation by age- and sex-specific quartiles**. In: American heart journal 143 (2002). Nr. N3, S. 456-459.
168. Wong, ND; Kawakubo, M; LaBree, L; Azen, SP; Xiang, M; Detrano, R: **Relation of coronary calcium progression and control of lipids according to National Cholesterol Education Program guidelines**. In: The American journal of cardiology 94 (2004). Nr. 4, S. 431-436.
169. Wong, ND; Detrano, R; Diamond, G; Rezayat, C; Mahmoudi, R; Chong, EC; Tang, W; Puentes, G; Kang, X; Abrahamson, D: **Does Coronary Artery Screening by Electronic Beam Computed Tomography Motivate Potentially Beneficial Lifestyle Behaviors?** In: The American journal of cardiology 78 (1996). S. 1220-1223.
170. Yamamoto, H; Budoff, MJ; Lu, B; Takasu, J; Oudiz, RJ; Mao, S: **Reproducibility of three different scoring systems for measurement of coronary calcium**. In: The international journal of cardiovascular imaging 18 (2002). Nr. 5, S. 391-397.
171. Yang, T; Doherty, TM; Wong, ND; Detrano, RC: **Alcohol consumption, coronary calcium, and coronary heart disease events**. In: The American journal of cardiology 84 (1999). Nr. 7, S. 802-806.
172. Yoon, HC; Goldin, JG; Greaser, LE, III; Sayre, J; Fonarow, GC: **Interscan variation in coronary artery calcium quantification in a large asymptomatic patient population**. In: AJR. American journal of roentgenology 174 (2000). Nr. 3, S. 803-809.
173. Yoon, HC; Emerick, AM; Hill, JA; Gjertson, DW; Goldin, JG: **Calcium begets calcium: progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects**. In: Radiology 224 (2002). Nr. 1, S. 236-241.

174. Zhang, ZH; Jin, ZY; Li, DJ; Lin, SB; Zhang, SY; Kong, LY; Wang, Y; Wang, LH; Zhao, WM; Mou, WB; Zhang, LR; Zhu, WL; Ni, C; Ren, H; Yu, HQ; Miao, Q; Fang, Q: **Non-invasive imaging of coronary artery with 16-slice spiral computed tomography**. In: Chinese Medical Sciences Journal 19 (2004). Nr. 3, S. 174-179.

5.2 Bewertete Literatur

175. Achenbach, S; Nomayo, A; Couturier, G; Ropers, D; Pohle, K; Schlundt, C; Schmermund, A; Matarazzo, TJ; Hoffmann, U; Daniel, WG; Killip, T: **Relation between coronary calcium and 10-year risk scores in primary prevention patients**. In: The American journal of cardiology 92 (2003). Nr. 12, S. 1471-1475.
176. Adler, Y; Shemesh, J; Tenenbaum, A; Hovav, B; Fisman, EZ; Motro, M: **Aortic valve calcium on spiral computed tomography (dual slice mode) is associated with advanced coronary calcium in hypertensive patients**. In: Coronary artery disease 13 (2002). Nr. 4, S. 209-213.
177. Allison, MA; Wright, M; Tiefenbrun, J: **The predictive power of low-density lipoprotein cholesterol for coronary calcification**. In: International journal of cardiology 90 (2003). Nr. 2-3, S. 281-289.
178. Altunkan, S; Erdogan, N; Altin, L; Budoff, MJ: **Relation of coronary artery calcium to left ventricular mass and geometry in patients with essential hypertension**. In: Blood pressure monitoring 8 (2003). Nr. 1, S. 9-15.
179. Anand, DV; Lim, E; Raval, U; Lipkin, D; Lahiri, A: **Prevalence of silent myocardial ischemia in asymptomatic individuals with subclinical atherosclerosis detected by electron beam tomography**. In: Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology 11 (2004). Nr. 4, S. 450-457.
180. Arad, Y; Newstein, D; Cadet, F; Roth, M; Guerci, AD: **Association of multiple risk factors and insulin resistance with increased prevalence of asymptomatic coronary artery disease by an electron-beam computed tomographic study**. In: Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 21 (2001). Nr. 12, S. 2051-2058.
181. Becker, CR; Kleffel, T; Crispin, A; Knez, A; Young, J; Schoepf, UJ; Haberl, R; Reiser, MF: **Coronary artery calcium measurement: agreement of multirow detector and electron beam CT**. In: AJR.American journal of roentgenology 176 (2001). Nr. 5, S. 1295-1298.
182. Bielak, LF; Turner, ST; Franklin, SS; Sheedy, II; Peyser, PA: **Age-dependent associations between blood pressure and coronary artery calcification in asymptomatic adults**. In: Journal of hypertension 22 (2004). Nr. 4, S. 719-725.
183. Detrano, RC; Wong, ND; Doherty, TM; Shavelle, RM; Tang, W; Ginzton, LE; Budoff, MJ; Narahara, KA: **Coronary calcium does not accurately predict near-term future coronary events in high-risk adults**. In: Circulation 99 (1999). Nr. 20, S. 2633-2638.
184. Elkeles, RS; Dunlop, A; Thompson, GR; Neuwirth, C; Gibson, K; Rubens, MB; Underwood, SR: **Coronary calcification and predicted risk of coronary heart disease in asymptomatic men with hypercholesterolaemia**. In: Journal of cardiovascular risk 9 (2002). Nr. 6, S. 349-353.
185. Georgiou, D; Budoff, MJ; Kaufer, E; Kennedy, JM; Lu, B; Brundage, BH: **Screening patients with chest pain in the emergency department using electron beam tomography: a follow-up study**. In: Journal of the American College of Cardiology 38 (2001). Nr. 1, S. 105-110.
186. Greenland, P; LaBree, L; Azen, SP; Doherty, TM; Detrano, RC: **Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals**. In: JAMA: the journal of the American Medical Association 291 (2004). Nr. 2, S. 210-215.

187. He, ZX; Hedrick, TD; Pratt, CM; Verani, MS; Aquino, V; Roberts, R; Mahmarian, JJ: **Severity of coronary artery calcification by electron beam computed tomography predicts silent myocardial ischemia.** In: Circulation 101 (2000). Nr. 3, S. 244-251.
188. Hecht, HS; Superko, HR: **Electron beam tomography and National Cholesterol Education Program guidelines in asymptomatic women.** In: Journal of the American College of Cardiology 37 (2001). Nr. 6, S. 1506-1511.
189. Horiguchi, J; Nakanishi, T; Ito, K: **Quantification of coronary artery calcium using multidetector CT and a retrospective ECG-gating reconstruction algorithm.** In: AJR.American journal of roentgenology 177 (2001). Nr. 6, S. 1429-1435.
190. Horiguchi, J; Yamamoto, H; Akiyama, Y; Marukawa, K; Hirai, N; Ito, K: **Coronary artery calcium scoring using 16-MDCT and a retrospective ECG-gating reconstruction algorithm.** In: AJR.American journal of roentgenology 183 (2004). Nr. 1, S. 103-108.
191. Jamjoum, LS; Bielak, LF; Turner, ST; Sheedy, II; Boerwinkle, E; Raghunathan, TE; Peyser, PA: **Relationship of blood pressure measures with coronary artery calcification.** In: Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research 8 (2002). Nr. 12, S. CR775-CR781.
192. Knez, A; Becker, A; Becker, C; Leber, A; Boekstegers, P; Reiser, M; Steinbeck, G: **Detektion von Koronarkalk mit der Mehrschicht-Spiral-Computertomographie: Eine Alternative zur Elektronenstrahltomographie.** In: Zeitschrift für Kardiologie 91 (2002). Nr. 8, S. 642-649.
193. Knez, A; Becker, C; Becker, A; Leber, A; White, C; Reiser, M; Steinbeck, G: **Determination of coronary calcium with multi-slice spiral computed tomography: a comparative study with electron-beam CT.** In: The international journal of cardiovascular imaging 18 (2002). Nr. 4, S. 295-303.
194. Moser, KW; O'Keefe, JH, Jr.; Bateman, TM; McGhie, IA: **Coronary calcium screening in asymptomatic patients as a guide to risk factor modification and stress myocardial perfusion imaging.** In: Journal of nuclear cardiology: official publication of the American Society of Nuclear Cardiology 10 (2003). Nr. 6, S. 590-598.
195. O'Malley, PG; Greenberg, BA; Taylor, AJ: **Cost-effectiveness of using electron beam computed tomography to identify patients at risk for clinical coronary artery disease.** In: American heart journal 148 (2004). Nr. 1, S. 106-113.
196. Oei, HH; Vliedenthart, R; Hofman, A; Oudkerk, M; Witteman, JC: **Risk factors for coronary calcification in older subjects. The Rotterdam Coronary Calcification Study.** In: European heart journal 25 (2004). Nr. 1, S. 48-55.
197. Park, R; Detrano, R; Xiang, M; Fu, P; Ibrahim, Y; LaBree, L; Azen, S: **Combined use of computed tomography coronary calcium scores and C-reactive protein levels in predicting cardiovascular events in nondiabetic individuals.** In: Circulation 106 (2002). Nr. 16, S. 2073-2077.
198. Pletcher, MJ; Tice, JA; Pignone, M; McCulloch, C; Callister, TQ; Browner, WS: **What does my patient's coronary artery calcium score mean? Combining information from the coronary artery calcium score with information from conventional risk factors to estimate coronary heart disease risk.** In: BMC medicine (electronic resource) 2 (2004). Nr. 1, S. 31-
199. Pletcher, MJ; Tice, JA; Pignone, M; Browner, WS: **Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis.** In: Archives of internal medicine 164 (2004). Nr. 12, S. 1285-1292.

200. Raggi, P; Callister, TQ; Cooil, B; Russo, DJ; Lippolis, NJ; Patterson, RE: **Evaluation of chest pain in patients with low to intermediate pretest probability of coronary artery disease by electron beam computed tomography.** In: The American journal of cardiology 85 (2000). Nr. 3, S. 283-288.
201. Raggi, P; Cooil, B; Callister, TQ: **Use of electron beam tomography data to develop models for prediction of hard coronary events.** In: American heart journal 141 (2001). Nr. 3, S. 375-382.
202. Raggi, P; Shaw, LJ; Berman, DS; Callister, TQ: **Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes.** In: Journal of the American College of Cardiology 43 (2004). Nr. 9, S. 1663-1669.
203. Rumberger, JA; Behrenbeck, T; Breen, JF; Sheedy, PF: **Coronary calcification by electron beam computed tomography and obstructive coronary artery disease: a model for costs and effectiveness of diagnosis as compared with conventional cardiac testing methods.** In: Journal of the American College of Cardiology 33 (1999). Nr. 2, S. 453-462.
204. Rumberger, JA: **Cost effectiveness of coronary calcification scanning using electron beam tomography in intermediate and high risk asymptomatic individuals.** In: Journal of cardiovascular risk 7 (2000). Nr. 2, S. 113-119.
205. Rumberger, JA; Kaufman, L: **A rosetta stone for coronary calcium risk stratification: agatston, volume, and mass scores in 11,490 individuals.** In: AJR.American journal of roentgenology 181 (2003). Nr. 3, S. 743-748.
206. Schmermund, A; Erbel, R; Silber, S: **Age and gender distribution of coronary artery calcium measured by four-slice computed tomography in 2,030 persons with no symptoms of coronary artery disease.** In: The American journal of cardiology 90 (2002). Nr. 2, S. 168-173.
207. Shaw, LJ; Raggi, P; Schisterman, E; Berman, DS; Callister, TQ: **Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality.** In: Radiology 228 (2003). Nr. 3, S. 826-833.
208. Shemesh, J; Morag-Koren, N; Goldbourt, U; Grossman, E; Tenenbaum, A; Fisman, EZ; Apter, S; Itzchak, Y; Motro, M: **Coronary calcium by spiral computed tomography predicts cardiovascular events in high-risk hypertensive patients.** In: Journal of hypertension 22 (2004). Nr. 3, S. 605-610.
209. Stanford, W; Thompson, BH; Burns, TL; Heery, SD; Burr, MC: **Coronary artery calcium quantification at multi-detector row helical CT versus electron-beam CT.** In: Radiology 230 (2004). Nr. 2, S. 397-402.
210. Sutton-Tyrrell, K; Kuller, LH; Edmundowicz, D; Feldman, A; Holubkov, R; Givens, L; Matthews, KA: **Usefulness of electron beam tomography to detect progression of coronary and aortic calcium in middle-aged women.** In: The American journal of cardiology 87 (2001). Nr. 5, S. 560-564.
211. Tenenbaum, A; Fisman, EZ; Shemesh, J; Adler, Y; Shenkman, T; Swissa-Cohen, L; Boyko, V; Motro, M: **Combined coronary and mitral annulus calcium detection in the non-invasive diagnosis of coronary artery disease in patients with systemic hypertension.** In: Coronary artery disease 13 (2002). Nr. 2, S. 113-117.
212. Turner, ST; Bielak, LF; Narayana, AK; Sheedy, PF; Schwartz, GL; Peyser, PA: **Ambulatory blood pressure and coronary artery calcification in middle-aged and younger adults.** In: American journal of hypertension: journal of the American Society of Hypertension 15 (2002). Nr. 6, S. 518-524.

213. Valdes, AM; Wolfe, ML; Tate, HC; Geffer, W; Rut, A; Rader, DJ: **Association of traditional risk factors with coronary calcification in persons with a family history of premature coronary heart disease: the study of the inherited risk of coronary atherosclerosis.** In: Journal of investigative medicine: the official publication of the American Federation for Clinical Research 49 (2001). Nr. 4, S. 353-361.
214. Vliegenthart, R; Oudkerk, M; Song, B; van, d; Hofman, A; Witteman, JC: **Coronary calcification detected by electron-beam computed tomography and myocardial infarction. The Rotterdam Coronary Calcification Study.** In: European heart journal 23 (2002). Nr. 20, S. 1596-1603.
215. Wayhs, R; Zelinger, A; Raggi, P: **High coronary artery calcium scores pose an extremely elevated risk for hard events.** In: Journal of the American College of Cardiology 39 (2002). Nr. 2, S. 225-230.
216. Wong, ND; Sciammarella, M; Arad, Y; Miranda-Peats, R; Polk, D; Hachamovich, R; Friedman, J; Hayes, S; Daniell, A; Berman, DS: **Relation of thoracic aortic and aortic valve calcium to coronary artery calcium and risk assessment.** In: The American journal of cardiology 92 (2003). Nr. 8, S. 951-955.
217. Wong, ND; Sciammarella, MG; Polk, D; Gallagher, A; Miranda-Peats, L; Whitcomb, B; Hachamovitch, R; Friedman, JD; Hayes, S; Berman, DS: **The metabolic syndrome, diabetes, and subclinical atherosclerosis assessed by coronary calcium.** In: Journal of the American College of Cardiology 41 (2003). Nr. 9, S. 1547-1553.

5.3 Ausgeschlossene Literatur

218. O. N.: **Erratum: Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: A review and guidelines for use in asymptomatic persons (Mayo Clinic Proceedings (March 1999) 74 (243-252)).** In: Mayo Clinic proceedings 74 (1999). Nr. 5, S. 538ff.
219. O. N.: **Can coronary artery calcium further define risk?** In: Medicine Today 5 (2004). Nr. 3, S. 13.
220. Achenbach, S; Ropers, D; Muschiol, G; Kuhls, B; Bickel, I; Moshage, W: **Prevalence of coronary calcifications in electron beam CT and conventional risk factors in patients with acute myocardial infarction as their first manifestation of coronary artery disease.** In: Circulation 100 (1999). Nr. 18 Suppl., S. I.
221. Adler, Y; Shemesh, J; Tenenbaum, A; Fink, N; Hovav, B; Fisman, EZ; Motro, M: **Detection of mitral annular calcium on fast dual spiral computed tomography is associated with advanced coronary artery disease in hypertensive patients.** In: Journal of the American College of Cardiology 37 (2001). Nr. 2 Suppl. A, S. 473A.
222. Adler, Y; Shemesh, M; Tenenbaum, A; Fink, N; Hovav, B; Fisman, EZ; Stoloro, D; Motro, M: **Detection of mitral annular calcification by spiral computed tomography (dual slice mode) is associated with advanced coronary artery disease in hypertensive patients.** In: European heart journal 22 (2001). Abstract Suppl., S. 306ff.
223. Alexopoulos, D; Toulgaridis, T; Sitafidis, G; Christodoulou, J; Stathopoulos, C; Hahalis, G: **Coronary arteriographic findings in symptomatic and asymptomatic subjects with coronary artery calcification.** In: International journal of cardiology 80 (2001). Nr. N2-3, S. 117-121.
224. Alexopoulos, D; Toulgaridis, T; Davlouros, P; Christodoulou, J; Sitafidis, G; Hahalis, G; Vagenakis, AG: **Prognostic significance of coronary artery calcium in asymptomatic subjects with usual cardiovascular risk.** In: American heart journal 145 (2003). Nr. N3, S. 542-548.

225. Ansari, E; Hartnell, GG; Shnider, RM: **Effect of slice thickness on image quality and the accuracy of gated computed tomography scanning for coronary calcium.** In: Journal of the American College of Cardiology 43 (2004). Nr. 5 Supplement A, S. 336A.
226. Arad, Y; Spadaro, LA; Goodman, K; Lledo, A; Sherman, S; Guerci, AD: **3.6 years follow-up of 1136 asymptomatic adults undergoing Electron Beam CT (EBCT) of the coronary arteries.** In: Journal of the American College of Cardiology 31 (1998). Nr. 2 Suppl. A, S. 210A.
227. Arad, Y; Spadaro, LA; Roth, M; Scordo, J; Goodman, K; Sherman, S; Lerner, G; Newstein, D; Guerci, AD: **Serum concentration of calcium, 1,25 vitamin D and parathyroid hormone are not correlated with coronary calcifications. An electron beam computed tomography study.** In: Coronary artery disease 9 (1998). Nr. 8, S. 513-518.
228. Arad, Y; Newstein, D; Roth, M; Guerci, AD: **Rationale and design of the St. Francis Heart Study: a randomized clinical trial of atorvastatin plus antioxidants in asymptomatic persons with elevated coronary calcification.** In: Controlled clinical trials 22 (2001). Nr. 5, S. 553-572.
229. Asanuma, Y; Oeser, A; Shintani, AK; Turner, E; Olsen, N; Fazio, S; Linton, MF; Raggi, P; Stein, CM: **Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus.** In: The New England journal of medicine 349 (2003). Nr. 25, S. 2407-2415.
230. Barriales-Villa, R; Morís, C: **Usefulness of helical computed tomography in the identification of the initial course of coronary anomalies.** In: American Journal of Cardiology 88 (2001). Nr. 6, S. 719.
231. Barth, JD: **Calcium scores low: ACC / AHA consensus statement on EBCT.** In: International journal of clinical practice 54 (2000). Nr. 7, S. 415.
232. Beck, T; Kuettner, A; Burgstahler, C; Brückner, A; Heuschmid, M; Herdeg, C; Kopp, AF; Claussen, CD; Schroeder, S: **Nichtinvasive Stenosedetektion unter Verwendung der 16-Zeilen-Computertomographie in einem streng selektionierten Patientenkollektiv.** In: Medizinische Klinik 99 (2004). Nr. 11, S. 645-650.
233. Becker, A; Becker, C; Knez, A; Leber, A; Maass, A; Bruening, R; Reiser, M; Haberl, R: **Coronary calcifications in postmenopausal women with estrogen substitution.** In: Journal of the American College of Cardiology 35 (/2). Nr. 2, Suppl. A, S. 433A.
234. Becker, A; Knez, A; Leber, A; Boekstegers, P; Steinbeck, G: **Diabetes mellitus Typ 2: Koronarkalk als unabhängiger Prädiktor einer koronaren Herzkrankheit.** In: Herz 29 (2004). Nr. 5, S. 488-495.
235. Becker, CR; Schoepf, UJ; Reiser, MF: **Coronary calcium scores correlate with EBCT.** In: Diagn Imaging (San Franc) 1999. Suppl, S. M21-M22.
236. Becker, CR; Knez, A; Ohnesorge, B; Schoepf, UJ; Reiser, MF: **Imaging of noncalcified coronary plaques using helical CT with retrospective ECG gating.** In: AJR. American journal of roentgenology 175 (2000). Nr. 2, S. 423-424.
237. Becker, CR; Knez, A; Leber, A; Hong, C; Treede, H; Wildhirt, S; Ohnesorge, B; Flohr, T; Schoepf, UJ; Reiser, MF: **Erste Erfahrungen mit der Mehrzeilendetektorspiral-CT in der Diagnostik der Arteriosklerose der Koronargefäße.** In: Der Radiologe 40 (2000). Nr. 2, S. 118-122.
238. Becker, CR: **Advances in cardiac imaging.** In: European radiology 13 Suppl 3 (2003). S N50-N52.
239. Becker, CR: **Kombinierte Anwendung der nativen und kontrastverstärkten CT-Untersuchung zur Erfassung der koronaren Atherosklerose.** In: Herz 28 (2003). Nr. 1, S. 32-35.

240. Behrenbeck, T; Gerber, TC; Rumberger, J: **Electron beam CT and cost-efficient diagnosis of coronary artery disease (Structured abstract)**. In: Radiologe 36 (1996). Nr. 4, S. 327-336.
241. Benitez, RM; Vogel, RA: **Assessment of subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk**. In: Clinical cardiology 24 (2001). Nr. 10, S. 642-650.
242. Berman, DS; Schisterman, EF; Miranda, R; Friedman, JD; Hayes, SW; Lewin, HC; Germano, G: **Nuclear cardiology and electron-beam computed tomography: competitive or complementary?** In: The American journal of cardiology 88 (2001). Nr. 2A, S. 51E-55E.
243. Bielak, LF; Klee, GG; Sheedy, PF; Turner, ST; Schwartz, RS; Peyser, PA: **Association of fibrinogen with quantity of coronary artery calcification measured by electron beam computed tomography**. In: Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 20 (2000). Nr. 9, S. 2167-2171.
244. Bild, DE; Folsom, AR; Lowe, LP; Sidney, S; Kiefe, C; Westfall, AO; Zheng, ZJ; Rumberger, J: **Prevalence and correlates of coronary calcification in black and white young adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study**. In: Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 21 (2001). Nr. 5, S. 852-857.
245. Bild, DE; Bluemke, DA; Burke, GL; Detrano, R; Diez, R; Folsom, AR; Greenland, P; Jacob, DR, Jr.; Kronmal, R; Liu, K; Nelson, JC; O'Leary, D; Saad, MF; Shea, S; Szklo, M; Tracy, RP: **Multi-ethnic study of atherosclerosis: objectives and design**. In: American journal of epidemiology 156 (2002). Nr. 9, S. 871-881.
246. Bisoesndial, RJ; Hovingh, GK; de, G; Kastelein, JJ; Lansberg, PJ; Stroes, ES: **Measurement of subclinical atherosclerosis: beyond risk factor assessment**. In: Current opinion in lipidology 13 (2002). Nr. 6, S. 595-603.
247. Böhme, E; Steinbigler, P; Czernik, A; Luber, A; Scherzberg-Doktorczyk, A; Buck, J; Haberl, R: **Invasive versus nichtinvasive (MSCT) Koronarangiographie. Stellenwert der kardialen Diagnostik mittels Multislice-Computertomographie**. In: Herz 28 (2003). Nr. 1, S. 36-43.
248. Briller, JE; Hoff, JA; Kondos, GT: **The utility of EBCT screening versus conventional risk factor assessment in post menopausal women**. In: Circulation 102 (2000). Nr. 18 Supplement, S. II.
249. Brown, SJ; Hayball, MP; Coulden, RA: **Impact of motion artefact on the measurement of coronary calcium score**. In: The British journal of radiology 73 (2000). Nr. 873, S. 956-962.
250. Brundage, BH; Detrano, RC; Wong, N: **Ultrafast computed tomography: Imaging of coronary calcium in atherosclerosis**. In: American Journal of Cardiac Imaging 6 (1992). Nr. 4, S. 340-345.
251. Budoff, M: **Comparison of spiral and electron beam tomography in the evaluation of coronary calcification in asymptomatic persons [2]**. In: International journal of cardiology 82 (2002). Nr. 3, S. 299ff.
252. Budoff, MJ: **Coronary calcification and coronary risk factors**. In: XXI Congress of the European Society of Cardiology (1999). S. 313-318.
253. Budoff, MJ; Lu, B; Mao, S; Bakhsheshi, H; Zhuang, N; Liu, SC; French, WJ: **Evaluation of fluid collection in the pericardial sinuses and recesses: noncontrast-enhanced electron beam tomography**. In: Investigative radiology 35 (2000). Nr. 6, S. 359-365.
254. Budoff, MJ: **Atherosclerosis imaging and coronary calcification**. In: British Journal of Cardiology 9 (2002). Nr. 7, S. 394-400.

255. Burns, TL; Mahoney, LT; Stanford, W; Witt, JD; Thompson, BH; Rost, CA; Lauer, RM: **The Framingham risk factor score predicts coronary artery calcification in young adults: The Muscatine Study.** In: Circulation 100 (1999). Nr. 18, Suppl., S. I
256. Bursztyn, M; Motro, M; Grossman, E; Shemesh, J: **Accelerated coronary artery calcification in mildly reduced renal function of high-risk hypertensives: a 3-year prospective observation.** In: Journal of hypertension 21 (2003). Nr. 10, S. 1953-1959.
257. Carmin, CN; Wiegartz, PS; Hoff, JA; Kondos, GT: **Cardiac anxiety in patients self-referred for electron beam tomography.** In: Journal of behavioral medicine 26 (2003). Nr. 1, S. 67-80.
258. Carrascosa, PM; Capuñay, CM; Parodi, JC; Padilla, LT; Johnson, P; Carrascosa, JM; Chandra, S; Smith, D; Belardi, J: **General utilities of multislice tomography in the cardiac field.** In: Herz 28 (2003). Nr. 1, S. 44-51.
259. Carrington, C: **Vascular disease becomes target as modality expands.** In: Diagnostic Imaging, San Francisco 24 (2002). Nr. 11, S. 67, 69, 71-67, 69, 73.
260. Caussin, C; Ohanessian, A; Ghostine, S; Jacq, L; Lancelin, B; Dambrin, G; Sigal-Cinqualbre, A; Angel, CY; Paul, JF: **Characterization of vulnerable nonstenotic plaque with 16-slice computed tomography compared with intravascular ultrasound.** In: The American journal of cardiology 94 (2004). Nr. 1, S. 99-104.
261. Centre for Reviews and Dissemination: **Electron-beam computed tomography, coronary artery calcium, and evaluation of patients with coronary artery disease (Structured abstract).** In: Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness 2000). Nr. Issue 2004 / 4, S. DA988661.
262. Centre for Reviews and Dissemination: **Electron-beam computed tomography in the diagnosis of coronary artery disease: a meta-analysis (Structured abstract).** In: Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness 2003). Nr. Issue 2004 / 4, S. DA20018132.
263. Chen, LC; Chen, JW; Wu, MH; Liu, JC; Lan, GY; Wu, TC; Chern, MS; Chang, CY; Chang, MS; Ding, PY: **Differential coronary artery calcification detected by electron beam computed tomography as an indicator of coronary stenosis among patients with stable angina pectoris.** In: The Canadian journal of cardiology 17 (2001). Nr. 6, S. 667-676.
264. Chen, LC; Ding, PY; Chen, JW; Wu, MH; Liu, JC; Lan, GY; Chern, MS; Chang, CY; Chang, MS: **Coronary artery calcium determined by electron beam computed tomography for predicting angiographic coronary artery disease in moderate- to high-risk Chinese patients.** In: Cardiology 95 (2001). Nr. 4, S. 183-189.
265. Cheng, TO: **Cost-effectiveness of electron-beam computed tomography in the diagnosis of coronary artery disease.** In: Archives of internal medicine 161 (2001). Nr. 21, S. 2624.
266. Cheng, YJ; Church, TS; Kimball, TE; Nichaman, MZ; Levine, BD; McGuire, DK; Blair, SN: **Comparison of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in patients with to those without symptomatic coronary heart disease.** In: The American journal of cardiology 92 (2003). Nr. 5, S. 498-503.
267. Christian, RC; Dumesic, DA; Behrenbeck, T; Oberg, AL; Sheedy, PF; Fitzpatrick, LA: **Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome.** In: The Journal of clinical endocrinology and metabolism 88 (2003). Nr. 6, S. 2562-2568.
268. Coin, CG: **Noninvasive visualization of coronary arteriosclerosis by computed tomography.** In: South Med J 86 (1993). Nr. 3, S. 295-296.

269. Colhoun, HM; Francis, DP; Rubens, MB; Underwood, SR; Fuller, JH: **The association of heart-rate variability with cardiovascular risk factors and coronary artery calcification: a study in type 1 diabetic patients and the general population.** In: Diabetes care 24 (2001). Nr. 6, S. 1108-1114.
270. Cury, RC; Ferencik, M; Hoffmann, U; Ferullo, A; Moselewski, F; Abbara, S; Booth, SL; O'Donnell, CJ; Brady, TJ; Achenbach, S: **Epidemiology and association of vascular and valvular calcium quantified by multidetector computed tomography in elderly asymptomatic subjects.** In: The American journal of cardiology 94 (2004). Nr. 3, S. 348-351.
271. Dabelea, D; Kinney, G; Snell-Bergeon, JK; Hokanson, JE; Eckel, RH; Ehrlich, J; Garg, S; Hamman, RF; Rewers, M: **Effect of type 1 diabetes on the gender difference in coronary artery calcification: a role for insulin resistance? The Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes (CACTI) Study.** In: Diabetes 52 (2003). Nr. 11, S. 2833-2839.
272. Dadlani, GH; Gingell, RL; Orié, JD; Roland, JMA; McKenna, D; Najdzionek, J; Pieroni, DR: **Kawasaki patients with coronary artery calcifications detected by ultrafast CT scan: A pediatric population that may be at risk for early atherosclerosis.** In: Circulation 104 (2001). Nr. 17 Supplement, S. II.
273. Daniell, AL; Friedman, JD; Ben-Yosef, N; Wong, ND; Miranda-Peats, L; Ventresca, MT; Hayes, SW; Sciammarella, MG; Berman, DS: **Concordance of coronary calcium estimation between multi-detector and electron beam CT.** In: Circulation 106 (2002). Nr. 19 Supplement, S. II.
274. Das, M; Martensen, JM; Schmidt, B; Nawfel, RD; Zou, KH; Yucel, EK; Schoepf, UJ: **Radiation dose and potential for radiation dose reduction at coronary calcium scoring with 16-slice multidetector-row CT.** In: Circulation 108 (2003). Nr. 17 Supplement, S. IV-529.
275. Dasgupta, N; Xie, PJ; Cheney, MO; Broemeling, L; Mielke, CH: **The Spokane Heart Study: Weibull regression and coronary artery disease.** In: Communications in statistics simulation and computation 29 (2000). S. 747-761.
276. Davies, JR; Weissberg, PL: **Investigation and treatment of subclinical coronary atherosclerosis.** In: HeartDrug 3 (2003). Nr. 2, S. 97-106.
277. Daviglius, ML; Liu, K; Greenland, P; Pirzada, A; Garside, DB; Dyer, AR; Hoff, JA; Kondos, GT; Stamler, J: **Coronary calcium in older people with favorable cardiovascular (CV) risk factor profile in middle age: The Chicago Heart Association (CHA) study.** In: Circulation 106 (2002). Nr. 19 Supplement, S. II.
278. de Feyter, PJ; Nieman, K: **New coronary imaging techniques: What to expect?** In: Heart (London) 87 (2002). Nr. 3, S. 195-197.
279. Deaton, C; Kunik, CL; Hachamovitch, R; Redberg, RF; Shaw, LJ: **Diagnostic strategies for women with suspected coronary artery disease.** In: The Journal of cardiovascular nursing 15 (2001). Nr. 3, S. 39-53.
280. Desai, MY; Nasir, K; Braunstein, JB; Budoff, MJ; Rumberger, JA; Post, WS; Blumenthal, RS: **Framingham risk estimate is weakly correlated with coronary artery calcification in asymptomatic population.** In: Journal of the American College of Cardiology 43 (2004). Nr. 5 Supplement A, S. 363A.
281. Detrano, R: **Counterpoint: Do people with diabetes benefit from coronary calcium scans?** In: Diabetes care 26 (2003). Nr. 2, S. 543-544.
282. Detrano, RC; Doherty, TM; Davies, MJ; Stary, HC: **Predicting coronary events with coronary calcium: pathophysiologic and clinical problems.** In: Current problems in cardiology 25 (2000). Nr. 6, S. 374-402.

283. Detrano, RC; Doherty, TM; Xiang, M; Kawakubo, M; LaBree, L; Romero, E; Azen, S: **Comparison of calcium scores from thick- and thin image slice-computed tomography scanning in predicting future coronary events.** In: The American journal of cardiology 93 (2004). Nr. 5, S. 624-626.
284. Dhanantwari, AC: **Correcting organ motion artifacts in x-ray CT systems based on tracking of motion phase by the spatial overlap correlator. II. Experimental study.** In: Medical physics 28 (2001). Nr. 8, S. 1577-1596.
285. Dixon, GD: **Computed tomography for screening purposes: a review of the literature--2003.** In: Missouri medicine 100 (2003). Nr. 2, S. 140-144.
286. Dupuy, O; Hauret, L; Bonnevie, L; Mayaudon, H; Belmejdoub, G; Bordier, L; Bauduceau, B: **Calcium score by CT scan: New method to evaluate asymptomatic diabetics coronary arterial disease.** In: Diabetologia 45 (2002). Supplement 2, S. A.
287. Elgin, EE; O'Malley, PG; Feuerstein, I; Taylor, AJ: **Frequency and severity of "incidentalomas" encountered during electron beam computed tomography for coronary calcium in middle-aged army personnel.** In: The American journal of cardiology 90 (2002). Nr. 5, S. 543-545.
288. Elkeles, RS; Feher, MD; Flather, MD; Godsland, IF; Nugara, F; Richmond, W; Rubens, MB; Wang, D: **The association of coronary calcium score and conventional cardiovascular risk factors in Type 2 diabetic subjects asymptomatic for coronary heart disease (the PREDICT Study).** In: Diabetic Medicine 21 (2004). Nr. 10, S. 1129-1134.
289. Erbel, R; Schmermund, A; Möhlenkamp, S; Sack, S; Baumgart, D: **Electron-beam computed tomography for detection of early signs of coronary arteriosclerosis.** In: European heart journal 21 (2000). Nr. 9, S. 720-732.
290. Farzaneh-Far, A; Weissberg, PL; Coulden, R: **Images in cardiology. Coronary artery calcification.** In: Heart: official journal of the British Cardiac Society 84 (2000). Nr. 1, S. 30.
291. Fayad, ZA; Fuster, V: **Clinical imaging of the high-risk or vulnerable atherosclerotic plaque.** In: Circulation research 89 (2001). Nr. 4, S. 305-316.
292. Fayad, ZA; Sirol, M; Nikolaou, K; Choudhury, RP; Fuster, V: **Magnetic resonance imaging and computed tomography in assessment of atherosclerotic plaque.** In: Current atherosclerosis reports 6 (2004). Nr. 3, S. 232-242.
293. Feldman, C; Vitola, D; Schiavo, N: **Detection of coronary artery disease based on the calcification index obtained by helical computed tomography.** In: Arquivos brasileiros de cardiologia 75 (2000). Nr. 6, S. 471-480.
294. Ferramosca, E; Malaguti, V; Di, F; Magistroni, R; Ratti, C; Modena, MG; Ligabue, G; Romagnoli, R; Bagni, B; Albertazzi, A: **Evaluation of coronary artery disease by multislice spiral computed tomography in dialysis patients.** In: Journal of the American Society of Nephrology 14 (2003). Abstracts Issue, S. 620A.
295. Finkelstein, D; Matarazzo, TJ; Friedmann, P; Couturier, G; Tejani, F; Hecht, HS: **Interrelationships of body mass index, visceral and subcutaneous fat, and coronary and total aortic atherosclerosis in asymptomatic patients: An electron beam tomographic Study.** In: Circulation 108 (2003). Nr. 17 Supplement, S. IV-763.
296. Fisher, BT; Hoff, JA; Chomka, EV; Kondos, GT: **Coronary artery disease risk factor modification: The role of coronary calcium screening.** In: Circulation 98 (1998). Nr. 17 SUPPL., S. I655-I656.
297. Flamm, SD: **Coronary arterial calcium screening: Ready for prime time?** In: Radiology 208 (1998). Nr. 3, S. 571-572.

298. Flohr, T; Ohnesorge, B; Kuettner, A; Trabold, T; Schaller, S; Becker, C: **Optimization of examination protocols for coronary artery calcium quantification with ECG-gated 16-slice spiral CT.** In: Circulation 106 (2002). Nr. 19 Supplement, S. II.
299. Fornage, M; Lopez, DS; Roseman, JM; Siscovick, DS; Wong, ND; Boerwinkle, E: **Parental history of stroke and myocardial infarction predicts coronary artery calcification: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study.** In: European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 11 (2004). Nr. 5, S. 421-426.
300. Fox, CS; Larson, MG; Keyes, MJ; Levy, D; Clouse, ME; Cullerton, B; O'Donnell, CJ: **Kidney function is inversely associated with coronary artery calcification in men and women free of cardiovascular disease: The Framingham Heart Study.** In: Kidney international 66 (2004). Nr. 5, S. 2017-2021.
301. Frick, M; Karakolcu, F; Gschnitzer, H; Stoeger, A; Friedrich, G; Weidinger, F; Pachinger, O; Schwarzacher, SP: **Calcium score as assessed by multislice computed tomography does not predict maximal coronary artery stenosis: An in-vitro Study.** In: European heart journal 23 (2002). Abstract Supplement, S. 144ff.
302. Gallagher, AM; Schisterman, EF; Miranda, RS; Lawvere, S; Gransar, HB; Hayes, SW; Lewin, HC; Friedman, JD; Berman, DS: **Is Electron Beam Computed Tomography for coronary calcium being utilized appropriately?** In: American journal of epidemiology 153 (2001). Nr. 11 Supplement, S. S64.
303. Gallo, LC; Matthews, KA; Kuller, LH; Sutton-Tyrrell, K; Edmundowicz, D: **Educational attainment and coronary and aortic calcification in postmenopausal women.** In: Psychosomatic medicine 63 (2001). Nr. 6, S. 925-935.
304. Gaylord, GM: **Computed tomographic and magnetic resonance coronary angiography: are you ready?** In: Radiology management 24 (2002). Nr. 4, S. 16-20.
305. Gen, M; Wolfel, EE: **Screening for coronary artery disease: Role of electron beam computed tomography.** In: Primary Care Case Reviews 4 (2001). Nr. 2, S. 63-71.
306. Gidding, SS; Bookstein, LC; Chomka, EV: **Usefulness of electron beam tomography in adolescents and young adults with heterozygous familial hypercholesterolemia.** In: Circulation 98 (1998). Nr. 23, S. 2580-2583.
307. Goodman, WG; Salusky, IB: **Non-invasive assessments of cardiovascular disease in patients with renal failure.** In: Current opinion in nephrology and hypertension 10 (2001). Nr. 3, S. 365-369.
308. Goodman, WG: **Vascular calcification in end-stage renal disease.** In: Journal of nephrology 15 Suppl 6 (2002). S. S82-S85.
309. Graf, H; Heuschmid, M; Küttner, A; Kopp, AF; Claussen, CD; Schick, F: **Charakterisierung von Bewegungsartefakten in der Mehrschicht-Spiral-CT.** In: RöFo.Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin 174 (2002). Nr. 10, S. 1301-1308.
310. Greaser, LE, III; Yoon, HC; Mather, RT; Nitt-Gray, M; Goldin, JG: **Electron-beam CT: the effect of using a correction function on coronary artery calcium quantitation.** In: Academic radiology 6 (1999). Nr. 1, S. 40-48.
311. Greenland, P: **Improving risk of coronary heart disease: Can a picture make the difference?** In: JAMA (Journal of the American Medical Association) 289 (2003). Nr. 17, S. 2270-2272.
312. Guerci, AD; Spadaro, LA; Goodman, KJ; Lledo-Perez, A; Newstein, D; Lerner, G; Arad, Y: **Comparison of electron beam computed tomography scanning and conventional risk factor assessment for the prediction of angiographic coronary artery disease.** In: Journal of the American College of Cardiology 32 (1998). Nr. 3, S. 673-679.

313. Guerci, AD; Arad, Y: **Potential use of Ca++ scanning to determine the need for and intensity of lipid-lowering therapy in asymptomatic adults.** In: Current cardiology reports 3 (2001). Nr. 5, S. 408-415.
314. Guerci, AD: **Coronary calcification and coronary atherosclerosis in asymptomatic persons.** In: International journal of cardiology 80 (2001). Nr. 2-3, S. 121-123.
315. Haberl, R; Knez, A; Becker, A; Becker, C; Maass, A; Brüning, R; Reiser, M; Steinbeck, G: **Stellenwert der Kalkbestimmung mit Elektronenstrahltomographie bei koronarer Herzkrankheit.** In: Der Radiologe 38 (1998). Nr. 12, S. 999-1005.
316. Haberl, R; Steinbigler, P: **Serie: Neue Methoden in der kardialen Funktionsdiagnostik: Risikostratifizierung in der Kardiologie.** In: Deutsches Ärzteblatt 96 (1999). Nr. 40, S. A-2514.
317. Haberl, R; Becker, A; Knez, A; Lang, C; Becker, C: **Exclusion of coronary calcium with electron beam tomography: An effective filter prior to cardiac catheterization in symptomatic patients.** In: Journal of the American College of Cardiology 37 (2001). Nr. 2 Supplement A, S. 412A-413A.
318. Haberl, R; Becker, A; Leber, A; Knez, A; Becker, C; Lang, C; Brüning, R; Reiser, M; Steinbeck, G: **Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients.** In: Journal of the American College of Cardiology 37 (2001). Nr. 2, S. 451-457.
319. Hahn, D; Pabst, T; Kreitner, KF; Sandstede, J; Kivelitz, D; Miller, S; Wintersperger, B; Gutberlet, M; Becker, C; Beer, M; Kopp, A: **Klinischer Einsatz von MRT und CT in der Herzdiagnostik.** In: Deutsches Ärzteblatt 99 (2002). Nr. 27, S. A-1892.
320. He, ZX; Hedrick, TD; Verani, MS; Roberts, R; Mahmarian, JJ: **Coronary artery calcium score severity by electron beam computed tomography predicts stress-induced scintigraphic ischemia: Analysis of 370 patients.** In: Circulation 98 (1998). Nr. 17 Suppl., S. I655
321. Hecht, HS: **New developments in atherosclerosis imaging: electron beam tomography.** In: Current atherosclerosis reports 3 (2001). Nr. 5, S. 417-424.
322. Hecht, HS: **Lipid disorders and plaque imaging.** In: American Journal of Cardiology 88 (2001). Nr. 2, S. 56E-58E.
323. Heuschmid, M; Küttner, A; Flohr, T; Wildberger, JE; Lell, M; Kopp, AF; Schröder, S; Baum, U; Schaller, S; Hartung, A; Ohnesorge, B; Claussen, CD: **Darstellung der Herzkranzgefäße im CT mittels neuer 16-Zeilen-Technologie und reduzierter Rotationszeit: Erste Erfahrungen.** In: RöFo.Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin 174 (2002). Nr. 6, S. 721-724.
324. Hoffmann, U; Bull-Stewart, A; Achenbach, S; Ferencik, M; Brady, TJ; O'Donnell, C: **Interscan and interobserver variability of coronary artery calcium measurements in prospectively triggered multislice computed tomography.** In: Circulation 108 (2003). Nr. 17 Supplement, S. IV-529.
325. Hoffmann, U; Moselewski, F; Cury, RC; Ferencik, M; Jang, IK; Diaz, LJ; Abbara, S; Brady, TJ; Achenbach, S: **Predictive value of 16-slice multidetector spiral computed tomography to detect significant obstructive coronary artery disease in patients at high risk for coronary artery disease: Patient- versus segment-based analysis.** In: Circulation 110 (2004). Nr. 17, S. 2638-2643.
326. Hong, C; Pilgram, TK; Zhu, F; Bae, KT: **Coronary artery calcification: effect of size of field of view on multi-detector row CT measurements.** In: Radiology 233 (2004). Nr. 1, S. 281-285.

327. Horton, KM; Fishman, EK: **Frequency of significant incidental non-cardiac findings on electron beam coronary artery calcium scoring examinations.** In: Circulation 104 (2001). Nr. 17 Supplement, S. I1ff.
328. Hujairi, NMA; Afzali, B; Goldsmith, DJA: **Cardiac calcification in renal patients: What we do and don't know.** In: American Journal of Kidney Diseases 43 (2004). Nr. N2, S. 234-243.
329. Itani, Y; Sone, S; Nakayama, T; Suzuki, T; Watanabe, S; Ito, KI; Takashima, S; Fushimi, H; Sanada, H: **Coronary artery calcification detected by a mobile helical computed tomography unit and future cardiovascular death: 4-year follow-up of 6120 asymptomatic Japanese.** In: Heart and vessels 19 (2004). Nr. 4, S. 161-163.
330. Janowitz, WR: **Measurement of coronary artery calcium in elderly patients.** In: American Journal of Geriatric Cardiology 8 (1999). Nr. 5, S. 215-224.
331. Jensen, JM; Kruse, TA; BrorholtPetersen, JU; Christiansen, TM; Jensen, HK; Kolvraa, S; Faergeman, O: **Linking genotype to aorto-coronary atherosclerosis: a model using familial hypercholesterolemia and aorto-coronary calcification.** In: Annals of human genetics 63 (1999). S. 511-520.
332. Jung, HH; Ma, KR; Han, H: **Elevated concentrations of cardiac troponins are associated with severe coronary artery calcification in asymptomatic haemodialysis patients.** In: Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 19 (2004). Nr. 12, S. 3117-3123.
333. Kachelriess, M; Kalender, WA: **Electrocardiogram-correlated image reconstruction from subsecond spiral computed tomography scans of the heart.** In: Medical physics 25 (1998). Nr. 12, S. 2417-2431.
334. Kachelriess, M; Ulzheimer, S; Kalender, WA: **ECG-correlated image reconstruction from subsecond multi-slice spiral CT scans of the heart.** In: Medical physics 27 (2000). Nr. 8, S. 1881-1902.
335. Kalia, NK; Miller, LG; Budoff, MJ: **Higher coronary calcification scores improve adherence to cardiac risk factor-modifying behaviors.** In: Journal of the American College of Cardiology 43 (2004). Nr. 5 Supplement A, S. 363A
336. Kansal, P; Malhotra, A; Sundrani, R; Parrillo, JE; Hollenberg, SM: **Coronary calcification, blood pressure, and cardiac risk factors correlate with arterial compliance in asymptomatic patients.** In: Circulation 102 (2000). Nr. 18 Supplement, S. II
337. Kardia, SL; Haviland, MB; Ferrell, RE; Sing, CF: **The relationship between risk factor levels and presence of coronary artery calcification is dependent on apolipoprotein E genotype.** In: Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 19 (1999). Nr. 2, S. 427-435.
338. Kaski, JP; Kaski, JC: **Coronary calcification and coronary artery disease activity: A dilemma unresolved?** In: British Journal of Cardiology 10 (2003). Nr. 4, S. 251-252.
339. Kennedy, J; Shavelle, R; Wang, S; Budoff, M; Detrano, RC: **Coronary calcium and standard risk factors in symptomatic patients referred for coronary angiography.** In: American heart journal 135 (1998). Nr. 4, S. 696-702.
340. Khaleeli, E; Peters, SR; Bobrowsky, K; Oudiz, RJ; Ko, JY; Budoff, MJ: **Diabetes and the associated incidence of subclinical atherosclerosis and coronary artery disease: Implications for management.** In: American heart journal 141 (2001). Nr. 4, S. 637-644.
341. Khurana, C; Rosenbaum, CG; Howard, BV; dams-Campbell, LL; Detrano, RC; Klouj, A; Hsia, J: **Coronary artery calcification in black women and white women.** In: American heart journal 145 (2003). Nr. 4, S. 724-729.

342. Kiryu, S; Raptopoulos, V; Baptista, J; Hatabu, H: **Increased prevalence of coronary artery calcification in patients with suspected pulmonary embolism.** In: Academic radiology 10 (2003). Nr. 8, S. 840-845.
343. Knez, A; Becker, CR; Becker, A; Leber, A; Reiser, MF; Haberl, R: **Coronary calcium scanning with multirow-detector-helical computed tomography: A comparative study with Electron Beam CT.** In: Circulation 102 (2000). Nr. 18 Supplement, S. II.
344. Knollmann, FD; Bocksch, W; Spiegelsberger, S; Hetzer, R; Felix, R; Hummel, M: **Electron-beam computed tomography in the assessment of coronary artery disease after heart transplantation.** In: Circulation 101 (2000). Nr. 17, S. 2078-2082.
345. Kopp, AF; Ohnesorge, B; Flohr, T; Georg, C; Schröder, S; Küttner, A; Martensen, J; Claussen, CD: **Multidetector CT des Herzens: Erste Klinische Anwendung einer retrospektiv EKG-gesteuerten Spirale mit optimierter zeitlicher und örtlicher Auflösung zur Darstellung der Herzkranzgefäße.** In: RöFo.Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin 172 (2000). Nr. 5, S. 429-435.
346. Kopp, AF; Schroeder, S; Baumbach, A; Kuettner, A; Georg, C; Ohnesorge, B; Heuschmid, M; Kuzo, R; Claussen, CD: **Non-invasive characterisation of coronary lesion morphology and composition by multislice CT: first results in comparison with intracoronary ultrasound.** In: European radiology 11 (2001). Nr. 9, S. 1607-1611.
347. Krotz, D: **EBCT makes the grade as predictor of coronary events.** In: Diagnostic imaging Suppl (1999), Suppl. 1:IR17.
348. Kuettner, A; Trabold, T; Schroeder, S; Feyer, A; Beck, T; Brueckner, A; Heuschmid, M; Burgstahler, C; Kopp, AF; Claussen, CD: **Noninvasive detection of coronary lesions using 16-detector multislice spiral computed tomography technology: initial clinical results.** In: Journal of the American College of Cardiology 44 (2004). Nr. 6, S. 1230-1237.
349. Kuller, LH; Matthews, KA; Sutton-Tyrrell, K; Edmundowicz, D; Bunker, CH: **Coronary and aortic calcification among women 8 years after menopause and their premenopausal risk factors - The healthy women study.** In: Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology 19 (1999). Nr. N9, S. 2189-2198.
350. Kullo, IJ; Cassidy, AE; Bielak, LF; Turner, ST; Sheedy, PF, II; Peyser, PA: **Coronary artery calcification in asymptomatic adults with the metabolic syndrome: A population-based Study.** In: Circulation 108 (2003). Nr. 17 Supplement, S. IV-635.
351. Lamont, DH; Budoff, MJ; Shavelle, DM; Shavelle, R; Brundage, BH; Hagar, JM: **Coronary calcium scanning adds incremental value to patients with positive stress tests.** In: American heart journal 143 (2002). Nr. 5, S. 861-867.
352. Laudon, DA; Behrenbeck, TR; Vukov, LF; Patrick, F, II; Rumberger, JA; Breen, JF: **Coronary artery calcification scanning for chest pain in the Emergency Department: A prospective blinded study.** In: Journal of the American College of Cardiology 37 (2001). Nr. 2 Supplement A, S. 428A
353. Lawler, LP: **Coronary artery calcifications in women: CT scoring.** In: Journal of Women's Imaging 4 (2002). Nr. 1, S. 17-20.
354. Le, T; Wong, N; Detrano, R; Charles, MA: **The relationship between clinical coronary events and coronary artery calcium as detected by the Electron-Beam Ultrafast CT Scan in diabetes.** In: Diabetologia 42 (/8). Suppl. 1, S. A59.
355. Leber, A; Muherjee, R; Becker, C; Becker, A; Bruening, R; Knez, A: **Prospective evaluation of contrast enhanced electron beam tomography combined with calcium scoring in patients with chest pain.** In: Circulation 100 (1999). Nr. 18 Suppl., S. Iff.

356. Lee, TC; O'Malley, PG; Feuerstein, I; Taylor, AJ: **The prevalence and severity of coronary artery calcification on coronary artery computed tomography in black and white subjects.** In: Journal of the American College of Cardiology 41 (2003). Nr. 1, S. 39-44.
357. Lowers, J: **EBCT debate heats up in wake of new guidelines.** In: Diagn Imaging (San Franc) 22 (2000). Nr. 9, S. 22-23.
358. Ludman, PF; Lazem, F; Barbir, M; Yacoub, M: **Incidence and clinical relevance of coronary calcification detected by electron beam computed tomography in heart transplant recipients.** In: European heart journal 20 (1999). Nr. 4, S. 303-308.
359. Maher, JE; Bielak, LF; Raz, JA; Sheedy, PF; Schwartz, RS; Peyser, PA: **Progression of coronary artery calcification: a pilot study.** In: Mayo Clinic proceedings 74 (1999). Nr. 4, S. 347-355.
360. Manni, M; Morosetti, M; Balducci, A; Coen, G; Tullio, T; Jankovic, L; Naticchia, A; Condo, S; Sturniolo, A; Splendiani, G: **Cardiac calcium evaluation in hemodialysis patients with ultrafast multisection spiral computerized tomography (MTC).** In: Journal of the American Society of Nephrology 14 (2003). Abstracts Issue, S. 693A.
361. Mathes, P: **Cholesterin: Serum-Werte oder Gesamtrisiko als Entscheidungshilfe für medikamentöse Prophylaxe?** In: Zeitschrift für Kardiologie 93 Suppl 2 (2004). Nr. S. II16-II20.
362. Matsuoka, M; Iseki, K; Tamashiro, M; Higa, S; Touma, T; Takishita, S: **Coronary artery calcification score and survival in patients on chronic dialysis.** In: Journal of the American Society of Nephrology 12 (2001). Program and Abstract Issue, S. 226A.
363. Matsuoka, M; Iseki, K; Tamashiro, M; Fujimoto, N; Higa, N; Touma, T; Takishita, S: **Impact of high coronary artery calcification score (CACS) on survival in patients on chronic hemodialysis.** In: Clinical and experimental nephrology 8 (2004). Nr. 1, S. 54-58.
364. McCullough, PA; Soman, S: **Cardiovascular calcification in patients with chronic renal failure: Are we on target with this risk factor?** In: Kidney international 66 (2004). Nr. S90, S. S18-S24.
365. McLaughlin, VV; Balogh, T; Rich, S: **Utility of electron beam computed tomography to stratify patients presenting to the emergency room with chest pain.** In: American Journal of Cardiology 84 (1999). Nr. 3, S. 327-328.
366. Megnien, JL; Simon, A; Denarie, N; Del-Pino, M; Gariepy, J; Segond, P; Levenson, J: **Aortic stiffening does not predict coronary and extracoronary atherosclerosis in asymptomatic men at risk for cardiovascular disease.** In: American journal of hypertension: journal of the American Society of Hypertension 11 (1998). Nr. 3 Pt 1, S. 293-301.
367. Meigs, JB; Larson, MG; D'Agostino, RB; Levy, D; Clouse, ME; Nathan, DM; Wilson, PW; O'Donnell, CJ: **Coronary artery calcification in type 2 diabetes and insulin resistance: the framingham offspring study.** In: Diabetes care 25 (2002). Nr. 8, S. 1313-1319.
368. Merjanian, R; Budoff, M; Adler, S; Berman, N; Mehrotra, R: **Coronary artery, aortic wall, and valvular calcification in nondialyzed individuals with type 2 diabetes and renal disease.** In: Kidney international 64 (2003). Nr. 1, S. 263-271.
369. Mielke, CH; Shields, JP; Broemeling, LD: **Coronary artery calcium, coronary artery disease, and diabetes.** In: Diabetes research and clinical practice 53 (2001). Nr. 1, S. 55-61.
370. Mielke, CH; Oliver, SA; Mielke, MR; Davis, DM; Shields, JP: **Primary Identification of Pre-Symptomatic Coronary Artery Disease Using Measurements of Coronary Artery Calcium and Traditional Risk Factors.** In: Blood 100 (2002). Nr. 11, Abstract.

371. Milker-Zabel, S; Zabel, A; Manegold, C; Zuna, I; Wannenmacher, M; Debus, J: **Calcification in coronary arteries as quantified by CT scans correlated with tobacco consumption in patients with inoperable non-small cell lung cancer treated with three-dimensional radiotherapy.** In: The British journal of radiology 76 (2003). Nr. 912, S. 891-896.
372. Moe, S; O'Neill, K; Garrett, P; Ahmed, S; Meyer, C; Persohn, S; Fineberg, N; Liang, Y; Kopecky, K: **Coronary artery calcification in patients with end-stage renal disease using spiral CT scan.** In: Journal of the American Society of Nephrology 12 (2001). Program and Abstract Issue, S. 400Aff.
373. Moe, SM; O'Neill, KD; Fineberg, N; Persohn, S; Ahmed, S; Garrett, P; Meyer, CA: **Assessment of vascular calcification in ESRD patients using spiral CT.** In: Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 18 (2003). Nr. 6, S. 1152-1158.
374. Mohr, V; Proeschold, A; Franke, S; Loebel, I; Leonhardi, J; Curtius, JM: **Calcium scoring in combination with coronary angiography by multi-slice CT (MSCT) as valid non-invasive evaluation of patients with atypical chest pain.** In: European heart journal 22 (2001). Abstract Supplement, S. 571ff.
375. Morgan-Hughes, GJ; Roobottom, CA; Marshall, AJ: **Atherosclerosis imaging and coronary calcification: The UK perspective.** In: British Journal of Cardiology 9 (2002). Nr. 7, S. 373+375-373+376.
376. Moser, KW; Bateman, TM; Case, JA; Moutray, K; Nichols, N; Mindrup, A; O'Keefe, JH; McGhie, AI: **The influence of acquisition mode on the reproducibility of coronary artery calcium scores using multi-detector computed tomography.** In: Circulation 106 (2002). Nr. 19 Supplement, S. I1ff.
377. Nallamothu, BK; Saint, S; Bielak, LF; Sonnad, SS; Peyser, PA; Rubenfire, M; Fendrick, AM: **Electron-beam computed tomography in the diagnosis of coronary artery disease: a meta-analysis.** In: Archives of internal medicine 161 (2001). Nr. 6, S. 833-838.
378. Nel, TJ: **Heart scanner--who's between a rock and a hard place?** In: South African medical journal.Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde 88 (1998). Nr. 5, S. 536-538.
379. Nemirovsky, D: **Imaging of high-risk plaque.** In: Cardiology 100 (2003). Nr. 4, S. 160-175.
380. Newman, AB; Naydeck, BL; Sutton-Tyrrell, K; Edmundowicz, D; O'Leary, DH; Kuller, LH: **Sensitivity and specificity of measures of subclinical cardiovascular disease to detect high levels of coronary artery calcification in older adults: The cardiovascular health study.** In: Circulation 102 (2000). Nr. 18 Supplement, S. I1ff.
381. Newman, AB; Naydeck, BL; Sutton-Tyrrell, K; Edmundowicz, D; O'Leary, D; Kronmal, R; Burke, GL; Kuller, LH: **Relationship between coronary artery calcification and other measures of subclinical cardiovascular disease in older adults.** In: Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 22 (2002). Nr. 10, S. 1674-1679.
382. Nieman, K; Rensing, BJ; van, G; Vos, J; Pattynama, PM; Krestin, GP; Serruys, PW; de, F: **Non-invasive coronary angiography with multislice spiral computed tomography: impact of heart rate.** In: Heart : official journal of the British Cardiac Society 88 (2002). Nr. 5, S. 470-474.
383. Nikolaou, K; Becker, CR; Wintersperger, BJ; Rist, C; Trumm, C; Leber, A; Babaryka, G; Reiser, MF: **Evaluierung der Mehrzeilendetektorcomputertomographie zur Darstellung der koronaren Atherosklerose.** In: Der Radiologe 44 (1920). Nr. 2, S. 130-139.
384. Nikolaou, K; Poon, M; Sirol, M; Becker, CR; Fayad, ZA: **Complementary results of computed tomography and magnetic resonance imaging of the heart and coronary arteries: a review and future outlook.** In: Cardiology clinics 21 (2003). Nr. 4, S. 639-655.

385. Nitta, K; Akiba, T; Suzuki, K; Uchida, K; Ogawa, T; Majima, K; Watanabe, RI; Aoki, T; Nihei, H: **Assessment of coronary artery calcification in hemodialysis patients using multi-detector spiral CT scan.** In: Hypertension Research 27 (2004). Nr. 8, S. 527-533.
386. O'Malley, PG; Greenberg, BA; Taylor, AJ: **What is the marginal cost of scanning for coronary calcium? A decision analysis of screening EBCT's downstream costs.** In: Circulation 104 (2001). Nr. 17 Supplement, S. II
387. O'Malley, PG; Feuerstein, I; Taylor, A: **Anatomic screening with electron beam tomography does not enhance cardiovascular risk reduction in primary prevention: A randomized, double-blind, controlled trial comparing intensive case management to usual care with or without EBT.** In: Circulation 106 (2002). Nr. 19 Supplement, S. I1ff.
388. Oei, HH; Vliegenthart, R; Hak, AE; Iglesias, d; Hofman, A; Oudkerk, M; Witteman, JC: **The association between coronary calcification assessed by electron beam computed tomography and measures of extracoronary atherosclerosis: the Rotterdam Coronary Calcification Study.** In: Journal of the American College of Cardiology 39 (2002). Nr. 11, S. 1745-1751.
389. Pantalone, O; Palladino, F; Lotito, RM; Missere, M; Savino, G; Minella, G; Meduri, A; Natale, L; Marano, P: **Multirow CT angiography of coronary arteries.** In: Rays 28 (2003). Nr. 1, S. 13-19.
390. Patterson, RE; Horowitz, SF; Eisner, RL: **Comparison of modalities to diagnose coronary artery disease.** In: Seminars in nuclear medicine 24 (1994). Nr. 4, S. 286-310.
391. Pohle, K; Ropers, D; Maeffert, R; Geitner, P; Regenfus, M; Kusus, M; Moshage, W; Daniel, WG; Achenbach, S: **Coronary calcifications in young patients with first, unheralded myocardial infarction: A risk factor matched analysis by electron beam tomography.** In: European heart journal 22 (2001). Abstract Supplement, S. 569.
392. Pohle, K; Ropers, D; Geitner, P; Menendez, T; Regenfus, M; Moshage, W; Daniel, WG; Achenbach, S: **Coronary calcifications in young patients with first, unheralded myocardial infarction: A risk factor matched analysis by electron beam tomography.** In: Journal of the American College of Cardiology 39 (2002). Nr. 5 Supplement A, S. 359A.
393. Pohle, K; Ropers, D; Geitner, P; Schlundt, C; Regenfus, M; Schmidt, M; Daniel, WG; Achenbach, S: **Coronary calcifications versus Framingham and PROCAM risk assessment in patients with a first, unheralded myocardial infarction.** In: European heart journal 24 (2003). Abstract Supplement, S. 445.
394. Pohle, K; Ropers, D; Mäffert, R; Geitner, P; Moshage, W; Regenfus, M; Kusus, M; Daniel, WG; Achenbach, S: **Coronary calcifications in young patients with first, unheralded myocardial infarction: a risk factor matched analysis by electron beam tomography.** In: Heart : official journal of the British Cardiac Society 89 (2003). Nr. 6, S. 625-628.
395. Pohle, K; Otte, M; Mäffert, R; Ropers, D; Schmid, M; Daniel, WG; Achenbach, S: **Association of cardiovascular risk factors to aortic valve calcification as quantified by electron beam computed tomography.** In: Mayo Clinic proceedings 79 (2004). Nr. 10, S. 1242-1246.
396. Puddey, IB: **Should measurement of coronary calcification be included in the risk stratification of hypertensive patients?** In: Journal of hypertension 22 (2004). Nr. 3, S. 455-458.
397. Qu, W; Le, TT; Azen, SP; Xiang, M; Wong, ND; Doherty, TM; Detrano, RC: **Value of coronary artery calcium scanning by computed tomography for predicting coronary heart disease in diabetic subjects.** In: Diabetes care 26 (2003). Nr. 3, S. 905-910.

398. Raggi, P; Callister, TQ; Davidson, M; Welty, FK; Bachmann, GA; Laskey, R; Pittman, D; Kafonek, S; Scott, R: **Aggressive versus moderate lipid-lowering therapy in postmenopausal women with hypercholesterolemia: Rationale and design of the Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning (BELLES) trial.** In: American heart journal 141 (1920). Nr. 5, S. 722-726.
399. Raggi, P: **Detection and quantification of cardiovascular calcifications with electron beam tomography to estimate risk in hemodialysis patients.** In: Clinical nephrology 54 (2000). Nr. 4, S. 325-333.
400. Raggi, P: **Monitoring the effectiveness of preventive interventions using progression of coronary calcification with electron beam tomography.** In: Journal of cardiovascular risk 7 (2000). Nr. 2, S. 107-112.
401. Raggi, P; Callister, TQ; Cooil, B; He, ZX; Lippolis, NJ; Russo, DJ; Zelinger, A; Mahmarian, JJ: **Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography.** In: Circulation 101 (2000). Nr. 8, S. 850-855.
402. Raggi, P: **Prognostic implications of absolute and relative calcium scores.** In: Herz 26 (2001). Nr. 4, S. 252-259.
403. Raggi, P; Barth, JD; Hopkins, P: **Coronary calcium on electron beam tomography imaging as a surrogate marker of coronary artery disease.** In: American Journal of Cardiology 87 (2001). Nr. 4, S. 27A-34A.
404. Raggi, P: **The use of electron-beam computed tomography as a tool for primary prevention.** In: The American journal of cardiology 88 (2001). Nr. 7B, S. 28J-32J.
405. Raggi, P: **Nachweis und Quantifizierung kardiovaskulärer Verkalkungen mit Elektronenstrahlcomputertomographie zur Risikoabschätzung bei Hämodialysepatienten.** In: Nieren- und Hochdruckkrankheiten 30 (2001). Suppl., S. S26-S35.
406. Raggi, P: **American Journal of Cardiology: Introduction.** In: American Journal of Cardiology 88 (2001). Nr. 2, S. 1E-3E.
407. Raggi, P; Boulay, A; Chasan-Taber, S; Amin, N; Dillon, M; Burke, SK; Chertow, GM: **Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease?** In: Journal of the American College of Cardiology 39 (2002). Nr. 4, S. 695-701.
408. Raggi, P; Cooil, B; Hadi, A; Friede, G: **Predictors of aortic and coronary artery calcium on a screening electron beam tomographic scan.** In: The American journal of cardiology 91 (2003). Nr. 6, S. 744-746.
409. Raggi, P; Callister, TQ; Shaw, LJ: **Progression of coronary artery calcium and risk of first myocardial infarction in patients receiving cholesterol-lowering therapy.** In: Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 24 (2004). Nr. 7, S. 1272-1277.
410. Rajaram, V; Pandhya, S; Patel, S; Meyer, PM; Goldin, M; Feinsein, MJM; Neems, R; Liebson, PR; Fiedler, BM; Macioch, JE; Feinsein, SB: **Role of surrogate markers in assessing patients with diabetes mellitus and the metabolic syndrome and in evaluating lipid-lowering therapy.** In: American Journal of Cardiology 93 (2004). Nr. 11, S. 32C-48C.
411. Reaven, PD; Sacks, J: **Reduced coronary artery and abdominal aortic calcification in Hispanics with type 2 diabetes.** In: Diabetes care 27 (2004). Nr. 5, S. 1115-1120.
412. Redberg, RF; Rifai, N; Gee, L; Ridker, PM: **Lack of association of C-reactive protein and coronary calcium by electron beam computed tomography in postmenopausal women: implications for coronary artery disease screening.** In: Journal of the American College of Cardiology 36 (2000). Nr. 1, S. 39-43.

413. Redberg, RF; Shaw, LJ: **A review of electron beam computed tomography: implications for coronary artery disease screening.** In: Preventive cardiology 5 (2002). Nr. 2, S. 71-78.
414. Reddy, GP; Higgins, CB: **Electron-beam CT assesses burden of coronary calcium.** In: Diagn Imaging (San Franc) 1998). Nr. Suppl, S. 21c-24c.
415. Reiber, JHC: **In response to the article by S. Möhlenkamp et al.: Reproducibility of two coronary calcium quantification algorithms in patients with different degrees of calcification (see pp. 133-142).** In: International Journal of Cardiac Imaging 17 (2001). Nr. 2, S. 143ff.
416. Rich, S; McLaughlin, VV: **Detection of subclinical cardiovascular disease: the emerging role of electron beam computed tomography.** In: Preventive medicine 34 (2002). Nr. 1, S. 1-10.
417. Röttgen, R; Gutberlet, M; Schröder, R; Hidajet, N; Hagen, B; Felix, R: **Quantitative Bestimmung des Koronargefäßkalkes (Koronarkalziumscore) mit der Zweizeilenspiral-CT- Retrospektive Korrelation des Koronarkalziumscores mit der Koronarangiographie, Myokardszintigraphie, Echokardiographie, EKG und klinischen Befunden.** In: Röntgenpraxis 54 (2001). Nr. 5, S. 174-178.
418. Rumberger, JA; Brundage, BH; Rader, DJ; Kondos, G: **Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons.** In: Mayo Clinic proceedings 74 (1999). Nr. 3, S. 243-252.
419. Rumberger, JA: **Indications for and interpretation of electron beam (ultrafast) tomography (EBT) heart scanning (coronary calcium scanning).** In: ACC Current Journal Review 9 (2000). Nr. 5, S. 78-82.
420. Rumberger, JA: **Electron beam tomography quantitation of coronary calcium and assessment for ischemic coronary disease: A complement to stress testing.** In: ACC Current Journal Review 10 (2001). Nr. 6, S. 34-38.
421. Ryczek, R; Zagrodzka, M; Dziuk, M; Twarkowski, P; Cholewa, M; Jaron, B: **Clinical and angiographic correlates of coronary calcium scoring in multi-slice computed tomography (MSCT).** In: European heart journal 23 (2002). Abstract Supplement, S. 687ff.
422. Salazar, HP; Raggi, P; Crouse, III, Jr.; Black, D; Hecht, H; Grines, C; Budoff, M; Leiter, L: **Usefulness of electron-beam computed tomography.** In: American Journal of Cardiology 89 (2002). Nr. 4, S. 17B-23B.
423. Sandrick, K: **Cine CT shows calcium prior to onset of CAD.** In: Diagn Imaging (San Franc) 14 (1992). Nr. 11, S. 83-84.
424. Sandstede, J; Beer, M; Pabst, T; Köstler, H; Hahn, D: **Primärdiagnostik der koronaren Herzerkrankung mit MRT und CT.** In: RöFo. Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin 175 (2003). Nr. 4, S. 477-483.
425. Santos, RD; Meneghelo, RS; Chacra, AP; Martinez, TL; Ramires, JA; Carvalho, JA: **Detection of subclinical atherosclerosis by electron beam tomography in females with heterozygous familial hypercholesterolaemia.** In: Heart: official journal of the British Cardiac Society 90 (2004). Nr. 1, S. 92-94.
426. Sato, T; Hosoi, M; Fukumoto, M; Yamagami, K; Tanaka, N; Yamakita, T; Yoshioka, K; Ishii, T; Tanaka, S; Fujii, S: **Prediction of hard coronary events by electron beam computed tomography in asymptomatic diabetic patients.** In: Diabetologia 46 (2003). Nr. Supplement 2, S. Aff.
427. Schmermund, A: **Progression von Koronarkalk.** In: Herz 26 (1920). Nr. 4, S. 278-286.

428. Schmermund, A; Baumgart, D; Görges, G; Grönemeyer, D; Seibel, R; Bailey, KR; Rumberger, JA; Paar, D; Erbel, R: **Measuring the effect of risk factors on coronary atherosclerosis: coronary calcium score versus angiographic disease severity.** In: Journal of the American College of Cardiology 31 (1998). Nr. 6, S. 1267-1273.
429. Schmermund, A; Hellemann, HP; Gruschka-Hellemann, B; Rauwolf, M; Erbel, R; Silber, S: **Multi row spiral CT for quantification of coronary calcification in 1,000 asymptomatic subjects.** In: Circulation 102 (2000). Nr. 18 Supplement, S. I1ff.
430. Schmermund, A; Baumgart, D; Erbel, R: **Coronary calcification by electron beam tomography: comparison with coronary risk factors and angiography.** In: Journal of cardiovascular risk 7 (2000). Nr. 2, S. 99-106.
431. Schmermund, A; Gutersohn, A; Mohlenkamp, S; Bongarth, C; Kerkhoff, G; Albes, G; Budde, T; Erbel, R: **Coronary calcium or CT angiography for non-invasive prediction of angiographic stenoses?** In: European heart journal 22 (2001). Abstract Supplement, S. 126ff.
432. Schmermund, A; Baumgart, D; Erbel, R: **KHK-Risiko bei Patienten ohne Angina pectoris. Koronarkalk als Prognosefaktor für den Herzinfarkt?** In: MMW Fortschritte der Medizin 143 (2001). Nr. 16, S. 27-29.
433. Schmermund, A; Möhlenkamp, S; Erbel, R: **Coronary artery calcium and its relationship to coronary artery disease.** In: Cardiology clinics 21 (2003). Nr. 4, S. 521-534.
434. Schmermund, A; Lehmann, N; Mohlenkamp, S; Stang, A; Moebus, S; Grönemeyer, D; Seibel, R; Jockel, KH; Erbel, R: **Independent information provided by Framingham risk algorithm and coronary calcium scores in a large German population sample: Heinz Nixdorf Recall study.** In: Journal of the American College of Cardiology 43 (2004). Nr. 5 Supplement A, S. 334Aff.
435. Schoenhagen, P; Tuzcu, EM; Stillman, AE; Moliterno, DJ; Halliburton, SS; Kuzmiak, SA; Kasper, JM; Magyar, WA; Lieber, ML; Nissen, SE; White, RD: **Non-invasive assessment of plaque morphology and remodeling in mildly stenotic coronary segments: comparison of 16-slice computed tomography and intravascular ultrasound.** In: Coronary artery disease 14 (1990). Nr. 6, S. 459-462.
436. Schoenhagen, P; White, RD; Nissen, SE; Tuzcu, EM: **Darstellung und Quantifizierung von atherosklerotischen Plaques in den Koronargefäßen. Bildgebende Verfahren und klinische Relevanz.** In: Zeitschrift für Kardiologie 92 (2003). Nr. 6, S. 429-437.
437. Schroeder, S; Kopp, AF; Baumbach, A; Meisner, C; Kuettner, A; Georg, C; Ohnesorge, B; Herdeg, C; Claussen, CD; Karsch, KR: **Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography.** In: Journal of the American College of Cardiology 37 (2001). Nr. 5, S. 1430-1435.
438. Schroeder, S; Kuettner, A; Kopp, AF; Heuschmidt, M; Burgstahler, C; Herdeg, C; Claussen, CD: **Noninvasive evaluation of the prevalence of noncalcified atherosclerotic plaques by multi-slice detector computed tomography: results of a pilot study.** In: International journal of cardiology 92 (2003). Nr. 2-3, S. 151-155.
439. Schurgin, S; Rich, S; Mazzone, T: **Increased prevalence of significant coronary artery calcification in patients with diabetes.** In: Diabetes care 24 (2001). Nr. 2, S. 335-338.
440. Sechtem, U: **Electron beam computed tomography: on its way into mainstream cardiology?** In: European heart journal 21 (2000). Nr. 2, S. 87-91.
441. Seese, B; Brandt-Pohlmann, M; Moshage, W; Achenbach, S; Schwarz, T; Bachmann, K: **Evaluation of the association between coronary calcification detected by electron beam computed tomography and atherosclerosis of extracranial carotid arteries in vivo.** In: International Journal of Angiology 7 (1998). Nr. 4, S. 301-306.

442. Sharples, EJ; Pereira, D; Summers, S; Cunningham, J; Rubens, M; Goldsmith, D; Yaqoob, MM: **Coronary artery calcification measured with electron-beam computerized tomography correlates poorly with coronary artery angiography in dialysis patients.** In: American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation 43 (2004). Nr. 2, S. 313-319.
443. Shavelle, DM; Budoff, MJ; Lamont, DH; Shavelle, RM; Kennedy, JM; Brundage, BH: **Exercise testing and electron beam computed tomography in the evaluation of coronary artery disease.** In: Journal of the American College of Cardiology 36 (2000). Nr. 1, S. 32-38.
444. Shaw, L; Callister, T; Berman, D; Raggi, P: **Is coronary calcium taken as a measure of biologic age and improved predictor of risk?** In: Circulation 106 (2002). Nr. 19 Supplement, S. I1ff.
445. Shaw, LJ; Redberg, RF: **From clinical trials to public health policy: The path from imaging to screening.** In: American Journal of Cardiology 88 (2001). Nr. 2A, S. 62E-65E.
446. Shemesh, J; Motro, M: **Coronary calcium as a predictor of coronary events in hypertensive patients: Three years follow-up.** In: European heart journal 20 (/8). Abstr. Suppl., S. 483.
447. Shemesh, J; Tenenbaum, A; Stroh, CI; Fisman, EZ; Motro, M: **Extensive coronary calcification is a strong predictor of chronic coronary events.** In: Journal of the American College of Cardiology 31 (/2). Nr. 2; Suppl., S. 450Aff.
448. Shemesh, J; Stroh, CI; Tenenbaum, A; Hod, H; Boyko, V; Fisman, EZ; Motro, M: **Comparison of coronary calcium in stable angina pectoris and in first acute myocardial infarction utilizing double helical computerized tomography.** In: The American journal of cardiology 81 (1998). Nr. 3, S. 271-275.
449. Shemesh, J; Tenenbaum, A; Stroh, CI; Apter, S; Har-Zahav, Y; Fisman, EZ; Itzchak, Y; Motro, M: **Double-helical CT as a new tool for tracking of allograft atherosclerosis in heart transplant recipients.** In: Investigative radiology 34 (1999). Nr. 7, S. 485-488.
450. Shemesh, J; Apter, S; Stroh, CI; Itzchak, Y; Motro, M: **Tracking coronary calcification by using dual-section spiral CT: a 3-year follow-up.** In: Radiology 217 (2000). Nr. 2, S. 461-465.
451. Shemesh, J; Apter, S; Itzchak, Y; Motro, M: **Coronary calcification compared in patients with acute versus in those with chronic coronary events by using dual-sector spiral CT.** In: Radiology 226 (2003). Nr. 2, S. 483-488.
452. Sherer, Y; Tenenbaum, A; Praprotnik, S; Shemesh, J; Blank, M; Fisman, EZ; Harats, D; George, J; Levy, Y; Peter, JB; Motro, M; Shoenfeld, Y: **Coronary artery disease but not coronary calcification is associated with elevated levels of cardioplipin, beta-2-glycoprotein-I, and oxidized LDL antibodies.** In: Cardiology 95 (2001). Nr. 1, S. 20-24.
453. Silber, S; Schmermund, A; Erbel, R: **Age and gender distribution of coronary artery calcium measured by 4-slice-CT in 2030 individuals asymptomatic for coronary artery disease.** In: Journal of the American College of Cardiology 39 (2002). Nr. 5 Supplement A, S. 356A
454. Silber, S: **Früherkennung des Herzinfarkttrisikos mit dem Cardio-CT. Kann die Koronarkalkmessung dem plötzlichen Herztod vorbeugen?** In: MMW Fortschritte der Medizin 145 (2003). Nr. 17, S. 37-40.
455. Silber, S; Shemesh, J; Weg, N; Yoon, HC: **Multicentre age and gender distribution of coronary artery calcification as measured by four-slice computed tomography in 5,345 people.** In: European heart journal 24 (2003). Abstract Supplement, S. 570

456. Sinha, AM; Mahnken, A; Wildberger, J; Hoffmann, R; Guenther, RW; Hanrath, P: **Coronary calcium score is influenced by the image reconstruction interval in retrospectively ECG-gated multi-slice spiral CT.** In: Journal of the American College of Cardiology 39 (2002). Nr. 5 Supplement A, S. 357A
457. SoRelle, R: **Incremental benefits seen for electron-beam tomography.** In: Circulation 107 (2003). Nr. 20, S. e9045-e9046.
458. Splendiani, G; Morosetti, M; Manni, M; Jankovic, L; Naticchia, A; Sturniolo, A; Tullio, T; Balducci, A; Coen, G: **Cardiac calcium evaluation in hemodialysis patients with multisection spiral computed tomography.** In: International Journal of Artificial Organs 27 (2004). Nr. N9, S. 759-765.
459. Stanford, W: **The role of coronary artery calcifications in coronary artery disease.** In: The international journal of cardiovascular imaging 17 (2001). Nr. 6, S. 473-474.
460. Stanford, W; Burns, TL; Thompson, BH; Witt, JD; Lauer, RM; Mahoney, LT: **Influence of body size and section level on calcium phantom measurements at coronary artery calcium CT scanning.** In: Radiology 230 (2004). Nr. 1, S. 198-205.
461. Starkman, HS; Cable, G; Hala, V; Hecht, H; Donnelly, CM: **Delineation of prevalence and risk factors for early coronary artery disease by electron beam computed tomography in young adults with type 1 diabetes.** In: Diabetes care 26 (2003). Nr. 2, S. 433-436.
462. Stefanadis, C; Vavuranakis, M; Toutouzas, P: **Vulnerable plaque: the challenge to identify and treat it.** In: Journal of interventional cardiology 16 (2003). Nr. 3, S. 273-280.
463. Stompór, T; Pasowicz, M; Sulłowicz, W; mbinska-Kiec, A; Janda, K; Wójcik, K; Tracz, W; Zdzienicka, A; Klimeczek, P; Janusz-Grzybowska, E: **An association between coronary artery calcification score, lipid profile, and selected markers of chronic inflammation in ESRD patients treated with peritoneal dialysis.** In: American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation 41 (2003). Nr. 1, S. 203-211.
464. Sullivan, CJ; Fisher, BT; Bagai, J; Chomka, EV; Devries, SR; Hoff, JA; Kondos, GT: **Coronary artery calcium screening by electron beam computed tomography: A four year follow-up for coronary events.** In: Circulation 98 (1998). Nr. 17 Suppl., S. I656
465. Sutton-Tyrrell, K; Kuller, LH; Matthews, KA; Holubkov, R; Patel, A; Edmundowicz, D; Newman, A: **Subclinical atherosclerosis in multiple vascular beds: an index of atherosclerotic burden evaluated in postmenopausal women.** In: Atherosclerosis 160 (2002). Nr. 2, S. 407-416.
466. Taheri, H; Wasserman, AG: **Using coronary calcification scanning in the clinical practice of preventive cardiology.** In: Journal of cardiovascular risk 7 (2000). Nr. 2, S. 121-123.
467. Tamashiro, M; Iseki, K; Sunagawa, O; Inoue, T; Higa, S; Afuso, H; Fukiyama, K: **Significant association between the progression of coronary artery calcification and dyslipidemia in patients on chronic hemodialysis.** In: American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 38 (1992). Nr. 1, S. 64-69.
468. Tamashiro, M; Iseki, K; Takishita, S: **Electron beam computed tomography evaluation of the rapid progression of coronary artery calcification in chronic hemodialysis patients.** In: The International journal of artificial organs 24 (2001). Nr. 12, S. 835-837.
469. Tande, AJ; Haroldson, J; Bodeau, G; Knickelbine, T: **A modified diamond-forrester score accurately identifies asymptomatic patients with a high coronary artery calcium score.** In: Journal of the American College of Cardiology 43 (2004). Nr. 5 Supplement A, S. 334A
470. Taylor, AJ; O'Malley, PG: **Detecting coronary calcification with electron beam computed tomography: its role in managing coronary artery disease.** In: The Western journal of medicine 171 (1999). Nr. 5-6, S. 338-340.

471. Teichholz, LE; Petrillo, S; Larson, AJ; Klig, V: **Quantitative assessment of atherosclerosis by electron beam tomography**. In: The American journal of cardiology 90 (2002). Nr. 12, S. 1416-1419.
472. Tenenbaum, A; Shemesh, J; Fisman, EZ; Motro, M: **Advanced mitral annular calcification is associated with severe coronary calcification on fast dual spiral computed tomography**. In: Investigative radiology 35 (2000). Nr. 3, S. 193-198.
473. Teng, W; Wong, ND; Abrahamson, D; Gardin, JM: **Relation of electron beam computed tomography screening for coronary calcium to cardiovascular risk and disease: a review**. In: Coronary artery disease 7 (1996). Nr. 5, S. 383-389.
474. Thilo, C; Standl, E; Knez, A; Haberl, R; Schnell, O: **Coronary calcium in asymptomatic type 1 diabetic patients: A study with multislice spiral CT**. In: Diabetologia 45 (2002). Nr. Supplement 2, S. A
475. Thilo, C; Standl, E; Knez, A; Reiser, M; Steinbeck, G; Haberl, R; Schnell, O: **Coronary Calcification in Long-term Type 1 Diabetic Patients - A Study with Multi Slice Spiral Computed Tomography**. In: Exp Clin Endocrinol Diabetes 112 (2003). Nr. 10, S. 561-565.
476. Thilo, C; Standl, E; Knez, A; Steinbeck, G; Schnell, O; Haberl, R: **Asymptomatic type 1 diabetic patients and coronary calcium: A study with multislice spiral CT**. In: Circulation 108 (2003). Nr. 17 Supplement, S. IV-671.
477. Thompson, BH; Stanford, W: **Imaging of coronary calcium: A case for electron beam computed tomography**. In: Journal of thoracic imaging 16 (2001). Nr. 1, S. 8-15.
478. Thompson, PL; Grout, D; Nidort, M; Nair, S; Walker, RGT: **Coronary artery calcium scores show excellent agreement between fast gated helical CT and EBCT in two large populations of similar age and coronary risk**. In: Journal of the American College of Cardiology 37 (2001). Nr. 2 Supplement A, S. 428A
479. Tuft, R: **EBCT and coronary artery calcium scoring**. In: South African medical journal.Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde 88 (1998). Nr. 6, S. 690-692.
480. Ulzheimer, S; Kalender, WA: **Assessment of calcium scoring performance in cardiac computed tomography**. In: European radiology 13 (2003). Nr. 3, S. 484-497.
481. Valabhji, J; Elkeles, RS: **Non-invasive measurement of coronary heart disease using electron beam computed tomography**. In: Current opinion in lipidology 13 (2002). Nr. 4, S. 409-414.
482. Vliedhart, R; Oudkerk, M; Song, B; de Feyter, PJ; Bots, M; Hofman, A; Witteman, JCM: **Coronary calcification detected by electron-beam computed tomography and non-coronary measures of atherosclerosis: The Rotterdam Study**. In: Circulation 103 (2001). Nr. 9, S. 1344-
483. Vliedhart, R; Oei, HH; Breteler, MMB; Hofman, A; Oudkerk, M; Witteman, JCM: **Coronary calcification is a strong predictor of all-cause and cardiovascular mortality in elderly**. In: Circulation 106 (2002). Nr. 19 Supplement, S. I1ff.
484. Vogl, TJ; Abolmaali, ND; Diebold, T; Engelmann, K; Ay, M; Dogan, S; Wimmer-Greinecker, G; Moritz, A; Herzog, C: **Techniques for the detection of coronary atherosclerosis: multi-detector row CT coronary angiography**. In: Radiology 223 (2002). Nr. 1, S. 212-220.
485. Wagenknecht, LE; Bowden, DW; Carr, JJ; Langefeld, CD; Freedman, BI; Rich, SS: **Familial aggregation of coronary artery calcium in families with type 2 diabetes**. In: Diabetes 50 (2001). Nr. 4, S. 861-866.

486. Wayhs, R; Zelinger, AB; Raggi, P; Ganeshram, V: **Coronary calcium score > 1000: A very high risk subgroup for myocardial infarction or death identified by Electron Beam Tomography screening.** In: Journal of the American College of Cardiology 37 (2001). Nr. 2 Supplement A, S. 428A
487. Wolfe, ML; Iqbal, N; Geffer, W; Mohler, ER, III; Rader, DJ; Reilly, MP: **Coronary artery calcification at electron beam computed tomography is increased in asymptomatic type 2 diabetics independent of traditional risk factors.** In: Journal of cardiovascular risk 9 (2002). Nr. 6, S. 369-376.
488. Wong, ND; Detrano, RC; Abrahamson, D; Tobis, JM; Gardin, JM: **Coronary artery screening by electron beam computed tomography: Facts, controversy, and future.** In: Circulation 92 (1995). Nr. 3, S. 632-636.
489. Yamamoto, R; Takasu, J; Yokoyama, K; Watanabe, S; Taguchi, R; Itani, Y; Ito, Y; Yonezawa, M; Komiyama, N; Masuda, Y: **Descending aorta wall volume and coronary artery disease: a comparative study using enhanced computed tomography of the chest and coronary angiography.** In: Japanese circulation journal 64 (2000). Nr. 11, S. 842-847.
490. Yoshida, M; Takamatsu, J; Yoshida, S; Tanaka, K; Takeda, K; Higashi, H; Kitaoka, H; Ohsawa, N: **Scores of coronary calcification determined by electron beam computed tomography are closely related to the extent of diabetes-specific complications.** In: Hormone and metabolic research. Hormon- und Stoffwechselforschung. Hormones et métabolisme 31 (1999). Nr. 10, S. 558-563.

Die systematische Bewertung medizinischer Prozesse und Verfahren, *Health Technology Assessment* (HTA), ist mittlerweile integrierter Bestandteil der Gesundheitspolitik. HTA hat sich als wirksames Mittel zur Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit im deutschen Gesundheitswesen etabliert.

Seit Einrichtung der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DAHTA@DIMDI) im Jahr 2000 gehören die Entwicklung und Bereitstellung von Informationssystemen, speziellen Datenbanken und HTA-Berichten zu den Aufgaben des DIMDI.

Im Rahmen der Forschungsförderung beauftragt das DIMDI qualifizierte Wissenschaftler mit der Erstellung von HTA-Berichten, die Aussagen machen zu Nutzen, Risiko, Kosten und Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dabei fallen unter den Begriff Technologie sowohl Medikamente als auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren sowie Organisationsstrukturen. Vorrang haben dabei Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht.