

# Messung der fraktionierten Flussreserve zur Indikations- stellung der perkutanen Koronarintervention

Uwe Siebert, Bernhard Bornschein, Petra Schnell-Inderst,  
Johannes Rieber, Nico Pijls, Jürgen Wasem, Volker Klauss



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

---

**Messung der fraktionierten Flussreserve zur  
Indikationsstellung der perkutanen Koronarintervention**

---

Uwe Siebert <sup>1,2,3</sup>, Bernhard Bornschein <sup>1</sup>, Petra Schnell-Inderst <sup>4</sup>, Johannes Rieber <sup>5</sup>,  
Nico Pijls <sup>6</sup>, Jürgen Wasem <sup>4</sup>, Volker Krauss <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Institut für Public Health, Medical Decision Making und Health Technology Assessment,  
UMIT - Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik and  
Technik, Hall i.T.; Österreich

<sup>2</sup> Cardiovascular Research Program, Institute for Technology Assessment and Department of  
Radiology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

<sup>3</sup> Program in Health Decision Science, Department of Health Policy and Management, Harvard  
School of Public Health, Boston, MA, USA

<sup>4</sup> Alfried Krupp von Bohlen und Halbach, Stiftungslehrstuhl für Medizinmanagement,  
Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

<sup>5</sup> Medizinische Poliklinik der Universität München, Abteilung für Kardiologie, Klinikum der  
Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland

<sup>6</sup> Department of Cardiology, Catharina Hospital Eindhoven and Department of Biomedical  
Engineering, Eindhoven University of Technology, Eindhoven, Niederlande

## **Wir bitten um Beachtung**

Die HTA-Berichte des DIMDI durchlaufen ein unabhängiges, grundsätzlich anonymisiertes Gutachterverfahren. Potentielle Interessenkonflikte bezüglich der HTA-Berichte werden dem DIMDI von den Autoren und den Gutachtern offen gelegt.

Die Literatursauswahl erfolgt nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Die zugrunde liegende Literatur erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Für eine bessere Lesbarkeit wird im vorliegenden Bericht bei der Angabe von Personenbezeichnungen nur die männliche Sprachform verwendet.

Dieser HTA-Bericht ist publiziert in der DAHTA-Datenbank des DIMDI und in der elektronischen Zeitschrift GMS Health Technology Assessment ([www.egms.de](http://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.

Die Erstellung des HTA-Berichts erfolgte aufgrund des gesetzlichen Auftrags nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000. Der vorliegende HTA-Bericht wurde mit Mitteln des Bundes finanziert.

## **Herausgeben vom**

### **Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)**

Das DIMDI ist ein Institut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG)

## **Kontakt**

DAHTA@DIMDI

Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des  
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information

Waisenhausgasse 36-38a

50676 Köln

Telefon: +49 221 / 4724 - 525

Telefax: +49 221 / 4724 - 340

[dahta@dimdi.de](mailto:dahta@dimdi.de)

[www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 69

ISSN: 1864-9645

1. Auflage 2008

© DIMDI, Köln 2008. Alle Rechte vorbehalten.

## Inhaltsverzeichnis

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>Verzeichnisse</b> .....                               | <b>VI</b> |
| 1.1      | Tabellenverzeichnis .....                                | VI        |
| 1.2      | Abbildungsverzeichnis .....                              | VII       |
| 1.3      | Abkürzungsverzeichnis .....                              | VIII      |
| 1.4      | Glossar .....  | X         |
| <b>2</b> | <b>Zusammenfassung</b> .....                             | <b>1</b>  |
| <b>3</b> | <b>Abstract</b> .....                                    | <b>2</b>  |
| <b>4</b> | <b>Kurzfassung</b> .....                                 | <b>3</b>  |
| 4.1      | Hintergrund .....  | 3         |
| 4.2      | Fragestellung .....                                      | 3         |
| 4.3      | Bewertung der medizinischen Effektivität .....           | 4         |
| 4.3.1    | Methodik .....   | 4         |
| 4.3.2    | Ergebnisse .....   | 4         |
| 4.3.3    | Diskussion .....   | 4         |
| 4.4      | Gesundheitsökonomische Bewertung .....                   | 5         |
| 4.4.1    | Methodik.....  | 5         |
| 4.4.2    | Ergebnisse .....   | 5         |
| 4.4.3    | Diskussion .....   | 5         |
| 4.5      | Entscheidungsanalytische Modellierung.....               | 6         |
| 4.5.1    | Methodik.....  | 6         |
| 4.5.2    | Ergebnisse .....   | 6         |
| 4.5.3    | Diskussion .....   | 7         |
| 4.6      | Ethische Bewertung, soziale und juristische Aspekte..... | 7         |
| 4.7      | Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse .....       | 8         |
| 4.8      | Schlussfolgerungen und Empfehlungen .....                | 9         |
| <b>5</b> | <b>Executive Summary</b> .....                           | <b>10</b> |
| 5.1      | Background .....   | 10        |
| 5.2      | Research questions .....                                 | 10        |
| 5.3      | Evaluation of clinical effectiveness .....               | 10        |
| 5.3.1    | Methods.....   | 10        |
| 5.3.2    | Results .....  | 11        |
| 5.3.3    | Discussion .....   | 11        |
| 5.4      | Economic evaluation .....                                | 11        |
| 5.4.1    | Methods.....   | 11        |
| 5.4.2    | Results .....  | 12        |
| 5.4.3    | Discussion .....   | 12        |
| 5.5      | Decision-analytic model .....                            | 12        |
| 5.5.1    | Methods.....   | 12        |
| 5.5.2    | Results .....  | 13        |
| 5.5.3    | Discussion .....   | 13        |
| 5.6      | Ethical, social and legal aspects .....                  | 14        |
| 5.7      | Summary discussion of all results.....                   | 14        |
| 5.8      | Conclusions and recommendations .....                    | 15        |

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>6</b> | <b>Hauptdokument</b>  | <b>16</b> |
| 6.1      | Gesundheitspolitischer Hintergrund  | 16        |
| 6.2      | Wissenschaftlicher Hintergrund  | 17        |
| 6.2.1    | Beschreibung der Zielkondition  | 17        |
| 6.2.1.1  | Koronare Herzkrankheit (KHK)  | 17        |
| 6.2.1.2  | Diagnostik der koronaren Herzkrankheit (KHK)                                | 22        |
| 6.2.1.3  | Therapie der koronaren Herzkrankheit (KHK)                                  | 25        |
| 6.2.2    | Beschreibung der Technologie  | 28        |
| 6.2.2.1  | Druckdrahttechnologie   | 28        |
| 6.2.2.2  | Alternative Verfahren   | 29        |
| 6.3      | Forschungsfragen  | 30        |
| 6.4      | Medizinische Bewertung  | 31        |
| 6.4.1    | Methodik  | 31        |
| 6.4.1.1  | Informationsquellen und Recherchen  | 31        |
| 6.4.1.2  | Ein- und Ausschlusskriterien  | 31        |
| 6.4.1.3  | Kurzbeschreibung der einzelnen Studien                                      | 32        |
| 6.4.1.4  | Datenextraktion   | 34        |
| 6.4.1.5  | Bewertung der Studienqualität   | 35        |
| 6.4.1.6  | Qualitative Informationssynthese  | 35        |
| 6.4.1.7  | Quantitative Informationssynthese und Metaanalyse                           | 35        |
| 6.4.2    | Ergebnisse  | 37        |
| 6.4.2.1  | Literaturrecherche  | 37        |
| 6.4.2.2  | Ein- und ausgeschlossene Literatur  | 38        |
| 6.4.2.3  | Studien zur Testgüte (Fragestellung 1a)                                     | 38        |
| 6.4.2.4  | Studien zum medizinischen Nutzen und Risiken (Fragestellung 1b)             | 58        |
| 6.4.3    | Diskussion  | 59        |
| 6.4.3.1  | Patientenkollektiv  | 59        |
| 6.4.3.2  | Diagnostische Information und Wahl des Goldstandards                        | 60        |
| 6.4.3.3  | Limitationen der einzelnen eingeschlossenen Studien                         | 61        |
| 6.4.3.4  | Sensitivitätsanalysen   | 62        |
| 6.4.3.5  | Patientenrelevanter Nutzen  | 64        |
| 6.5      | Ökonomische Bewertung   | 65        |
| 6.5.1    | Methodik  | 65        |
| 6.5.1.1  | Literaturrecherche  | 65        |
| 6.5.1.2  | Kurzbeschreibung der einzelnen Studien                                      | 65        |
| 6.5.1.3  | Bewertung der Studienqualität   | 66        |
| 6.5.1.4  | Datenextraktion   | 66        |
| 6.5.1.5  | Qualitative Informationssynthese  | 68        |
| 6.5.1.6  | Quantitative Informationssynthese und entscheidungsanalytische Modellierung | 68        |
| 6.5.2    | Ergebnisse  | 68        |
| 6.5.3    | Diskussion  | 69        |

|          |   |            |
|----------|---|------------|
| 6.6      | Entscheidungsanalytische Modellierung.....                            | 70         |
| 6.6.1    | Methodik.....   | 70         |
| 6.6.1.1  | Überblick.....  | 70         |
| 6.6.1.2  | Entscheidungsanalytisches Modell.....                                 | 71         |
| 6.6.1.3  | Daten und Annahmen.....   | 74         |
| 6.6.1.4  | Statistische Analyse.....   | 80         |
| 6.6.2    | Ergebnisse.....   | 81         |
| 6.6.2.1  | Basisfallanalyse.....   | 81         |
| 6.6.2.2  | Sensitivitätsanalysen (SA).....                                       | 82         |
| 6.6.3    | Diskussion.....   | 85         |
| 6.6.4    | Schlussfolgerungen.....   | 88         |
| 6.7      | Ethische Bewertung, soziale und juristische Aspekte.....              | 89         |
| 6.8      | Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse.....                     | 89         |
| 6.8.1    | Diagnostische Güte.....   | 90         |
| 6.8.2    | Klinischer Nutzen und Risiken.....                                    | 90         |
| 6.8.3    | Kosten und Kosteneffektivität.....                                    | 91         |
| 6.8.4    | Patientenkollektiv.....   | 91         |
| 6.8.5    | Limitationen des HTA-Berichts.....                                    | 92         |
| 6.8.6    | Weiterer Forschungsbedarf.....  | 93         |
| 6.9      | Schlussfolgerungen und Empfehlungen.....                              | 94         |
| <b>7</b> | <b>Danksagung.....</b>  | <b>95</b>  |
| <b>8</b> | <b>Literaturverzeichnis.....</b>                                      | <b>96</b>  |
| 8.1      | Verwendete Literatur.....   | 96         |
| 8.2      | Bewertete Literatur.....  | 112        |
| 8.3      | Ausgeschlossene Literatur.....  | 113        |
| <b>9</b> | <b>Anhang.....</b>  | <b>119</b> |
| 9.1      | Details zur Literaturrecherche.....                                   | 119        |
| 9.1.1    | Schlagworte.....  | 119        |
| 9.1.2    | Datenbanken.....  | 119        |
| 9.1.3    | Suchstrategie.....  | 120        |
| 9.2      | Checklisten.....  | 121        |
| 9.3      | Kurzbeschreibungen der eingeschlossenen Studien.....                  | 126        |
| 9.3.1    | Diagnostische Studien.....  | 126        |
| 9.3.2    | Klinische Nutzenstudien.....  | 136        |
| 9.3.3    | Gesundheitsökonomische Studien.....                                   | 137        |
| 9.4      | Qualitätsbewertungsbögen der eingeschlossenen Studien.....            | 139        |
| 9.4.1    | Diagnostische Studien.....  | 139        |
| 9.4.2    | Klinische Nutzenstudien.....  | 149        |
| 9.4.3    | Gesundheitsökonomische Studien.....                                   | 151        |
| 9.5      | Ermittelte Vierfeldertafeln der einzelnen diagnostischen Studien..... | 153        |

# 1 Verzeichnisse

## 1.1 Tabellenverzeichnis

|             |   |     |
|-------------|---|-----|
| Tabelle 1:  | Einteilung der Symptomatik der stabilen Angina pectoris (nach der CCS).....   | 19  |
| Tabelle 2:  | Einteilung der Symptomatik der instabilen Angina pectoris (nach Braunwald).....   | 19  |
| Tabelle 3:  | Aufbau einer Vierfeldertafel zur Berechnung der Testgütekriterien .....   | 36  |
| Tabelle 4:  | Als nicht-relevant eingestufte Literatur .....  | 38  |
| Tabelle 5:  | Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien .....   | 47  |
| Tabelle 6:  | Methodische Beschreibung der eingeschlossenen diagnostischen Studien .....  | 49  |
| Tabelle 7:  | Sensitivität, Spezifität und Prävalenz von Koronarstenosen in den eingeschlossenen Studien.....   | 55  |
| Tabelle 8:  | Ergebnisse der Metaanalyse zur diagnostischen Güte des Druckdrahtverfahrens: Basisfallanalyse und Sensitivitätsanalysen .....   | 58  |
| Tabelle 9:  | Kostenarten beim Einsatz perkutaner Koronareingriffe für Diagnostik und Intervention .....  | 67  |
| Tabelle 10: | Modellparameter für klinische Ereignisse.....   | 74  |
| Tabelle 11: | Matrix der Übergangswahrscheinlichkeiten für die Übergänge zwischen den Anginazuständen .....   | 76  |
| Tabelle 12: | Modellparameter für gesundheitsbezogene Lebensqualität bezüglich Anginastatus und kardialer Ereignisse .....  | 76  |
| Tabelle 13: | Interventionskardiologische Kostendatenbank mit Modellparametern für Kosten bezüglich Prozeduren, Ereignissen und Anginazuständen .....   | 77  |
| Tabelle 14: | Diskontierte Kosten, Lebenserwartung, qualitätsadjustierte Lebenserwartung und diskontierte inkrementelle Kostennutzwertverhältnisse für eine Population mit 71 % Männern und 29 % Frauen stratifiziert nach Alter..... | 82  |
| Tabelle 15: | Bewertete Literatur .....   | 112 |
| Tabelle 16: | Ausgeschlossene Literatur .....   | 113 |
| Tabelle 17: | Abfrageergebnisse der Literaturrecherche in MEDLINE.....  | 120 |
| Tabelle 18: | Abfrageergebnisse der Literaturrecherche in EMBASE Drugs & Pharmacology.....  | 120 |
| Tabelle 19: | Abfrageergebnisse der Literaturrecherche in weiteren Datenbanken.....   | 120 |
| Tabelle 20: | Kurzbeschreibung der Studie von Abe et al. (2000).....  | 126 |
| Tabelle 21: | Kurzbeschreibung der Studie von Caymaz et al. (2000a).....  | 127 |
| Tabelle 22: | Kurzbeschreibung der Studie von Chamuleau et al. (2001) .....   | 128 |
| Tabelle 23: | Kurzbeschreibung der Studie von De Bruyne et al. (1995).....  | 129 |
| Tabelle 24: | Kurzbeschreibung der Studie von Erhard et al. (2005) .....  | 130 |
| Tabelle 25: | Kurzbeschreibung der Studie von Jimenez-Navarro et al. (2001) .....   | 131 |
| Tabelle 26: | Kurzbeschreibung der Studie von Meuwissen et al. (2002).....  | 132 |
| Tabelle 27: | Kurzbeschreibung der Studie von Pijls et al. (1996) .....   | 133 |
| Tabelle 28: | Kurzbeschreibung der Studie von Tron et al. (1995).....   | 134 |
| Tabelle 29: | Kurzbeschreibung der Studie von Yanagisawa et al. (2004) .....  | 135 |



|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 30: Kurzbeschreibung der Studie von Bech et al. (2001).....               | 136 |
| Tabelle 31: Kurzbeschreibung der Studie von Fearon et al. (2003).....             | 137 |
| Tabelle 32: Qualitätsbewertung der Studie von Abe et al. (2000).....              | 139 |
| Tabelle 33: Qualitätsbewertung der Studie von Caymaz et al. (2000a).....          | 140 |
| Tabelle 34: Qualitätsbewertung der Studie von Chamuleau et al. (2001) .....       | 141 |
| Tabelle 35: Qualitätsbewertung der Studie von De Bruyne et al. (1995).....        | 142 |
| Tabelle 36: Qualitätsbewertung der Studie von Erhard et al. (2005).....           | 143 |
| Tabelle 37: Qualitätsbewertung der Studie von Jimenez-Navarro et al. (2001) ..... | 144 |
| Tabelle 38: Qualitätsbewertung der Studie von Meuwissen et al. (2002).....        | 145 |
| Tabelle 39: Qualitätsbewertung der Studie von Pijls et al. (1996) .....           | 146 |
| Tabelle 40: Qualitätsbewertung der Studie von Tron et al. (1995).....             | 147 |
| Tabelle 41: Qualitätsbewertung der Studie von Yanagisawa et al. (2004) .....      | 148 |
| Tabelle 42: Qualitätsbewertung der Studie von Bech et al. (2001).....             | 149 |
| Tabelle 43: Qualitätsbewertung der Studie von Fearon et al. (2003) .....          | 151 |

## 1.2 **Abbildungsverzeichnis**

|  |     |
|--|-----|
| Abbildung 1: Modifizierte Dokumentationsstruktur für die standardisierte Berichterstattung von Primärstudien (erarbeitet von der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care).....     | 33  |
| Abbildung 2: Sensitivität und Spezifität der Druckdrahttechnologie in den verschiedenen Studien.....   | 63  |
| Abbildung 3: Dokumentationsstruktur für die standardisierte Berichterstattung von gesundheitsökonomischen Primärstudien und Synthesen von Primärstudien .....  | 66  |
| Abbildung 4: German Coronary Artery Disease Outcome Model (German CADOM): Entscheidungsbaum-Submodell für den Verlauf der Ereignisse während der initialen Prozedur bei den beiden verglichenen Strategien ..... | 72  |
| Abbildung 5: German Coronary Artery Disease Outcome Model (German CADOM): Langzeit-Markov-Modell für den Zeitraum nach der initialen Prozedur.....   | 73  |
| Abbildung 6: Einweg-Sensitivitätsanalyse zur relativen Reduktion der Mortalität durch PCI bei Patienten ohne funktionell signifikante Stenose .....  | 84  |
| Abbildung 7: Einweg-Sensitivitätsanalyse zur Prävalenz funktioneller Stenosen.....   | 85  |
| Abbildung 8: Checkliste 2b zur Beurteilung von diagnostischen Studien .....  | 121 |
| Abbildung 9: Checkliste 2a zur Beurteilung von klinischen Nutzenstudien (Primärstudien).....   | 123 |
| Abbildung 10: Checkliste zur Beurteilung der methodischen Qualität gesundheitsökonomischer Studien.....  | 125 |

### 1.3

## Abkürzungsverzeichnis

|                    |  |
|--------------------|--|
| ACE                | Angiotensin Converting Enzyme  |
| ADP                | Adenosin-Diphosphat  |
| ATP                | Adenosin-Triphosphat   |
| ASS                | Acetylsalicylsäure   |
| AUC                | Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)  |
| AV                 | Atrioventrikulär   |
| B. B.              | Bernhard Bornschein (Autor)  |
| BMI                | Body Mass Index  |
| CABG               | Coronary Artery Bypass Grafting (aortokoronare Bypassoperation)  |
| CADOM              | (German) Coronary Artery Disease Outcome Model   |
| CASS               | Coronary Artery Surgery Study (Studie)   |
| CC                 | Complications and Comorbidities (Komplikationen und Komorbiditäten)  |
| CCL                | Clinical Complexity Level (Parameter der DRG-Kodierung)  |
| CCS                | Canadian Cardiovascular Society  |
| CEA                | Cost-effectiveness analysis (Kosteneffektivitätsanalyse)   |
| CI                 | Confidence interval (Konfidenzintervall)   |
| CMRI               | Kardiale Magnetresonanztomographie   |
| CCOHTA             | Canadian Coordinating Office for HTA<br>(jetzt CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technology in Health)  |
| CPI                | Consumer Price Index (Verbraucherpreisindex, VPI)  |
| CSE                | Cholesterin-Synthetase-Enzym   |
| DAHTA@DIMDI        | Deutsche Agentur für HTA des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)  |
| DARE               | Database of Abstracts of Reviews of Effects (Datenbank)  |
| DEFER              | Kurzbezeichnung für die Strategie, im entscheidungsanalytischen Modell Patienten nur in Abhängigkeit vom Ergebnis des FFR-Tests eine Intervention durchzuführen. |
| DEFER-Study        | Deferral versus Performance of PTCA in Patients Without Documented Ischemia Study (Studie)   |
| DHP                | Deutsche Herz-Kreislauf-Präventionsstudie (Studie)   |
| DIMDI              | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information  |
| DRG                | Diagnosis-related groups (Fallpauschalen-basierte Abrechnung auf Basis diagnostischer Gruppen)   |
| EKG                | Elektrokardiogramm   |
| ESC PCI-Richtlinie | Behandlungsrichtlinie der European Society of Cardiology für Perkutane Koronarinterventionen   |
| EUROASPIRE         | European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events (Studie)   |
| FAME               | Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation (Studie)   |
| FFR                | Fractional flow reserve (fraktionierte koronare Flussreserve)  |
| FG                 | Freiheitsgrade   |
| GP IIb/IIIa        | Glykoprotein IIb/IIIa  |
| HbA1c              | Hämoglobin A1c   |
| HDL-Cholesterin    | „High-density-lipoprotein“-Cholesterin   |
| HTA                | Health Technology Assessment   |
| i. c.              | Intrakoronar   |
| ICD                | International Classification of Diseases   |
| ICUR               | Incremental cost-utility ratio   |
| IKEV               | Inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis   |
| IKNV               | Inkrementelles Kostennutzwertverhältnis  |
| InEK               | Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus  |

**Fortsetzung: Abkürzungsverzeichnis**

|                 |  |
|-----------------|--|
| i. v.           | Intravenös   |
| IVUS            | Intravaskulärer Ultraschall  |
| KG              | Körpergewicht  |
| KHK             | Koronare Herzerkrankung  |
| KI (95 % KI)    | (95 %-) Konfidenzintervall   |
| LAD             | Left anterior descending (Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie)                                   |
| LDL-Cholesterin | „Low-density-lipoprotein“-Cholesterin  |
| MACE            | Major adverse cardiac event (schweres unerwünschtes kardiologische Ereignis)   |
| MONICA          | Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (WHO-Studie)  |
| NEED            | NHS Economic Evaluation Database (Datenbank)   |
| NHS             | National Health Service (England)  |
| NMH             | Niedermolekulare Heparine  |
| NPW             | Negativer prädiktiver Wert   |
| NSTEMI          | Nicht-ST-Hebungsinfarkt  |
| PCI             | Percutaneous coronary intervention (perkutane Koronarintervention)   |
| PET             | Positronen-Emissions-Tomographie   |
| PPP             | Purchasing power parities (Kaufkraftparitäten)   |
| PPW             | Positiver prädiktiver Wert   |
| PRISM (PLUS)    | Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (Studie) |
| PTCA            | Perkutane transluminale Koronarangioplastie  |
| OECD            | Organisation for Economic Co-operation and Development   |
| QALD            | Quality-adjusted life day (qualitätsadjustierter Lebenstag)  |
| QALY            | Quality-adjusted life year (qualitätsadjustiertes Lebensjahr)  |
| RAAS            | Renin Angiotensin Aldosteron System  |
| RCT             | Randomized clinical trial (randomisierte klinische Studie)   |
| RITA-2          | (Second) Randomised Intervention Treatment of Angina (Studie)  |
| ROC-Kurve       | Receiver-Operator-Kurve  |
| SA              | Sensitivitätsanalyse   |
| SBU             | Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (schwedische HTA-Organisation)                                   |
| SD              | Standard deviation (Standardabweichung)  |
| SGB             | Sozialgesetzbuch   |
| SPECT           | Single Photon Emission Computed Tomography   |
| SSSS (4S)       | Scandinavian Simvastatine Survival Study (Studie)  |
| STEMI           | ST-Hebungsinfarkt  |
| Tc-99m          | Technetium 99m   |
| Tl-201          | Thallium 201   |
| U. S.           | Uwe Siebert (Autor)  |
| UFH             | Unfraktionierte Heparine   |
| UNIVERSAL       | Kurzbezeichnung für Strategie im entscheidungsanalytischen Modell, alle Patienten mit PCI zu behandeln                   |
| USA             | United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)  |
| USD             | US-Dollar  |
| V. K.           | Volker Klauss (Autor)  |

## 1.4 Glossar

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| Angina pectoris                       | Engegefühl im Brustkorb, evtl. bis in Arme, Schultern oder Bauch ausstrahlender Schmerz, anfangs belastungsabhängig, später u. U. dauerhaft. Leitsymptom der koronaren Herzkrankheit. Bei stabiler Angina pectoris tritt die Symptomatik weitgehend konstant und reproduzierbar auf, während sie bei instabiler Angina pectoris an Intensität und Häufigkeit zunimmt.   |
| Angioplastie                          | Erweiterung von Gefäßen, Beseitigung von Gefäßeinengungen.  |
| Aorto-koronare Bypassoperation (CABG) | Operation am Herzen, bei der stark verengte oder komplett verschlossene Herzkranzgefäße überbrückt werden, um die Blutversorgung des Herzmuskels wiederherzustellen. In Bypassoperationen werden meistens künstliche Gefäßprothesen (z. B. aus GoreTex), aber auch körpereigene Venen (z. B. oberflächliche Beinvenen) als Material verwendet oder eine Koronararterie direkt an eine in der Nähe verlaufende kleinere Arterie (Brustarterie, A. thoracica interna) angeschlossen.  |
| Diskontierung                         | (Gesundheits-)ökonomische Methode zur Berücksichtigung der zeitlichen Präferenz bei längeren Zeithorizonten. In der Zukunft liegende Nutzwerte bzw. anfallende Kosten gehen mit geringeren Gewichten in die Berechnung z. B. eines Kosteneffektivitätsverhältnisses ein.  |
| Diastole                              | Phase der Erschlaffung des Herzmuskels, in der sich die Herzkammer mit dem venösen Blut des Kreislaufs füllt.   |
| Dominanz                              | Gesundheitsökonomische Konstellation, die eine Situation kennzeichnet, bei der eine Handlungsalternative sowohl effektiver, als auch kostengünstiger ist.   |
| DRG (Diagnosis-related groups)        | Fallpauschalen-basierte Abrechnung auf Basis diagnostischer Gruppen.  |
| Entscheidungsanalyse                  | Formales Verfahren zur Entscheidungsfindung unter Unsicherheit. Ziel ist die Identifikation der Vorgehensweise (Strategie), die eine definierte Zielgröße optimiert (z. B. medizinischer Nutzen, Kosteneffektivitätsverhältnis).  |
| Fraktionierte Flussreserve (FFR)      | Quantitatives Verhältnis von maximalem Blutfluss in den Koronararterien bei Vorhandensein einer Stenose zu maximalem Blutfluss ohne Koronarstenose; dient zur Beurteilung der Auswirkung von Stenosen auf den Blutfluss (Hämodynamik).  |
| Goldstandard, Referenzstandard        | Diagnoseverfahren, mit dem das tatsächliche Vorliegen einer Krankheit bzw. eines Symptoms bestimmt werden soll. Am Referenzstandard wird das untersuchte Testverfahren gemessen. Als Goldstandard (in der Regel synonym gebrauchter Begriff) wird das derzeit beste Diagnoseverfahren bezeichnet. Ein untersuchtes Testverfahren kann definitionsgemäß nicht besser sein als der Goldstandard, Abweichungen werden als falsch-positiv bzw. falsch-negativ bezeichnet, Übereinstimmungen mit dem Goldstandard (Referenzstandard) als richtig-positiv bzw. richtig-negativ. |
| Hyperämie                             | Über das normale Maß hinausgehende, aber nicht zwingend krankhafte Durchblutung eines Organs.   |
| Ischämienachweis                      | Nachweis einer Sauerstoff-Mangelversorgung im Herzmuskel. Hierfür stehen verschiedene klinische Testverfahren zur Verfügung, z. B. (Belastungs-) EKG (Ergometrie), nuklearmedizinische Verfahren (SPECT).   |

## Fortsetzung: Glossar

|   |   |
|---|---|
| Koronarangiographie                                       | Radiologische Technik zur Darstellung der Herzkranzgefäße und eventueller Stenosen. Nach der intravenösen Injektion von Kontrastmitteln können durch mehrfache Röntgenaufnahmen die Herzkranzgefäße dargestellt werden. Die konventionelle Koronarangiographie beschränkt sich auf die Darstellung, die quantitative Koronarangiographie ermöglicht computergestützte Auswertungen.   |
| Koronare Herzerkrankung (KHK), ischämische Herzerkrankung | Gruppe von Erkrankungen, die auf einer Sauerstoffmangelversorgung des Herzmuskels beruhen. Ursache ist eine Arteriosklerose der Koronararterien, die über Ablagerungen in der Gefäßwand zu Einengungen der den Herzmuskel mit sauerstoffreichem Blut versorgenden Herzkranzgefäße führt. Diese wiederum führt zu einem verminderten Blutdurchfluss und damit Sauerstoffmangel.  |
| Lumen   | Innenraum von Gefäßen (Hohlraum).   |
| Markov-Modell   | Bei chronischen Erkrankungen häufig verwendeter entscheidungsanalytischer Modelltyp, der die Schätzung von Ergebnisparametern über meist lange Zeithorizonte ermöglicht (z. B. mittlere Kosten, Restlebenserwartung, Qualitätsadjustiertes Lebensjahr (QALY)). Markov-Modelle enthalten u. a. mögliche Gesundheitszustände, Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den Zuständen, weitere Parameter (wie Nutzen- und Kostenbewertungen) und Zeiträume (Zyklen), nach deren Ablauf die Zustände entsprechend den Übergangswahrscheinlichkeiten gewechselt werden können. |
| Perkutane Koronarinterventionen (PCI)                     | Eingriffe an den Herzkranzarterien, die ohne Eröffnung von Brustraum oder Herz über in Arm- oder Beinarterien eingeführte Katheter ausgeführt werden.   |
| Perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA)        | Erweiterung der Herzkranzgefäße mithilfe von Kathetern, die von Arm- oder Beinarterien aus bis in das Herz eingeführt werden (sog. Herzkatheter). Der Brustraum oder das Herz selbst müssen für den Eingriff nicht eröffnet werden.   |
| Prädiktiver Wert  | Anteil (Wahrscheinlichkeit) für das Vorliegen einer Krankheit oder eines Symptoms bei positivem Testergebnis (positiver prädiktiver Wert) bzw. Anteil (Wahrscheinlichkeit) für die Abwesenheit einer Krankheit oder eines Symptoms bei negativem Testergebnis (negativer prädiktiver Wert). Die prädiktiven Werte zählen zu den Testgütekriterien. Sie sind von der Prävalenz der untersuchten Krankheit abhängig und können bei deren Kenntnis in Sensitivität und Spezifität umgerechnet werden.  |
| Prävalenz   | Häufigkeit (Wahrscheinlichkeit) einer Krankheit oder eines Symptoms zu einem bestimmten Zeitpunkt   |
| Qualitätsadjustiertes Lebensjahr (QALY)                   | Mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gewichtete (Rest-) Lebensjahre. Die Gewichte liegen zwischen dem Wert 1 bei vollständiger Gesundheit und 0 für Tod. In seltenen Fällen sind negative Werte möglich, die als Zustände interpretiert werden, die schlimmer als der Tod sind. Das QALY stellt ein Konstrukt dar, das die Restlebenszeit und Lebensqualität in einem Wert zusammenfasst.  |
| Revaskularisierung  | Wiederherstellung oder Verbesserung des Blutflusses durch ein Gefäß.  |
| Sensitivität  | Anteil (Wahrscheinlichkeit) für einen positiven Test unter den tatsächlich positiven (z. B. erkrankten) Patienten. Die Sensitivität zählt zu den sog. Testgütekriterien.  |

### **Fortsetzung: Glossar**

|                           |  |
|---------------------------|--|
| Sensitivitätsanalyse (SA) | Statistische Technik zu Abschätzung der Stabilität bzw. Variabilität eines Ergebnisses. Bei der Sensitivitätsanalyse werden einzelne oder mehrere der in die Berechnung des Ergebnisses eingehenden Variablen systematisch variiert und das Ergebnis jeweils neu berechnet („was-wäre-wenn-Analysen“). |
| Spezifität                | Anteil (Wahrscheinlichkeit) für einen negativen Test unter den tatsächlich negativen (z. B. gesunden) Probanden. Die Spezifität zählt zu den sog. Testgütekriterien.   |
| Stenose                   | (Gefäß-) Einengung, rein beschreibender Begriff.   |
| Stent                     | Künstliches, rohrförmiges Implantat zum Offenhalten eines Gefäßlumens.   |
| Testgütekriterien         | Kenngrößen zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit eines (diagnostischen) Tests. Zu den Testgütekriterien zählen die Sensitivität und die Spezifität, aber auch die prädiktiven Werte.  |

## 2 Zusammenfassung

### Hintergrund

Die koronare Herzkrankheit gehört zu den wichtigsten Mortalitätsursachen in Deutschland. Es wird zunehmend bezweifelt, ob alle der zahlreich durchgeführten perkutanen Koronarinterventionen (PCI) bei angiographisch mittelgradigen Stenosen medizinisch sinnvoll und notwendig sind. Für die Abwägung von medizinischem Nutzen, Risiko und Kosten zwischen PCI und medikamentöser Behandlung kann die druckbasierte Messung der koronaren fraktionierten Flussreserve (FFR) eine wichtige Entscheidungshilfe sein.

### Ziele

Dieses Health Technology Assessment (HTA) dient der Bewertung (1) der diagnostischen Genauigkeit, (2) der Nutzen-Risiko-Abschätzung und (3) der Langzeitkosteneffektivität der FFR zur Indikationsstellung der PCI bei stabiler Angina pectoris und angiographisch mittelgradigen Stenosen.

### Methoden

Es erfolgte eine Literaturrecherche in medizinischen und HTA-Datenbanken. Relevante Literaturstellen wurden mit Hilfe des DIMDI-Instrumentariums (DIMDI = Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) auf Studienqualität geprüft, die Ergebnisse wurden systematisch beschrieben und in Evidenztabelle zusammenfassend dargestellt. Im Rahmen einer Metaanalyse wurden die gepoolten Schätzer für Sensitivität und Spezifität der FFR mit 95 %-Konfidenzintervallen (95 % KI) berechnet. Potenzielle Einflussfaktoren der Testgüte wurden in Sensitivitätsanalysen untersucht. Für die Bestimmung der klinischen und gesundheitsökonomischen Langzeitkonsequenzen der FFR-Messung im Kontext des deutschen Gesundheitssystems wurde ein entscheidungsanalytisches Markov-Modell entwickelt, das German Coronary Artery Disease Outcome Model (German CADOM).

### Ergebnisse

Die Literaturrecherche ergab insgesamt zwölf relevante Studien: zehn Studien zur diagnostischen Testgüte von FFR, eine randomisierte klinische Studie (RCT) zum medizinischen Nutzen und eine gesundheitsökonomische Evaluation. Die gepoolte Sensitivität von FFR beträgt 81,7 % (95 % KI: 77,0-85,7 %), die gepoolte Spezifität 78,7 % (95 % KI: 74,3-82,7 %). Sensitivitätsanalysen deuten auf robuste Ergebnisse hin. Das RCT zum klinischen Nutzen einer FFR-basierten Behandlungsstrategie zeigt Vorteile für Patienten hinsichtlich Anginafreiheit und schwerwiegender kardialer Ereignisse. Die publizierte gesundheitsökonomische Evaluation deutet darauf hin, dass die FFR-Messung im US-amerikanischen Kontext kostensparend ist. Basierend auf den Ergebnissen des deutschen Entscheidungsmodells (German CADOM) führt die FFR-basierte Strategie zu einer höheren (qualitätsadjustierten) Lebenserwartung und ist im Kontext des deutschen Gesundheitssystems kosteneffektiv.

Dieser HTA-Bericht ist limitiert durch die Verwendung eingeschränkter Goldstandards in einigen diagnostischen Studien sowie durch die fortwährende Weiterentwicklung von Technologie und Behandlungsmöglichkeiten in der interventionellen Kardiologie. Die Aussagen der Entscheidungsanalyse werden eingeschränkt durch die verwendeten Annahmen und Unsicherheit zur Wirksamkeit der PCI bezüglich Langzeitmortalität. Forschungsbedarf besteht in der Erhebung und Auswertung von Langzeitdaten zur Krankheitsprogression bei Patienten mit und ohne funktioneller Stenose sowie zu Nutzen und Risiken der PCI.

### Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Basierend auf der aktuellen Evidenz und der entscheidungsanalytischen Modellierung ist davon auszugehen, dass bei Patienten mit stabiler Angina pectoris und Eingefäßerkrankung ohne kardialen Ischämienachweis die FFR-Messung zur Indikationsstellung der PCI zu verbesserten kurz- und langfristigen klinischen Ergebnissen führt sowie einen kosteneffektiven Einsatz von Ressourcen im deutschen Gesundheitssystem darstellt. Ein breiterer Einsatz der FFR-Messung erscheint sinnvoll, erfordert jedoch die Vereinbarung angemessener Entgelte zur Vermeidung möglicher Fehlanreize und Fehlsteuerungen.

## 3 Abstract

### Background

Coronary artery disease (CAD) is one of the leading causes of premature death in Germany. Percutaneous coronary interventions (PCI) are frequently performed in patients with angiographically intermediate stenoses. However, the necessity of PCI has not been proven for all patients. Pressure-based fractional flow reserve (FFR) is an invasive test that can be used to assess the functional significance of intermediate coronary stenoses in order to guide decisions on PCI.

### Objectives

This health technology assessment (HTA) aims to evaluate (1) the diagnostic accuracy, (2) the risk-benefit trade-off and (3) the long-term cost-effectiveness of FFR measurement to guide the decision on PCI in patients with stable angina pectoris and intermediate coronary stenoses.

### Methods

We performed a literature search in medical and HTA databases. We used the DIMDI instruments (DIMDI = Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information/German Institute for Medical Information and Documentation) to assess study quality and to extract and summarize the information in evidence tables. We performed a meta-analysis to calculate the pooled overall estimate for sensitivity and specificity of FFR with 95 % confidence intervals (95 % CI). Individual studies' case numbers were used as weights. The influence of single studies and important covariates on the results was tested in sensitivity analyses. We developed the German Coronary Artery Disease Outcome Model (German CADOM), a decision-analytic Markov model, to estimate the long-term effectiveness and cost-effectiveness of FFR measurement in the context of the German healthcare system.

### Results

Our literature search identified twelve studies relevant to this HTA-report including ten diagnostic accuracy studies of FFR measurement, one randomized clinical trial (RCT) investigating the clinical benefits of this technique as well as one economic evaluation. Pooled estimates for sensitivity and specificity were 81.7 % (95 % CI: 77.0-85.7 %) and 78.7 % (95 % CI: 74.3-82.7 %). Sensitivity analyses indicated robust results. The RCT investigating the efficacy of an FFR-based treatment strategy provided evidence of the advantages of this strategy for patients with respect to freedom from angina and major adverse cardiac events. The published cost-effectiveness study demonstrates that the FFR-based strategy is cost-saving in the US context. Based on our own decision analysis for the German context, the FFR-based strategy improves (quality-adjusted) life-expectancy when compared to universal PCI and is cost-effective in the German healthcare context.

This HTA is limited by the use of poor gold standards in several of the included diagnostic studies as well as the ongoing advance of technology and treatment options in interventional cardiology. Results of the decision analysis are limited by the necessary underlying assumptions and the uncertainty regarding long-term mortality reduction associated with PCI. Further research should focus on the acquisition of long-term data for disease progression in patients with and without functional coronary stenoses as well as the benefits and risks of PCI.

### Conclusions

Based on actual evidence and our decision analysis, the use of FFR measurement to guide the decision on PCI should lead to better short- and long-term clinical outcomes in patients with stable angina and single-vessel disease without documented myocardial ischemia and it should provide a cost-effective use of resources in the German healthcare system. FFR measurement should be introduced in routine clinical practice. However, appropriate reimbursement strategies are necessary to avoid wrong incentives.



## 4 Kurzfassung

### 4.1 Hintergrund

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist eine in allen Industriestaaten weltweit verbreitete Erkrankung und auch in Deutschland eine der häufigsten Todesursachen. Die KHK verursacht hohe volkswirtschaftliche Ausfälle v. a. in Bezug auf Arbeitsunfähigkeitstage und Hospitalisierung.

Bei der KHK kommt es zu Verengungen der Koronararterien, die zu einer Sauerstoffmangelversorgung des Herzmuskels führen. Das Leitsymptom der KHK ist der (belastungsabhängige) Brustschmerz (Angina pectoris). Bei stabiler Angina pectoris tritt die Symptomatik weitgehend konstant auf, während bei instabiler Angina pectoris die Schmerzsymptomatik zunimmt (häufiger, stärker, länger, leichter auslösbar). Zur Diagnostik der KHK stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung, mit denen die funktionelle Bedeutung der Stenosen abgeschätzt werden kann: Belastungs-EKG (Ergometrie), Echokardiographie unter Belastung, Myokardszintigraphie oder aufwändige PET-Verfahren (PET = Positronen-Emissions-Tomographie). Die sehr häufig eingesetzte Koronarangiographie führt, wie auch die kardiale Magnetresonanztomographie oder intravaskulärer Ultraschall zu morphologischen Aussagen.

Die KHK kann wirksam medikamentös behandelt werden. Ferner sind perkutane Koronarinterventionen (PCI), d. h. eine mechanische Beseitigung der Koronarstenose mittels eines Katheters mit oder ohne Stentimplantation sehr verbreitet. Die Notwendigkeit der in Deutschland zahlreich durchgeführten PCI wird jedoch zunehmend angezweifelt.

Mit dem Druckdrahtverfahren zur Bestimmung der koronaren Flussreserve (fractional flow reserve, FFR) kann der stenosebedingte Druckgradient bestimmt werden. Damit steht ein Verfahren zur Beurteilung der funktionellen Wirksamkeit der Stenose zur Verfügung, mit dem die kausale Rolle der Stenose bezüglich der Brustschmerzen beurteilt werden kann.

### 4.2 Fragestellung

Bei hochgradigen Stenosen besteht eine relevante Korrelation zwischen morphologischen (angiographischen) und funktionellen Befunden. Bei mittelgradigen Stenosen (ca. 40 bis 70 % Verringerung des Lumendurchmessers), existiert - insbesondere bei fehlendem kardialen Ischämienachweis - Diagnose- und Behandlungsunsicherheit (PCI, medikamentöse Therapie, FFR-Messung und ergebnisabhängig PCI). Zwischen den jeweiligen Vor- und Nachteilen hat eine Abwägung im Hinblick auf Überlebensvorteile, kurz- und längerfristige Komplikationen, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der wirtschaftlichen Konsequenzen zu erfolgen.

Vor diesem Hintergrund sollen die folgenden Fragestellungen durch den HTA-Bericht (HTA = Health Technology Assessment) beantwortet werden:

1. Welche diagnostische Genauigkeit hat die Druckdrahttechnologie in Bezug auf einen Goldstandard?
2. Welchen medizinischen Nutzen haben Patienten durch die Druckdrahttechnologie im Vergleich zur bisherigen Praxis und welche Risiken sind damit verbunden?
3. Mit welchen ökonomischen Auswirkungen bzw. zusätzlichen Kosten ist bei Einsatz der Druckdrahttechnologie im Kontext des deutschen Gesundheitssystems zu rechnen?
4. Wie stellt sich die Kosten-Nutzen-Abwägung (Kosteneffektivität) in Bezug auf die bisherige Praxis dar?

## 4.3 Bewertung der medizinischen Effektivität

### 4.3.1 Methodik

Es erfolgte eine systematische Literaturrecherche in elektronischen Literaturdatenbanken (MEDLINE EMBASE, ECONLIT, Cochrane-Datenbanken, gängige HTA-Datenbanken). Die Recherche wurde um Querverweise aus relevanten Artikeln und Expertenhinweise ergänzt. Ausgeschlossen wurden Referenzen zu physiologischen Grundlagen, praktischen Fragen der Durchführung oder technischen Aspekten, nur als Abstract vorliegende Beiträge, Fallstudien (Fallserien), Kommentare und „Editorials“ sowie narrative Reviews. Für einzelne Teilbereiche (Testgüte-, ökonomische Studien) wurden zusätzliche Ausschlusskriterien festgelegt. Relevante Studien wurden in systematischen Evidenztabellen beschrieben und die Studienqualität wurde mit Hilfe des DIMDI-Instrumentariums (DIMDI = Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) bewertet. Aus den Studien zur diagnostischen Güte der FFR-Messung wurden Testgüteparameter extrahiert, die zugrunde liegenden Vierfeldertafeln berechnet und im Rahmen einer Metaanalyse aus den ermittelten Besetzungszahlen fallzahlgewichtet gepoolte Schätzer für Sensitivität und Spezifität mit 95 %-Konfidenzintervallen (95 % KI) berechnet. In Sensitivitätsanalysen wurde die Bedeutung einzelner Studien geprüft. Es wurden Subgruppenanalysen zur Beurteilung des Einflusses von Krankheitsschweregrad, gewähltem Goldstandardverfahren und anderen Kofaktoren durchgeführt.

### 4.3.2 Ergebnisse

Insgesamt konnten zwölf relevante Studien eingeschlossen werden: zehn Studien zur diagnostischen Testgüte von FFR, eine randomisierte klinische Studie (RCT) zum medizinischen Nutzen einer FFR-basierten Behandlungsstrategie und eine gesundheitsökonomische Evaluation.

Der Qualitätsscore der diagnostischen Studien lag im Mittel bei 8,6 von 14 möglichen Punkten (Spannweite: sieben bis 10,5 Punkte). In der Metaanalyse konnten Daten von 773 Patienten/827 Gefäßen zur Berechnung gepoolter Schätzer für Sensitivität und Spezifität verwendet werden. Die Studien stammen vorwiegend aus dem europäischen Raum, sowie aus Japan und den USA, und wurden im Zeitraum 1994 bis ca. 2004 durchgeführt. Männliche Patienten dominierten in allen Studien (62 bis 95 %), das mittlere Patientenalter lag zwischen 53 und 65 Jahren. In sechs von neun Studien diente die Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) als Referenzverfahren. Die gepoolte Sensitivität betrug 81,7 % mit einem 95 % KI von 77,0-85,7 %. Die gepoolte Spezifität betrug 78,7 % (95 % KI: 74,3-82,7 %). Die Sensitivitätsanalysen wiesen auf robuste Schätzer hin. In Subgruppenanalysen ergaben sich Hinweise auf einen Einfluss des Referenzverfahrens (SPECT-Verfahren vs. Nicht-SPECT-Verfahren) und des Schweregrads der Erkrankung (Ein- vs. Mehrgefäß-erkrankung). Aufgrund geringer Fallzahlen in den Untergruppen ergab sich jedoch kein relevanter Einfluss auf das Gesamtergebnis.

Das RCT zum klinischen Nutzen war eine multizentrische Studie mit 325 Patienten ohne koronaren Ischämienachweis, in der der klinische Nutzen einer FFR-basierten Behandlungsstrategie im Vergleich zur universellen PCI untersucht wurde. Bei Patienten mit FFR-Werten  $\geq 0,75$  zeigte sich bezüglich des Anginastatus nach zwei Jahren ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil. Bezüglich schwerwiegender kardialer Ereignisse erwies sich die FFR-basierte Strategie zumindest als ebenso wirksam wie die PCI-Strategie (kein statistisch signifikanter Unterschied).

### 4.3.3 Diskussion

Die von uns ermittelten Schätzer zur Testgüte sind relativ präzise und robust, auch wenn in einzelnen Studien ein Verzerrungspotential erkennbar war. Wesentliche Einflussfaktoren in der univariaten Analyse waren die Art des Goldstandards (SPECT) und der Schweregrad der Erkrankung. Sobald weitere diagnostische FFR-Studien publiziert werden, sollte die Bedeutung dieser Faktoren in multivariablen Metaregressionsanalysen überprüft werden. Da die eingeschlossenen Studien bezüglich Schweregrad und Kontext differierten, sind eine relativ hohe externe Validität und eine gute Generalisierbarkeit wahrscheinlich.

Das einzige RCT, das in diesem Bereich durchgeführt wurde, bestätigte die Wirksamkeit einer FFR-basierten Behandlungsstrategie für patientenrelevante klinische Endpunkte wie Anginazustand und schwerwiegende kardiale Ereignisse.

## **4.4 Gesundheitsökonomische Bewertung**

### **4.4.1 Methodik**

Die Literaturrecherche erfolgte analog zum medizinischen Teil und basierte auf den elektronischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE, ECONLIT, Cochrane Datenbanken und HTA-Datenbanken sowie einer Expertenbefragung. Die Kurzbeschreibung der eingeschlossenen Studien und die Bewertung der Studienqualität wurden mit dem DIMDI-Instrumentarium durchgeführt.

### **4.4.2 Ergebnisse**

In der Literaturrecherche wurde nur eine gesundheitsökonomische Evaluation zum Thema identifiziert und eingeschlossen. Fearon et al. (Am Heart J, 2003) entwickelten ein Entscheidungsbaummodell zum Vergleich der klinischen und ökonomischen Langzeiteffekte von drei verschiedenen Strategien bei Patienten mit einer intermediären Koronarstenose und fehlendem Ischämienachweis. Die Studie wurde für den Kontext des US-amerikanischen Gesundheitssystems durchgeführt. Folgende drei Strategien wurden verglichen: 1) Ein nuklearmedizinischer Belastungstest zur Indikationsstellung der PCI, 2) die Bestimmung der FFR zur Indikationsstellung der PCI und 3) generelle PCI bei allen Patienten. Es wurde eine gesamtgesellschaftliche Perspektive (ohne Berücksichtigung indirekter Kosten) eingenommen und ein lebenslanger Zeithorizont für die Analyse gewählt. Die Zielpopulation umfasste 55-jährige KHK-Patienten mit Brustschmerz und einer angiographisch bestimmten intermediären Koronarstenose ohne Ischämienachweis. Die Analyse wurde auf Patienten mit Eingefäßkrankung beschränkt.

Die Ergebnisse wurden in Form von diskontierten inkrementellen Kostennutzwertverhältnissen (IKNV) dargestellt. Daten zur Testgüte der Diagnoseverfahren wurden zwei Diagnosestudien entnommen, Daten zur Behandlungseffektivität einer Metaanalyse, die Dauer des Behandlungseffekts zwei RCT, Angaben zur periprozeduralen Mortalität einer großen Kohortenstudie und Nutzwerte einer Querschnittstudie. Die Abschätzung der Restlebenserwartung basierte auf einer publizierten Entscheidungsanalyse aus dem Jahr 1999. Kostendaten wurden der publizierten Literatur, Herstellerangaben oder Gebührenordnungen entnommen, bzw. bei Krankenhausverwaltungen eingeholt. Alle Kosten wurden in US-Dollar (USD) des Jahres 2000 konvertiert. Kosten und Gesundheitseffekte wurden mit 3 % jährlich diskontiert.

Nach Diskontierung ergab sich für die FFR-Strategie eine qualitätsadjustierte Restlebenserwartung von 14,7940 QALY (QALY = qualitätsadjustiertes Lebensjahr) und Kosten von 11.395 USD, für die auf nuklearmedizinischen Untersuchungen basierende Strategie 14,7962 QALY bei 13.190 USD und für eine generelle PCI 14,7761 QALY bei 15.225 USD. Somit wurde die Strategie einer universellen PCI von den beiden anderen Strategien dominiert, da diese jeweils effektiver und kostengünstiger waren. Das diskontierte IKNV für die nuklearmedizinische Untersuchung im Vergleich zur FFR-Messung lag bei 808.000 USD/QALY. Die Sensitivitätsanalysen belegten robuste Ergebnisse.

Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass bei Patienten mit intermediärer Koronarläsion ohne vorherigem Ischämienachweis eine FFR-basierte Strategie zur Indikationsstellung der PCI im Vergleich zu einer nuklearmedizinischen Untersuchung oder einer generellen PCI zu erheblichen Kosteneinsparungen führen kann.

### **4.4.3 Diskussion**

Nur eine einzige ökonomische Evaluation wurde identifiziert. Diese Studie verwendete einen einfachen Ansatz mittels eines Entscheidungsbaummodells zur Schätzung der QALY als gesundheitsbezogenes Outcome. Die Studie basiert auf verschiedenen stark vereinfachenden Annahmen. Die

Stärke der Studie besteht darin, dass ein nicht-invasives bildgebendes diagnostisches Verfahren in die Analyse einbezogen und eine Sensitivitätsanalyse zur diagnostischen Güte der Testverfahren durchgeführt wurde.

Insgesamt handelt es sich hierbei um die erste Entscheidungsanalyse zu diesem Bereich. Da diese Studie stark vereinfachende Annahmen für den Langzeitkrankheitsverlauf machte und zudem für den US-amerikanischen Kontext durchgeführt wurde, dessen Kostenstrukturen sich von den deutschen erheblich unterscheiden, war es notwendig für den deutschen Kontext ein eigenes entscheidungsanalytisches Modell zu entwickeln.

## **4.5 Entscheidungsanalytische Modellierung**

### **4.5.1 Methodik**

Zur Ermittlung der Langzeiteffektivität und -kosteneffektivität der FFR-Messung im Kontext des deutschen Gesundheitssystems wurde das German Coronary Artery Disease Outcome Model (German CADOM) entwickelt.

Mit dem Modell wurden folgende Strategien für Patienten mit Brustschmerz und Eingefäßerkkrankung ohne myokardialen Ischämienachweis verglichen (Abk. der Strategien in Großbuchstaben): 1) FFR-Messung zur Indikationsstellung der PCI (FFR-TEST) und 2) generelle PCI bei allen Patienten (UNIVERSAL). Das Modell kombiniert einen Entscheidungsbaum für die diagnostischen und kurzfristigen Ergebnisse sowie ein Markov-Modell mit sieben Gesundheitszuständen für den Langzeitverlauf der Erkrankung. Das Markov-Modell umfasst je einen Markov-Zustand Keine Angina, Milde Angina und Schwere Angina für mit/ohne durchgeführte PCI und den absorbierenden Zustand Tod. Es wurde eine gesamtgesellschaftliche Perspektive eingenommen und ein lebenslanger Zeithorizont für die Analyse gewählt.

Daten zur Prävalenz und kurzfristigen Behandlungsergebnissen (PCI) stammen aus einem RCT mit Zwei-Jahres-Nachbeobachtungszeitraum. Daten zur Inzidenz und Progression erneuter Revaskularisierungen, zur Kurzzeit- und Langzeitmortalität verschiedener Behandlungsmaßnahmen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität stammen aus publizierten Studien. Kostendaten wurden der German Coronary Artery Disease Database entnommen. Medikamentenpreise stammen aus der Roten Liste.

Mittels des Modells wurden Restlebenserwartung, QALY, Lebenszeitkosten und das diskontierte IKNV berechnet. Es wurden umfangreiche uni- und multivariate Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen (Geschlecht, Alter: 30 bis 70 Jahre) durchgeführt.

### **4.5.2 Ergebnisse**

Basierend auf unserer Entscheidungsanalyse mit Hilfe des German CADOM verbessert die Strategie FFR-TEST im Vergleich zur Strategie UNIVERSAL die diskontierte qualitätsadjustierte Lebenserwartung für 60-Jährige (Basisfallanalyse) um 5,0 qualitätsadjustierte Lebenstage (quality-adjusted life days, QALD). Die Strategie FFR-TEST verbessert die undiskontierte Lebenserwartung um 6,6 Tage. In dieser Population sind die diskontierten Lebenszeitkosten unter FFR-TEST um 214 Euro pro Patient höher als unter UNIVERSAL. Das diskontierte IKNV für FFR-TEST versus UNIVERSAL beträgt etwa 16.000 Euro pro gewonnenes QALY.

Subgruppenanalysen ergaben keine entscheidungsrelevanten Unterschiede für das Geschlecht. Jedoch unterscheiden sich die Ergebnisse in den Altersgruppen. Für eine gemischte Population wie in der DEFER-Studie (71 % Männer und 29 % Frauen) beträgt das diskontierte IKNV bei 60-Jährigen 16.000 Euro/QALY, bei 50-Jährigen 25.000 Euro/QALY, bei 40-Jährigen 31.000 Euro/QALY und bei 30-Jährigen 35.000 Euro/QALY. Bei 70-Jährigen ist die Strategie FFR-TEST gegenüber UNIVERSAL dominant.

Die Einweg-Sensitivitätsanalysen für das Restenoserisiko der Zielläsion, die PCI-assoziierte periprozedurale Mortalität, den PCI-Effekt auf das Langzeitüberleben, das relative Mortalitätsrisiko für

funktionelle versus nicht-funktionelle Stenosen und den Preis für Koronarstents zeigen unter konservativen Annahmen (Bias gegen FFR-Messung) robuste Ergebnisse. Das IKNV wird vom Preis des FFR-Tests deutlich beeinflusst (Basisfallwert: 555 Euro). Bei Halbierung dieses Preises wird FFR-TEST die dominante Strategie, bei Verdopplung dieses Preises sinkt die Kosteneffektivität der FFR-TEST-Strategie.

Als wichtigste Einflussvariablen aus den Sensitivitätsanalysen ergeben sich 1) die relative Reduktion des Langzeitmortalitätsrisikos durch PCI bei Patienten ohne funktionelle Stenose und 2) die Prävalenz (a priori Wahrscheinlichkeit) für das Vorliegen einer funktionellen Stenose. Bei Patienten mit einer geringen Wahrscheinlichkeit für eine funktionelle Stenose (< 17 %) ist FFR-TEST dominant; bei Patienten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine funktionelle Stenose (> 68 %) wird FFR-TEST weniger kosteneffektiv (IKNV > 50.000 Euro/QALY). Falls eine PCI keinen mortalitätsreduzierenden Effekt bei nicht-funktionellen Stenosen hat, liegt das IKNV der FFR-TEST-Strategie bei 7.300 Euro/QALY. Bei einer PCI-bedingten Mortalitätsreduktion in nicht-funktionellen Stenosen von mindestens 14,3 % dominiert die UNIVERSAL- die FFR-TEST-Strategie.

### 4.5.3 Diskussion

Basierend auf der entscheidungsanalytischen Modellierung konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit Brustschmerz und Eingefäßerkrankung ohne vorherigen Ischämienachweis eine FFR-basierte Strategie bessere klinische Ergebnisse erwarten lässt als eine universelle PCI-Strategie. Ferner ist eine FFR-basierte Strategie im Vergleich zu anderen akzeptierten medizinischen Verfahren als kosteneffektiv zu bewerten.

Unter den publizierten Studien wurde nur eine Studie identifiziert, die die Kosteneffektivität der FFR-Messung bei Patienten mit KHK untersucht hat. Diese Studie wurde im Kontext des US-amerikanischen Gesundheitssystems durchgeführt. In dieser Studie fällt der mit FFR-Strategie assoziierte klinische Nutzen höher aus als in unserer Studie. Dies kann dadurch erklärt werden, dass in der US-Studie ein Entscheidungsbaum mit stark vereinfachenden Annahmen verwendet wurde, während unsere Entscheidungsanalyse auf einem Markov-Modell beruhte. Die Verwendung eines Markov-Modells ermöglicht die explizite und transparente Modellierung der Interventionseffekte, des langfristigen Krankheitsverlaufs, der Progression der Angina pectoris und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Unser Markov-Modell basiert auf expliziten und extrem konservativen Annahmen zugunsten des Langzeitnutzens durch universelle PCI (Bias gegen FFR-Messung). In der US-Studie zeigte sich die FFR-Strategie gegenüber universeller PCI als kostengünstiger, während unsere konservative Basisfallanalyse für Deutschland zwar erbrachte, dass die FFR-Strategie kosteneffektiv ist, aber doch zu etwas höheren Kosten führt, als die universelle PCI. Dies liegt wiederum an unseren konservativen Annahmen zugunsten PCI und an den geringeren Stentpreisen in Deutschland im Vergleich zu den USA.

Die wichtigsten Limitationen der deutschen Entscheidungsanalyse bestehen darin, dass RCT-Daten zur FFR-Messung derzeit bislang nur für mittelfristige Zeiträume vorliegen, teils nicht stratifiziert nach FFR-Werten vorliegen und wichtige Parameter aus einem RCT mit begrenzter Patientenzahl stammen. Aufgrund sehr konservativer Modellannahmen ist jedoch davon auszugehen, dass der tatsächliche klinische Nutzen und die Kosteneffektivität einer FFR-basierten Indikationsstellung zur PCI besser sind als unsere Schätzungen ergeben.

## 4.6 Ethische Bewertung, soziale und juristische Aspekte

Im Rahmen der Literaturrecherche zu den Fragestellungen dieses HTA-Berichts konnten keine Arbeiten identifiziert werden, die gezielt ethische, soziale oder juristische Aspekte des Druckdrahtverfahrens behandelt hätten.

## 4.7 Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse

Der vorgelegte HTA-Bericht ist die erste zusammenfassende Übersichtsarbeit zu diesem Thema. Basierend auf der in diesem HTA-Bericht durchgeführten diagnostischen Metaanalyse kann die FFR-Messung als valides Instrument mit ausreichend hoher Testgüte bezeichnet werden. Das einzige publizierte RCT, das den klinische Nutzen einer FFR-basierten Strategie untersuchte, zeigte, dass diese Strategie bei Patienten ohne koronaren Ischämienachweis mindestens so effektiv ist wie eine generelle Durchführung der PCI. Die einzige publizierte gesundheitsökonomische Evaluation wurde für den US-amerikanischen Kontext durchgeführt und erbrachte, dass dort eine FFR-basierte Strategie effektiver und kostengünstiger ist als eine universelle PCI-Strategie. Da diese Ergebnisse aufgrund unterschiedlicher Kostenstrukturen nicht auf den deutschen Kontext übertragbar sind, wurde im Rahmen dieses HTA-Berichts das German Coronary Artery Disease Outcome Model (CADOM) entwickelt, mit dem sich die Langzeiteffektivität und -kosteneffektivität der FFR-Messung im Kontext des deutschen Gesundheitssystems ermitteln lassen. Basierend auf dieser Modellierung ist davon auszugehen, dass bei Patienten mit Brustschmerz und Eingefäßerkrankung ohne vorherigen Ischämienachweis eine FFR-basierte Strategie bessere klinische Ergebnisse erwarten lässt als eine universelle PCI-Strategie. Ferner ist eine FFR-basierte Strategie im Vergleich zu anderen akzeptierten medizinischen Verfahren als kosteneffektiv zu bewerten.

Dieser HTA-Bericht zeigt, dass diagnostische Studien zur Beurteilung der Testgüte, RCT zur Beurteilung des kurzfristigen Nutzens, epidemiologische Studien zur Beurteilung der Langzeitkonsequenzen, Lebensqualitätsstudien zur Beurteilung der Patientenpräferenzen und ökonomische Studien zur Beurteilung der Kosten nicht isoliert betrachtet werden dürfen. Alle für das Entscheidungsproblem und einen adäquaten Zeithorizont relevanten Daten müssen kritisch bezüglich ihrer Qualität bewertet und im Rahmen einer Entscheidungsanalyse zusammengeführt werden, um so die kurz- und langfristigen klinischen und gesundheitsökonomischen Konsequenzen im Zielkontext zu evaluieren. Diese Analyse muss eine umfassende Bewertung der Unsicherheit beinhalten, z. B. mit Hilfe von Sensitivitätsanalysetechniken.

Der vorliegende HTA-Bericht hat verschiedene Limitationen. Die diagnostischen Studien zur Sensitivität und Spezifität von FFR haben mit wenigen Ausnahmen keinen echten Goldstandard verwendet. Viele der diagnostischen Studien haben das Potenzial weiterer Fehler wie z. B. „Progression Bias“. Es gibt nur ein publiziertes RCT zum klinischen Nutzen. Das RCT erbrachte keine statistisch signifikante Überlegenheit einer der verglichenen Strategien. In dieser Studie wurde als kombinierter Endpunkt das Konstrukt schwerwiegender kardialer Ereignisse verwendet; aufgrund der beschränkten Fallzahl und des Zeithorizonts von zwei Jahren lassen sich jedoch keine Aussagen über die Langzeitmortalität ableiten. Diese sind nur im Rahmen einer Entscheidungsanalyse möglich. Die Parameter für Modellierung der Langzeitmortalität mussten teils aus Registern entnommen werden, die evtl. den heutigen Stand nicht mehr adäquat wiedergeben. Ferner unterliegt die interventionelle Kardiologie einem raschen Wandel und Langzeitdaten neuerer Technologien wie z. B. zur Langzeiteffektivität und -sicherheit von medikamentenbeschichteten Stents sind noch nicht ausreichend, um die Lage abschließend zu beurteilen. Insbesondere fehlen Daten zur Beurteilung der Effektivität von PCI stratifiziert nach funktionellem Stenosestatus. Darin liegt ein wichtiger zukünftiger Forschungsbedarf, bei dem der Einrichtung von Registern eine große Bedeutung zukommt.

Aufgrund der begrenzten Evidenzlage musste sich dieser HTA-Bericht auf die Betrachtung von Patienten mit Eingefäßerkrankung beschränken. Gerade aber bei der Mehrgefäßerkrankung kann die FFR-Messung einen entscheidenden Beitrag dazu leisten, ob und vor allem welche Stenosen mit einem koronaren Stent zu versorgen sind und welche nicht. Zu diesem Thema werden derzeit klinische Untersuchungen durchgeführt. Sobald diese abgeschlossen sind, sollten diese Ergebnisse in die klinische, ökonomische und entscheidungsanalytische Bewertung mit einfließen.

## **4.8 Schlussfolgerungen und Empfehlungen**

Basierend auf der aktuellen Evidenz und der entscheidungsanalytischen Modellierung ist davon auszugehen, dass bei Patienten mit stabiler Angina pectoris und Eingefäßerkkrankung ohne kardialen Ischämienachweis die FFR-Messung zur Indikationsstellung der PCI zu verbesserten kurz- und langfristigen klinischen Ergebnissen führt sowie einen kosteneffektiven Einsatz von Ressourcen im deutschen Gesundheitssystem darstellt. Ein breiter Einsatz der FFR-Messung erscheint sinnvoll, erfordert jedoch die Vereinbarung angemessener Entgelte zur Vermeidung möglicher Fehlanreize und Fehlsteuerungen.

## **5 Executive Summary**

### **5.1 Background**

Coronary artery disease (CAD) is one of the leading causes of premature death in Germany and other developed countries. It is attributed with a high societal burden of disease as a result of loss of productivity and hospitalization.

CAD can cause stenoses of the coronary arteries that lead to an insufficient oxygen supply of the myocardium. One of the leading symptoms of CAD is (exercise-dependent) chest pain (angina pectoris). Various diagnostic procedures are available for the assessment of the functional relevance of coronary stenoses: stress-ECG, stress-echocardiography, scintigraphy, and positron emission tomography (PET). Coronary angiography is the predominant technique being used and yields, as well as cardiac magnetic resonance tomography and intravascular sonography morphologic information.

CAD can be treated effectively with medication and / or percutaneous coronary interventions (PCI). PCI restores sufficient blood flow via a catheter-based angioplasty with or without stenting. The use of stents has substantially increased in recent years. However, the necessity of PCI has not been proven for all patients. Particularly, in the absence of pre-documented ischemia, the effectiveness of PCI is unknown.

Coronary pressure-based fractional flow reserve (FFR) is an invasive test that measures the pressure gradient across the coronary stenosis, allowing one to assess the functional relevance of the stenosis and the potential causal role of the stenosis in chest pain.

### **5.2 Research questions**

The objective of this study was to assess the clinical effectiveness and the cost-effectiveness of FFR-based versus universal performance of PCI in patients with chest pain but without documented coronary ischemia.

In severe stenoses, there is a clear correlation between morphological and functional findings. However, there is uncertainty regarding the diagnosis and treatment of intermediate stenoses (i. e., a 40 to 70 % reduction in lumen diameter). The risks and benefits with respect to survival, immediate and medium-term complications, health-related quality of life and economic consequences must all be weighted when a decision is made in those patients.

Therefore, this HTA report (HTA = Health Technology Assessment) addresses the following research questions:

1. What is the diagnostic accuracy of FFR testing compared to a reference standard.
2. What are the clinical benefits and risks of FFR testing compared to current practice?
3. What are the economic consequences of FFR testing in the context of the German healthcare system?
4. What is the cost-effectiveness of FFR testing compared to current practice?

### **5.3 Evaluation of clinical effectiveness**

#### **5.3.1 Methods**

A systematic literature search of electronic databases (MEDLINE EMBASE, ECONLIT, Cochrane-databases, common HTA-databases) was performed. The search was supplemented with references from relevant articles and expert advice. Publications that addressed physiological foundations, practical questions or technical aspects, case studies or series, narrative reviews as well as comments, editorials and studies only published as abstracts were all excluded. Additional exclusion criteria were defined for particular research questions (diagnostic accuracy or economic studies).



Relevant studies were depicted using systematic evidence tables. Study quality was assessed using DIMDI instruments (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information/German Institute for Medical Documentation and Information). In diagnostic studies, parameters of test performance were extracted and used to calculate 2-by-2 tables. A meta-analysis was performed in order to calculate pooled estimates for sensitivity and specificity. Sensitivity analyses were used to assess the influence of single studies. Subgroup analyses were performed in order to evaluate the influence of disease severity, choice of reference standard, and other relevant factors.

### **5.3.2 Results**

In total, we included twelve studies relevant to this HTA-report including ten diagnostic accuracy studies of FFR measurement, one randomized clinical trial (RCT) investigating the clinical benefit of an FFR-based treatment strategy, and one economic evaluation.

The mean quality score for the diagnostic studies was 8.6 out of 14 points (range: seven to 10.5 points). Our meta-analysis included a total of 717 patients / coronary lesions. Most studies had been performed in Europe though there were several from Japan and the US as well. Studies took place between 1994 and about 2004. Patients were predominantly male in all studies (62 to 95 %) and had a mean age of between 53 and 65 years. In six of nine studies, single photon emission computed tomography (SPECT) was used as a reference standard. Pooled sensitivity was 81.7 % with a 95 % confidence interval (95 % CI) of 77.0-85.7 %. Pooled specificity was 78.7 % (95 % CI: 74.3-82.7 %). Sensitivity analyses showed that the results were robust. Subgroup analyses indicated that the type of reference standard (SPECT vs. non-SPECT) and disease severity (single-vessel-disease vs. multi-vessel disease) were potentially influential factors. However, due to limited sample size in the respective subgroups, results were not affected in a relevant extent.

The RCT that investigated the clinical benefit of an FFR-based treatment strategy was a multicenter study of 325 patients who had no documented history of myocardial ischemia. This study demonstrated that, in patients without functional stenosis ( $FFR \geq 0.75$ ), FFR testing is more effective than universal PCI when examining freedom of symptoms after two years and is at least as effective as universal PCI when examining major adverse cardiac events.

### **5.3.3 Discussion**

The pooled estimates for FFR test performance were found to be relatively precise and robust, although single studies demonstrated a potential for bias. Univariate sensitivity analyses showed type of reference standard and severity of disease as influential factors. If more studies of FFR testing become available, the effect of these variables should be investigated further using meta-regression techniques. Because the included studies covered a large range of disease severity and contexts, the external validity and generalizability is likely to be good.

The only relevant RCT confirmed the clinical effectiveness of an FFR-based treatment strategy for patient-relevant endpoints such as angina status and major adverse cardiac events.

## **5.4 Economic evaluation**

### **5.4.1 Methods**

The literature search was performed in a similar manner to the clinical literature search in that electronic databases (MEDLINE EMBASE, ECONLIT, Cochrane-databases, common HTA-databases) and expert advice were used. The description of studies and evaluation of study quality was performed using the DIMDI instruments.

## 5.4.2 Results

Only one economic evaluation of FFR-based treatment strategies was identified and included. In this evaluation, Fearon and colleagues developed a decision-tree model to compare the long-term health effects and costs of three strategies for treating patients with an intermediate coronary stenosis and no prior functional (i.e., hemodynamic) test in the US healthcare context. The strategies examined included: 1) nuclear stress imaging testing to guide the decision on PCI, 2) FFR testing to guide the decision on PCI, and 3) universal PCI in all patients. The authors adopted the societal perspective (without consideration of indirect costs) and used a lifetime horizon for their evaluation. The target population consisted of 55 year-old patients with chest pain and angiographically determined intermediate stenosis without documented myocardial ischemia. The analysis was restricted to patients with single-vessel disease.

Results were presented as discounted incremental cost-utility ratios (ICUR) of the FFR-strategy as compared with the two other strategies. Data for diagnostic test performance were derived from two diagnostic studies, data for treatment efficacy from a meta-analysis, the duration of treatment effects from two randomized clinical trials, mortality associated with the procedures from a large cohort study, and utilities from one cross-sectional study. The estimate of the remaining life expectancy was based on the results of a published decision analysis performed in 1999. Cost data were based on the published literature, manufacturer information, professional fee tables, and hospital accounting data. All cost data were converted to 2000 US dollars (USD). Costs and health effects were discounted by 3 % per year.

After discounting, the FFR-based strategy resulted in 14.7940 QALY and lifetime costs of 11,395 USD per patient, the nuclear stress test-based strategy resulted in 14.7962 QALY and costs of 13,190 USD, and universal PCI resulted in 14.7761 QALY and costs of 15,225 USD. Hence, universal PCI was dominated by both the FFR strategy and the nuclear stress test strategy because it was more costly and less effective. The discounted ICUR for the nuclear stress test strategy as compared to the FFR test strategy was 808,000 USD/QALY. Sensitivity analyses indicated robust results.

The authors concluded that measurement of FFR as a guide for decisions regarding PCI in patients with an intermediate coronary lesion and no prior functional test may lead to significant cost savings as compared with the performance of nuclear stress imaging or universal PCI in all patients.

## 5.4.3 Discussion

Only one economic study was identified. This study employed a straightforward approach and a simple decision tree, utilizing quality-adjusted life expectancy as a health outcome and relying on several simplifying assumptions. A particular strength of this study was the inclusion of a noninvasive imaging test as an alternative to FFR testing and sensitivity analyses of the diagnostic performance of both tests.

Overall this study is the first decision analysis in this area. It should be replicated for other countries using a more detailed modeling approach with actual units and prices. Because this study was performed in the US healthcare context where price patterns of coronary stents differ significantly from Germany, these results are only of limited value for a German assessment. It was thus necessary to develop a decision-analytic model for the German healthcare context.

## 5.5 Decision-analytic model

### 5.5.1 Methods

We developed the German Coronary Artery Disease Outcome Model (German CADOM), a decision-analytic Markov model, to estimate the long-term effectiveness and cost-effectiveness of FFR measurement to guide the decision on PCI in the context of the German healthcare system.

We modeled the long-term clinical and economic consequences of two alternative strategies in patients with single-vessel disease without documented myocardial ischemia: 1) FFR testing to guide

the decision on PCI (FFR-TEST) and 2) universal treatment with PCI in all patients (UNIVERSAL). The model combines a decision tree for diagnostic and short-term outcomes with a seven-state Markov model for long-term events. The Markov model includes the Markov states of “no angina,” “mild angina,” and “severe angina conditional on prior PCI” as well as the absorbing state death. Cycle length was one year. We adopted the societal perspective and a lifetime analytic time horizon.

Prevalence data and data for short-term treatment outcomes were based on a randomized clinical trial with a two-year follow-up. Data on progression and incidence of revascularizations, short- and long-term mortality of interventions, and utilities were extracted from published studies. Cost data were extracted from the German CAD Cost Database. Prices for medications followed the German “Rote Liste.”

We then calculated the remaining life expectancy, QALY, lifetime costs and the discounted ICUR. In addition, we performed extensive univariate and multivariate sensitivity analyses and subgroup analyses (gender, age: 30 to 70 years).

## 5.5.2 Results

Based on the results of our decision analysis using the German CADOM, the FFR-TEST strategy improves the discounted quality-adjusted life-expectancy for 60-year old men (basecase analysis) by 5.0 quality-adjusted life days (QALD) when compared to the UNIVERSAL strategy. FFR-TEST improves undiscounted life expectancy by 6.6 days when compared to UNIVERSAL. In this population, FFR-TEST increases discounted lifetime costs by 214 Euro per patient compared to UNIVERSAL. The discounted ICUR for FFR-TEST versus UNIVERSAL is about 16000 Euro per QALY gained.

Subgroup analyses demonstrated no decision-relevant differences by gender but provided evidence that the results differ across age groups. For a mixed population such as that observed in the DEFER Study (71 % men, 29 % women), the ICUR was 16,000 Euro/QALY for 60 year-olds, 25,000 Euro/QALY for 50-year olds, 31,000 Euro/QALY for 40-year olds, and 35,000 Euro/QALY for 30-year old patients. FFR-TEST dominates UNIVERSAL for 70 year-old patients.

One-way sensitivity analyses for re-stenosis risk in the target lesion, PCI-related peri-procedural mortality, effects of the PCI on long-term survival, relative mortality risk for functional versus nonfunctional stenosis, and coronary stent price are robust under conservative assumptions (bias against FFR testing). The ICUR significantly depends on the price of the FFR test (basecase price: 555 Euro). If the basecase price is halved, FFR-TEST would become the dominant strategy, whereas if the price is doubled, this would make FFR-TEST economically less attractive. The most influential sensitivity analysis parameters were 1) the relative reduction in long-term mortality after PCI in patients with non-functional stenosis and 2) the prevalence (prior probability) of functional stenoses. For patients with a low probability of functional stenosis (< 17 %), FFR-TEST is dominant, whereas for patients with a high probability of functional stenosis (> 68 %), FFR-TEST becomes economically less attractive (ICUR > 50,000 Euro/QALY). If PCI does not have any beneficial effect on mortality for non-functional stenoses, the ICUR for FFR-TEST is 7,300 Euro/QALY. For a PCI-related mortality reduction of 14.3 % or higher in non-functional stenoses, UNIVERSAL dominates FFR-TEST.

## 5.5.3 Discussion

Based on our decision analysis, the use of FFR measurement to guide the decision on PCI should result in better health outcomes than universal use of PCI in patients with chest pain and single-vessel disease without documented myocardial ischemia. The FFR-based strategy should also be cost-effective when compared to other well-accepted medical interventions.

We identified only one other published study that investigated the cost-effectiveness of FFR measurement in CAD patients, though it was performed for the US healthcare context. This study showed greater clinical benefit associated with FFR measurement than was demonstrated in our study. This can be explained by the fact that the US study was based on a decision tree analysis with

simplifying assumptions, whereas our decision analysis used a Markov model. This allowed us to explicitly and transparently model the effects of interventions on the long-term course of the disease, the progression of angina and quality of life. Our model was built on explicit and extremely conservative assumptions in favor of the long-term benefit of PCI (bias against FFR measurement). In addition, in the US study the FFR-based strategy was less costly than universal PCI, whereas our conservative German basecase analysis demonstrated FFR testing to be cost-effective, but slightly more expensive than universal PCI. This can be explained by our conservative long-term assumptions in favor of universal PCI as well as by lower stent prices in Germany as compared to the US.

The most relevant limitations of our study are that data are currently available only for short time horizons and are not stratified by functional versus non-functional stenoses when reported. In addition, essential parameters are derived from a single RCT with limited numbers of patients. Given that we have used extremely conservative model assumptions, we expect that the real effect of FFR measurement as a guide for decisions about PCI is more beneficial and cost-effective than our estimates suggest.

## **5.6 Ethical, social and legal aspects**

Our literature search did not yield any publications addressing ethical, social or legal aspects of the FFR technology relevant to the research questions of this HTA-report.

## **5.7 Summary discussion of all results**

This HTA report is the first comprehensive and systematic review of FFR technology. Based on the diagnostic meta-analysis in this report, FFR should be a valid test with a good diagnostic performance. The only published RCT that investigated the clinical benefit of FFR measurement showed that, in patients without documented myocardial ischemia, an FFR-based strategy is at least as effective as universal PCI in all patients. The only economic evaluation demonstrated that, in the US healthcare context, an FFR-based strategy is more effective and less costly than universal PCI. Due to different cost structures, the US results cannot be transferred to the German context. Therefore, we developed the German Coronary Artery Disease Outcome Model (CADOM) in order to estimate the long-term effectiveness and cost-effectiveness of FFR measurement in the German healthcare context. Based on our decision analysis in patients with chest pain and single-vessel disease without documented myocardial ischemia, FFR measurement as a guide for decisions regarding PCI should be effective and cost-effective in the German context.

This HTA-report demonstrates that diagnostic studies of test performance, RCT assessing short-term clinical benefits, epidemiologic studies examining long-term outcomes, quality-of-life studies determining patient preferences, and economic studies cannot be judged in isolation. All data relevant to the decision problem and the time horizon of interest must be critically assessed for their quality and then incorporated in a decision-analytic model that evaluates the short- and long-term clinical benefit and cost-effectiveness in the healthcare context of interest. This must also be accompanied by a comprehensive uncertainty assessment such as that of a sensitivity analysis.

This HTA-report has several limitations. Most of the diagnostic studies have failed to apply a valid gold standard as a reference. Many of the studies also have the potential of further bias, for example, progression bias. Only one RCT investigating the clinical benefit of FFR testing in the decision context has been published. This RCT did not prove the superiority of either of the compared strategies with statistical significance. This study also used major adverse cardiac events as the combined endpoint. Due to a limited sample size and a follow-up period of two years, no inference on mortality effects can be drawn. The latter is only possible using a decision-analytic approach. Some of the parameters of the decision-analytic model have been taken from registries that may not adequately reflect current healthcare realities. Moreover, progress in interventional cardiology is rapidly advancing and more extensive data on new technologies such as the long-term efficacy and safety of drug-eluting stents are not yet sufficient to draw final conclusions. In particular, data on the effectiveness of PCI stratified

by functional status of stenosis are lacking. Such questions must be answered in further research, in which large database registries will play an important role.

As a result of limited available evidence, this HTA-report has been restricted to an assessment of the impact of FFR measurement in patients with single-vessel disease. However, FFR measurement can have an important role in multi-vessel disease by guiding the decision as to whether and which coronary lesions should be stented. Clinical investigation in this area is ongoing and should be incorporated into the clinical, economic and decision-analytic assessment, once these results are available.

## **5.8 Conclusions and recommendations**

Based on both current evidence and the results of decision-analytic modeling, the use of FFR measurement to guide the decision on PCI should lead to better short- and long-term clinical outcomes in patients with stable angina and single-vessel disease without documented myocardial ischemia and it should provide a cost-effective use of resources in the German healthcare system. Therefore, FFR measurement should be introduced in routine clinical decision making along with appropriate reimbursement strategies in order to avoid wrong incentives.

## 6 Hauptdokument

### 6.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Die koronare Herzerkrankung (KHK) ist in Deutschland sowie anderen Industrieländern eine der wichtigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität<sup>5</sup>. Neben den notwendigen Präventionsmaßnahmen sowie der medikamentösen Behandlung stellen vor allem die operativen und die interventionellen Therapiestrategien die Basis der Versorgung dar. Die Fortentwicklung der Methodik sowie die Einführung innovativer Techniken haben zu einer großen Verfügbarkeit und Verbreitung der Herzkatheterinterventionen auch außerhalb großer Zentren geführt. So wurden allein im Berichtsjahr 2004 insgesamt 270.964 Eingriffe durchgeführt, was einer Steigerung um mehr als 800 % seit 1990 entspricht<sup>27</sup>. Dabei wurden 230.580 Stents eingesetzt, entsprechend 301,8 Stents/Einwohner. Die Quote der medikamentenbeschichteten Stents lag bei 28 %. Gleichzeitig hat sich die stationäre Morbidität von 1995 bis 2004 von 978 auf 952 reduziert. Im Zeitraum von 1990 bis 2004 fiel die Sterbeziffer der ischämischen Herzerkrankungen ebenso von 216 auf 185, sowie die Sterbeziffer des akuten Myokardinfarkts von 107,4 auf 74,8.

Trotz dieser Senkung von Morbidität und Mortalität mehren sich vor dem Hintergrund der massiven Leistungsausweitung von Koronarinterventionen auch Zweifel an einem zielgerichteten Einsatz der Verfahren. So zeigten bereits Arbeiten vor ca. zehn Jahren, dass bei retrospektiver Analyse bei bis zu 40 % der Patienten die Indikation zur perkutanen Koronarintervention (Percutaneous Coronary Intervention, PCI) nicht schlüssig oder zumindest zweifelhaft war<sup>92</sup>. Es liegt daher der Verdacht nahe, dass eine nicht optimale Indikationsstellung erfolgt. Die aktuellen Leitlinien der europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften tragen dieser Erkenntnis Rechnung und empfehlen deshalb die Durchführung der PCI auf Fälle mit objektivem Ischämienachweis (ESC PCI Richtlinien 2005) zu beschränken<sup>190, 192</sup>. Die bisher gebräuchlichen Methoden, um eine solche Minderversorgung nachzuweisen, waren in erster Linie das Belastungs-EKG (Ergometrie), die Myokardszintigraphie und die Belastungs-Echokardiographie (Herzultraschall). Diese Methoden besitzen jedoch nur eine eingeschränkte Sensitivität und Spezifität<sup>97, 168</sup>. Zudem können nur indirekte Hinweise auf das betroffene Gefäßareal erhalten werden.

Mit Hilfe der druckbasierten FFR-Messung ist es in den vergangenen Jahren möglich geworden, einen läsionsspezifischen Index für die jeweilige Verengung in den Herzkranzgefäßen zu erhalten, der als Grundlage für die Entscheidung über das weitere therapeutische Vorgehen dienen kann<sup>153</sup>. In großen multizentrischen Studien konnte zudem gezeigt werden, dass Patienten, die nach diesem läsionsspezifischen Index nicht von einer Revaskularisierung profitieren und bei denen diese deswegen auch nicht durchgeführt worden ist, im Verlauf ein deutlich geringeres Risiko für unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse aufweisen als Patienten, bei denen eine Intervention trotz nicht pathologischem Index durchgeführt worden ist<sup>17</sup>. Zusätzlich konnte in einer weiteren Studie gezeigt werden, dass bei Patienten, bei denen eine Intervention durchgeführt wurde, die Messung des postinterventionellen Druckindex eine Prognoseeinschätzung bezüglich drohender kardiovaskulärer Ereignisse erlaubt<sup>156</sup>.

Somit kann die derzeitige Situation dahingehend zusammengefasst werden, dass eine Vielzahl von Koronareingriffen durchgeführt wird, von denen eine erhebliche Zahl überflüssig sein könnte. Die derzeitigen Standarddiagnoseverfahren sind offensichtlich nicht in der Lage, tatsächlich behandlungsbedürftige Patienten sicher zu identifizieren. Mit der Druckdrahttechnologie scheint eine zielgerichtete Indikationsstellung möglich. Nachdem diese Technologie zwischenzeitlich die Routineversorgung erreicht hat und in einer wachsenden Anzahl von Studien untersucht wurde, soll im vorliegenden Bericht deren medizinische Effektivität für die Indikationsstellung einer PCI systematisch untersucht und zusammengefasst werden.

In Zeiten knapper Ressourcen im Gesundheitswesen sind nicht zielgerichtet eingesetzte medizinische Verfahren und Technologien in besonderer Weise kritisch zu hinterfragen. Die Klärung der Wirtschaftlichkeit einer Technologie ist Voraussetzung für die Möglichkeit einer optimierten Ressourcenallokation mit dem Ziel einer Optimierung des Gesundheitsnutzens der Bevölkerung. Die wissenschaftliche Aufarbeitung zur Beantwortung der Frage der Wirtschaftlichkeit einer Technologie ist Aufgabe von gesundheitsökonomischen Evaluationen. Dabei geht es bei der Beurteilung der Wirtschaftlichkeit nicht allein um die Erhebung der anfallenden Kosten, sondern auch um die beim Einsatz der

Technologie gewonnenen medizinischen Effekte und das daraus resultierende Verhältnis aus Kosten und medizinischer Effektivität. Vielfach wird dabei die zu beurteilende Technologie mit einer Alternativtechnologie, die in der Regel die bislang etablierte Technologie darstellt, verglichen.

Auf der einen Seite greift eine derartige Aufarbeitung dabei auf gewonnene Erfahrungen mit der Technologie zurück, die erst mit zunehmender Verbreitung der Technologie in ausreichender Menge in veröffentlichter Form vorliegen. Auf der anderen Seite müssen fundierte Entscheidungen frühzeitig getroffen werden, um einerseits die möglichen Vorteile der neuen Technologie optimal ausschöpfen zu können, andererseits deren Verbreitung noch beeinflussen zu können. Dort, wo Evidenz nicht oder in nicht ausreichender Form vorliegt, muss diese für eine Entscheidungsfindung abgeschätzt werden. Dieses erfolgt in systematischer und transparenter Art und Weise durch Modellierungstechniken.

In dem hier vorgelegten Bericht sollen die bestehenden Daten zur Beurteilung der Wirtschaftlichkeit der Druckdrahttechnologie aufgefunden und zusammengefasst, sowie fehlende Informationen identifiziert werden. Für die Beurteilung der Wirtschaftlichkeit des Druckdrahtverfahrens fehlende Angaben sollen im Rahmen eines entscheidungsanalytischen Modells abgeschätzt und eine entsprechende Empfehlung abgegeben werden.

## **6.2 Wissenschaftlicher Hintergrund**

### **6.2.1 Beschreibung der Zielkondition**

#### **6.2.1.1 Koronare Herzkrankheit (KHK)**

##### **Epidemiologie**

Die KHK ist eine in allen Industriestaaten weltweit verbreitete Erkrankung und in diesen Ländern eine der häufigsten Todesursachen<sup>5</sup>. Auch in der Bundesrepublik Deutschland gehört sie nach wie vor zu den Hauptursachen der vorzeitigen Sterblichkeit. Hier entfielen 1997 14,4 % der gesamten Sterbefälle im Alter von 35 bis 64 Jahren auf diese einzelne Krankheitsgruppe (Todesursachenstatistik des statistischen Bundesamts)<sup>195</sup>. Nach weiteren Daten des statistischen Bundesamts waren akuter Myokardinfarkt oder andere ischämische Herzkrankheiten 1997 Ursache für 20,8 % aller Todesfälle. Die KHK verursacht hohe volkswirtschaftliche Ausfälle mit 9 Mio. Arbeitsunfähigkeitstagen der Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung und 7 Mio. Krankenhaustagen<sup>194</sup>. 1997 wurden in Deutschland 5,3 % der insgesamt 266.263 Zugänge an Renten wegen Erwerbs- und Berufsunfähigkeit mit ischämischen Herzkrankheiten (ICD 9-Nr. 410-414) begründet<sup>194</sup>. Die Gesundheitsausgaben für ischämische Herzerkrankungen (ICD 9-Nr. 410-414) betrugen in Deutschland für 1994 umgerechnet 7,6 Mrd. Euro, wobei die meisten Kosten durch Krankenhausaufenthalte und Medikamente (4,5 Mrd. Euro) entstanden.

##### **Risikofaktoren**

Zahlreiche international bekannte große Studien haben sich mit der Identifizierung von möglichen Risikofaktoren der KHK beschäftigt. Über die Rolle der sog. klassischen Risikofaktoren herrscht heute allgemein Einigkeit. Beispielhaft sei hier nur auf den arteriellen Hypertonus und die Hypercholesterinämie eingegangen.

Der arterielle Hypertonus stellt, wie aus vielen multizentrischen und randomisierten Studien bekannt ist, einen wichtigen Faktor in der Pathogenese der KHK dar<sup>112, 133</sup>. Hieraus resultiert die Notwendigkeit für eine strenge und dauerhaft gute Blutdruckeinstellung der Patienten zur Primär- und Sekundärprävention<sup>128, 129</sup>.

Als weiterer wichtiger Risikofaktor für die KHK spielt die Hyperlipidämie/Hypercholesterinämie eine wesentliche Rolle<sup>93, 108, 139</sup>. Wie wichtig gerade bei Patienten mit KHK eine Verringerung des Cholesterins ist, konnte im Rahmen der Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) an 4.444 Patienten eindrucksvoll gezeigt werden<sup>174</sup>. Durch die Gabe von Simvastatin wurde im Beobachtungszeitraum von im Median 5,4 Jahren die Mortalität von 12 % auf 8 % gesenkt. Dies entspricht einer Risikoreduktion von rund 30 %. Neben der Reduktion der Mortalität konnte ebenfalls die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten unerwünschter koronarer Ereignisse (PTCA, Bypass, Infarkt) um rund 44 % reduziert werden.

## **Pathophysiologie**

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

Der Mechanismus der Entstehung solcher atherosklerotischer Veränderungen besteht in einem äußerst komplexen Zusammenspiel verschiedener Faktoren, über deren spezifische Funktionen noch kontrovers diskutiert wird. Weitgehend einig ist man sich jedoch darin, dass die Erkrankung ihren Anfang in einer initialen Schädigung des Gefäßendothels nimmt. Diese kann z. B. durch entzündliche Prozesse oder durch mechanische oder chemische Faktoren (sog. „shear stress“, freie Radikale usw.) hervorgerufen werden.

Im Anschluss an diese initiale Schädigung kommt es zu einer lokalisierten entzündlichen Reaktion, an der verschiedene Zellen und Faktoren des Immunsystems beteiligt sind. Eine wichtige Rolle spielen dabei Makrophagen, die, über verschiedene Botenstoffe (Zytokine) gesteuert, aus dem Blutkreislauf in das Gewebe einwandern. Nach der Aufnahme von zirkulierenden Lipiden wandeln sich diese Zellen zu sog. Schaumzellen um. Im weiteren Verlauf kommt es in unterschiedlichem Ausmaß zu einem Einsprossen von Fibroblasten und glatten Muskelzellen, die einen bindegewebigen Umbau der Läsion verursachen<sup>169</sup>.

Durch ein stetiges Voranschreiten dieses Prozesses kommt es zu einer Verengung der Gefäße, die bis zu einem gewissen Grad durch adaptive Veränderungen der Gefäßwand ausgeglichen werden kann<sup>68</sup>. Kann durch diese flussbehindernden Verengungen die Sauerstoffversorgung des Herzens unter Belastungsbedingungen nicht mehr gewährleistet werden, kommt es zum typischen als Angina pectoris bezeichneten Ischämieschmerz.

Je nach Art und Zusammensetzung sowie hämodynamischen Verhältnissen besitzen diese atherosklerotischen Plaques eine unterschiedliche Stabilität. Kommt es zum Aufbrechen eines solchen Plaque, kann es zur Entwicklung eines akuten koronaren Syndroms mit intermittierender (instabile Angina) oder vollständiger Verlegung (Herzinfarkt) der abhängigen koronaren Strombahn kommen.

## **Klinische Symptomatik**

Die KHK kann verschiedene Verlaufsformen annehmen. Asymptomatische Verlaufsformen können sich durch so genannte stumme Myokardinfarkte, plötzlichen Herztod, Herzinsuffizienz oder durch einen positiven Belastungstest manifestieren. Solche Formen sind besonders häufig bei Patienten mit Diabetes mellitus. Die typischen Verlaufsformen der symptomatischen KHK sind die stabile Angina pectoris sowie das akute Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, Nicht-ST-Hebungsinfarkt sowie ST-Hebungsinfarkt), Herzinsuffizienz (abnehmende Leistungsfähigkeit des Herzens) und Herzrhythmusstörungen.

Unter stabiler Angina pectoris wird eine Schmerzsymptomatik verstanden, die konstant bei immer gleicher Belastung auftritt. Die Angina pectoris manifestiert sich durch anfallsartige, meist retrosternale Brustschmerzen, Enge oder Druckgefühl, teilweise verbunden mit Luftnot oder Angst. Die Schmerzen können in Arme, Hals, Unterkiefer, Rücken oder Oberbauch ausstrahlen und werden durch körperliche oder psychische Belastung, Kälte oder Windexposition ausgelöst. Die Schmerzen dauern in der Regel wenige Minuten und bessern sich durch Ruhe oder Nitroglyzeringabe. Die Beschwerdesymptomatik der stabilen Angina pectoris wird meistens nach einem Vorschlag der Canadian Cardiovascular Society (CCS) klassifiziert (Tabelle 1).



**Tabelle 1: Einteilung der Symptomatik der stabilen Angina pectoris (nach der CCS)**

| Schweregrad I:   | Schweregrad II:   | Schweregrad III:   | Schweregrad IV:                                 |
|--|---|--|---|
| Alltägliche Arbeit und Leben ohne Beschwerden  | Geringe Einschränkung der täglichen Arbeit  | Ausgeprägte Einschränkung der täglichen Arbeit   | Alltägliche Aktivität ohne Angina nicht möglich |
| Angina nur bei extremen Belastungen oder schneller oder sehr langer Belastung während der Arbeit | Angina bei schnellerem Gehen und Steigen, Aufwärtsgehen, Gehen nach dem Essen, Gehen in der Kälte und bei Wind, unter psychischer Belastung oder in den ersten Stunden nach dem Aufwachen | Angina nach wenigen Metern von einer Straße zur anderen, Ersteigen einer Etage bei normalen Bedingungen und normaler Geschwindigkeit |   |

Nach der CCS (Canadian Cardiovascular Society), zitiert nach Erbel et al.<sup>54</sup>

Bei der instabilen Angina pectoris treten die Beschwerden mit zunehmender Dauer und/oder Intensität in Ruhe oder bei geringer Belastung auf. Sie reagieren verzögert auf Nitroglyzerin. Die instabile Angina pectoris kann sich aus der stabilen Form entwickeln. Nach Braunwald<sup>74</sup> kann sie wie folgt klassifiziert werden (Tabelle 2):

**Tabelle 2: Einteilung der Symptomatik der instabilen Angina pectoris (nach Braunwald)**

| Schweregrad   |  |  |
|---|--|--|
| I   | II   | III  |
| Neu auftretende Angina pectoris oder Verstärkung einer bestehenden Angina pectoris, keine Ruheschmerzen | Angina in Ruhe innerhalb des letzten Monats, aber nicht innerhalb der letzten 48 Stunden | Angina in Ruhe innerhalb der letzten 48 Stunden (Ruheangina) |

Die Braunwald-Klassifikation beinhaltet auch die Subklassen A (Patienten mit klar definierter extrakardialer Ursache), B (ohne extrakardiale Ursache) und C (Aufreten innerhalb von zwei Wochen nach Myokardinfarkt). Dies ist insofern wichtig, da nur die Subklassen IIB bis IIIB dem klinisch kritischen (d. h. dringend einer Koronartherapie bedürftigen) akuten Koronarsyndrom entsprechen. Zitiert nach Dietz und Rauch<sup>50</sup>

Ein akuter Herzinfarkt geht mit starken Schmerzen in der linken Brust (Druck, Brennen) einher, die auch gürtelförmig sein können und in die linke Schulter und den Arm, aber auch in den Oberbauch ausstrahlen können. Es treten auch Übelkeit, Schweißausbruch und Todesangst auf. Komplikationen des akuten Herzinfarkts sind plötzlicher Herztod, Schock durch Pumpversagen, Herzrhythmusstörungen, Perikarditis u. a.

### Primär- und Sekundärprävention

Angesichts der dramatisch hohen Folgekosten und den Auswirkungen auf das Leben der Betroffenen besteht Übereinkunft über die herausgehobene Bedeutung der Primär- und Sekundärprävention der ischämischen Herzerkrankungen. Neben der medikamentösen Therapie spielen hier vor allem die Umstellung der Lebensgewohnheiten und die Optimierung des kardialen Risikoprofils eine wesentliche Rolle. Über die Risikofaktoren herrscht heute allgemeiner Konsens. Die Modifikation dieser Risikofaktoren ist eine Aufgabe, der sich die Gesellschaft ebenso wenig wie jeder einzelne verschließen kann. Eine Möglichkeit hierzu stellen nationale oder internationale Programme zur Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen, zur Bewegungsförderung oder Verminderung des Nikotinkonsums dar. Im Gegensatz zu anderen Ländern fehlen solche Programme in Deutschland jedoch weitgehend. Hier ist ein multimodaler Ansatz nötig, der in alle Bereiche des Lebens integriert ist und von allen gesellschaftlichen Gruppen auf professioneller sowie ehrenamtlicher Ebene getragen wird. Neben dem kurzfristigen Nutzen ist die Nachhaltigkeit solcher Maßnahmen zu berücksichtigen. In der individuellen Prävention muss in wesentlich stärkerem Maß auf eine Risikostratifizierung und eine individuelle Anpassung der jeweiligen Therapie geachtet werden. Hierzu sind in umfangreichen Studien Risikoscores und Tabellen aufgestellt worden, anhand derer für jeden Patienten das individuelle Atheroskleroserisiko abgeschätzt werden kann<sup>217</sup>. Mit Hilfe dieser Scores können durch eine individuell angepasste Therapie Kosten für Medikamente mit geringem additiven Nutzen gespart und die

evidenzbasierten Therapieformen sinnvoll genutzt werden. Das Wissen über eine leitliniengerechte dem individuellen Risiko angepasste Therapie muss in der Bevölkerung und den damit befassten Berufsgruppen jedoch noch eine wesentlich breitere Verankerung erfahren. Zu diesem Zweck sollten auch Mediziner kontinuierlich weiter geschult werden und weitergehendes Wissen auf dem Gebiet der Epidemiologie und der Präventivmedizin erhalten. Ein Wissen der Patienten um individuelle Risikofaktoren erhöht ebenso die Compliance für die unter Umständen notwendige lebenslange Pharmakotherapie. Neben diesen Faktoren spielt offensichtlich auch der Versicherungsstatus der Patienten eine Rolle bei der Auswahl der Therapie. So erhalten gesetzlich versicherte Patienten trotz der erwiesenen Kosteneffektivität häufig weniger der anerkannten (teuren) und wirkungsvollen Präparate<sup>171</sup>. Dies ist ebenso bei älteren Patienten der Fall, obwohl gerade diese von einer optimierten Pharmakotherapie profitieren würden<sup>62</sup>.

Der arterielle Hypertonus ist einer der bekannten Risikofaktoren der KHK erster Ordnung. Seine frühzeitige und adäquate Behandlung kann die kardiovaskuläre Mortalität deutlich reduzieren<sup>78</sup>. Durch die Veränderung unserer Lebens- und Ernährungsgewohnheiten hat die Prävalenz des arteriellen Hypertonus in der Bevölkerung in den letzten zehn bis 15 Jahren weiter zugenommen. Wie aus umfangreichen Studien hervorgeht, beträgt sie in der Altersgruppe der 25- bis 69-Jährigen 30 % in der männlichen und 27 % in der weiblichen Bevölkerung<sup>102, 206</sup>. Demgegenüber stellten epidemiologische Untersuchungen heraus, dass durch eine Senkung des systolischen um 5,5 mmHg und des diastolischen Blutdrucks um 3 mmHg eine Reduktion der Inzidenz der KHK von 15 % zu erreichen wäre<sup>177</sup>. Eine Senkung des diastolischen Blutdrucks um 5 bis 6 mmHg würde sogar eine Reduktion um 20 bis 25 % ergeben. Ein Problem stellt jedoch die Erkennung des arteriellen Hypertonus dar, da die Blutdruckwerte auch häufig schwankend sind und einmalig beim Arztbesuch gemessene Werte nicht aussagekräftig sein müssen. Dies mag eine Erklärung dafür sein, warum beim MONICA-Projekt (MONICA = Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (WHO-Studie)) nur bei 54 % der weiblichen und 64 % der männlichen Hypertoniker auch von ärztlicher Seite das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus festgestellt wurde<sup>67</sup>. Erschreckend ist jedoch die Tatsache, dass nur 23 % der Männer und 32 % der Frauen, bei denen durch den behandelnden Arzt ein erhöhter Blutdruck festgestellt worden war, auch eine medikamentöse Therapie verordnet wurde. Bei einem Zielblutdruck von unter 140/90 mmHg in Ruhe konnten lediglich 7 % der Männer und 13 % der Frauen mit erkanntem Hypertonus als adäquat therapiert und kontrolliert eingestuft werden<sup>67</sup>. Auch das Wissen der Betroffenen über ihren erhöhten Blutdruck hält sich in engen Grenzen. So wussten bei der deutschen Herz-Kreislauf-Präventionsstudie (DHP) nur 45 % der identifizierten Hypertoniker von ihren erhöhten Blutdruckwerten. Nur 28 % der Betroffenen wurden medikamentös therapiert. Ähnlich wie im MONICA-Projekt waren auch nur 5 % der Patienten als kontrolliert und ausreichend eingestellt zu bezeichnen<sup>83</sup>. Hier ist sicherlich noch erheblicher Schulungsbedarf bei Patienten wie auch medizinischen Leistungsanbietern zu konstatieren.

Die drei Säulen der medikamentösen Hochdrucktherapie bilden die Betablocker, die Diuretika und die Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer. Neben diesen Medikamentengruppen werden ebenfalls noch sog. Angiotensinrezeptorantagonisten, Kalziumantagonisten sowie Alphablocker und zentral wirkende Antihypertensiva eingesetzt. Therapeutisch sollte in aller Regel mit einer Monotherapie mit einem der drei Basistherapeutika begonnen werden. Die Wahl des Monotherapeutikums richtet sich dabei nach eventuell vorbestehenden Begleiterkrankungen. So ist z. B. ein Diuretikum bei zusätzlich vorhandener Herzinsuffizienz, bei älteren Patienten, sowie bei vorwiegend systolischem Bluthochdruck einzusetzen. Betablocker sollten vorzugsweise bei Patienten mit Herzinsuffizienz, Angina pectoris oder nach erlittenem Herzinfarkt eingesetzt werden. Die Wahl sollte auf einen ACE-Hemmer fallen, wenn bei den Patienten eine linksventrikuläre Dysfunktion, ein Diabetes mellitus oder ebenfalls ein vorangegangener Infarkt bekannt ist. Reicht diese Monotherapie allein nicht aus, muss mit anderen Antihypertensiva kombiniert werden. Als jüngste Klasse der Antihypertensiva gelten die Angiotensinrezeptorantagonisten. Diese greifen wie die ACE-Hemmer in das Renin Angiotensin Aldosteron (RAAS)-System ein. Im Gegensatz zu den ACE-Hemmern setzen diese neuen Medikamente jedoch direkt am Angiotensinrezeptor an. Der Einsatz dieser Medikamente sollte z. B. erfolgen, wenn wegen typischer Nebenwirkungen die ACE-Hemmer nicht gegeben werden können. Angiotensinrezeptorantagonisten haben in großen Studien ebenfalls eine über die reine Blutdrucksenkung hinausgehende, den ACE-Hemmern vergleichbare Senkung der Mortalität in speziellen Risikogruppen gezeigt<sup>40</sup>. Wegen ihrer guten Verträglichkeit und dem besseren Nebenwirkungsprofil

werden diese Medikamente zunehmend auch als Medikamente der ersten Wahl zur Behandlung des Hypertonus eingesetzt. Bei der Therapie des arteriellen Hypertonus wird zunehmend mehr Wert auf einen möglichst konstanten Wirkspiegel der Antihypertensiva gelegt. Dies kann entweder durch eine auf mehrere Portionen verteilte Einnahme geschehen oder durch eine besondere Pharmakokinetik, die den Wirkspiegel über bis zu 24 Stunden relativ konstant hält. Hierdurch wird ein Wirkungsverlust in längeren Einnahmepausen z. B. während der Nacht, verhindert. Hier besitzen vor allem Irbesartan und Telmisartan mit einer Plasmahalbwertszeit von ca. 20 Stunden ein besonders gutes Wirkungsprofil.

Einen weiteren therapeutisch beeinflussbaren Risikofaktor stellt die Hyperlipidämie bzw. Hypercholesterinämie dar. Als wichtigste und wirksamste Vertreter der cholesterinsenkenden Medikamente haben sich die sog. Statine (z. B. Simvastatin, Pravastatin, Atorvastatin, Fluvastatin) etabliert. Diese Substanzgruppe gehört zu den sog. HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (auch als Cholesterin-Synthese-Enzym (CSE)-Hemmer bezeichnet) und führt über die Hemmung eines Schlüsselenzyms der Leberzelle für die endogene Cholesterinsynthese zu einer deutlichen Senkung des Cholesteringehaltes (besonders LDL-Cholesterin) im Blut. Zusätzlich werden diesen Medikamenten weitere Wirkungen, wie eine entzündungshemmende Komponente oder eine Mitwirkung bei der Plaquestabilisierung zugeschrieben. So konnte z. B. gezeigt werden, dass die hochdosierte Gabe von Atorvastatin bei Patienten mit mittelgradigen Koronarstenosen einer Behandlung mittels Ballondilatation unter bestimmten Bedingungen überlegen sein kann<sup>157</sup>. In einer weiteren Studie ergab die Gabe von Atorvastatin beim akuten Koronarsyndrom ebenfalls einen nachweisbaren Überlebensvorteil gegenüber Placebo<sup>176</sup>. Leider haben diese Medikamente teils nicht unerhebliche Nebenwirkungen wie z. B. Muskelschädigungen (Rhabdomyolyse) oder die Induktion von bestimmten Enzymen, die zu einem Wirkungsverlust von Medikamenten führen können, die die Aggregation von Blutplättchen (Thrombozyten) herabsetzen sollen<sup>104</sup>. Eine Neuentwicklung auf dem Gebiet der cholesterinsenkenden Medikamente stellt die Substanz Ezetimib dar, die einen anderen Wirkungsmechanismus als die CSE-Hemmer aufweist. Sie behindert die Aufnahme von Cholesterin bereits in den Zellen der Darmwand und kann so den Cholesteringehalt im Blut deutlich senken<sup>215</sup>. Der große Vorteil dieser Substanz ist, dass sie wenig Interaktionen mit anderen Medikamenten zeigt und auch in Kombination mit den cholesterinsynthesehemmenden Statinen eine synergistische Reduktion der Blutfettwerte bewirkt<sup>64</sup>. Ezetimib ist gut verträglich, erreicht in Monotherapie eine deutliche Senkung des LDL-Cholesterins, leichte Reduktion der Triglyceride und Anstieg des HDL-Cholesterins<sup>13</sup>. Bei gleicher Senkung des Gesamtcholesterinspiegels kann durch eine solche Kombinationstherapie die Dosierung der jeweiligen Komponenten verringert und so das Nebenwirkungspotential reduziert werden. Vor allem für die Hochrisikogruppe der Patienten mit familiärer homozygoter Hypercholesterinämie sind mit dieser Kombinationstherapie neue Möglichkeiten eröffnet<sup>65</sup>.

Neben der Primärprävention hat die medikamentöse Therapie ihre Effektivität besonders in der Sekundärprävention der KHK in umfangreichen Studien unter Beweis gestellt. Dies hat seinen Eingang in die Leitlinien der internationalen und nationalen Fachgesellschaften gefunden. So gehört die Anwendung von Thrombozytenfunktionshemmern, Betablockern, ACE-, und CSE-Hemmern zur evidenzbasierten Therapie für alle Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen. Dass hier ebenso wie in der Primärprävention massive Defizite liegen, hat die EUROASPIRE-Studie eindrucksvoll aufgezeigt<sup>138</sup>. In dieser Studie wurde an 4.863 Patientenakten untersucht wie es um die leitliniengetreue Sekundärprävention der Bevölkerung in Europa sechs Monate nach Entlassung aus der Klinik bestellt ist. So nahmen in der 1995/1996 durchgeführten Untersuchung nur 82,9 % der Patienten Thrombozytenfunktionshemmer ein. 43,6 % der Patienten wurden mit Betablockern behandelt. Nur ein Drittel der Patienten führten eine medikamentöse Cholesterinsenkung durch. Ebenfalls nur ein Drittel der Patienten war mit ACE-Hemmern versorgt. In den Jahren 1999/2000 wurde diese Untersuchung aktualisiert, um festzustellen ob sich bezüglich der Versorgung eine Verbesserung ergeben hätte<sup>141</sup>. Das Ergebnis war jedoch ernüchternd. Die Anwendung der relativ kostengünstigen Thrombozytenfunktionshemmer ist weiterhin gut. So lag die Verbreitung bei immerhin 86 %. Bezüglich der cholesterinsenkenden Therapie und der Therapie mit Betablockern konnte die Einnahmequote fast verdoppelt werden, gleichwohl nutzten fast ein Drittel der Patienten, für die diese Therapie indiziert wäre die Medikamente nicht. Ebenfalls ein Anlass zum Handeln ist die Zunahme des Übergewichts. So stieg der Anteil der Patienten mit einem Body Mass Index (BMI) von > 30 kg/m<sup>2</sup> von 25 % auf fast 33 %<sup>141</sup>. Neben dieser europäischen Erhebung wurde 1997 auch eine Untersuchung von 2.441

Patienten in 18 deutschen Rehabilitationseinrichtungen durchgeführt<sup>216</sup>. Während ihres stationären Aufenthalts konnte die Anzahl der Patienten mit hypertensiven Blutdruckwerten um zwei Drittel und die Anzahl der Patienten mit Hypercholesterinämie um die Hälfte gesenkt werden. Bei Entlassung erhielten 86 % der Patienten ASS, 77 % Betablocker, 57 % ACE-Hemmer und 69 % lipidsenkende Medikamente. Zwölf Monate nach Entlassung waren diese Werte im Schnitt um 10 % gefallen. Hier ist sicherlich auf allen Ebenen Handlungsbedarf, um eine effektivere Therapie für alle Risikogruppen zu erreichen.

## Prognose

Die Prognose der KHK hängt vor allem vom Funktionszustand des linken Ventrikels, Lokalisation und Schwere der Stenose sowie Schwere und Aktivität des ischämischen Prozesses ab. Insbesondere erhöhter linksventrikulärer enddiastolischer Druck und erhöhtes Ventrikelvolumen sprechen für eine schlechte Prognose. Die Fünf-Jahres-Mortalität wird für Patienten mit normaler linksventrikulärer Funktion und mindestens einer Stenose von > 70 % mit 16,2 % angegeben<sup>86</sup>. Die Mortalität steigt, wenn die LAD oder der Hauptstamm betroffen ist.

### 6.2.1.2 Diagnostik der koronaren Herzkrankheit (KHK)

Es sind mehrere nicht-invasive und invasive Untersuchungsmethoden zur Diagnostik der KHK verfügbar. Diese sollen im Folgenden kurz dargestellt werden.

#### Belastungs-EKG (Ergometrie)

Als leicht durchzuführende und nicht-invasive Methode hat sich in der Routinediagnostik die Durchführung eines Belastungs-EKG bewährt. Bestimmte elektrophysiologische Veränderungen können dabei ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf des Herzmuskels anzeigen. Nachdem die Steigerung der Koronardurchblutung nach heutigen Erkenntnissen den wichtigsten Faktor zur Regulierung des Sauerstoffangebots darstellt<sup>22, 53</sup>, können nachweisbare elektrophysiologische Veränderungen als Hinweis für das Vorliegen schwerer Störungen in der koronaren Blutversorgung angesehen werden.

Aufgrund der Abhängigkeit von der Mitarbeit und muskulären Belastbarkeit des Patienten können jedoch mit dieser Methode leichte bis mäßiggradige Einschränkungen der kardialen Blutversorgung nicht sicher nachgewiesen werden<sup>191</sup>.

#### Stressechokardiographie

Bei der Stressechokardiographie handelt es sich um ein seit langer Zeit eingeführtes, nicht-invasives Untersuchungsverfahren. Ende der 70er Jahre wurde erstmals die zweidimensionale Echokardiographie zur Beurteilung des linksventrikulären Kontraktionsverhaltens unter Belastung verwendet. Mangelndes räumliches Auflösungsvermögen und die Tatsache, dass Ruhe- und Belastungsaufnahmen nicht direkt verglichen werden konnten, erschwerten damals jedoch die Beurteilung der Bilder. Dies ließ die Anwendung der Stressechokardiographie im klinischen Alltag problematisch erscheinen. Entscheidend für eine weit verbreitete Anwendung der Belastungsechokardiographie waren die Verbesserung der Bildqualität der Echokardiographiegeräte und die Möglichkeit der digitalen Abspeicherung echokardiographischer Aufnahmen. Dies ermöglichte die Darstellung der Bilder im „Cine-Loop“-Format (Endlosschleife), wodurch Ruhe- und Belastungsaufnahmen verglichen werden konnten. Heute ist die Stressechokardiographie eine weit verbreitete Methode zur Erkennung und Risikoeinschätzung der KHK<sup>173</sup>.

Das Prinzip der Stressechokardiographie beruht auf der belastungsinduzierten Zunahme der myokardialen Kontraktilität, der Herzfrequenz und der linksventrikulären Wandspannung. Unter Belastung steigt der myokardiale Sauerstoffverbrauch und bewirkt beim gesunden Patienten eine vermehrte Koronarperfusion mit verstärkter homogener Kontraktion. Bei Vorliegen einer hämodynamisch relevanten Koronarstenose wird der myokardiale Blutfluss unzureichend gesteigert, wodurch eine Ischämiereaktion ausgelöst wird, die echokardiographisch dargestellt werden kann. Erkennbar ist dann eine Hypo-, A-, oder Dyskinesie (verminderte, keine oder veränderte Beweglichkeit) der betroffenen myokardialen Wandabschnitte. Somit können durch die Stressechokardiographie schon die frühesten Veränderungen der Ischämiekaskade festgehalten werden: nach Beginn der Myokard-

ischämie treten innerhalb der ersten 20 Sekunden regionale diastolische linksventrikuläre Funktionsstörungen auf. Wenige Sekunden danach beginnt die Störung der systolischen linksventrikulären Funktion. Erst nach 25 bis 35 Sekunden werden ST-Streckenveränderungen im Oberflächen-EKG sichtbar. Angina pectoris tritt erst am Ende der Kaskade auf.

Neben der körperlichen Belastung durch Ergometer oder Laufband ist die pharmakologische Belastung mit Dipyridamol oder Dobutamin gebräuchlich. Dobutamin erhöht den myokardialen Sauerstoffverbrauch durch positiv inotrope und chronotope Effekte. Bei Vorliegen einer Ischämie kommt es zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf. So kann Dobutamin eine dynamische Belastung simulieren, jedoch ist der Anstieg der Herzfrequenz unter der Belastung mit Dobutamin geringer als unter dynamischer Belastung. Dobutamin löst im Vergleich zu Dipyridamol ausgeprägtere Inhomogenitäten in der myokardialen Durchblutung und dadurch eher ischämisch bedingte regionale Wandbewegungsstörungen aus, was vorteilhaft für die Beurteilung des myokardialen Kontraktionsverhaltens erscheint. Gegenüber anderen Untersuchungsmethoden, die zur Beurteilung einer KHK herangezogen werden, hat die Stressechokardiographie einige Vorteile. Zum einen handelt es sich um eine nicht-invasive Methode, die zudem ohne Strahlenbelastung auskommt. Die Investitions- und Betriebskosten sind relativ gering. Darüber hinaus sind die Ergebnisse schnell verfügbar und die Untersuchung beliebig oft wiederholbar. Von Nachteil ist die subjektive Beurteilung nach qualitativen Kriterien. Die Untersuchung ist stark abhängig von dem Training und der Erfahrung des Untersuchers. Selbst bei geübten Untersuchern muss in Einzelfällen mit einer signifikanten Variabilität der Beurteilung stressechokardiographischer Befunde gerechnet werden.

### **Kardiale Magnetresonanztomographie (CMRI)**

Aufgrund der hohen Eigenbeweglichkeit sowie der Relativbewegung im Thorax war das Herz der Magnetresonanztomographie bisher nur schwer zugänglich. Im Zug der Entwicklung neuer Sequenztechniken und leistungsfähiger Gradientensysteme ist es nun erstmals möglich die Magnetresonanztomographie auch am Herzen sinnvoll einzusetzen. Der Vorteil liegt hier besonders in der Tatsache, dass morphologische und funktionelle Aspekte des Herzens in einer Untersuchung ohne die Notwendigkeit der Anwendung ionisierender Strahlung erfasst werden können. In Bezug auf die KHK hat sich die CMRI vor allem wegen ihrer Fähigkeit vitales von nicht-vitalem Gewebe zu unterscheiden einen festen Platz in der kardialen Diagnostik gesichert<sup>3</sup>. Als neues Anwendungsgebiet wird derzeit auch die Diagnostik von funktionellen Stenosen der Koronararterien untersucht<sup>9, 95, 223</sup>. Hierbei wird die Anflutungskinetik von bestimmten Kontrastmitteln in Ruhe und Hyperämie benutzt um Perfusionsstörungen im abhängigen Myokard zu erfassen<sup>88, 113, 197, 223</sup>. Aufgrund der deutlich höheren örtlichen und zeitlichen Auflösung gegenüber alternativen Methoden wie der Myokardszintigraphie könnte mit dieser Methode möglicherweise eine verbesserte Sensitivität und Spezifität erreicht werden. Derzeit ist diese Anwendung jedoch noch nicht über ein Initialstadium hinausgelangt, so dass über den zukünftigen Stellenwert noch keine Aussagen getroffen werden kann.

### **Myokardszintigraphie**

Als weitere nicht-invasive Methode wurde Mitte der 70er Jahre die Myokardszintigraphie (SPECT) zur Beurteilung der hämodynamischen Wirkung von Koronarstenosen eingeführt. Technische Weiterentwicklungen umfassen SPECT-Untersuchungen. Nach der intravenösen Gabe eines Radiopharmakons werden mit einer Gammakamera Aufnahmen in Ruhe und unter Belastung gemacht. Die Myokardszintigraphie ermöglicht das Erkennen von regionalen Unterschieden der Myokardperfusion. Diese Methode erwies sich als sehr sensitiv bei der Erkennung, Ausdehnung und Lokalisation der KHK. Es können reversible von irreversiblen ischämischen Arealen unterschieden werden. Nachteile sind hohe Kosten, der apparative Aufwand und die Strahlenbelastung.

### **Koronarangiographie**

Eine Beurteilung der Morphologie der Koronargefäße wird durch die Koronarangiographie ermöglicht. Dabei handelt es sich um ein invasives Verfahren. Seit ihrer Einführung gegen Ende der 50er Jahre gilt die Koronarangiographie als diagnostischer Goldstandard zur Erkennung von Koronararterienstenosen<sup>91</sup>. Das Verfahren beruht auf der Injektion von röntgendichtem Kontrastmittel in die Koronararterien. Das erhaltene Luminogramm ermöglicht es dem Untersucher, Durchmesseränderungen im Gefäßverlauf der herzversorgenden epikardialen Arterien relativ einfach zu erkennen. In Verbindung mit der Möglichkeit mittels der Laevokardiographie den linken Ventrikel darzustellen und linksventri-

kuläre Drucke zu messen, bietet diese Methode eine große Breite an diagnostisch wertvollen Informationen. Durch die Einführung der perkutanen transluminalen Angioplastie (PTCA) vor nahezu zwei Jahrzehnten<sup>73</sup> und der intrakoronaren Stentimplantation gewann die Koronarangiographie zusätzlich an therapeutischem Nutzen.

Die eingeschränkte Beurteilbarkeit einer Koronarstenose ist eine weitere Limitation der Koronarangiographie. In einigen Studien wurde von Unterschieden zwischen dem angiographisch festgehaltenen Stenosegrad und post-mortem Messungen berichtet<sup>8, 72</sup>. So werden in der Angiographie Stenosen mittleren Grades systematisch unterschätzt und hochgradige Stenosen überschätzt. Zusätzlich wurde in einigen Studien von einer großen Inter- und Intraobserver-Variabilität berichtet<sup>47, 230</sup>. Dies konnte verbessert werden durch die Einführung der quantitativen Analyse des Koronarangiogramms<sup>26</sup>.

Von Nachteil ist jedoch sowohl bei der qualitativen wie auch der quantitativen Koronarangiographie, dass sie zwar eine Beschreibung des morphologischen Zustandes des koronarvaskulären Systems ermöglichen, jedoch keine unmittelbare Aussage über die physiologischen Konsequenzen einer Stenose geben können. Darüber hinaus berücksichtigt die Koronarangiographie den Beitrag von Blutfluss in den Kollateralen nicht. Es stellt sich die Frage, ob eine gegebene epikardiale Stenose flusslimitierend und damit auch verantwortlich für die Beschwerden des Patienten sein kann. Aufgrund dieser Limitationen ergab sich die Forderung, nach Untersuchungsmethoden zu suchen, die die funktionellen Auswirkungen einer Koronarstenose erfassen. Bestärkt wird diese Forderung durch die aktuellen Leitlinien der europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften, die empfehlen, die Durchführung der PTCA auf die Patientengruppen zu beschränken, die einen objektiven Nachweis für eine behebbare Minderversorgung im Herzmuskelgewebe aufweisen und denen durch eine solche Prozedur mutmaßlich geholfen werden kann<sup>192</sup>. Hier kann die Druckdrahttechnologie einen entscheidenden Beitrag liefern.

### **Intravaskulärer Ultraschall**

Das Grundkonzept der intravaskulären Sonographie besteht in der vollständigen Darstellung des Gefäßquerschnitts über die zeitlich differenzierte sektorielle Erfassung einzelner Abschnitte. Dabei dient der Transducer jeweils als Sender und Empfänger des Signals. In der technischen Realisation stehen derzeit zwei prinzipiell unterschiedliche Systeme zur Verfügung: ein mechanisches sowie ein elektronisches.

Mechanische Systeme arbeiten mit einem über eine Welle angetriebenen, piezoelektrischen Kristall im Zentrum des Katheters. Er tastet während einer Umdrehung die gesamte Gefäßzirkumferenz ab und erlaubt so ihre rechnergestützte tomographische Darstellung. Diese Katheter sind je nach Fabrikat in „over-the-wire“- oder „monorail“-Technik zu führen und arbeiten mit Frequenzen zwischen 20 und 40 MHz.

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

- Vorteile: Das Prinzip der dynamischen Apertur ermöglicht optimale Fokussierung, unabhängig von der Transducer-Objekt-Distanz. Die Transducer können sehr klein dimensioniert werden, eine Antriebswelle ist nicht erforderlich. Daraus resultiert eine relativ hohe Katheterflexibilität. Ihr geringes Profil sowie die zentrale Lage des Führungsdrahtes ermöglichen die Kombination mit konventionellen Katheterbauteilen, wie beispielsweise dem PTCA-Ballon, so dass ein zusätzlicher Katheterwechsel (Zeit- und Kostenaufwand) vermieden werden kann.
- Nachteile: Die maximale Schallenergie ist bei den sehr kleinen Einzelkristallen geringer als bei mechanischen Systemen, was die Anwendung in größeren Gefäßen (Durchmesser > 6 mm) limitiert. Nahfeldartefakte („ring down“) sind deutlich ausgeprägt.

Zusammenfassend erlaubt die Ultraschallbildgebung eine Detailanalyse des Lumens und des Wandaufbaus, woraus sich die Indikationen für die spezifische Anwendung ergeben. So können mit

Hilfe des Ultraschalls exakt die Dimensionen für Stents bei der Stentimplantation ermittelt werden, unklare angiographische Befunde, z. B. Aufhellungen, können weiter differenziert werden. Bei der klinischen Beurteilung neuer Technologien wie z. B. der medikamentenfreisetzenden Stents spielt der Ultraschall eine wichtige Rolle in der Beurteilung des Restenoseprozesses im Verlauf. Außer bei diesen speziellen Indikationen hat der Einsatz des intravaskulären Ultraschalls keine hohe Verbreitung, da die Kosten dieser Technologie hoch sind und kontrollierte Endpunktstudien keinen klinischen Vorteil belegen konnten.

### **Positronen-Emissions-Tomographie (PET)**

Die PET besitzt zwar das einzigartige Potential der nicht-invasiven Quantifizierung der Herzmuskeldurchblutung, aufgrund der aufwändigen Herstellung der entsprechenden Marker, die zudem nur eine sehr kurze Halbwertszeit haben, ist die Anwendung dieser Methode auf nur sehr wenige Zentren und fast ausschließlich im Rahmen wissenschaftlicher Fragestellungen beschränkt.

Dabei wird übergreifend darauf hingewiesen, dass das Belastungs-EKG, die Stressechokardiographie, die Myokardszintigraphie und die Positronen-Emissions-Tomographie auf der Physiologie basierende Diagnoseverfahren sind, während die kardiale Magnetresonanztomographie, die Angiographie und das intravaskuläre Ultraschallverfahren auf der Beurteilung anatomischer Strukturen basieren. Dabei kann das Belastungs-EKG als Messverfahren eingeordnet werden, das auf die elektrische Komponente der Ischämie abzielt, während die Szintigraphie auf die Perfusionskomponente der Ischämie abzielt und die Stressechokardiographie auf die mechanische Komponente. Eine Kombination dieser Verfahren bildet also eine besonders valide Abbildung funktionellen Relevanz einer Koronarstenose.

#### **6.2.1.3 Therapie der koronaren Herzkrankheit (KHK)**

Bei der Behandlung der KHK muss zwischen der sog. stabilen und der instabilen KHK oder besser dem akuten koronaren Syndrom unterschieden werden, da sie unterschiedliche Therapien erfordern. Unter einer stabilen KHK versteht man das Vorliegen einer oder mehrerer Engstellen (Stenosen) in den Herzkranzgefäßen, die eine ausreichende Ruheperfusion des Herzmuskels gewährleisten, dem erhöhten Bedarf unter Belastungsbedingungen jedoch nicht in ausreichendem Maß Rechnung tragen können. Hiervon ist das akute koronare Syndrom zu unterscheiden, das die instabile Angina pectoris sowie den Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und den ST-Hebungsinfarkt (STEMI) umfasst und durch eine nicht mehr ausreichende Ruheperfusion des Herzmuskels gekennzeichnet ist.

#### **Medikamentöse Behandlung der stabilen KHK**

Die Behandlung der stabilen KHK ruht auf mehreren Säulen. Zum einen bedeutet dies, vermeidbare Risikofaktoren durch eine konsequente Umstellung des Lebensstiles zu verringern. Das heißt z. B. die Beendigung des Nikotinkonsums, eine vermehrte körperliche Bewegung, gesunde Ernährung, Reduzierung von schädlichem Stress sowie Gewichtsnormalisierung. Ferner müssen behandelbare Risikofaktoren wie z. B. ein arterieller Hypertonus, der Diabetes mellitus oder eine Hyperlipidämie optimal eingestellt werden. Zusätzlich kann die Prognose der KHK durch eine spezielle medikamentöse Therapie sowie bestimmte interventionelle Verfahren verbessert werden.

Acetylsalicylsäure (ASS) gilt als eines der ältesten und sicherlich am weitesten verbreiteten Arzneimittel. Neben der entzündungshemmenden und schmerzstillenden Wirkung entfaltet ASS bereits in geringen Dosen einen Effekt auf die Aggregation der Blutplättchen. Durch die Hemmung der Cyclooxygenase-1, eines Schlüsselenzyms in den Blutplättchen, wird die Thromboxan A<sub>2</sub> vermittelte Aggregation der Blutplättchen verhindert. Hierdurch wird die Thrombenbildung vermindert und es kommt seltener zu Verschlüssen der Herzkranzgefäße, weshalb dieses Medikament bei jedem Patienten mit KHK eingesetzt werden sollte. In einer Studie mit mehr als 3.000 Patienten konnte durch die Einnahme von ASS das Risiko für das Auftreten unerwünschter kardialer Ereignisse (Infarkt, Tod) um 33 % gesenkt werden<sup>134, 164</sup>. Neben ASS ist mit den sog. Tienopyridinen (Clopidogrel, Ticlopidin) in den letzten Jahren eine Substanzgruppe auf den Markt gekommen, die über die Hemmung der Adenosin-Diphosphat (ADP) vermittelten Aktivierung ebenfalls in die Funktion der Blutplättchen eingreift. Im Gegensatz zu ASS, das bei chronischer Einnahme in bestimmten Fällen auch zu einer Schädigung der Magenschleimhaut und zu Blutungen im Magen-Darmtrakt führen kann, treten solche Wirkungen bei den Tienopyridinen nicht so häufig auf. In einer randomisierten Studie, die ASS und

Clopidogrel bei Patienten mit Herzinfarkt, Schlaganfall oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit untersucht hatte, schien Clopidogrel sogar noch geringfügig wirksamer in der Verhinderung weiterer Ereignisse<sup>136</sup>. Nachteilig sind jedoch die deutlich höheren Therapiekosten. Da beide Medikamente an unterschiedlichen Punkten an den Blutplättchen angreifen, werden diese in bestimmten Situationen (z. B. nach Implantation von Stents) auch in Kombination eingesetzt um eine Wirkungsverstärkung zu erzielen.

Ähnlich wie ASS ist die Gabe von Betarezeptorenblockern schon lange ein etabliertes Therapieprinzip in der Behandlung der KHK. Betablocker wirken über spezielle Rezeptoren am Herzen und senken so die Inotropie und Chronotropie des Herzmuskels. Über diesen Mechanismus können die Herzarbeit ökonomisiert und der myokardiale Sauerstoffverbrauch gesenkt werden. Zusätzlich wird die Diastolendauer verlängert, was zu einer verbesserten Durchblutung der Herzkranzarterien führt. Bezüglich der Effektivität scheinen die verschiedenen Typen der Betarezeptorenblocker trotz unterschiedlichen Pharmakoprofilen vergleichbar<sup>63, 143</sup>. In verschiedenen größeren Studien konnte gezeigt werden, dass sie das Überleben der Patienten deutlich verbessern<sup>161</sup> und ihre Beschwerden reduzieren<sup>80, 120, 162</sup>. Betarezeptorblocker sollten nicht eingesetzt werden, wenn die Patienten eine vorbestehende starke Verlangsamung der Herzfrequenz oder bestimmte Reizleitungsstörungen aufweisen. Ebenso können pulmonale Funktionsstörungen durch die Gabe von Betarezeptorenblockern verschlechtert werden.

### **Medikamentöse Behandlung der instabilen KHK**

Die Therapie der instabilen Angina pectoris ähnelt in den Grundzügen der Behandlung der stabilen KHK. Auch hier werden Betablocker eingesetzt, um den Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels herabzusetzen und einer Ischämie entgegen zu wirken. Um die Gefahr eines Gefäßverschlusses zu minimieren, wird zusätzlich eine antithrombotische und gerinnungshemmende Therapie verabreicht. Hierzu werden neben ASS niedermolekulare Heparine, Thienopyridine und die neueren Glykoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa)-Rezeptorantagonisten verwendet. Durch den Angriff der Substanzen an verschiedenen Punkten der Gerinnungskaskade ergibt sich eine verstärkte Hemmung der Gerinnung. Vor allem bei Hochrisikopatienten sollte jedoch sehr früh interventionell vorgegangen werden.

Beim akuten Koronarsyndrom gibt es im Wesentlichen zwei Möglichkeiten: Auflösung des Thrombus mit bestimmten Medikamenten, (sog. Thrombolyse), oder das besser wirksame Verfahren der Ballondilatation, eventuell in Kombination mit Implantation eines Stents. Dieses Verfahren steht jedoch nicht in allen Krankenhäusern zur Verfügung.

Zur Hemmung der Blutplättchenaggregation ist die Gabe von ASS Standard. Darüber hinaus bestehen neue Behandlungsmöglichkeiten in der Gabe von GP IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (Abciximab, Tirofiban, Integrilin). GP IIb/IIIa-Antagonisten wirken über die Blockade eines Rezeptors, an den normalerweise Fibrinogen bindet, das Thromben stabilisiert. Durch die Blockade bleibt der Thrombus instabil und kann sich leichter auflösen. GP IIb/IIIa-Antagonisten sollten bei Hochrisikogruppen zusätzlich zur Standardmedikation mit ASS, Betablockern und niedermolekularen Heparinen eingesetzt werden<sup>118</sup>. Durch die Anwendung dieser Medikamente konnten Mortalität und Reinfarktrate bei Personen mit instabiler KHK deutlich gesenkt werden<sup>140</sup>. Bei Abciximab handelt es sich um ein Antikörperfragment gegen den GP IIb/IIIa-Rezeptor. Abciximab wird vor allem bei Patienten angewandt, die einer interventionellen Therapie zugeführt werden sollen. Die Wirksamkeit von Abciximab wurde in mehreren Studien nachgewiesen<sup>207, 208</sup>. Abciximab reduziert signifikant die Anzahl ischämischer Episoden innerhalb von fünf Tagen nach der Intervention ebenso wie die Angina pectoris-Symptomatik der Patienten. Auch drei Jahre nach Abciximabgabe im Zusammenhang mit einer Koronarangioplastie hatten die Patienten noch eine reduzierte Mortalität und ein geringeres Risiko für einen Myokardinfarkt oder eine erneute Dilatationsbehandlung<sup>209</sup>. Ähnlich wie Abciximab bindet Tirofiban statt Fibrinogen an den GP IIb/IIIa-Rezeptor und hemmt diesen kompetitiv. In der PRISM- und PRISM-PLUS-Studie (PRISM = Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (Studie)) zeigte sich Tirofiban in Kombination mit ASS beziehungsweise ASS und unfraktioniertem Heparin der Standardtherapie ASS und Heparin überlegen<sup>160</sup>. Häufigste Nebenwirkung dieser Substanzen ist die erhöhte Blutungsneigung und in 0,5 bis 0,7 % der Fälle eine Verminderung der Blutplättchenzahl.

Auch für die Langzeitbehandlung nach einem akuten koronaren Syndrom konnte gezeigt werden, dass Patienten, die akut und für zwölf Monate nach dem Ereignis Clopidogrel eingenommen hatten



gegenüber den Patienten, die nur ein Placebo erhielten, eine Reduktion der Mortalität um über 30 % aufwiesen<sup>121</sup>. Dieser Effekt war unabhängig davon, ob die Patienten einer interventionellen Versorgung zugeführt worden sind oder nicht.

Beim akuten koronaren Syndrom kommt es durch die Ruptur instabiler und sehr lipidreicher Plaques in den Herzkranzgefäßen zur Aktivierung der Gerinnungskaskade und Blutplättchenanlagerung. Dies führt zur Bildung eines Thrombus und damit zur plötzlichen Verengung des Gefäßlumens. An zentraler Stelle innerhalb des Gerinnungssystems steht Thrombin. In der Therapie des akuten Koronarsyndroms wurden daher klassischerweise unfraktionierte Heparine (UFH), die die Thrombinaktivierung erhöhen und damit die Blutgerinnung verhindern, verwendet. Die Kombination von ASS mit Heparin hat sich durch ihre kombinierte Wirkung auf das Gerinnungssystem und die Blutplättchen als vorteilhaft bezüglich Sterblichkeit und Reinfarktrate erwiesen<sup>132</sup>. Unfraktionierte Heparine haben eine stark unterschiedliche individuelle Wirksamkeit, so dass eine häufige Kontrolle mittels Blutuntersuchungen notwendig ist.

Als innovative Therapieform in der Behandlung der instabilen KHK werden zunehmend häufiger niedermolekulare Heparine (NMH) angewendet, da aufgrund der besser voraussagbaren Wirksamkeit eine ständige Kontrolle der Gerinnungswerte entfällt. Die den UFH gleichwertige Wirkung für Dalteparin und Nadroparin als Vertreter der NMH ist in Studien belegt. Enoxaparin zeigte als einziges NMH in mehreren Untersuchungen eine bessere Wirksamkeit als UFH und konnte die Anzahl der Todesfälle, Herzinfarkte und ischämischen Episoden deutlich reduzieren<sup>100</sup>. Die Blutungsneigung erhöhte sich dabei nicht<sup>7, 37</sup>. Die NMH sind dem UFH wegen besserer oder gleich guter Wirkung bei leichter Anwendbarkeit und Kontrollierbarkeit vorzuziehen. Nachteilig ist, dass das Ausmaß der Gerinnungshemmung nicht direkt messbar und die NMH immer noch deutlich teurer als UFH sind.

### **Perkutane interventionelle Behandlungsverfahren**

Die Fortentwicklung der Methodik sowie die Einführung innovativer Techniken haben zu einer großen Verfügbarkeit und Verbreitung interventioneller Verfahren auch außerhalb großer Zentren geführt. So wurden allein im Berichtsjahr 2003 an 432 invasiv tätigen Kliniken und Praxen insgesamt 652.781 Herzkatheteruntersuchungen und 221.867 interventionelle Eingriffe durchgeführt, was einer Steigerung um mehr als 600 % seit 1990 entspricht<sup>214</sup>. Somit wurden 2003 pro 100.000 Einwohner durchschnittlich 253 Koronarinterventionen durchgeführt. Bezogen auf die Wohnbevölkerung bestehen zwischen den Bundesländern unverändert deutliche Unterschiede in der Leistungsdichte<sup>214</sup>. So werden bezogen auf die Wohnbevölkerung in den Stadtstaaten Bremen und Hamburg sowie im Saarland mit 432 bis 460 Interventionen pro 100.000 Einwohnern fast dreimal so viele Interventionen durchgeführt wie z. B. in Sachsen-Anhalt oder Schleswig-Holstein, wo die Anzahl der Interventionen 159 und 166 pro 100.000 Einwohner beträgt. Auch besteht weiterhin eine auffällige Variation der Interventionsquote. Sie schwankt von 26 % in Sachsen-Anhalt bis 43 % in Berlin. Die Interventionsquote für das gesamte Bundesgebiet lag 2003 bei 34 %. Im Verlauf der Jahre ist die krankheitspezifische Mortalität der akuten koronaren Syndrome gemessen an der Sterbeziffer von 107 auf 79 zurückgegangen.

Als nach wie vor größte Limitation der modernen Kathetertechniken gilt die so genannte Restenose. Sie bezeichnet das Auftreten einer erneuten Verengung in den behandelten Koronarsegmenten, die in 8 bis 50 % der Fälle auftritt und meistens eine erneute Behandlung erforderlich macht<sup>46</sup>. Dies ist sicherlich ein wesentlicher Grund, warum im Gegensatz zu den akuten koronaren Syndromen die krankheitsspezifische Mortalität durch die chronisch ischämischen Herzerkrankungen im Zeitraum von 1990 bis 2002 gemessen an der Sterbeziffer von 102 auf 113 angestiegen ist, so dass hier keine, der massiven Leistungsausweitung entsprechende Verbesserung erzielt werden konnte. Ein weiterer Grund ist ebenfalls in der noch nicht optimalen Selektion der Patienten, die für diese Therapieformen in Frage kommen, zu sehen. So konnten bereits Arbeiten vor ca. zehn Jahren zeigen, dass bei retrospektiver Analyse bei bis zu 40 % der Patienten die Indikation zur PTCA nicht schlüssig oder zumindest zweifelhaft war<sup>92</sup>.

## 6.2.2 Beschreibung der Technologie

### 6.2.2.1 Druckdrahttechnologie

Das Prinzip der intrakoronaren Druckmessung wurde bereits in den frühen 90iger Jahren entwickelt und im Tierversuch etabliert<sup>41</sup>. Es beruht auf der zeitgleichen Messung des Blutdruckgradienten in der Hauptschlagader (Aorta) und im Herzkranzgefäß über einer Koronarstenose. Nachdem die Durchblutung in dem Koronargefäß in bestimmten Grenzen proportional zu dem ermittelten Druckgradienten ist, kann über die Messung dieses Gradienten das Ausmaß der Durchblutungseinschränkung ermittelt werden. Diese Annahme ist jedoch nur für den Fall gültig, dass der Widerstand in der koronaren Mikrozirkulation möglichst gering ist. Dies wird durch die medikamentöse Herbeiführung einer maximalen Durchblutungssteigerung erreicht.

Als Messwert für den transstenotischen Druckgradienten wird die so genannte fraktionierte Flussreserve (FFR) verwendet. Sie bezeichnet den Anteil der noch erreichbaren Durchblutung bei gegebener Stenose im Vergleich zu dem Fall wenn keine Stenose vorhanden wäre. Theoretisch kann der Zahlenwert bei Druckgleichheit zwischen Aorta und dem Messpunkt in der Koronararterie maximal 1,0 betragen. Mit zunehmender Stenose steigt der Druckgradient und sinkt der Wert der FFR. In einer Untersuchung an 60 Patienten mit KHK konnte ein Schwellenwert von 0,75 definiert werden, ab dem von einer hämodynamisch relevanten Stenose auszugehen ist<sup>152</sup>.

Die Probleme bei der Anwendung der Methode lagen lange Zeit im technischen Bereich. Um nämlich die Stenose nicht durch die Einbringung des Drucksensors zu verstärken, muss der Durchmesser des Sensors möglichst gering sein. Erst mit der Entwicklung eines speziellen 0,36 mm messenden Führungsdrahts, an dessen Spitze der Drucksensor montiert ist, konnte die Methode den Eingang in Praxis finden.

#### Praktische Durchführung

Das Prinzip der intrakoronaren Druckmessung beruht auf der zeitgleichen Messung des Blutdruckgradienten in der Hauptschlagader (Aorta) und im Herzkranzgefäß über einer Koronarstenose. Dazu wird der periphere Widerstand im Herzmuskel meist medikamentös induziert gesenkt (Hyperämie-induktion). Hierzu wird im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung ein mit einem elektronischen Drucksensor versehener koronarer Führungsdraht über die Stenose geführt und der Druck distal dieser Engstelle sowie parallel dazu der aortale Blutdruck über den Führungskatheter bestimmt. Hieraus kann das Ausmaß der Einschränkung der Durchblutung des betreffenden Herzmuskelgewebes abgeschätzt und so die Indikation zur Durchführung interventioneller Maßnahmen gestellt werden.

Die Untersuchung muss unter lokaler Hyperämie durchgeführt werden (Details s. u.). Nach Platzierung des Führungsdrahts wird medikamentös eine maximale Steigerung der Durchblutung der Herzkranzarterien provoziert. Hierfür können verschiedene Pharmaka eingesetzt werden. Die weiteste Verbreitung hat wegen seiner einfachen Anwendbarkeit und seines guten Sicherheitsprofils Adenosin gefunden. Dies kann entweder als intravenöse Kurzinfusion oder als Bolusgabe intrakoronar appliziert werden. Während der kurzdauernden Phase der maximalen Durchblutung kann dann die FFR als Quotient des distal der Stenose herrschenden Mitteldrucks zum Mitteldruck in der Aorta bestimmt werden.

#### Medizinische Wirksamkeit

In den letzten Jahren wurden mehrere Studien zur Beurteilung der diagnostischen Güte und verschiedenen Varianten der Druckdrahttechnologie veröffentlicht<sup>29, 30, 44, 151, 152</sup>. Diese wird im Allgemeinen als gut eingestuft, eine systematische Bewertung bzw. Zusammenfassung liegt derzeit allerdings noch nicht vor. Jüngst haben Studien gezeigt, dass höhere Adenosindosen die Güte der Druckdrahtmessungen verbessern<sup>29, 30, 57</sup>. Weitere Studien liegen vor, die die diagnostische Güte des Druckdrahtverfahrens mit anderen diagnostischen Prozeduren vergleichen, wie z. B. der PET<sup>42</sup>, dem intrakoronaren Ultraschall<sup>57</sup>, verschiedenen Belastungstests<sup>43, 56</sup> oder der Perfusionsszintigraphie<sup>105</sup>.

## Limitationen

Die Technik der Druckdrahtmessung ist gegenüber wechselnden hämodynamischen Parametern relativ stabil. Gleichwohl existieren einige Limitationen, die bei der Anwendung dieser Technik berücksichtigt werden müssen. So setzt diese Technik eine relativ unveränderte mikrovaskuläre Strombahn voraus, die durch die Anwendung hyperämieinduzierender Pharmaka eine deutliche Verminderung ihres Widerstandes zeigen. Denn nur bei geringem poststenotischen Widerstand wird der Schweregrad der Stenose in den großen Herzkranzarterien richtig beurteilt. Erkrankungen, die zu einer wesentlichen Veränderung der mikrovaskulären Strombahn beitragen, stellen somit eine potentielle Limitation der Anwendung der Methode dar. Hierzu gehören u. a. das langjährige Bestehen eines Diabetes mellitus oder ein schwerer, langandauernder Bluthochdruck, der bereits zu Verdickungen des Herzmuskels geführt hat. Ebenfalls muss die Anwendung der Druckdrahttechnologie bei Patienten mit Herzinfarkt kritisch diskutiert werden<sup>45</sup>.

## Komplikationen, Komplikationsraten

Publizierte Daten zu Komplikationen bei der Anwendung des Druckdrahts liegen nicht vor. Möglich ist die Verursachung von sog. Dissektionen, d. h. Gefäßinnenhautverletzungen, bei Vorführen des Drahts in das Herzkranzgefäß. Diese Art der Komplikationen wird jedoch nur kasuistisch berichtet und steht in keinem Verhältnis zu der Häufigkeit der Anwendung. Spasmen, d. h., Verkrampfungen des Gefäßes bis zum Verschluss, können ebenfalls durch die Drahtmanipulationen entstehen. Durch eine vorherige intrakoronare Gabe von Nitroglyzerin kann diese mögliche Komplikation jedoch fast vollständig vermieden werden. Im Laufe der Jahre wurde die Sicherheit durch die Verbesserung der mechanischen Qualität des Druckdrahtes kontinuierlich verbessert. Weitere Nebenwirkungen sind durch die Hyperämieinduktion selbst bedingt. So treten bei der intravenösen Gabe von Adenosin fast regelhaft Sensationen in Form von Brustenge oder Hitzegefühl auf, die aber sofort nach Unterbrechung der Medikation sistieren und sicher keinen bleibenden Effekt haben. Intermittierende Rhythmusstörungen wie z. B. sog. AV-Blockierungen sind ebenfalls aufgrund der sehr kurzen Halbwertszeit von Adenosin nur theoretisch von Bedeutung.

### 6.2.2.2 Alternative Verfahren

#### Intrakoronare Flussgeschwindigkeitsmessung mit dem Dopplerdraht

Mit dem Dopplerdraht wird die Blutflussgeschwindigkeit im Koronargefäß bestimmt. Werden die Messungen vor und nach Hyperämieinduktion durchgeführt, so lässt sich die sog. koronare Flussgeschwindigkeitsreserve ermitteln. Die Flussgeschwindigkeitsreserve ist ein Index, der sowohl die Veränderungen in den epikardialen Gefäßen als auch in der Mikrozirkulation integriert. Im Fall einer eingeschränkten Flussgeschwindigkeitsreserve kann somit nicht eindeutig auf die Ursache der Einschränkung geschlossen werden. Damit kann in der klinischen Routine beim Vorliegen einer mittelgradigen Stenose im Gegensatz zu der Druckdrahttechnologie nicht klar differenziert werden, ob die Einschränkung der Flussgeschwindigkeitsreserve nun auf die Stenose oder Veränderungen in der Mikrozirkulation oder auf beides zurückzuführen ist. Damit ist die therapeutische Konsequenz im Vergleich zur Druckdrahttechnologie bei pathologischen Befunden nicht immer eindeutig.

Im Gegensatz zur Druckdrahttechnologie gibt es für die Dopplermessungen keine eindeutigen Grenzwerte, außerdem unterliegen die Messungen sehr starken Einflüssen von Änderungen der Hämodynamik und sind zusätzlich technisch sehr anspruchsvoll in der Durchführung. Das alles hat dazu geführt, dass diese Technologie weitgehend im Rahmen von wissenschaftlichen Fragestellungen eingesetzt wird und in der klinischen Routine keine Bedeutung hat.

Eine neue technologische Entwicklung stellt die Kombination der Druckdrahttechnologie zusammen mit der Dopplertechnologie in einem Draht dar. Diese Technik wird derzeit aber erst in die klinische Anwendung eingeführt, eine abschließende Beurteilung ist zum gegenwärtigen Stand noch nicht möglich.

### 6.3 Forschungsfragen

Durch die hohe Prävalenz der KHK sind Interventionen wie Ballonkathetherdilataationen mit oder ohne Stentimplantation bzw. koronarchirurgisches Vorgehen nachweislich mit hohen gesamtgesellschaftlichen Kosten verbunden. Die Diagnose der KHK wird mit koronarangiographischen Untersuchungen gesichert. Die Angiographien führen zu Aussagen zur Morphologie, die nur indirekt Schlussfolgerungen zur funktionellen Relevanz einer Koronarstenose erlauben. Leitlinien fordern daher vor einer interventionellen Behandlung einen Nachweis der hämodynamischen Wirksamkeit in Form einer eindeutigen Symptomatik (Angina pectoris) bzw. dem Vorliegen eines positiven Ischämietests für das Versorgungsgebiet der betroffenen Koronararterie.

Für hochgradige Stenosen besteht eine relevante Korrelation zwischen morphologischen und funktionellen Befunden. Bei mittelgradigen Stenosen, d. h. im Bereich von ca. 40 bis 70 % Verringerung des Lumendurchmessers, nehmen die Testgütekriterien nicht-invasiver Ischämietests deutlich ab, so dass hier zunehmend ein Bereich unsicherer Diagnose, und damit unklarer Indikationsstellung zu PCI besteht. Die Situation der Entscheidungsunsicherheit stellt sich in deutlich geringerem Umfang bei Vorliegen bzw. Entwicklung einer instabilen Angina pectoris: aufgrund des höheren Risikos bedrohlicher Konsequenzen sind hier die Entscheidungsspielräume deutlich eingeschränkt. Dies spiegelt sich im Vorliegen von Behandlungsempfehlungen für die instabile Angina pectoris wider. Weiterhin ist der Nutzen einer sofortigen Intervention gut belegt<sup>75, 76</sup>.

Eine fehlerhafte Indikationsstellung zur PCI führt zu überflüssigen und ineffektiven Eingriffen. Diese gefährden unnötig Patienten, sowohl durch das akute Interventionsrisiko, aber vor allem durch Spät-komplikationen wie Stentverschlüsse und Restenosen. Damit gehen erhebliche wirtschaftliche Belastungen des Gesundheitswesens einher. Vom Einsatz invasiver, funktioneller Diagnoseverfahren wie der Druckdrahttechnologie, wird erwartet, in dieser Situation Entscheidungshilfe zu geben<sup>172</sup>.

Vor diesem Hintergrund sollen die folgenden Fragestellungen durch den vorliegenden HTA-Bericht (HTA = Health Technology Assessment) beantwortet werden:

- (1a) Welche diagnostische Genauigkeit besitzt die Druckdrahttechnologie im Rahmen der Indikationsstellung zur PTCA bzw. zum Stenting in Bezug auf einen Goldstandard?
- (1b) Welchen medizinischen Nutzen erfährt der Patient durch den Einsatz dieser Technologie und welche Risiken sind ggf. damit verbunden?

Das Druckdrahtverfahren soll als Hilfestellung für den klinischen Kontext der stabilen Angina pectoris evaluiert werden, in dem Unsicherheit über die Wahl des besten therapeutischen Vorgehens besteht. Dabei besteht für die Druckdrahttechnologie eine Indikation zur Diagnose mittelgradiger Stenosen. Bei hochgradigen Stenosen liegt die Bedeutung der Druckdrahttechnologie in der Erfolgsbeurteilung der primär durchzuführenden Intervention. Daher legt dieser Bericht den Fokus auf die Situation bei Vorliegen mittelgradiger Stenosen.

Auf der einen Seite bietet eine Verbesserung der Diagnose durch Einsatz funktioneller Testverfahren grundsätzlich die Möglichkeit, nachgelagerte Kosten zu reduzieren und mögliche (Spät-) Komplikationen unnötiger Koronarinterventionen zu vermeiden. Auf der anderen Seite entstehen durch die zusätzliche diagnostische Maßnahme weitere Kosten. Aufgrund der Häufigkeit der Erkrankung und der Durchführung diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen ist die Wirtschaftlichkeit der Technologie von erheblicher Bedeutung für Entscheidungs- und Kostenträger im deutschen Gesundheitswesen. Hieraus ergeben sich die folgenden weiteren Fragestellungen, die durch den ökonomischen Teil dieses HTA-Berichts beantwortet werden sollen:

- (2a) Mit welchen ökonomischen Auswirkungen bzw. durchschnittlichen zusätzlichen Kosten pro Patient ist bei Einsatz der Druckdrahttechnologie im Kontext des deutschen Gesundheitssystems zu rechnen?
- (2b) Wie ist die Kosten-Nutzen-Relation des Einsatzes der Druckdrahttechnologie im Kontext des deutschen Gesundheitssystems zu bewerten?

Die Beantwortung der ökonomischen Fragestellungen im Langzeitkontext des deutschen Gesundheitssystems erfordert den Einsatz von Modellierungstechniken, daher wird eine formale Entscheidungsanalyse zur Bewertung der Wirtschaftlichkeit der Technologie durchgeführt.

Das von den Ergebnissen der Druckdrahtuntersuchung abhängige Vorgehen soll mit der bisherigen Praxis als Vergleichstechnologie verglichen werden. Aus Gründen der Vereinfachung wird dabei die generelle PCI als Vergleichsverfahren gewählt. Zwischen den mit den jeweiligen Strategien assoziierten Vor- und Nachteilen hat eine Abwägung im Hinblick auf Überlebensvorteile, kurz- und längerfristige Komplikationen der Alternativen einschließlich der damit verbundenen Auswirkungen auf die Lebensqualität (soweit berichtet), und der wirtschaftlichen Konsequenzen für das Gesundheitswesen zu erfolgen.

## **6.4 Medizinische Bewertung**

### **6.4.1 Methodik**

#### **6.4.1.1 Informationsquellen und Recherchen**

Es erfolgte eine systematische Literaturrecherche in den elektronischen Datenbanken MEDLINE (1966 bis Februar 2005), EMBASE Drugs & Pharmacology (1991 bis erstes Quartal 2005), ECONLIT (1969 bis Februar 2005) sowie den Cochrane-Datenbanken Reviews of Effects und Systematic Reviews (jeweils bis erstes Quartal 2005). Zusätzlich wurde in den gängigen HTA-Datenbanken (NEED, DARE, CCOHTA, SBU) recherchiert. Es wurden keine Restriktionen in Bezug auf Zeit oder Sprache zugrunde gelegt. Die Recherche wurde um Referenzen aus relevanten Artikeln und Expertenbefragung ergänzt.

Bei der Abfrage der Literaturdatenbanken wurden die Suchbegriffe „fractional flow reserve“, „(intra coronary“ und „pressure (gradient) measure“ verwendet, bei der Suche in HTA-Datenbanken wurde lediglich nach dem Begriff „fractional flow reserve“ gesucht. Die Recherche erfolgte gemeinsam für die medizinischen und ökonomischen Fragestellungen.

Die identifizierten Referenzen wurden in einer Literaturmanagementdatenbank (Endnote Version 9, Thompson ISI ResearchSoft, Stamford, Conn., USA) gespeichert und weiter bearbeitet.

#### **6.4.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden Studien zu den folgenden Fragestellungen:

- Studien zur Testgüte der Druckdrahttechnologie.
- Studien zur Ermittlung des medizinischen Nutzens einer FFR-basierten Vorgehensweise im Vergleich zu einem nicht-FFR-basierten Vorgehen.
- Kostenstudien.
- Gesundheitsökonomische Evaluationen.
- Systematische Reviews/Metaanalysen.
- HTA-Berichte.

Anhand Einzeldurchsicht von Titeln und Abstracts wurden die Dokumente für eine systematische Bewertung als nicht-relevant eingestuft und ausgeschlossen, die anderen Themen, physiologischen Grundlagen, praktischen Fragen der Durchführung oder technischen Aspekten gewidmet waren. Ferner wurden Fallstudien (Fallserien), Kommentare und „Editorials“ sowie narrative Reviews nicht in die systematische Bewertung einbezogen.

Als relevant eingestufte Studien wurden als Volltext geordert und von zwei der Autoren (B. B., U. S.) gelesen. Die beiden Gutachter entschieden unabhängig voneinander über den Ein- und Ausschluss dieser Studien. Bei divergierenden Einteilungen wurde ein dritter Autor konsultiert (V. K.). Lediglich bei

der Arbeit von Shindo et al.<sup>183</sup> musste von diesem Vorgehen abgewichen werden: da dieser Artikel in japanischer Sprache verfasst wurde, konnte lediglich das englischsprachige Abstract beurteilt werden.

Weiterhin kamen die folgenden im Voraus festgelegten weiteren Ausschlusskriterien zum Tragen:

- Publikation nur als Abstract.
- Eine andere Indikation als die zur Entscheidung für oder gegen eine PCI.
- Bei diagnostischen Studien zur Testgüte wurde nicht mit einem (validen) Goldstandard verglichen.  
Als valide Goldstandardverfahren wurde die konventionelle und quantitative Koronarangiographie, SPECT und die Szintigraphie (im Wesentlichen Thallium- und Technetium-Szintigraphie) betrachtet, ersatzweise wurden auch mehrere klinische Testverfahren in Kombination (z. B. fahrradergometrische Belastungstests oder Stress-EKG unter Dobutamingabe) akzeptiert.
- Die Standardmaßzahlen zur diagnostischen Genauigkeit, Effektivität, Kosten oder Kosteneffektivität wurden nicht ausreichend berichtet und ließen sich auch aus den Angaben in der Publikation nicht berechnen. Als Standardmaßzahlen wurden betrachtet:
  - (i) Bei diagnostischen Studien zur Testgüte Sensitivität, Spezifität, Gesamtgenauigkeit, positiver prädiktiver Wert, negativer prädiktiver Wert, Fläche unter der ROC-Kurve (ROC = Receiver-Operator-Kurve) etc.
  - (ii) Bei Studien zur Effektivität eines FFR-basierten Vorgehens kardiologische Ereignisse, Mortalität, Lebensqualität oder andere Zielgrößen für den medizinischen Nutzen.
  - (iii) In Kostenstudien klar im Zusammenhang mit dem FFR-Verfahren stehende Kosten.
  - (iv) In gesundheitsökonomischen Evaluationen das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis (IKEV) bzw. das inkrementelle Kostennutzwertverhältnis (IKNV), der monetäre Nettonutzen, oder das Vorliegen einer dominanten Situation bezogen auf Kosteneffektivität oder Kostennutzwert.

Die verbleibenden, für relevant befundenen Studien wurden nach Studientypen kategorisiert und den folgenden Kategorien zugeteilt:

- Studien zur Testgüte der Druckdrahttechnologie.
- Studien zur Ermittlung des Nutzens einer FFR-basierten Vorgehensweise im Vergleich zu einem nicht-FFR-basierten Vorgehen.
- Kostenstudien.
- Gesundheitsökonomische Evaluationen.
- Systematische Reviews/Metaanalysen.
- HTA-Berichte.

#### **6.4.1.3 Kurzbeschreibung der einzelnen Studien**

Die Beschreibung der wesentlichen Inhalte der gefundenen klinischen Studien erfolgte anhand einer Modifikation der von der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care erarbeiteten „Dokumentationsstruktur für die standardisierte Berichterstattung von gesundheitsökonomischen Primärstudien und Synthesen von Primärstudien“. Es wurden die für die klinische Fragestellung relevanten Elemente dieser übergreifenden Dokumentationsstruktur verwendet und an die spezifische Fragestellung angepasst (Abbildung 1)<sup>111, 185</sup>.

|  |
|--|
| <b>Fragestellung und Evaluationsrahmen</b><br>Fragestellung<br>Technologie (Diagnoseverfahren)   |
| <b>Studienpopulation und Studiendesign</b><br>Studientyp, -design<br>Studienzeitraum<br>Studienpopulation (einschließlich Patientencharakteristika), Studiengröße<br>Definition der Studienparameter<br>Ggf. statistische Auswertung   |
| <b>Ergebnisse</b><br>Definition des Vergleichsverfahrens: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bei diagnostischen Studien: Goldstandard: konventionelle und quantitative Koronarangiographie, SPECT-Untersuchungen und Thallium-Szintigraphie betrachtet, ersatzweise mehrere klinische Testverfahren in Kombination wie z. B. fahrradergometrische Belastungstests oder Stress-EKG</li> <li>- Bei Nutzenstudien: Beschreibung der Vorgehensweise in der Kontrollgruppe<br/>Standardmaßzahlen:</li> <li>- Bei diagnostischen Studien: Maßzahlen zur diagnostischen Genauigkeit (Sensitivität, Spezifität, Gesamtgenauigkeit, positiver prädiktiver Wert, negativer prädiktiver Wert, Fläche unter der ROC-Kurve)</li> <li>- Bei Nutzenstudien: Effektivität (Mortalität, Lebensqualität oder andere Zielgrößen für den medizinischen Nutzen wie z. B. Anzahl oder Schwere von Komplikationen)</li> </ul> |
| <b>Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren</b><br>Bemerkungen hinsichtlich Einschränkungen, Schwächen der Studie (insbesondere der Testverfahren)<br>Bemerkungen hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Ergebnisse (externe Validität)<br>Diskussion möglicher Verzerrungen des Studienergebnisses (Bias, ggf. Confounding)<br>Schlussfolgerungen der Autoren  |
| <b>Kommentar</b>   |

**Abbildung 1: Modifizierte Dokumentationsstruktur für die standardisierte Berichterstattung von Primärstudien (erarbeitet von der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care)**

EKG = Elektrokardiogramm. ROC = Receiver-Operator-Kurve. SPECT = Single Photon Emission Computed Tomography.

Im Rahmen der Kommentierung der einzelnen Studien wurde besonderes Augenmerk darauf gelegt, inwieweit Potential für Diagnosestudien-typische Verzerrungsquellen aufgrund des Studiendesigns bzw. der Studienmethodik gegeben ist und von den Autoren diskutiert wurde. Speziell wurde auf die folgenden Verzerrungsmöglichkeiten (Biasarten) geachtet<sup>51, 222</sup>:

- „**Verification“-Bias** (auch „Ascertainment“-Bias, „Work-up“-Bias): ist möglich, wenn die Durchführung des Referenztests (Goldstandard) abhängig ist oder beeinflusst wird durch das Ergebnis des untersuchten Testverfahrens. Von **partiellem „Verification“-Bias** wird gesprochen, wenn nur ein Teil der Studienpopulation, an der das neue Verfahren geprüft wurde dem Referenztest unterzogen wurde. Eine besonders hohe Wahrscheinlichkeit für „Verification“-Bias besteht v. a. dann, wenn der Referenztest nur bei besonders gefährdeten Patienten, oder in Abhängigkeit vom Ergebnis des Prüfverfahrens angewandt wird (**differenzieller „Verification“-Bias**).
- „**Incorporation“-Bias** entsteht, wenn das Prüfverfahren Teil einer Teststrategie (d. h. mehrere sequentielle Tests) ist, die insgesamt den Goldstandard darstellt. Damit sind Prüf- und Referenzverfahren nicht unabhängig von einander, Sensitivität und Spezifität werden überschätzt.
- „**Spectrum“-Bias** bezeichnet das Phänomen, dass Testgütekriterien wie Sensitivität und Spezifität, die üblicherweise als unabhängig von der Krankheitsprävalenz gelten, dennoch in Untergruppen abhängig von der Schweregradzusammensetzung des Kollektivs schwanken können. So tendiert die Sensitivität dazu, in Studienkollektiven von höherem Schweregrad höher auszufallen, während die Spezifität durch die Anzahl möglicher alternativer Diagnosen beeinflusst wird, d. h. v. a. bei geringer Prävalenz der Krankheit, leichter Schweregradausprägung oder erhöhter Komorbidität sinken kann. Diese Problematik wird gelegentlich auch unter dem Begriff der Generalisierbarkeit der Studienergebnisse diskutiert.

- **„Diagnostic Review“-Bias:** Ein Testergebnis bedarf häufig noch einer subjektiven Interpretation. Wenn diese durch die Kenntnis des jeweils anderen Tests (Prüf- bzw. Referenztest) beeinflusst wird, kann es zu dieser Verzerrung kommen. Dieser Bias kann durch Verblindung des Beurteilers hinsichtlich des Krankheitsstatus vermieden werden.
- **„Technical Progression“-Bias** bezieht sich auf die Möglichkeit einer technischen Weiterentwicklung des Prüfverfahrens (z. B. empfindlichere Druckdrahtsensoren) oder größerer Erfahrung der durchführenden Spezialisten im Rahmen von länger andauernden Studien.
- **„Disease Progression“-Bias** kann entstehen, wenn zwischen der Durchführung von Prüf- und Referenztest eine Zeitspanne liegt, in der die zugrunde liegende Erkrankung wesentlich fortschreiten kann. Nach Expertenmeinung kann bei der KHK davon ausgegangen werden, dass während eines Zeitraums von bis zu drei Monaten keine wesentliche Progression erfolgt, sofern eine stabile KHK vorliegt und keine Interventionen (Stentimplantation) erfolgt sind.

#### 6.4.1.4 Datenextraktion

Um die medizinische Wertigkeit des Einsatzes der Druckdrahtmessung im Rahmen der Indikationsstellung zur PCI zu evaluieren, wurden für die beiden medizinischen Fragestellungen die im Folgenden aufgeführten Endpunkte definiert. Die Ergebnisparameter wurden systematisch aus den Originaldokumenten extrahiert und nach Fragestellungen getrennt in Tabellen zusammengestellt.

**Fragestellung 1a:** Welche diagnostische Genauigkeit besitzt die Druckdrahttechnologie in Bezug auf einen Goldstandard?

Es wurden die folgenden Parameter extrahiert, soweit diese berichtet wurden:

- Studienreferenz: Autoren, Jahr, Zeitschrift und genaue Fundstelle
- Studienumfeld (Setting): Durchführungszeitpunkt, ggf. -zeitraum, Ort und institutioneller Rahmen
- Fragestellung
- Studienpopulation: Studienumfang, soziodemographische Angaben wie Alter, Geschlecht, Ein-/Ausschlusskriterien, Schweregradzusammensetzung
- Art des Goldstandards: konventionelle und quantitative Koronarangiographie, SPECT-Untersuchungen/Szintigraphie, Kombinationen mehrerer klinischer Testverfahren, Studieneinheit (Patient, Gefäß)
- Sensitivität, Spezifität in Prozent, Angabe der entsprechenden Schwellenwerte, Studieneinheit (d. h. Patienten oder koronare Läsionen) und/oder
- Anzahl richtig- bzw. falsch-positiver (respektive richtig-/falsch-negativer) Patienten bzw. Läsionen
- Positiver prädiktiver und negativer prädiktiver Wert
- Gesamtgenauigkeit (accuracy, in Prozent), d. h. Anteil der richtig-positiven und richtig-negativen Testergebnisse
- Fläche unter der ROC-Kurve
- Kappa-Wert
- Bewertung der Studie und Schlussfolgerungen der Studienautoren



**Fragestellung 1b:** Welchen medizinischen Nutzen erfährt der Patient durch den Einsatz dieser Technologie, und welche Risiken sind ggf. damit verbunden?

Es wurden die folgenden Parameter extrahiert, soweit diese berichtet wurden:

- Anteil wesentlicher kardiologischer Ereignisse, soweit diese im direkten Zusammenhang mit dem Testverfahren stehen (sog. Major Adverse Cardiac Events, MACE), z. B. Herzinfarkte, relevante Blutung
- Ggf. Zeit bis zum Auftreten eines MACE
- Mortalität (alle Ursachen), KHK-spezifische Mortalität, ggf. Angaben zur qualitätsadjustierten Lebenserwartung
- Anzahl erneuter koronarer Eingriffe
- Interventionsspezifische Komplikationen, die weitere wesentliche Eingriffe erforderlich machten oder den Krankenhausaufenthalt verlängerten
- Relevante Ergebnisse eventueller Nachuntersuchungen, wie z. B. Beschwerdefreiheit oder Veränderungen im Gebrauch antianginöser Arzneimittel
- Zeithorizont der Studie

#### **6.4.1.5 Bewertung der Studienqualität**

Zur Beurteilung der methodischen Qualität der Publikationen sollte in Abhängigkeit von den Ergebnissen der Literaturrecherche auf die Checklisten 1a, 1b, 2a und 2b zurückgegriffen werden<sup>111</sup>. Dabei dient Checkliste 1a zur qualitativen Beurteilung von Kontextdokumenten (HTA-Berichte), Checkliste 1b dokumentiert die methodische Qualität von systematischen Reviews und Metaanalysen, sowie von Publikationen, die Informationssynthesen enthalten. In Checkliste 2a wird die methodische Qualität von Primärstudien und in Checkliste 2b die Qualität von Diagnosestudien dokumentiert<sup>184, 185</sup>. Aufgrund der Ergebnisse der Literaturrecherche kommen jedoch ausschließlich die Checklisten 2a und 2b zur Verwendung (s. Abschnitt 9.2 Checklisten).

Die Beurteilung der Publikation und die Entscheidung zum Ein- bzw. Ausschluss erfolgten unabhängig voneinander durch zwei Beurteiler (B. B., U. S.). Bei Abweichungen in der Entscheidungsfindung wurde versucht, über die Beurteilung und den Ein-/Ausschluss der Publikation einen Konsens herzustellen.

Die Auswertung der Checklisten zur Qualitätsbeurteilung der Studien erfolgte in qualitativ-beschreibender Art und Weise, ob Angaben zum entsprechenden Checklistenitem vorliegen, fehlend oder unklar sind. Ergänzend wurden die genannten Antwortkategorien mit Punktwerten von 1, 0 bzw. 0,5 gewichtet, um eine quantitative Auswertung zu ermöglichen.

#### **6.4.1.6 Qualitative Informationssynthese**

Soweit mehr als eine Studie eines Studientyps vorlag, wurden die extrahierten Daten der einzelnen Studien (s. Abbildung 1) in Evidenztabelle zusammengestellt und die wesentlichen Inhalte systematisch zusammengefasst und gegenübergestellt. In einer Synopsis der einzelnen Studien zur Testgüte des FFR-Verfahrens wurden dann häufige Merkmale, das Umfeld der Studien und das Patientenkollektiv insgesamt beschrieben, ein Überblick über die verwendeten Goldstandardverfahren gegeben, sowie ggf. die Meinung der jeweiligen Autoren zur FFR-Technologie dargestellt. Soweit möglich, wurde versucht, eine quantitative Auswertung vorzunehmen, so z. B. für die Qualitätsbewertung der Studien.

#### **6.4.1.7 Quantitative Informationssynthese und Metaanalyse**

Soweit mehr als eine Studie eines Studientyps vorlag, wurden die Ergebnisse quantitativ zusammengefasst. Die aus den einzelnen Studien extrahierten Parameter zur Testgüte wurden, wo

dies möglich war, umgerechnet (z. B. prädiktive Werte, Sensitivität/Spezifität) und für jede Studie wurde die entsprechende Vierfeldertafel berechnet. Eine Vierfeldertafel stellt dabei die möglichen Kombinationen der (dichotomen) Testergebnisse von Prüfverfahren (FFR) und Referenzverfahren (Goldstandard) dar. Tabelle 3 zeigt exemplarisch den Aufbau dieser Vierfeldertafel. Aus den in die jeweiligen Tabellenfelder entfallenden Fallzahlen lassen sich die in der Tabelle angegebenen Maßzahlen berechnen. Die für die jeweiligen Studien ermittelten Werte sind in Anhang (9.5 Ermittelte Vierfeldertafeln der einzelnen diagnostischen Studien) zusammengestellt.

**Tabelle 3: Aufbau einer Vierfeldertafel zur Berechnung der Testgütekriterien**

| Testergebnis (FFR) positiv           |                        |                        |                |
|--------------------------------------|------------------------|------------------------|----------------|
| Erkrankt<br>(= Goldstandard-positiv) | JA                     | NEIN                   | Summe          |
| JA                                   | A<br>(Richtig-positiv) | B<br>(Falsch-negativ)  | Erkrankt       |
| NEIN                                 | C<br>(Falsch-positiv)  | D<br>(Richtig-negativ) | Nicht erkrankt |
| Summe                                | Test-positiv           | Test-negativ           | Studienumfang  |

FFR= Fraktionierte Flussreserve.

Die Formeln für die Berechnung der Maßzahlen lauten:

|                                  |                             |
|----------------------------------|-----------------------------|
| Sensitivität                     | = $A/(A + B)$               |
| Spezifität                       | = $D/(C + D)$               |
| Positiver prädiktiver Wert (PPW) | = $A/(A + C)$               |
| Negativer prädiktiver Wert (NPW) | = $D/(B + D)$               |
| Gesamtgenauigkeit (accuracy)     | = $(A + D)/(A + B + C + D)$ |
| Prävalenz                        | = $(A + B)/(A + B + C + D)$ |

Dabei wurde aufgrund der in der Literatur angetroffenen Gepflogenheit auf Anzahl der Läsionen abgestellt, soweit die Angaben nur für Patientenzahlen vorlagen, wurden diese mit der Zahl koronarer Läsionen unter der Zusatzannahme unabhängiger Ereignisse gleich gesetzt.

Aus den Fallzahlen (Anzahl der Läsionen) wurden Studienprävalenz (= Anzahl der mit Referenztest diagnostizierten Läsionen bezogen auf die Gesamtzahl untersuchter Gefäße/Patienten), Sensitivität (= Verhältnis der mit FFR-Verfahren diagnostizierten Läsionen zur Anzahl der mit Goldstandard diagnostizierten Läsionen) und Spezifität (= Verhältnis negativer Befunde mit FFR-Verfahren zur Anzahl negativer Ergebnisse mit Goldstandard) für die einzelnen Studien berechnet (soweit nicht bereits direkt berichtet).

Basierend auf den extrahierten Daten der einzelnen Studien wurde eine Metaanalyse durchgeführt, in der gepoolte Schätzer für Sensitivität und Spezifität berechnet wurden. Dazu wurden basierend auf den Zahlen der Vierfeldertafeln der einzelnen Studien (Felder A bis D gem. Tabelle 3) fallzahl-gewichtete gepoolte Testgütekriterien sowie die gesamte Studienprävalenz berechnet. Für die Testgütekriterien und die Studienprävalenz der einzelnen Studien sowie der gepoolten Schätzer wurden exakte 95 %-Konfidenzintervalle (KI) nach Clopper-Pearson unter Zugrundelegung eines Binomialmodells berechnet. Bei extremen Schätzern (nahe 100 %) wurde das einseitige 97,5 % KI berechnet. Die Ergebnisse (Punktschätzer und 95 % KI) wurden graphisch als „Forest Plots“ dargestellt. Bei einem „Forest-Plot“ werden die einzelnen Studien als horizontale Balken übereinander dargestellt, gekennzeichnet sind jeweils der entsprechende Schätzer (Sensitivität, Spezifität) und ein dazugehöriges Streuungsmaß (9 % KI). Eine vertikale Achse gibt einen zentralen Wert an (gepoolter Schätzer). Für die Basisfallanalyse wurden alle eingeschlossenen Studien berücksichtigt.

Zusätzlich wurden im Rahmen der Metaanalyse Sensitivitätsanalysen durchgeführt. In den Sensitivitätsanalysen wurde der Einfluss von Studien, deren Einbezug eventuell kritisch zu beurteilen ist

(z. B. wegen vermuteter gleicher Datenbasis), auf das Gesamtergebnis systematisch untersucht. Dabei wurden in den Sensitivitätsanalysen die Testgütekriterien und die Studienprävalenz einschließlich der jeweiligen KI mit dem neuen Datenbestand nach Ein- bzw. Ausschluss einzelner Studien neu berechnet und mit der Basisfallanalyse verglichen. Dieses Vorgehen wurde auch zur Untersuchung der Testgütekriterien in Untergruppen eingesetzt. Von Interesse ist dabei insbesondere der Vergleich von Studien mit verschiedenen Goldstandards (z. B. SPECT als Goldstandard vs. andere Referenzverfahren), und, aufgrund methodischer Bedenken, von Studien, deren Auswertungseinheiten Gefäßabschnitte bzw. Läsion waren mit Studien, die Patientenzahlen ausgewertet haben.

Die Zusammensetzung der Studienkollektive der verschiedenen Studien in Bezug auf die Schweregrade der KHK kann die Schätzungen von Sensitivität und Spezifität beeinflussen<sup>222</sup>. Ein grobes Kriterium für Schweregradverteilungen ist die Prävalenz der Patienten, bei denen nur ein Koronargefäß betroffen ist (sog. Eingefäßerkkrankung). Bei höheren Schweregraden sind zwei oder mehr Koronargefäße betroffen (sog. Mehrgefäßerkkrankungen). Meist berichten Studien neben der Schweregradzusammensetzung nur das Ergebnis der gesamten Studienpopulation, so dass der Einfluss des Schweregrads auf die Testgütekennzahlen nicht direkt erfasst werden kann. Deshalb wurden Studien, die nur Patienten mit Eingefäßerkkrankung eingeschlossen haben mit Studien verglichen, die (zumindest auch) Mehrgefäßerkkrankungen umfassen.

Zur quantitativen Auswertung der Qualitätsbeurteilung der Studien, wurden die Antwortkategorien „Ja“, „Nein“ bzw. „unbekannt“ mit einem, null bzw. 0,5 Punkten bewertet. Der Fragebogen wurde in vier Domänen untergliedert, die mit A bis D bezeichnet werden. Die Domäne A beurteilt die Beschreibung der Ausgangssituation, Domäne B die methodische Durchführung der Studie, Domäne C die Ergebnispräsentation und Domäne D die Qualität der Diskussion in der Veröffentlichung. Mit Ausnahme von Teil C umfassen die einzelnen Domänen jeweils vier Items, Teil C umfasst zwei Items. Daher konnten maximal 14 Punkte erreicht werden. Aus den gewichteten Punktwerten wurde eine Summe sowohl pro Domäne, als auch insgesamt gebildet, letztere wird hier als Qualitätsscore bezeichnet.

Zur Prüfung der Auswirkungen der Studienqualität in Sensitivitätsanalysen wurden die Studien anhand des Medians in zwei gleich große Gruppen bezogen auf die Studienanzahl (nicht der Fallzahlen) aufgeteilt. Die Studie von Shindo et al.<sup>183</sup> wurde für diese Bewertung ausgeschlossen, da aufgrund der japanischen Sprache kein Qualitätsassessment möglich war.

Die Analysen erfolgten mit der Software Excel (Ver. 2003, Microsoft GmbH, Unterschleißheim), STATA (Ver. 9, Stata Corp., College Station, Texas, USA) und SAS (Ver. 9.1, SAS Institute, Cary, North Carolina, USA). Die Abbildungen wurden mit den Softwareprogrammen Excel und Meta-Disc (Ver. 1.4.)<sup>228</sup> erstellt.

## **6.4.2 Ergebnisse**

### **6.4.2.1 Literaturrecherche**

Die Ergebnisse der elektronischen Literaturrecherche mit der Kombination der Suchbegriffe und jeweiligen Trefferanzahl bei der Abfrage von MEDLINE und EMBASE sind im Anhang 9.1.3 (Suchstrategie) dargestellt (Tabelle 17 und Tabelle 18). Es ergaben sich 192 Treffer in MEDLINE und 51 in EMBASE.

In den Datenbanken ECONLIT und Cochrane Database of Systematic Reviews wurden keine Treffer identifiziert (Tabelle 19). In den HTA-Datenbanken wurde ein Treffer in DARE erzielt und in NEED drei. In den weiteren HTA-Datenbanken ergaben sich keine Treffer. Auch in der Cochrane-Datenbank Reviews of Effects wurde ein Treffer erzielt. Nach Ausschluss von Mehrfachtreffern ergaben sich aus den elektronischen Literaturrecherchen in allen genannten Datenbanken insgesamt 194 Treffer.

Die befragten Experten benannten eine weitere Arbeit, die sich aufgrund des aktuellen Veröffentlichungsdatums noch nicht in den elektronischen Literaturdatenbanken finden ließ<sup>55</sup>.

### 6.4.2.2 Ein- und ausgeschlossene Literatur

Die Literaturrecherche erfolgte gemeinsam für die medizinischen und ökonomischen Fragestellungen. Die Ergebnisse werden im Folgenden für beide Bereiche berichtet.

Von insgesamt 195 aufgefundenen Arbeiten (194 aus der Recherche in den elektronischen Datenbanken, eine aufgrund eines Expertenhinweises) wurden 105 aufgrund von Titel- und Abstract-Durchsicht als nicht-relevant eingestuft (Tabelle 4).

**Tabelle 4: Als nicht-relevant eingestufte Literatur**

| Kategorie   | Anzahl |
|---|--------|
| Reviews, Kommentare, „Editorials“                               | 37     |
| Fallberichte, -serien   | 13     |
| Physiologische/physikalische Grundlagenarbeit                   | 19     |
| Technische Fragestellungen                                      | 19     |
| Für die Fragestellung des HTA-Berichts nicht-relevante Arbeiten | 17     |
| Summe   | 105    |

HTA = Health Technology Assessment.

Bei möglicher Mehrfachzuordnung wurden Studien der als erstes aufgeführten Kategorie zugewiesen.

Die verbleibenden 90 Studien bildeten den Pool an Studien, die im Volltext geprüft und hinsichtlich der Erfüllung der Ein- bzw. Ausschlusskriterien beurteilt wurden. Aufgrund dieser Volltextdurchsicht wurden insgesamt 77 Publikationen von einer weiteren systematischen Bewertung im Rahmen dieses HTA-Berichts ausgeschlossen. Davon bezogen sich 29 Studien nicht auf die Indikation der Technologie und die Fragestellung dieses HTA-Berichts<sup>4, 19, 61, 62, 81, 98, 109, 114, 121, 123, 131, 143, 146, 148, 155, 157, 167, 179, 180, 182, 190, 204-206, 212, 213, 220-222</sup>. Eine Studie lag nur als „Abstract“ vor<sup>56</sup>. Unter den Studien zur diagnostischen Güte fehlte der Vergleich mit einem (validen) Goldstandard entsprechend der oben genannten Definition bei 19 Artikeln<sup>2, 14, 15, 27-29, 32, 49, 52, 65, 88, 91, 126, 128, 129, 151, 201-203</sup> oder wurden die relevanten Maßzahlen zur Testgüte nicht ausreichend berichtet ( $n = 33$ )<sup>2, 15, 16, 18, 20, 22, 24, 25, 29, 38, 46, 52, 53, 70, 83, 85, 94, 103, 118-120</sup>. Von drei Artikeln einer japanischen Arbeitsgruppe<sup>213, 225, 226</sup> wurden zwei ausgeschlossen, da sich die Auswertung mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit auf die gleiche Datenbasis bezog. Aufgrund der mit dem Veröffentlichungsjahr wachsenden Patientenzahlen wurden die beiden früheren Studien als Zwischenauswertungen betrachtet und ausgeschlossen<sup>213, 225</sup>.

Ein Teil der ausgeschlossenen Artikel wurde aufgrund mehrfacher Gründe ausgeschlossen. In Kapitel 8.3 (Ausgeschlossene Literatur) sind alle ausgeschlossenen Referenzen sortiert nach Ausschlussgrund aufgeführt.

Die verbleibenden 13 Studien wurden in die systematische Bewertung des HTA-Berichts anhand der Checklisten eingeschlossen. Dies waren elf Studien zur diagnostischen Testgüte von FFR<sup>1, 31, 33, 43, 55, 89, 123, 153, 183, 210, 226</sup>, eine Studie zum medizinischen Nutzen der FFR-basierten Vorgehensweise bei der Entscheidung zur PCI<sup>17</sup> und eine gesundheitsökonomische Evaluation<sup>59</sup>. Kostenstudien, systematische Reviews/Metaanalysen und HTA-Berichte wurden nicht identifiziert bzw. eingeschlossen. In Kapitel 8.2 (Bewertete Literatur) sind alle eingeschlossenen Referenzen sortiert nach Studientyp aufgeführt.

### 6.4.2.3 Studien zur Testgüte (Fragestellung 1a)

Es wurden elf Studien zur diagnostischen Testgüte von FFR gefunden<sup>1, 35, 37, 47, 59, 93, 127, 153, 183, 210, 226</sup>, die die Fragestellung der Wertigkeit von FFR im Vergleich zu einem Goldstandard im Hinblick auf die Indikationsstellung zur PCI untersucht haben.

Im Folgenden werden die relevanten Studien im Detail beschrieben, dabei orientiert sich die Beschreibung an dem auf der „Dokumentationsstruktur für die standardisierte Berichterstattung von gesundheitsökonomischen Primärstudien und Synthesen von Primärstudien“ beruhenden und adaptierten Fragebogen, der bereits eingangs beschrieben wurde (Abbildung 1)<sup>111, 185</sup>. In einem späteren Abschnitt erfolgt die Zusammenschau und Datensynthese. Die tabellarischen exzerpierenden Studien-

beschreibungen finden sich im Anhang 9.3 (Kurzbeschreibungen der eingeschlossenen Studien), die ermittelten Einzeldaten einschließlich der Testgütecharakteristika der Studien im Anhang 9.5 (Ermittelte Vierfeldertafeln der einzelnen diagnostischen Studien). Der FFR-Test wurde ab einem Grenzwert von  $< 0,75$  als positiv (d. h. pathologisch) betrachtet, sofern dies im Folgenden nicht anders dargestellt wird.

#### **Abe et al.<sup>1</sup>**

Abe et al.<sup>1</sup> verglichen in ihrer Studie FFR und weitere für die Diastole spezifische Parameter mit den Ergebnissen aus SPECT-Untersuchungen als Referenzverfahren, um Aussagen über die funktionelle Bedeutung von Koronarstenosen zu erhalten. Untersucht wurden 46 konsekutive Patienten (85 % männlich), bei denen aufgrund von Angina pectoris-Beschwerden eine angiographisch mittelgradige Stenose in der linken Koronararterie entdeckt wurde. Das mittlere Alter von Patienten mit funktioneller Stenose lag bei  $65 \pm$  neun Jahren, und bei den Patienten ohne funktionelle Stenose bei  $56 \pm$  sieben Jahren. Die Studie wurde in einer japanischen Universitätsklinik (Tokio/Ichihara) durchgeführt. Patienten mit Stenosen im Hauptstamm der linken Koronararterie, Mehrgefäßerkrankung, linksventrikulärer Hypertrophie, Diabetes mellitus, Anämie, vorausgegangenen Herzinfarkten oder Bypassoperationen, sowie mit klinisch bedeutsamer Herzklappenerkrankung wurden ausgeschlossen. Die Hyperämieinduktion bei der Bestimmung der FFR erfolgte durch die intravenöse Gabe von  $150 \mu\text{g ATP/kg}$  Körpergewicht/min. Die Belastung im Rahmen der SPECT-Untersuchung erfolgt durch Fahrradergometrie. Das Vorliegen einer funktionell relevanten Stenose wurde angenommen, wenn entweder die SPECT-Untersuchung, oder das EKG der Ergometrie Ischämiezeichen ergaben.

Die Autoren berichten eine Sensitivität von 83,3 % und eine Spezifität von 100 %. Eine funktionelle Stenose lag bei 52 % der Studienteilnehmer vor. Kritisch wird anmerkt, dass SPECT in Kombination mit Ergometrie einen nicht perfekten Goldstandard darstellt, da nach Literaturangaben lediglich eine Sensitivität und Spezifität von ca. 85 % bzw. 90 % erreicht wird. Zur Verbesserung werden eine Wiederholung der Referenztests nach Revaskularisierung sowie eine Verlaufsbeobachtung vorgeschlagen. Mögliche Fehlerquellen werden auch in der Induktion koronarer Vasospasmen und eventuell vorliegender Mikrogefäßerkrankungen gesehen. Die Ergebnisse der Studie dürften nicht direkt auf Patienten mit schwereren Erkrankungsformen und Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren (Mehrfäßerkrankungen, erfolgte Herzinfarkte, Diabetes mellitus) übertragbar sein. Das Patientengut erscheint jedoch für den klinischen Alltag repräsentativ. Aufgrund der geringen Fallzahlen raten die Autoren zu vorsichtiger Interpretation der Ergebnisse. Zu berücksichtigen ist auch, dass die japanische Population möglicherweise spezifische genetische oder umweltbedingte Besonderheiten aufweist, die eine direkte Übertragung der Ergebnisse problematisch erscheinen lassen könnte. Die Autoren kommen zur Schlussfolgerung, dass in der klinischen Praxis FFR als der Parameter der Wahl für die Einschätzung der funktionellen Bedeutung von mittelgradigen Koronarstenosen betrachtet werden kann.

Es handelt sich hier um eine für den japanischen Versorgungskontext wohl repräsentative und ohne wesentliches Verzerrungspotential durchgeführte Studie von moderatem Stichprobenumfang. Verzerrungspotential könnte bestehen, falls ein relevanter Anteil der Patienten an Mikrogefäßerkrankung leiden sollte, da dies von Prüf- und Referenzverfahren unterschiedlich erfasst wird. Die Bedeutung des Referenzverfahrens wird kritisch diskutiert und die bestehenden Limitationen anerkannt. In der Qualitätsbeurteilung wurden 8,5 Punkte erreicht.

#### **Caymaz et al.<sup>31</sup>**

Die Arbeitsgruppe Caymaz et al.<sup>31</sup> ging in ihrer Arbeit der Fragestellung eines Vergleichs von FFR-Messungen mit den Ergebnissen quantitativer Koronarangiographie und SPECT-Untersuchungen bei Patienten mit mittelgradiger KHK nach. Dabei wurde FFR verglichen mit TI-201-SPECT unter Belastung als Goldstandard. Die SPECT-Untersuchung erfolgte innerhalb einer Woche nach FFR-Bestimmung. Es wurden 30 konsekutive Patienten (66,7 % männlich) einer universitären Untersuchungseinheit in Istanbul (Türkei) mit insgesamt 40 koronaren Läsionen untersucht, das mittlere Alter betrug  $53 \pm$  zehn Jahre. Es wurden Patienten eingeschlossen, bei denen im Rahmen von Koronarangiographien der Routineversorgung mittelgradige Stenosen von 30 bis 70 % im proximalen Teil mindestens eines Arterienhauptstamms entdeckt wurden. Ausgeschlossen wurden Patienten mit vorausgegangener Bypassoperation oder Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, mit instabiler Angina

pectoris, linksventrikulärer Hypertrophie oder Diabetes mellitus. Bei der Bestimmung der FFR erfolgte die Hyperämieinduktion durch die intrakoronare Gabe von 18 bzw. 12 µg Adenosin in die linke bzw. rechte Koronararterie. Die Belastung im Rahmen der SPECT-Untersuchung erfolgt durch Fahrradergometrie. Das Untersuchungsergebnis wurde von zwei Experten als reversible bzw. irreversible Ischämie klassifiziert.

Es wurde eine Sensitivität von 91 % und eine Spezifität von 100 % ermittelt, sowie ein positiver bzw. negativer prädiktiver Wert von 100 % bzw. 90 %. Zusätzlich wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson zwischen dem angiographisch ermittelten relativen Stenosegrad des Gefäßdurchmessers und der FFR mit  $-0,40$  ( $p = 0,01$ ) angegeben. Die Prävalenz der Läsionen betrug 55 %.

Kritisch wird von den Autoren angemerkt, dass SPECT-Untersuchungen bei geringgradigen Stenosen von 30 bis 50 % eine geringe Spezifität mit erhöhter Rate an falsch-positiven Befunden aufweisen. In diesem Bereich müssten die Untersuchungen mit dem Goldstandard durch Verlaufsuntersuchungen (z. B. vor und nach PCI) überprüft werden. Weiterhin sind Fehlermöglichkeiten durch die unterschiedlichen Belastungsformen bei beiden Untersuchungen gegeben: durch die körperliche Belastung vor den SPECT-Untersuchungen könnten Vasospasmen induziert werden, die zu falsch-positiven Befunden führen, während bei FFR aufgrund des schwächeren Hyperämieanreizes eher falsch-negative Ergebnisse aufgrund von zu geringer Belastung auftreten könnten. Im Übrigen wird der Studie aufgrund der Restriktionskriterien eine hohe interne Validität zugestanden. Die Autoren schränken ein, dass die Ergebnisse nicht auf Patienten mit weiteren Risikofaktoren, schwereren Erkrankungsgraden oder Patienten mit weiteren kardiovaskulären Erkrankungen übertragbar sein könnten. Auch weisen die Autoren auf eine zurückhaltende Interpretation der Ergebnisse aufgrund des geringen Umfangs der Studienpopulation hin. Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass größere Studien zur Validierung abzuwarten und die Kosteneffektivität der FFR zu untersuchen ist. Unter diesen Vorbehalten kann FFR als Goldstandard für die invasive Ischämieabklärung mittelschwerer Stenosen betrachtet werden.

Insgesamt handelt es sich um eine klar strukturierte, durchgeführte und transparent berichtete Studie. Die Konstruktion einer Vierfeldertafel aus den Ergebnissen ist möglich, jedoch nur für die Anzahl der Läsionen (nicht der Patienten). Die Zusammensetzung der Studienpopulation hinsichtlich des Schweregrads der Erkrankung wurde nur summarisch berichtet. Wesentliches Verzerrungspotential ist nicht zu erkennen. Allenfalls könnte der geringe Studienumfang zu Bedenken Anlass geben. Die strukturierte Qualitätsbewertung ergab insgesamt 8,5 Punkte.

### **Chamuleau et al.<sup>33</sup>**

Chamuleau und Kollegen<sup>33</sup> führten eine Studie zum Vergleich des prädiktiven Werts von FFR zur Erkennung reversibler Perfusionsdefizite in der Myokardszintigraphie an 127 konsekutiven Patienten (161 Läsionen) mit Zweigefäßerkrankung durch. Es handelte sich um mehrheitlich männliche Patienten (73 %) mit einem durchschnittlichen Alter von 61 Jahren. Die Studie wurde an einer Universitätsklinik in Amsterdam, Niederlande durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten mit stabiler Angina pectoris und überwiegend mittleren Schweregraden (CCS I bis III: CCS = Canadian Cardiovascular Society). Ausgeschlossen wurden Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie, Kardiomyopathie, schwerer Herzklappenerkrankung, vorangegangenem Myokardinfarkt oder Bypassoperationen, sowie Patienten mit Diabetes mellitus. Als Goldstandard wurden Tc-99m-SPECT-Untersuchungen durchgeführt, die Belastung erfolgte pharmakologisch durch die Gabe von Dipyridamol. Innerhalb einer Woche nach der SPECT-Untersuchung wurde die FFR bestimmt.

Die Auswertung erfolgte auf der Basis von Patientenzahlen. Eine zusätzliche Auswertung der Läsionen wurde durchgeführt, die Ergebnisse jedoch nicht detailliert berichtet. Nach Aussage der Autoren sind die Ergebnisse ähnlich. Werte für Sensitivität und Spezifität werden nicht explizit angegeben, sondern sind einer Graphik zu entnehmen. Die hieraus entnommenen Werte betragen etwa 65 % für die Sensitivität und 78 % für die Spezifität. Die Prävalenz wird aus diesen Daten mit etwa 24 % der Patienten und ca. 32 % der Läsionen geschätzt.

Die Studie erfüllt die wesentlichen Qualitätsansprüche an Methodik und transparenter Berichterstattung und umfasst große Patientenzahlen. Der Score in der Qualitätsbewertung anhand Checkliste 2b (Anhang 9.2, Checklisten) beträgt 9,5 Punkte.

Die unten beschriebene Studie von Meuwissen et al.<sup>123</sup> umfasst einen Teil der Patienten dieser Studie, insgesamt jedoch ein größeres Patientenkollektiv (Email von Herrn Meuwissen vom 16.06.2005). Darüber hinaus werden Sensitivität und Spezifität exakt aufgeführt. Allerdings werden, im Gegensatz zur Studie von Chamuleau et al.<sup>33</sup>, die Anzahl koronarer Läsionen anstelle von Patientenzahlen ausgewertet. Es wurde daher die Entscheidung getroffen, zur Vermeidung von Redundanz die Daten von Chamuleau et al.<sup>33</sup> nicht in die metaanalytische Berechnung des gepoolten Schätzers einzubeziehen, sondern den Daten der Studie von Meuwissen et al.<sup>123</sup> den Vorzug zu geben. Die Auswirkung dieser Entscheidung auf die gepoolten Schätzer von Sensitivität, Spezifität und Prävalenz wird in Sensitivitätsanalysen untersucht.

### **De Bruyne et al.<sup>43</sup>**

In einer sehr frühen Arbeit gehen De Bruyne und Kollegen<sup>43</sup> der Frage nach der Bestimmung des „Cut-Off“-Werts für FFR unter Ruhe- und hyperämischen Bedingungen zur optimalen Prädiktion von myokardialer Ischämie nach. Die Studie wurde in einer belgischen Fachklinik (Aalst) durchgeführt und umfasste 60, aus Routinezuweisungen prospektiv ausgewählte Patienten (95 % männlich) im Alter von 56 bis 58 Jahren ( $\pm$  acht bis elf Jahre). Aufgrund von Brustschmerzen wurden Angiographien durchgeführt. In diesen Angiographien zeigten die Patienten isolierte Stenosen in einer der Koronarthauptarterien. Zum Stenosegrad erfolgten keine Angaben, wie auch zum eventuellen Vorliegen einer instabilen Angina pectoris. Ausgeschlossen wurden Patienten mit gestörter linksventrikulärer Funktion, insbesondere bei entsprechender Hypertrophie, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Mitralklappenprolaps, Elektrolytstörungen oder einem auffälligen Ruhe-EKG. Darüber hinaus mussten die Patienten aufgrund ihrer körperlichen Verfassung bei einer fahradergometrischen Untersuchung zur Ausbelastung (d. h. 85 % der maximalen altersentsprechenden Herzfrequenz) in der Lage sein. Als Goldstandard diente eine Kombination von morphologischen und funktionellen diagnostischen Tests, d. h. Koronarangiographie und Fahrradergometrie. Die FFR wurde innerhalb von sechs Stunden nach Durchführung der Ergometrie gemessen, die Hyperämieinduktion erfolgt durch die intrakoronare Gabe von 18 bzw. 12  $\mu$ g Adenosin (linke bzw. rechte Koronararterie) oder Papaverin (12 bzw. 8 mg). Ein Grenzwert für FFR wurde a priori nicht festgelegt. Das Belastungs-EKG wurde als positiv betrachtet (d. h. Vorliegen einer funktionell relevanten KHK) bei ST-Senkungen von mind. 0,1 mV. Bei 29 von 37 Patienten mit positivem Belastungs-EKG wurde die Ergometrie binnen zehn Tagen nach PCI zur Validierung wiederholt.

Die Ergebnisse werden in Form von ROC-Kurven präsentiert, sowie als Kurven, die Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit vom „Cut Off“-Wert der FFR darstellen. Explizit werden die Sensitivität mit 87 % und die Spezifität mit 100 % für einen Trennwert für die FFR von 0,66 angegeben. Dieser Trennwert ergibt sich aus dem Schnittpunkt von Sensitivität und Spezifität. Für einen Trennwert der FFR von  $< 0,75$  für ein positives Testergebnis kann aus der graphischen Ergebnisdarstellung eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 61 % abgeschätzt werden. Die Fläche unter der ROC-Kurve beträgt näherungsweise 0,917.

Die Autoren weisen auf die geringe Sensitivität der Ergometrie als Testverfahren an sich, sowie die grundsätzlich hohe Variabilität der Ergebnisse hin. Diese sind sowohl von Patientenauswahl als auch vom Durchführungsprotokoll abhängig, da das Verfahren wenig standardisiert und nicht für kardiale Ischämien spezifisch ist. Im Hinblick auf die externe Validität der Studie stellen die Autoren fest, dass die Ergebnisse nicht für Patienten mit Mikroangiopathie, Myokardinfarkt oder linksventrikulärer Hypertrophie bzw. gestörter linksventrikulärer Funktion gelten. Die interne Validität ist aufgrund mehrfacher Restriktionen zum Ausschluss von Störgrößen und Erzielen eines einheitlichen Studienkollektivs, der Bemühungen um standardisierte Durchführung der Untersuchungen an den Patienten und der gezielten Kontrolle möglicher Störgrößen als hoch zu bewerten. Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass die Studienergebnisse valide und sensitiv sind. Sie empfehlen für die FFR einen Trennwert von 0,66 (ohne diesen inhaltlich zu begründen) und betrachten die FFR als ein wertvolles Verfahren zur Entscheidungsunterstützung bei Patienten mit unklarem angiographischen Befund.

Die Studie ist klar strukturiert und transparent berichtet, wesentliche Limitationen werden kritisch diskutiert. Die Generalisierung ist aufgrund des stark selektierten Patientenkollektivs eingeschränkt, so dass „Spectrum“- und „Context“-Bias möglich erscheinen, auch kann ein „Verification“-Bias nicht ausgeschlossen werden. Weiteres Verzerrungspotential könnte sich durch den Ausschluss von Pa-

tienten mit unklaren Ergometrieergebnissen ergeben, wie dies in der Diskussion andeutungsweise beschrieben wird. Die Ergebnisse werden methodisch korrekt auf der Basis von Patientenzahlen analysiert und berichtet. Die Rationale für die Wahl des Trennwerts erscheint nicht ausreichend begründet und etwas arbiträr gewählt. Aufgrund der für andere Trennwerte nur graphisch berichteten Testgütekriterien sind diese nur approximativ zu entnehmen. Im Qualitätsscore werden sieben Punkte erreicht.

#### **Erhard et al.<sup>55</sup>**

Erhard et al.<sup>55</sup> gehen in ihrer sehr aktuellen Studie der Fragestellung nach, ob der übliche Grenzwert für FFR von 0,75 auch in einem heterogenen Patientenkollektiv mit Mehrgefäßerkrankungen und vorausgegangenem Myokardinfarkt valide ist. Die Studie umfasst 47 Patienten der klinischen Routine der Spezialambulanz einer deutschen Universitätsklinik (München) mit angiographisch nachgewiesener intermediärer Koronarstenose (d. h. 50 bis 70 % Durchmesserreduktion). Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 64,4 Jahren,  $\pm 9,7$  Jahre, 62 % der Patienten sind männlich. Das Studienkollektiv umfasste Patienten mit Ein- (15 %), Zwei- und Dreigefäßerkrankungen (jeweils 43 %). Patienten mit Hauptstammstenose, akuten Koronarsyndromen sowie nach Herztransplantation wurden ausgeschlossen. Weiterhin wurden Patienten ausgeschlossen, die sich echokardiographisch als schwierig zu untersuchen erwiesen. Als Referenzmethode wurden zusätzlich zur Koronarangiographie sowohl SPECT-Untersuchungen mit Tc-99m und pharmakologischer Belastungsinduktion durch Dobutamin-gabe, als auch echokardiographische Untersuchungen gleichfalls nach Dobutaminbelastung durchgeführt. Angaben zum Verhältnis der beiden Testverfahren im Hinblick auf die Definition des Goldstandards werden nicht gemacht. Beide Tests erfolgten innerhalb von vier Wochen nach Bestimmung der FFR. Die Auswertung der SPECT-Untersuchungen erfolgte durch zwei Spezialisten im Konsensusverfahren. Die beiden Experten waren bezüglich der Untersuchungsergebnisse aus der Koronarangiographie verblindet.

Die Sensitivität bezogen auf den Goldstandard der Kombination von SPECT- und Echokardiographie beträgt 0,83, die Spezifität 0,77. Nach Stratifizierung von Patienten mit bzw. ohne vorausgegangenem Myokardinfarkt liegen die Werte bei 100 % bzw. 80 % für die Sensitivität und 88 % bzw. 68 % für die Spezifität. Die Auswertung erfolgte auf Basis von Patientenzahlen. Ergänzend wird die Abhängigkeit der beiden Testgütekriterien in Abhängigkeit vom Trennwert der FFR im Rahmen einer ROC-Analyse graphisch dargestellt. Die Prävalenz von Koronarstenosen im Untersuchungsgut wird nicht berichtet und kann aus den Angaben auch nur unsicher abgeschätzt werden.

Die Autoren räumen ein, dass die Werte für Sensitivität und Spezifität bei Patienten ohne Myokardinfarkt im Vergleich zu anderen veröffentlichten Studien ungewöhnlich hoch liegen, können dies jedoch allenfalls durch die geringen Patientenzahlen der eigenen Studie erklären. Weitere Einschränkungen der Studie werden nicht gesehen oder eine Generalisierbarkeit der Ergebnisse thematisiert. Sie folgern zusammenfassend, dass die Grenzwerte für FFR bei Patienten mit und ohne Myokardinfarkt annähernd gleich sind.

Die Studie umfasst nur relativ geringe Patientenzahlen. Sie berichtet auf weite Strecken nur sehr knapp und nicht im erforderlichen Detaillierungsgrad (es fehlen z. B. genaue Angaben zur Falldefinition, zur Patientenrekrutierung und zur Prävalenz). Anhaltspunkte für eine wesentliche Verzerrung der Ergebnisse können jedoch nicht erkannt werden. Im Qualitätsscore werden acht Punkte erreicht.

#### **Jimenez-Navarro et al.<sup>89</sup>**

Die Forscher um Jimenez-Navarro<sup>89</sup> gingen der Frage einer Korrelation von Befunden aus FFR- und echokardiographischen Untersuchungen nach. Weiter versuchten sie zu klären, inwieweit FFR-Ergebnisse in den Entscheidungsprozess bei Patienten mit mittelschwerer Koronararterienstenose einbezogen werden können. Die Studie wurde im Zeitraum zwischen Juli 1997 und November 1998 an 21 konsekutiven Patienten des hämodynamischen Labors einer Universitätsklinik in Malaga, Spanien durchgeführt. Die Patienten waren zu 86 % männlich und wiesen ein Durchschnittsalter von 55,5 Jahren (SD: 11,6 Jahre) auf. Eingeschlossen wurden Patienten mit Eingefäßerkrankung der Hauptkoronararterien ohne linksventrikuläre Hypertrophie oder anderen linksventrikulären Funktionsstörungen, Stenosen in den distalen Koronarabschnitten, Herzklappenerkrankungen oder Patienten mit massiven Herzinfarkten in der Vorgeschichte. Zusätzlich wurden zwei Patienten mit Stenosen in



zwei Koronargefäßen eingeschlossen. Insgesamt wurden 23 Läsionen untersucht, die Auswertung erfolgte auf der Basis der untersuchten Läsionen. Als Referenzuntersuchung dienten echokardiographische Untersuchungen unter dobutamininduzierter Belastung in Kombination mit quantitativer Koronarangiographie. Der die Sonographie durchführende Untersucher war gegenüber den Angiographiebefunden verblindet. Sämtliche Stenosen waren von mittlerem Schweregrad, bei knapp der Hälfte der Patienten ( $n = 10$ ) lag eine instabile Angina pectoris vor, bei weiteren fünf Patienten bestand ein Zustand nach Myokardinfarkt. Die FFR wurde als positiv (d. h. Vorliegen einer signifikanten Stenose) gewertet bei Messwerten  $< 0,75$ . Die Stressechokardiographie galt als positiv, wenn im Vergleich zum Befund vor Belastung neue Defekte der Kontraktilität in einem Gefäßsegment entdeckt wurden.

Die Autoren finden eine Sensitivität der FFR von 100 % und eine Spezifität von 80 %. Die Prävalenz von hämodynamisch wirksamen Koronarstenosen betrug 13 %. Der positive prädiktive Wert betrug 42,8 %, der negative 82,6 %. Der Anteil insgesamt richtiger Testergebnisse, von den Autoren als „Global Predictive Value“ bezeichnet lag ebenfalls bei 82,6 %. In der Diskussion wird darauf verwiesen, dass die Echokardiographie allein eine geringe Sensitivität aufweisen würde. Die Studienpopulation sei zwar sehr heterogen, damit aber auch typisch für das in der Routineversorgung anzutreffende Patientengut. Jimenez-Navarro und Kollegen kommen zu dem Schluss, dass FFR sehr gut geeignet ist, Patienten zu identifizieren, die keiner Intervention bedürfen, insbesondere im Rahmen der Entscheidungsfindung bei mittelschweren Läsionen. Die FFR-Technologie wird aufgrund ihrer technisch einfachen Handhabbarkeit, schnellen Durchführung und Ergebnisermittlung und dem Fehlen eines zusätzlichen Risikos als potentiell sinnvolles Instrument für die tägliche klinische Praxis eingestuft.

Es handelt sich um eine klar strukturierte und transparent berichtete Studie. Das Patientengut ist wenig selektiert und nach Meinung der Autoren repräsentativ. Die Studie ist ungewöhnlich im Hinblick darauf, dass die Studienpopulation auch Patienten mit instabiler Angina pectoris umfasst. Eine leichte Unklarheit herrscht bei der Definition des Goldstandards: einerseits werden die Ergebnisse der Angiographie berücksichtigt, andererseits ist nicht klar, ob diese tatsächlich dazu beitragen, Stenosen als definitiv hämodynamisch relevant zu identifizieren. Im Übrigen sind keine wesentlichen Mängel im Design und der Durchführung der Studie festzustellen. Im Qualitätsscore werden 10,5 Punkte erreicht.

#### **Meuwissen et al.<sup>123</sup>**

Die Arbeitsgruppe Meuwissen und Kollegen<sup>123</sup> überprüfte in ihrer Studie die Hypothese, dass der sog. Stenose-Widerstands-Index funktionelle Koronarläsionen besser entdeckt als hämodynamische Parameter, die auf der Messung entweder von Flussgeschwindigkeit oder Drücken allein basieren.

Die Studie umfasste 151 konsekutive Patienten mit insgesamt 181 koronaren Läsionen. Sie wurde an einer Universitätsklinik in Amsterdam, Niederlande durchgeführt. Das Durchschnittsalter des Kollektivs betrug  $60,0 \pm 10,7$  Jahre und umfasste mit 71 % vorwiegend männliche Patienten. Einbezogen wurden Patienten mit Anginabeschwerden und Ein- bzw. Zweigefäßerkrankung der CCS-Schweregrade 1 (7 %), 2 (20 %) und 3 (57 %) sowie Braunwald I / II (17 %). Ausgeschlossen wurden Patienten mit mehrfachen Stenosen in einem Gefäß, schwerem Nierenleiden, signifikanter Stenose der linken Hauptkoronararterie, sichtbarer Kollateralentwicklung, Vorhofflimmern, Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Wochen oder kürzlich erfolgter Bypassoperation. Als Goldstandard wurden die Ergebnisse der SPECT-Untersuchung zugrunde gelegt. Die Belastung wurde pharmakologisch durch Gabe von Dipyridamol oder Adenosin induziert. Die Befunde wurden als normale, verdächtige, leichte, mittelgradige oder schwere Defekte klassifiziert. Eine Erkrankung wurde angenommen (reversible Ischämie) bei Verbesserung in Ruhe um mehr als eine Kategorie, sofern dies mit dem Versorgungsgebiet der verdächtigten Arterie konsistent war. Die FFR wurde bei Werten von  $< 0,75$  als positiv betrachtet.

Die Prävalenz von zu reversiblen Ischämien führenden Koronarläsionen wurde mit 29 % angegeben, darüber hinaus wurden 30 falsch-positive und 16 falsch-negative Ergebnisse berichtet. Aus diesen Angaben konnte eine Sensitivität von 69 % und eine Spezifität von 77 % ermittelt werden, die Rate der insgesamt richtigen Testergebnisse wurde mit 75 % angegeben.

Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass sich ein kombinierter Index aus Druck- und Flussgeschwindigkeitsparametern den einzelnen Parametern in einer großen Patientenkohorte

deutlich überlegen zeigt. Der Index habe das Potential, die Qualität klinischer Entscheidungsfindung, insbesondere bei mittelgradigen Stenosen zu verbessern. Einschränkungen der internen oder externen Validität der Studienergebnisse beschränken sich auf mögliche technische Unzulänglichkeiten bzw. Interaktionen. Bei der Interpretation der Studienergebnisse ist zu berücksichtigen, dass der Vergleich eines neuen diagnostischen Tests im Mittelpunkt der Studie und der Diskussion steht.

Aus der Studie ist nicht mit letzter Sicherheit erkennbar, ob an sämtlichen Patienten beide diagnostischen Tests durchgeführt wurden, wenngleich dies angenommen werden kann. Die Angabe der Anzahl von falsch-positiven und falsch-negativen Testergebnissen ohne dazugehörige Gesamtzahlen bzw. Angabe von Sensitivität und Spezifität ist zumindest ungewöhnlich. Ein Rückschluss auf Ergebnisse bezogen auf die Patientenzahlen ist nicht möglich. Die Annahme, dass einzelne Läsionen und deren Nachweis bei einem Patienten voneinander unabhängig sind, erfolgt allenfalls implizit. Diese Studie zeigt leichte Mängel im Hinblick auf die Berichterstattung wesentlicher Ergebnisse und der zur Ermittlung dieser verwendeten Methodik. Aus diesem Grund kann ein „Verification“-Bias nicht vollständig ausgeschlossen werden, wenngleich ein solcher als nicht sehr wahrscheinlich erscheint. Anhand der Checkliste wurde ein Qualitätsscore von acht Punkten ermittelt.

### **Pijls et al.<sup>153</sup>**

In einer frühen Arbeit gehen Pijls und Kollegen<sup>153</sup> der Forschungsfrage nach, welche Aussagefähigkeit FFR besitzt für die klinische Entscheidungsfindung bei Patienten mit unklaren klinischen Befunden oder widersprüchlichen bzw. nichts sagenden Ergebnissen nicht-invasiver Untersuchungen bei Vorliegen einer moderaten Stenose in einer der großen Koronararterien. Dazu wurden 45 konsekutive Patienten mit Brustschmerz und angiographisch vordiagnostizierter Stenose von mittlerem Schweregrad (ca. 50 %) im Anfangsbereich der großen Koronararterien eingeschlossen, bei denen die Ursache der Brustschmerzes unklar geblieben war. Es durften keine Revaskularisierungen vorausgegangen sein. Unter den 45 Patienten befanden sich 28 Männer, das mittlere Alter der Patienten betrug 54 (SD: 8) Jahre. Die Studie wurden an Fachkliniken in Eindhoven, Niederlande, und Aalst, Belgien, durchgeführt. Bei allen Patienten wurden innerhalb von 48 Stunden eine Ergometrie, eine TI-201-Szintigraphie und eine Dobutamin-induzierte Echokardiographie durchgeführt. Anschließend erfolgte die FFR-Bestimmung. Als Goldstandard wurde ein eindeutig positives Testergebnis in mindestens einem der nicht-invasiven Testverfahren (Fahrradergometrie, Dobutamin-induzierte Stress-Echokardiographie, TI-Szintigraphie) gefordert. Eine hämodynamisch unwirksame Stenose wurde angenommen, wenn sämtliche nicht-invasiven Tests negativ ausfielen. Patienten mit positivem (pathologischem) FFR-Befund wurden einer Revaskularisierung zugeführt und mit nicht-invasiven Tests nachuntersucht. Nur Patienten, die in dieser Nachtestung konvertierten, wurden als Patienten mit ursprünglich funktioneller Stenose klassifiziert. Bei FFR-negativen Patienten erfolgte eine klinische Nachbeobachtung, jedoch keine Nachuntersuchung mit nicht-invasiven Tests. Naturgemäß erfolgte die Auswertung auf der Basis von Patientenzahlen.

Die Autoren berichten eine Sensitivität von 87,5 % und eine Spezifität von 100 % für FFR, der positive Vorhersagewert betrug ebenfalls 100 %, der negative prädiktive Wert 87,5 %. Insgesamt richtige Testergebnisse wurden bei 93,3 % gefunden. Die Prävalenz signifikanter Koronarstenosen lag in dieser Studienpopulation bei 53,3 %. Die Autoren diskutieren als Möglichkeit für falsch-negative Ergebnisse im FFR-Test durch Vasospasmen ausgelöste Angina pectoris. Diese wird möglicherweise unter pharmakologischer Belastung durch Adenosinabgabe nicht ausgelöst, sondern erst unter körperlicher Anstrengung. Aufgrund der Zusammensetzung der Studienpopulation mit mittelgradigen und proximal gelegenen Koronarstenosen weisen die Autoren darauf hin, dass die Ergebnisse für distal situierte oder schwergradige Stenosen keine Gültigkeit haben müssen. Auch sind die Ergebnisse nicht übertragbar auf Patienten mit diffuser KHK, Mikroangiopathie und linksventrikulärer Hypertrophie. Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass FFR die Sensitivität der Diagnose funktioneller Einschränkungen der Koronardurchblutung erhöht und bezüglich der Testgütekriterien der Kombination einer Serie von nicht-invasiven Diagnoseverfahren entspricht.

Diese frühe und häufig zitierte Studie hat die Besonderheit, dass eine Art virtueller Goldstandard basierend auf der Kombination funktionell unabhängiger Messverfahren und zeitlich wiederholter Messungen erzeugt wurde. Die Studie wird trotz des komplexen Designs transparent berichtet. Aufgrund der moderaten Fallzahl ist die Präzision der Ergebnisse limitiert. Aufgrund der systematisch unterschiedlichen Nachbeobachtung bzw. Nachuntersuchung ist ein Potential für „Verification“-Bias

gegeben. Dieses wird jedoch durch die Ergebnisse der Verlaufsbeobachtung etwas relativiert, so dass dieses von quantitativ untergeordneter Bedeutung sein dürfte. Im Qualitätsscore werden 9,5 Punkte erreicht.

### **Shindo et al.<sup>183</sup>**

Diese in japanischer Sprache veröffentlichte Studie kann nur anhand des englischen Abstract, sowie der Tabellen und Graphiken beschrieben werden<sup>183</sup>. Eine Bewertung der Studienqualität ist damit nicht möglich. Die Studiendaten werden unter Vorbehalt in das Pooling einbezogen, die Ergebnisse jedoch einer Sensitivitätsanalyse unterzogen (mit bzw. ohne Einschluss dieser Studie).

Im Rahmen der Prüfung eines neuen Druckdrahtprodukts evaluieren die Autoren der Studie FFR-Messungen im Vergleich mit SPECT-Untersuchungen an 56 Patienten (70 Läsionen) an einer japanischen Universitätsklinik (Tokio). Die Patienten waren zu 73 % männlich und hatten ein durchschnittliches Alter von 64 und 61 Jahren (in den Gruppen von Patienten mit positivem bzw. negativem SPECT-Ergebnis; SD: 10 Jahre). Die Ergebnisse werden auf Basis von Läsionen berichtet.

Die Autoren geben eine Sensitivität von 88 % und eine Spezifität von 92 % für FFR mit einem Grenzwert von 0,76 an. Rechnerisch ergeben sich hieraus sowohl ein positiver prädiktiver Wert als auch ein negativer prädiktiver Wert von 90 %, der Anteil insgesamt richtiger Testergebnisse liegt ebenfalls bei 90 %. Die Prävalenz (für Läsionen) in der Studiengruppe beträgt 46 %.

Die Studie verwendet einen Trennwert für den FFR-Test, der sich geringfügig vom international gebräuchlichen „Cutpoint“ von 0,75 unterscheidet. Die Beschriftung einzelner Graphiken ist fehlerhaft. Ein Qualitätsscore konnte aufgrund dieser eingeschränkten Beurteilbarkeit nicht ermittelt werden.

### **Tron et al.<sup>210</sup>**

Tron und Kollegen<sup>210</sup> untersuchten mit dieser Studie, ob mit FFR die klinische und physiologische Signifikanz von Koronarstenosen gemessen mit myokardialen Perfusionsszintigraphie-Untersuchungen bestimmt werden kann. Es wurden 62 Patienten der klinischen Routine mit bis zu drei stenosierte Gefäßen eingeschlossen. Ausschlussgründe waren eine (angiographisch) signifikante Stenose der linken Hauptkoronararterie von > 40 %, Vorhofflimmern, Myokardinfarkt im Versorgungsgebiet des zu untersuchenden Gefäßes bzw. Bypassoperation an diesem, sichtbare Kollateralentwicklung oder per Katheter nicht erreichbare Läsionen. Die untersuchten Patienten waren zu 89 % männlich und hatten ein Durchschnittsalter von 56 (SD: 13) Jahren. Die Studie wurde an einer Universitätsklinik in St. Louis, Missouri, USA, durchgeführt. Die Läsionen wiesen eine durchschnittliche Stenosierung des Gefäßdurchmessers von 56 % auf (14 bis 94 %). Als Goldstandard dienten myokardiale Perfusionsuntersuchungen mit Tc-99m Sestamibi- oder TI-201-SPECT bei teils pharmakologischer (Adenosin, Dipyridamol), teils körperlicher Belastung. Der SPECT-Befund wurde positiv gewertet, wenn mindestens ein im Vergleich zur Untersuchung ohne Belastung neuer Perfusionsdefekt, gelegen im Versorgungsgebiet der verdächtigten Koronararterie auftrat. FFR wurde bei Werten < 0,69 als positiv gewertet. Dieser Wert begründet sich als jener, bei der sich Sensitivität und Spezifität entsprechen, ohne dass diese Wahl näher begründet wurde. Die Auswertung erfolgt auf Basis von Läsionen.

Ergebnisse werden tabellarisch für den Trennwert von 0,69 für FFR angegeben, zusätzlich erfolgt eine graphische Präsentation der Sensitivitäts- und Spezifitätswerte aus der ROC-Analyse in Abhängigkeit vom „Cutpoint“. Für einen „Cutpoint“ von 0,75 lässt sich der Graphik eine Sensitivität von 71 % und eine Spezifität von 44 % entnehmen. Rechnerisch ergeben sich hieraus ein positiver prädiktiver Wert von 60 % und ein negativer prädiktiver Wert von 56 %. Der Anteil insgesamt richtiger Testergebnisse liegt bei 59 %, die Prävalenz von Läsionen im studierten Patientengut bei 54 %. Die Autoren diskutieren eine mögliche Einschränkung der Sensitivität bei Test- und Referenzverfahren durch pharmakologische Hyperämieinduktion bzw. körperliche Anstrengung, sowie die Auswirkung technischer Spezifikationen des Katheters zur Druckdrahtmessung. Letztere scheint empirisch keine wesentliche Verzerrung hervorgerufen zu haben. Aufgrund des Einschlusses von Patienten unterschiedlichen Schweregrads dürften die Studienergebnisse gut generalisierbar sein. Die Autoren ziehen den Schluss, dass weitere Studien zur Beantwortung der Frage erforderlich sind, ob FFR ein sinnvoller klinischer Parameter zur Abschätzung der physiologischen Bedeutung von Stenosen ist. Die

Validität des Testverfahrens wiederum ist Voraussetzung dafür, Entscheidungen zur Revaskularisierung von Patienten von der FFR-Messung abhängig zu machen.

Die Arbeitsgruppe um Tron berichtet weitgehend transparent und vollständig über eine klar konzipierte und sauber durchgeführte Studie. Verzerrungsmöglichkeiten werden kritisch diskutiert und bewertet. Wünschenswert wäre eine Darstellung der Ergebnisse auf Basis von Patientenzahlen anstelle von Läsionen gewesen. Im Qualitätsscore werden 8,5 Punkte erreicht.

#### **Yanagisawa et al.<sup>226</sup>**

Yanagisawa und Kollegen<sup>226</sup> versuchen in ihrer Studie die Anwendbarkeit von FFR in einem aktuellen klinischen Setting an Patienten mit Diabetes mellitus zu evaluieren. Diabetes mellitus war aus theoretischen Gründen ein häufiger Ausschlussgrund in Studien mit Bestimmung der FFR, da diese bei diesen Patienten als nicht valide bestimmbar galt. Es werden 245 konsekutive Patienten (mit 304 Koronarläsionen) der klinischen Routine des Herzkatheterlabors einer japanischen Universitätsklinik untersucht. Das Durchschnittsalter der Studienpopulation lag bei 62 (SD: 9) Jahre, der Anteil männlicher Patienten bei 84 %. Einen Diabetes mellitus wiesen 96 der Patienten auf. Der Großteil der Patienten (75 % wies eine Eingefäßerkrankung auf, bei den restlichen 62 Patienten waren mehrere Koronargefäße betroffen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit akutem Myokardinfarkt, instabiler Angina pectoris oder kürzlich (d. h. vor weniger als einem Monat) erfolgter Revaskularisierung. Die Patientenrekrutierung fand im Zeitraum zwischen Februar 1997 und Dezember 2002 statt. Als Referenzverfahren wurden TI-201-SPECT-Untersuchungen eingesetzt. Die SPECT-Untersuchung erfolgte innerhalb von drei Monaten nach Bestimmung der FFR, im Mittel nach 30 Tagen. Im Rahmen der SPECT-Untersuchung wurde der Großteil der Patienten (n = 188) fahrradergometrisch belastet, bei den verbleibenden Patienten eine kardiale Hyperämie pharmakologisch mit Adenosin induziert. Die Untersuchungsergebnisse wurden von drei Kardiologen über einen fünfstufigen Score ausgewertet, der Test wurde bei einem Score von mindestens einem Punkt als positiv gewertet, wenn die Durchblutungseinschränkung im Bereich der koronarangiographisch verdächtigten Koronararterie lag. Die Hyperämieinduktion bei der Bestimmung der FFR erfolgte durch die intrakoronare Gabe von Papaverin.

Für FFR werden als Testgütekriterien eine Sensitivität von 0,79 (bei Patienten mit Diabetes mellitus: 0,83) und eine Spezifität von 0,83 (0,75) angegeben. Die Prävalenz errechnet sich aus den Angaben der Autoren mit 48 %. Der negative prädiktive Wert beträgt 0,86 (0,78), der positive prädiktive Wert 0,73 bzw. 0,81. Der Anteil richtiger Testergebnisse insgesamt beläuft sich auf 80 % (81 %). Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Daten für Läsionen. Bei Patienten mit gut eingestelltem Diabetes mellitus (gemessen am HbA1c-Wert) zeigen sich nicht wesentlich unterschiedliche Werte für Sensitivität und Spezifität. Dies bestätigen die Ergebnisse von ROC-Analysen. Bei schlecht eingestelltem Diabetes treten jedoch Störungen bei der koronaren Vasodilatation im Rahmen der Durchführung der FFR auf, ROC-Analysen legen einen anderen Trennwert für die FFR nahe. Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass gut eingestellte Patienten mit Diabetes mellitus keine besondere Patientenuntergruppe darstellen und FFR standardmäßig eingesetzt werden kann. Bei schlecht eingestellten Diabetikern zeigen sich Hinweise, dass die Ergebnisse der FFR unzulänglich sind, diese Ergebnisse bedürfen jedoch der Bestätigung an größeren Kollektiven.

Ein Teil der Daten scheint in anderen Veröffentlichungen der Arbeitsgruppe mit enthalten zu sein<sup>213, 225</sup>. Daher wurden die beiden letztgenannten Veröffentlichungen zugunsten dieses Artikels ausgeschlossen, da über geringere Patientenzahlen berichtet wurde. Es fehlen in der hier dargestellten Veröffentlichung Angaben zur Verteilung der Läsionen zwischen diabetischen und nicht-diabetischen Patienten, so dass die Vierfeldertafel zur Testgüte nur unter der Zusatzannahme berechnet werden kann, dass die Anzahl der Läsionen proportional zu den berichteten Patientenzahlen ist. Die Angaben zu den berichteten prädiktiven Werten können im Gegensatz zur Sensitivität und Spezifität rechnerisch nicht nachvollzogen werden. Das Studienkollektiv ist wenig selektiert und erscheint für ein Setting der Routineversorgung repräsentativ, so dass eine gute Generalisierbarkeit gegeben ist. Die Patientenrekrutierung erfolgt nach Angabe der Autoren zwar konsekutiv, im Hinblick auf die großen Patientenzahlen (245, davon 149 Nicht-Diabetiker) erscheint es jedoch fraglich, ob tatsächlich bei allen konsekutiven Patienten, die den Einschlusskriterien entsprechen, eine SPECT-Untersuchung durchgeführt wurde. Von daher kann ein „Verification“-Bias nicht sicher ausgeschlossen werden. Die lange Studiendauer (Februar 1997 bis Dezember 2002) lässt vermuten, dass Änderungen und

Weiterentwicklungen in der Technik der FFR erfolgt sind und in die Untersuchungen der Studien Eingang gefunden haben könnten. Dies würde eine zusätzliche Verzerrungsquelle darstellen. Schließlich ist anzumerken, dass der Zeitraum zwischen der Durchführung der beiden Tests (FFR und SPECT) mit bis zu drei Monaten kritisch lang ist und damit ein „Disease Progression“-Bias nicht mehr sicher ausgeschlossen werden kann. Insgesamt handelt es sich um eine Studie, die aufgrund ihres langen Durchführungszeitraum für Verzerrung anfällig ist, wenngleich sich aus den Ergebnissen hierfür keine konkreten Vermutungen ergeben. Allerdings weist die Studie mit 149 (nicht-diabetischen Patienten) einen ungewöhnlich hohen Umfang auf. Im Qualitätsscore werden acht Punkte erzielt.

### Qualitätsbeurteilung der Studien

Die Qualität der Studien wurde standardisiert mit der Checkliste 2b (Kapitel 6.4.1.5, Bewertung der Studienqualität und Abbildung 8) evaluiert. Nicht einbezogen wurde die Studie von Shindo et al.<sup>183</sup>, da diese mit Ausnahme von Abstract und Tabellen nur in japanischer Sprache vorlag und eine Qualitätsbewertung damit nicht möglich war. Die vollständigen Checklisten zu den einzelnen Studien sind im Anhang 9.4 (Qualitätsbewertungsbögen der eingeschlossenen Studien) zu finden.

Die nach dem Qualitätsscore beste Studie erreichte 10,5 Punkte. Das Minimum des Qualitätsscores lag bei sieben Punkten (arithmetisches Mittel: 8,5 Punkte, Median: 8,5 Punkte). Die Einzeldaten der Qualitätsbewertung sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien

| Studie                                      | Summe A<br>Ausgangs-<br>situation | Summe B<br>Studien-<br>methodik | Summe C<br>Ergebnis-<br>präsentation | Summe D<br>Diskussion<br>der Autoren | Gesamt     |
|---|-----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|------------|
| Abe et al (2000) <sup>1</sup>               | 2,5                               | 2,5                             | 2,0                                  | 1,5                                  | 8,5        |
| Caymaz et al. (2000a) <sup>31</sup>         | 3,5                               | 2,0                             | 2,0                                  | 1,0                                  | 8,5        |
| De Bruyne et al. (1995) <sup>43</sup>       | 3,0                               | 2,0                             | 2,0                                  | 0,0                                  | 7,0        |
| Erhard et al. (2005) <sup>55</sup>          | 2,5                               | 3,5                             | 1,0                                  | 1,0                                  | 8,0        |
| Jimenez-Navarro et al. (2001) <sup>89</sup> | 3,5                               | 4,0                             | 2,0                                  | 1,0                                  | 10,5       |
| Meuwissen et al. (2002) <sup>123</sup>      | 3,5                               | 2,0                             | 1,5                                  | 1,0                                  | 8,0        |
| Pijls et al. (1996) <sup>153</sup>          | 4,0                               | 2,5                             | 2,0                                  | 1,0                                  | 9,5        |
| Shindo et al. (2002) <sup>183 *</sup>       | ---                               | ---                             | ---                                  | ---                                  | ---        |
| Tron et al. (1995) <sup>210</sup>           | 2,5                               | 3,0                             | 2,0                                  | 1,0                                  | 8,5        |
| Yanagisawa et al. (2004) <sup>226</sup>     | 4,0                               | 2,0                             | 1,0                                  | 1,0                                  | 8,0        |
| <b>Mittelwerte</b>                          | <b>3,2</b>                        | <b>2,6</b>                      | <b>1,7</b>                           | <b>0,9</b>                           | <b>8,5</b> |

Dargestellt sind die Untergruppen der 14 Fragen des Qualitätsbewertungsinstrument: Dimension A = Fragen 1 bis 4, B = Fragen 5 bis 8, C = 9 bis 10, D = 11 bis 14. Positive Antworten wurden mit einem Punkt, negative mit null Punkten, indifferente Antworten mit 0,5 Punkten gewichtet.

\*) Die Studie von Shindo et al. ist bis auf Abstract und Tabellen in japanischer Sprache verfasst, daher konnten die Ergebnisse extrahiert, jedoch die Studienqualität nicht bewertet werden.

Die Arbeit von DeBruyne und Kollegen<sup>43</sup> stellt eine der ersten und damit wichtigen Arbeiten dar. Der moderate Qualitätsscore ist darauf zurückzuführen, dass die Studie Patienten mit unklarem Ergebnis in einem Test ausschloss (Fragenteil B, möglicher „Verification“-Bias) und die von der Checkliste geforderten Punkte in der Diskussion nicht ausreichend berücksichtigt wurden. Die Studie von Pijls et al.<sup>153</sup> unterschied sich von den anderen Studien darin, dass in dieser Studie ein umfassender Goldstandard konstruiert wurde und eine Validierung von Testergebnissen anhand des klinischen Verlaufs nach der Revaskularisierung vorgenommen wurde.

In den Dimensionen A (Beschreibung der Ausgangssituation) und C (Ergebnispräsentation) ergeben sich Durchschnittswerte, die mit 3,2 und 1,7 Punkten nur knapp unter der maximal erreichbaren Punktezahl von vier bzw. zwei Punkten liegen. Die Dimension B (Durchführung der Prüfung) liegt mit 2,6 von vier möglichen Punkten im Mittelfeld, während die Dimension D (Diskussion) mit einem Ergebnis von nur 0,9 von vier möglichen Punkten unbefriedigend erscheint, auch wenn dies möglicherweise darauf zurück zu führen ist, dass die Frage 2 der Domäne D des Qualitätsfragebogens

invers gestellt wurde („Wurde die Definition des pathologischen Testergebnisses als Erkrankung selbst vermieden?“).

In keiner der durchgeführten Studien erfolgte eine prospektive Fallzahlschätzung zur Planung der Studie. Auch wurde die den Studienergebnissen zugrunde liegende Power nicht diskutiert. Dieses Qualitätskriterium ist zwar Gegenstand methodischer Diskussionen, jedoch in der verwendeten Checkliste zur Bewertung der Studienqualität nicht enthalten.

### Informationssynthese

In die Auswertung der vorliegenden Arbeit wurden elf Studien eingeschlossen, davon sind zehn mit 773 Patienten (entsprechend 827 Gefäßen) in die Berechnung der gepoolten Schätzer eingegangen, eine weitere Studie wurde für Sensitivitätsanalysen verwendet<sup>33</sup>. Die Studien wurden oben bereits detailliert beschrieben. An dieser Stelle soll eine Zusammenschau methodischer Aspekte, der Testgüteziffern und der Studienqualität erfolgen. Anschließend werden die Testgütekriterien Sensitivitätsanalysen im Hinblick auf die einen möglichen Ausschluss oder besondere Untergruppen unterzogen.

Die beschriebenen Studien stammen überwiegend aus Europa, eine Studie stammt aus den USA<sup>210</sup> und drei wurden in Japan durchgeführt<sup>1, 183, 226</sup>. Die in Europa durchgeführten Studien kommen aus unterschiedlichen Ländern: Spanien<sup>89</sup>, den Niederlanden<sup>33, 123, 153</sup>, Belgien<sup>43, 153</sup>, Deutschland<sup>55</sup> sowie der Türkei<sup>31</sup>. Die Daten stammen sowohl aus den Anfängen der Evaluation des Druckdrahtverfahrens von vor 1994<sup>43</sup> bis zu aktuellen Auswertungen von 2004<sup>55</sup>. Überwiegend erfolgte die Studierendurchführung an Universitätskliniken und nur einem geringen Anteil an kardiologischen Fachkliniken<sup>43, 153</sup>.

Die Patientenzahlen pro Studie schwanken zwischen 21 und 245. Das Geschlechterverhältnis zeigt eine deutliche Dominanz von männlichen Erkrankten, diese stellen mit 62 bis 95 % regelmäßig eine Mehrheit dar. Das mittlere Patientenalter in den Studien liegt zwischen 53 und 65 Jahren. Eingeschlossen wurden Patienten mit mittelgradiger Koronarstenose. Diese wurde von den meisten der Autoren mit einer Stenosierung von 30 bis 70 % des Gefäßdurchmessers definiert. Die Mehrzahl der Studien schlossen Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen ein<sup>31, 55, 123, 183, 210, 226</sup>, nur vier Studien beschränkten sich auf Patienten mit Eingefäßerkrankung<sup>1, 43, 89, 153</sup>. Bei diesen Studien handelt es sich überwiegend um Arbeiten aus der frühen Phase der FFR-Technologie. Die in die Studien eingeschlossenen Patienten wiesen vorwiegend mittelgradige Stenosen auf. Zwei Studien schlossen Patienten mit stabiler und instabiler Angina pectoris ein<sup>89, 123</sup>, drei Artikeln waren keine Angaben hierzu zu entnehmen<sup>1, 183, 210</sup>, und bei einer Studie konnte implizit von Patienten mit stabiler Angina ausgegangen werden<sup>153</sup>. Zum Teil waren Patienten mit Diabetes oder nach Myokardinfarkt eingeschlossen, der dann jedoch bereits einige Zeit zurück liegen musste.

Die Auswertungen erfolgten meist auf der Basis der nachgewiesenen Läsionen und nur selten auf der Basis von Patientenzahlen. Als Goldstandard wurde in sieben von zehn Fällen TI-201- bzw. Tc-99m-SPECT verwendet<sup>1, 31, 55, 123, 183, 210, 226</sup>. Die restlichen Studien setzten als Goldstandardverfahren eine Kombination von Angiographie mit Fahrradergometrie<sup>43</sup> bzw. Stressechokardiographie<sup>89</sup> ein. Pijls et al.<sup>153</sup> forderten für die Diagnose ein eindeutig positives Testergebnis in mindestens einem nicht-invasiven Testverfahren, sowie die Normalisierung des Testergebnisses nach durchgeführter Revaskularisierung. Sämtliche Studien waren als diagnostische Querschnittsstudien angelegt. Der Zeitraum der Studierendurchführung, insbesondere des Studienbeginns wurde nur in Ausnahmefällen berichtet. Die Untersuchungen mit FFR und dem Goldstandard wurden zum Teil am gleichen Tag durchgeführt<sup>43</sup>, teils lagen bis zu vier Wochen zwischen den Untersuchungen<sup>55</sup>. Im Extremfall wurden von Yanagisawa et al. Zeiträume von bis zu drei Monaten berichtet, jedoch erfolgten die Untersuchungen im Mittel binnen 30 Tagen<sup>226</sup>. Mit Ausnahme der Autoren einer frühen Studie<sup>210</sup> betrachten sämtliche Autoren das FFR-Verfahren als eine hilfreiche, da wenig aufwendige und sichere Technologie mit erheblichem zusätzlichem Informationsgewinn. Wesentliche methodische Aspekte der oben beschriebenen Studien sind in der folgenden Tabelle 6 zusammengestellt.

**Tabelle 6: Methodische Beschreibung der eingeschlossenen diagnostischen Studien**

| Nr | Studie                  | Jahr, Setting  | Fragestellung  | Studienpopulation  | Schweregrad   | Goldstandard   | Studien-einheit                        | Schlussfolgerung der Autoren  |
|----|-------------------------|--|--|--|---|--|--|---|
| 1  | Abe et al. (2000)       | Vor 2000, Universitätsklinik Tokio/Ichihara, Japan"      | Prüfung von FFR und diastolischen Parametern im Vergleich zur Myokard-Szintigraphie zur Klärung des Mechanismus, mit dem FFR die funktionelle Bedeutung einer Koronarstenose bestimmt. | 46 konsekutive Patienten (39 männlich) mit Brustschmerz, bei denen im Rahmen einer Routine-Angiographie wegen Brustschmerzen eine Koronarstenose im proximalen oder mittleren Teil der linken Koronararterie entdeckt wurde. Alter 65 +/- 9 (tatsächlich erkrankte) bzw. 56 +/- 7 Jahre (nicht-erkrankte Patienten). | Angiographisch mittelgradige Stenose (40 bis 70 % Stenose im Durchmesser)   | Tl-201-SPECT unter fahrradergometrischer Belastung       | Anzahl der Koronarläsionen = Patienten | Der Vergleich verschiedener FFR-Parameter und die nahezu identischen Ergebnisse belegen die Fundiertheit der den FFR-Bestimmungen zugrunde liegenden physiologischen Konzepte. In der klinischen Praxis wird FFR als der Parameter der Wahl für die Einschätzung der funktionellen Bedeutung von mittelgradigen Koronarstenosen betrachtet. |
| 2  | Caymaz et al. (2000a)   | Vor 2000, Universitätsklinik Istanbul, Türkei            | Vergleich von FFR-Messungen mit den Ergebnissen quantitativer Koronarangiographie und SPECT-Untersuchungen bei Patienten mit mittelgradiger koronarer Herzerkrankung                   | 30 konsekutive Patienten mit Brustschmerz, bei denen i. d. R. einer Routine-Angiographie eine Koronarstenose im proximalen Teil mind. einer Hauptkoronararterie diagnostiziert wurde. Alter 53 +/- 10 Jahre, 67 % männlich.  | Angiographisch mittelgradige Stenosen (30 bis 70 % Stenose im Durchmesser) im proximalen Teil mind. einer Hauptkoronararterie | Tl-201-SPECT unter fahrradergometrischer Belastung       | Anzahl der Koronarläsionen             | Größere Studien zur Validierung abzuwarten, Kosteneffektivität zu untersuchen, unter diesen Vorbehalten FFR als Goldstandard für die invasive Ischämieabklärung mittelschwerer Stenosen zu betrachten.  |
| 3  | Chamuleau et al. (2001) | Vor März 2000, Universitätsklinik Amsterdam, Niederlande | Vergleich des prädiktiven Werts von FFR zur Erkennung von reversiblen Perfusionsdefiziten in der Myokardszintigraphie bei Patienten mit Zweigefäßerkrankung.                           | 127 konsekutive Patienten, 73 % männlich, Alter 61 Jahre (37 bis 80) mit Zweigefäßerkrankung und stabiler Angina pectoris  | CCS I: 2 % , CCS II: 18 % , CCS III: 59 % , Braunwald I / II: 21 %  | Tc-99m-MIBI-SPECT, Belastungsinduktion durch Dipyridamol | Patientenzahl                          | Patienten mit diskordanten Ergebnissen zwischen invasiven (FFR) und nicht-invasiven Diagnoseverfahren (SPECT) sollten über längere Zeit nachbeobachtet werden   |

Fortsetzung Tabelle 6: Methodische Beschreibung der eingeschlossenen diagnostischen Studien

| Nr | Studie                        | Jahr, Setting  | Fragestellung   | Studienpopulation  | Schweregrad  | Goldstandard   | Studien-einheit            | Schlussfolgerung der Autoren  |
|----|-------------------------------|--|---|--|--|--|----------------------------|---|
| 4  | De Bruyne et al. (1995)       | Vor September 1994, Fachklinik, Aalst, Belgien                 | Bestimmung des „Cut-off“-Werts von FFR unter Ruhe- und hyperämischen Bedingungen zur optimalen Prädiktion von myokardialer Ischämie.  | 60 vorselektierte Patienten, 95 % männlich, Alter ca. 56 bis 58 Jahre (+ / - 8 bis 11 Jahre) mit Eingefäßerkrankung der Hauptkoronarien                          | Keine Angabe   | Fahrradergometrie mit mind. 85 %-iger Ausbelastung. Angiographisch nachgewiesene Stenose im proximalen Teil der drei Hauptkoronararterien. | Patientenzahl              | Ergometrieergebnisse valide und sensitiv, „Cut-off“ von 0,66 für FFR empfohlen (da bei diesem Wert Sensitivität = Spezifität), FFR wertvoll zur Entscheidungsunterstützung in Fällen mit unklarem angiographischen Befund.  |
| 5  | Erhard et al. (2005)          | Vor Juli 2004, Universitätsklinik, München, Deutschland        | Überprüfung, ob der Grenzwert für FFR auch in einem heterogenen Patientenkollektiv mit Mehrgefäßerkrankungen und vorausgegangenem Myokardinfarkt valide ist.  | 47 Patienten der klinischen Routine, 62 % männlich, Alter 64,4 Jahre (+/-9,7 Jahre) mit Brustschmerzen, mit angiographisch nachgewiesener intermediärer Stenose. | 7 Patienten mit Eingefäß- und jeweils 20 Patienten mit Zwei- bzw. Dreifgefäßerkrankung, angiographisch nachgewiesene Koronarläsion von 50 bis 70 % . | Tc-99m-SPECT mit pharmakologischer (Dobutamin) Belastungsinduktion   | Patientenzahl              | Der übliche Trennwert von 0,75 für FFR ist sinnvoll auch bei Patienten mit komplexen Koronarleiden. Bei Patienten mit Myokardinfarkt erscheint nach ROC-Analysen ein Trennwert von 0,76 am effizientesten.  |
| 6  | Jimenez-Navarro et al. (2001) | Juli 1997- November 1998, Universitätsklinik, Malaga, Spanien. | Untersuchung des Zusammenhangs zwischen FFR-Befunden und Dobutamin Echokardiographie zur Diagnose von Ischämie und Klärung der Frage, inwieweit FFR-Ergebnisse in den Entscheidungsprozess bei Patienten mit mittelschwerer Koronararterienstenose einbezogen werden sollten. | 21 konsekutive Patienten, 86 % männlich, Alter 55,5 Jahre (+ / - 11,6 Jahre, Range 33 bis 73) mit Eingefäßerkrankung der Hauptkoronarien                         | Mittlerer Schweregrad (Stenosen von 50 bis 70 % im Durchmesser)  | Stressechokardiographie mit mind. 85 %-iger Ausbelastung. Angiographisch nachgewiesene Stenose im proximalen Teil der Koronararterien.     | Anzahl der Koronarläsionen | FFR ist sehr gut geeignet, Patienten zu identifizieren, die keiner Intervention bedürfen, insbesondere zur Entscheidungsfindung bei mittelschweren Läsionen. FFR ist aufgrund seiner technisch einfachen Handhabbarkeit, schnellen Durchführung und Ergebnisermittlung und dem Fehlen eines zusätzlichen Risikos ein potentiell sinnvolles Instrument in der täglichen klinischen Praxis. |



Fortsetzung Tabelle 6: Methodische Beschreibung der eingeschlossenen diagnostischen Studien

| Nr | Studie                  | Jahr, Setting  | Fragestellung   | Studienpopulation   | Schweregrad  | Goldstandard  | Studien-einheit            | Schlussfolgerung der Autoren   |
|----|-------------------------|--|---|---|--|---|----------------------------|--|
| 7  | Meuwissen et al. (2002) | Vor März 2002., Universitätsklinik Amsterdam, Niederlande              | Prüfung der Hypothese, dass der Stenose-Widerstand-Index funktionelle Koronarläsionen besser entdeckt als hämodynamische Parameter, die auf der Flussgeschwindigkeit oder Drücken allein basieren.  | 151 konsekutive Patienten, 71 % männlich, Alter 60,0 Jahre (+/- 10,7 Jahre) mit Ein- oder Zweigefäßkrankung, die grundsätzlich für eine Stentimplantation in Frage kommen.                | CCS Grad 1: 7 % , Grad 2: 20 % und Grad 3: 57 % , Braunwald I/II: 17 %                       | SPECT in Ruhe und unter Dipyridamol- bzw. Adenosin-induziertem Stress   | Anzahl der Koronarläsionen | Bei Vergleich in einer großen Patientenkohorte zeigt sich der kombinierte Index aus Druck- und Flussgeschwindigkeitsparametern den einzelnen Parametern deutlich überlegen in Bezug auf SPECT als Goldstandard. Der Index hat das Potential, die Qualität klinischer Entscheidungsfindung, insbesondere bei mittelgradigen Stenosen zu verbessern. |
| 8  | Pijls et al. (1996)     | Vor Juni 1996, Fachkliniken, Eindhoven, Niederlande und Aalst, Belgien | Aussagefähigkeit von FFR zur klinischen Entscheidungsfindung bei Patienten mit unklaren klinischen Befunden, widersprüchlichen bzw. nichtsagenden Ergebnissen von nicht-invasiven Tests aber Vorliegen einer moderaten Stenose in einer großen Koronararterie (angiographische Bestimmung). | 45 konsekutive Patienten, 28 männlich, 54 +/- 8 Jahre mit Brustschmerz, angiographisch diagnostizierter Stenose von mittlerem Schweregrad im proximalen Anteil einer der Hauptkoronarien. | Stenosen von mittlerem Schweregrad (ca. 50 %) im proximalen Anteil einer der Hauptkoronarien | Eindeutig positives Testergebnis in mind. einem nicht-invasiven Testverfahren, Validierung anhand Normalisierung des Testergebnisses nach Revaskularisierung. Annahme des Fehlens einer funktionell bedeutsamen Stenose bei negativem Ergebnis aller nicht-invasiven Tests. | Patientenzahl              | FFR erhöht die Sensitivität der Diagnose funktioneller Einschränkungen der Koronardurchblutung und entspricht der Kombination einer Serie von nicht-invasiven Diagnoseverfahren. Eine verlässliche Diagnose ist Voraussetzung für die Durchführung von Revaskularisierungen.   |

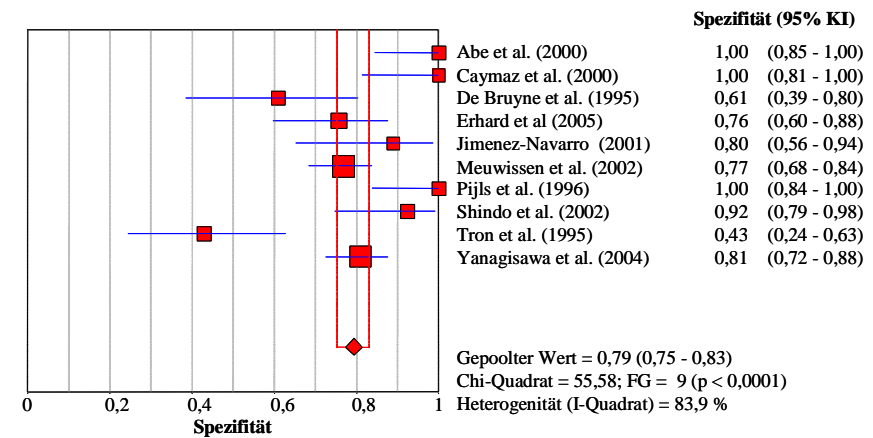
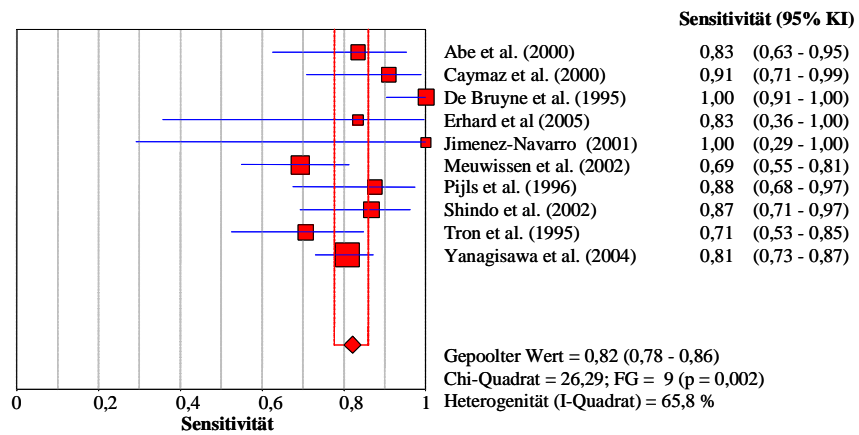
Fortsetzung Tabelle 6: Methodische Beschreibung der eingeschlossenen diagnostischen Studien

| Nr | Studie                   | Jahr, Setting   | Fragestellung   | Studienpopulation  | Schweregrad   | Goldstandard   | Studien-<br>einheit        | Schlussfolgerung der<br>Autoren   |
|----|--------------------------|---|---|--|---|--|----------------------------|---|
| 9  | Shindo et al. (2002)     | Vor Mai 2002, Universitätsklinik, Tokio, Japan              | Vergleich der Beziehung zwischen FFR, CFR und myokardialer Belastungsszintigraphie, Evaluation eines neuen dualen Sensors zur gleichzeitigen Messung von FFR und CFR                                      | 56 Patienten, 73 % männlich, Alter 61 bzw. 64 Jahre +/- 10 Jahre   | Nicht ermittelbar   | Myokardiales SPECT unter Belastung   | Anzahl der Koronarläsionen | Die unter Verwendung des neuen dualen Sensors erhaltenen Ergebnisse könnten für die Diagnose von myokardialen Ischämien brauchbar sein (aus Abstract).  |
| 10 | Tron et al. (1995)       | Vor 1995, Universitätsklinik, St. Louis, Missouri, USA      | Untersuchung, ob mit FFR die klinische und physiologische Signifikanz von Koronarstenosen gemessen an den Ergebnissen von myokardialer Perfusionsszintigraphie bestimmt werden kann                       | Daten von 62 Patienten der klinischen Routine aus zwei vorangegangenen Studien, 89 % männlich, Alter 56 Jahre (+/- 13 Jahre).  | Durchmesserstenosierungen von durchschnittl. 56 % (14 bis 94 %). Patienten mit Ein- (53 %), Zwei- (34 %) oder Dreifäß-erkrankung (13 %).        | Tc-99m bzw. Tl-201-SPECT mit pharmakologischer (53 %, Adenosin 19 % bzw. Dipyridamol 34 %) oder körperlicher Belastungsinduktion | Anzahl der Koronarläsionen | Aufgrund der Unsicherheit über das Vorliegen von mikroangiopathischen Störungen - mit oder ohne KHK - sind weitere Studien zur Beantwortung der Frage erforderlich, ob FFR ein sinnvoller klinischer Parameter zur Abschätzung der physiologischen Bedeutung von Stenosen ist und der sich daraus ergebenden Entscheidung zur Revaskularisierung. |
| 11 | Yanagisawa et al. (2004) | Februar 1997-Dezember 2002 Universitätsklinik, Tokio, Japan | Evaluation der Anwendbarkeit von FFR in einem aktuellen klinischen Setting mit Patienten mit Diabetes mellitus, bei denen bislang aus theoretischen Gründen FFR nicht als valide bestimmbar gegolten hat. | 245 konsekutive Patienten (304 Läsionen), der klinischen Routine, 84 % männlich, Alter 62 Jahre (+/- 9 Jahre), bei denen sich angiographisch eine intermediäre Koronarläsion zeigte, davon 96 mit Diabetes mellitus. | 183 Patienten mit Eingefäß-erkrankungen (75 %, davon 50 Patienten mit nicht-signifikanter Stenose) und 62 Patienten mit Mehrgefäß-erkrankungen. | Tl-201-SPECT mit pharmakologischer (Adenosin, n = 57) oder körperlicher Belastungsinduktion (n = 188)                            | Anzahl der Koronarläsionen | Gut eingestellte Diabetiker stellen keine besondere Untergruppe dar, FFR kann standardmäßig eingesetzt werden. Für Patienten mit schlecht eingestelltem Diabetes zeigen sich Hinweise auf Unzulänglichkeiten der normalen Testprozeduren, die Ergebnisse müssen in größeren Kollektiven bestätigt werden.   |

CCS = Canadian Cardiovascular Society. CFR = Koronare Flussreserve. FFR = Fraktionierte Flussreserve. ROC = Receiver-Operator-Kurve. SPECT = Single Photon Emission Computed Tomography. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Aus allen der ausgewerteten elf Studien konnten Parameterschätzungen der Sensitivität und Spezifität der FFR-Technologie ermittelt werden. Meistens wurden Sensitivität und Spezifität direkt berichtet, teils konnten sie aus der graphischen Darstellung der beiden Parameter abgeschätzt<sup>33, 210</sup> oder aus den Rohdaten ermittelt werden<sup>55</sup>. In einzelnen Fällen wurden die Werte aus den berichteten Patientenzahlen bzw. der Studienprävalenz errechnet<sup>123, 153</sup>. Die Werte bezogen sich in der überwiegenden Zahl der Studien auf koronare Läsionen als Beobachtungseinheit, und nur in seltenen Fällen auf die Patientenzahl (s. Tabelle 6). Die Autoren der eingeschlossenen Studien trafen somit (fast ausschließlich implizit) die Annahme, dass Läsionen innerhalb eines Patienten unabhängige Ereignisse darstellen. In der gepoolten Auswertung dieses HTA-Berichts wurde deshalb diese Annahme übernommen. Daher wurden Studien mit Patienten<sup>1, 31, 43, 55, 153</sup> bzw. Läsionen<sup>89, 123, 183, 210, 226</sup> als jeweilige Beobachtungseinheit in der Basisfallanalyse zusammengefasst und im Anschluss in den Sensitivitätsanalysen die Ergebnisse der beiden Untergruppen getrennt ermittelt. Unter Zugrundelegung eines binomialen Modells wurden aus den Angaben zur Sensitivität und Spezifität exakte KI errechnet (Tabelle 7).

In der folgenden Abbildung 2 sind die Ergebnisse der einzelnen Studien zu Sensitivität und Spezifität der FFR zueinander in Beziehung gesetzt. Zusätzlich wird der gepoolte Schätzer dargestellt und werden die 95 % KI angegeben.



**Abbildung 2: Sensitivität und Spezifität der Druckdrahttechnologie in den verschiedenen Studien**

Dargestellt sind die exakten 95 %-Konfidenzintervalle (95 % KI) der in den jeweiligen Studien berichteten Sensitivität (links) und Spezifität (rechts), sowie der gepoolten Schätzer. Die Anordnung erfolgt in alphabetischer Reihenfolge. Die Flächen der Quadrate sind proportional zum Stichprobenumfang der Studien. FG = Freiheitsgrade.

Die aus den Studien extrahierten Angaben zur Sensitivität des FFR-Verfahrens weisen eine Schwankungsbreite von 69,2 % bis 100 % auf. Die gepoolte Sensitivität des FFR-Verfahrens beträgt 82,1 % (95 % KI: 77,8-85,9 %). In Abhängigkeit von der eingeschlossenen Patientenzahl und der Studienqualität ergeben sich in den einzelnen Studien teils erhebliche Breiten der KI. So weist beispielsweise die Studie von Jimenez-Navarro ein KI von 29,2 bis 100 % auf; in dieser Studie waren lediglich 21 Patienten (23 Gefäße) eingeschlossen<sup>89</sup>. Mit Ausnahme der Studien von De Bruyne et al.<sup>43</sup> und Meuwissen et al.<sup>123</sup> (sowie Chamuleau et al.<sup>33</sup>) schlossen die 95 % KI den gepoolten Schätzer der Sensitivität mit ein (Abbildung 2). Insgesamt liegen die Werte der einzelnen Studien relativ nahe und symmetrisch um den gepoolten Schätzwert.

Die Werte für die Spezifität bewegen sich zwischen 42,9 % und 100 %. Die gepoolte Spezifität beträgt 79,3 % (95 % KI: 75,3-83,0 %). Insgesamt zeigt sich bei der Spezifität eine deutlich stärkere Heterogenität als bei der Sensitivität. Das größte KI hat die Studie von De Bruyne et al. mit 60 Patienten<sup>43</sup>. Bei vier Studien liegt der gepoolte Schätzer nicht im KI der einzelnen Studien<sup>1, 31, 153, 210</sup>. Die Spezifität der Studie von Tron et al.<sup>210</sup> liegt deutlich unterhalb des gepoolten Schätzers (Abbildung 2).

Die Studienprävalenz nachgewiesener Koronarstenosen lag in den Studien zwischen 12,8 % und 61,7 % mit einem gepoolten Schätzer von 44,4 % (95 % KI: 41,0 %-47,9 %). Insgesamt konnten die Angaben von 819 untersuchten Gefäßen (bzw. Patienten) ausgewertet werden und bei 383 Patienten (429 Gefäße) eine (richtig) positive Diagnose gestellt werden (Tabelle 7).

**Tabelle 7: Sensitivität, Spezifität und Prävalenz von Koronarstenosen in den eingeschlossenen Studien**

| Studie                        | N          | Sens.       | 95 % KI               | Spez.        | 95 % KI               | Präv.        | 95 % KI               |
|-------------------------------|------------|-------------|-----------------------|--------------|-----------------------|--------------|-----------------------|
| Abe et al. (2000)             | 46         | 0,833       | (0,626; 0,953)        | 1,0          | (0,846; 1,0)*         | 0,522        | (0,369; 0,671)        |
| Caymaz et al. (2000a)         | 40         | 0,909       | (0,708; 0,989)        | 1,0          | (0,815; 1,0) *        | 0,550        | (0,385; 0,707)        |
| Chamuleau et al. (2001)       | (127)      | 0,645       | (0,454; 0,808)        | 0,781        | (0,685; 0,859)        | 0,244        | (0,172; 0,328)        |
| De Bruyne et al. (1995)       | 60         | 1,0         | (0,905; 1,0) *        | 0,609        | (0,385; 0,803)        | 0,617        | (0,482; 0,739)        |
| Erhard et al. (2005)          | 47         | 0,833       | (0,359; 0,996)        | 0,756        | (0,597; 0,876)        | 0,128        | (0,048; 0,257)        |
| Jimenez-Navarro et al. (2001) | 23         | 1,0         | (0,292; 1,0) *        | 0,800        | (0,563; 0,943)        | 0,143        | (0,031; 0,363)        |
| Meuwissen et al. (2002)       | 181        | 0,692       | (0,549; 0,813)        | 0,767        | (0,685; 0,837)        | 0,287        | (0,223; 0,359)        |
| Pijls et al. (1996)           | 45         | 0,875       | (0,676; 0,973)        | 1,0          | (0,839; 1,0) *        | 0,533        | (0,379; 0,683)        |
| Shindo et al. (2002)          | 70         | 0,875       | (0,710; 0,965)        | 0,921        | (0,786; 0,983)        | 0,538        | (0,397; 0,670)        |
| Tron et al. (1995)            | 62         | 0,706       | (0,525; 0,849)        | 0,429        | (0,245; 0,628)        | 0,548        | (0,417; 0,675)        |
| Yanagisawa et al. (2004)      | 245        | 0,808       | (0,729; 0,872)        | 0,809        | (0,725; 0,876)        | 0,429        | (0,366; 0,493)        |
| <b>Gepooltes Ergebnis</b>     | <b>819</b> | <b>0,82</b> | <b>(0,778; 0,859)</b> | <b>0,793</b> | <b>(0,753; 0,830)</b> | <b>0,444</b> | <b>(0,410; 0,479)</b> |

95 % KI = Exaktes 95 %-Konfidenzintervall. N = Gesamtzahl Studienteilnehmer bzw. untersuchter Gefäße. Präv. = Studienprävalenz von Koronarstenosen. Sens. = Sensitivität. Spez. = Spezifität.\*) Einseitiges 97,5 %-Konfidenzintervall. Das gepoolte Ergebnis ist ohne die Studie von Chamuleau et al. (2001) berechnet.

Mit etwas unter 50 % liegt die durchschnittliche Studienprävalenz für relevante Koronarstenosen niedrig in Anbetracht der Tatsache, dass nur Patienten mit der Diagnose nahe legenden klinischen Symptomen in die Studien eingeschlossen wurden. Das enge 95 %-Konfidenzintervall des gepoolten Schätzers von 41,0 bis 47,9 % gibt einen Hinweis auf eine hohe Präzision dieser Schätzung. Die Wahrscheinlichkeit, unter tatsächlich Erkrankten, diese als solche zu erkennen liegt mit rund 82 % in der gleichen Größenordnung wie die Wahrscheinlichkeit, bei Nicht-Erkrankten die Verdachtsdiagnose einer relevanten Koronarstenose auszuschließen (rund 79 %). Aus diesen Parametern ergeben sich rechnerisch ein positiver prädiktiver Wert von 76,1 % und ein negativer prädiktiver Wert von 84,7 %.

In Sensitivitätsanalysen wurde untersucht, wie sich das gepoolte Ergebnis von Sensitivität und Spezifität in bestimmten Untergruppen bzw. unter anderen Annahmen und Konstellationen darstellt.

Wie bei der Beschreibung der Einzelstudien ausgeführt, wurde in den Studien von Chamuleau et al.<sup>33</sup> und Meuwissen et al.<sup>123</sup> ein sich stark überlappenden Datenbestand analysiert. Es wurde daher die

Entscheidung getroffen, in der Basisfallanalyse nur eine der Studien in die Auswertungen einzubeziehen, aufgrund des aktuelleren Veröffentlichungsdatums und der größeren Fallzahlen wurde in der Basisfallanalyse die Studie von Meuwissen et al.<sup>123</sup> in die Auswertung einbezogen. Bei einer Analyse mit den Daten der Studie von Chamuleau et al.<sup>33</sup> anstelle von Meuwissen et al. ergibt sich anstatt des berichteten Werts für Sensitivität von 82,1 % eine Sensitivität von 82,5 %, bei der Spezifität verändern sich die gepoolten Schätzer von 79,3 % zu 79,9 %. Die 95 %-Konfidenzintervalle der Schätzer der Sensitivitätsanalyse schließen den Schätzer der Basisfallanalyse in beiden Fällen mit ein, so dass von robusten Ergebnissen auszugehen ist.

Die Studie von Shindo et al.<sup>183</sup> konnte nicht im Detail beschrieben sowie bezüglich der Studienqualität bewertet werden, da sie in japanischer Sprache verfasst wurde und nur Abstract und Ergebnistabellen in Englisch vorlagen. Hier wurde die Entscheidung getroffen, die Studie in die Basisfallanalyse mit einzubeziehen. In der Sensitivitätsanalyse ergibt sich bei Ausschluss der Studie eine im Vergleich zur Ausgangssituation etwas geringere Sensitivität von 81,6 % (vs. 82,1 %) und Spezifität (78,2 % vs. 79,3 %). Auch in diesem Fall weisen deutlich überlappende Konfidenzintervalle auf die Robustheit der Ergebnisse hin.

Die Studie von Tron et al.<sup>210</sup> zeigte im Vergleich zu den übrigen Studien deutlich abweichende Ergebnisse, für die keine eindeutige Erklärung gegeben werden kann. Um die Auswirkungen einer möglichen Argumentation, wesentliche Qualitätsmängel der Studie seien übersehen worden oder das Patientenkollektiv würde sich gravierend unterscheiden, begegnen zu können, wurden auch die Auswirkungen bei Nichteinbezug dieser Studie untersucht. Der Einbezug führt dazu, dass der gepoolte Schätzer für die Sensitivität des FFR-Tests geringer ausfällt (82,1 %) als bei Ausschluss der Studie mit 83,3 %. Bei der Spezifität zeigt sich ein etwas deutlicherer Effekt: im Vergleich zur Basisfallanalyse (79,3 %) steigt die Spezifität auf 81,7 %.

Der gleichzeitige Ausschluss aller drei Studien<sup>123, 183, 210</sup> (sowie von der Studie von Chamuleau et al.<sup>33</sup>) führt zu einer leicht höheren Sensitivität (85,8 % vs. 82,1 %) und Spezifität (82,7 % vs. 79,3 %), bei jedoch deutlich geringerer Präzision (nur noch 506 anstatt 819 untersuchte Gefäße/Läsionen). Die Studienprävalenz in dieser Sensitivitätsanalyse liegt bei 48,6 %. Der Wert der Basisfallanalyse (44,4 %) liegt außerhalb des Konfidenzintervalls um die Studienprävalenz der Sensitivitätsanalyse (41 bis 47,9 %).

Sieben Studien setzten SPECT-Verfahren als Goldstandard für die Diagnose ein<sup>1, 31, 55, 123, 183, 210, 226</sup>. Da das SPECT-Verfahren zu den nicht-invasiven funktionellen bildgebenden Verfahren gehört, ist es von Interesse, inwieweit sich die Ergebnisse von Studien, die SPECT als Goldstandard verwenden von Studien unterscheiden, die andere Referenzverfahren einsetzen. Diese Gruppe der Studien, die ein anderes Verfahren als SPECT als Goldstandard verwendeten, umfasst nur drei Studien<sup>43, 89, 153</sup> und zeigt aber eine sehr inhomogene Zusammensetzung, da drei verschiedene Techniken bzw. Kombinationen als Goldstandard Verwendung fanden. Die SPECT-Gruppe ist mit 691 untersuchten Gefäßen/Läsionen deutlich größer als die Restgruppe mit 128 Fällen. Die Sensitivität des FFR-Verfahrens liegt in der Restgruppe mit 95,3 % deutlich über der der SPECT-Gruppe von 79,3 %. Aufgrund der höheren Fallzahl hat die SPECT-Gruppe ein stärkeres Gewicht bei der Berechnung des gepoolten Schätzers der Basisfallanalyse (82,1 %). Die Sensitivität des FFR-Verfahrens in der Nicht-SPECT-Gruppe unterscheidet sich deutlich sowohl von derjenigen in der SPECT-Gruppe als auch vom Schätzer der Basisfallanalyse. Bei der Spezifität ergeben sich kaum Unterschiede zwischen der SPECT-Gruppe und der Nicht-SPECT-Gruppe. Auch bei der Studienprävalenz sind die Unterschiede wenig relevant (43,4 % vs. 50,0 %, Basisfallanalyse: 44,4 %). Einschränkend ist jedoch anzumerken, dass die Nicht-SPECT-Gruppe ältere Studien aus dem Beginn des Lebenszyklus der FFR-Technologie umfasst.

Viele Studienautoren trafen implizit die Annahme, dass mehrere Läsionen bzw. Gefäße des gleichen Patienten unabhängige Untersuchungseinheiten darstellen. Eine exakte statistische Überprüfung dieser Annahme ist im Rahmen des HTA-Berichts nicht möglich, da hierfür Daten auf Patienten- und Läsions-/Gefäßbasis erforderlich wären, die nicht veröffentlicht sind. Die Sensitivitätsanalyse für Studien, die auf der Basis von Läsionen ausgewertet wurden<sup>89, 123, 183, 226</sup>, zeigen eine geringere Sensitivität als Studien, die auf Basis von Patientenzahlen ausgewertet wurden (79,3 % vs. 86,4 %). Die Spezifität steigt leicht (80,5 vs. 77,1 %). Die Präzision der Schätzer in den Untergruppen ist, bedingt durch die geringeren Fallzahlen (519 Läsionen/untersuchte Gefäße vs. 300) etwas geringer.

Die Prävalenzen unterscheiden sich leicht, jedoch sind die Unterschiede statistisch nicht signifikant ( $p = 0,43$ ,  $\chi^2$ -Test). Basierend auf diesen Ergebnissen liegt es nahe, dass die von den Autoren getroffene Annahme der Unabhängigkeit keine oder nur eine geringe Verzerrung der Ergebnisse bewirken. Jedoch ist einschränkend anzumerken, dass die Power für den verwendeten Test hier gering ist, da gepoolte Daten verwendet werden und Faktoren der einzelnen Studien (wie z. B. unterschiedliches Datum der Studiendurchführung) nicht berücksichtigt wurden. Daher sollten die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse nur als grobe Überprüfung gesehen werden, die eine Klärung der Fragestellung mit einem geeigneten Datensatz nicht ersetzen kann.

Um den Einfluss der Schweregradzusammensetzung auf die Ergebnisse abzuschätzen, wurden die Testgütekriterien für Studien mit ausschließlich an einem Gefäß erkrankten Patienten separat ausgewertet. Es handelt sich hierbei um die Studien von Abe et al.<sup>1</sup>, De Bruyne et al.<sup>43</sup>, Jimenez-Navarro et al.<sup>89</sup>, sowie Pijls et al.<sup>153</sup> mit insgesamt 174 untersuchten Patienten bzw. Gefäßabschnitten. Die übrigen Studien wiesen, sofern berichtet, einem unterschiedlichen Anteil von Zwei- bzw. Mehrgefäßkrankungen auf ( $N = 645$ ). Der Anteil der Patienten mit Eingefäßkrankung lag dabei zwischen 15 %<sup>55</sup> und 80 %<sup>31</sup>. Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich für die Sensitivität ein deutlicher Unterschied: in der Gruppe mit Eingefäßkrankungen betrug diese 92,0 %, unter den restlichen Studien 77,5 %. Die 95 %-Konfidenzintervalle überlappen sich nicht. Bei der Spezifität waren die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen mit 84,9 % in der Gruppe der Patienten mit Ein- und 78,1 % in der Gruppe mit den Mehrgefäßkrankungen jedoch geringer.

Um den Einfluss der Studienqualität auf die Testgüteparameter zu untersuchen wurden diese anhand des Medians in zwei Gruppen mit fünf (als qualitativ hochwertiger eingestuft)<sup>1, 31, 89, 153, 210</sup> bzw. vier Studien (als qualitativ geringer eingestuft)<sup>43, 55, 123, 226</sup> aufgeteilt. Die Gruppe mit den fünf qualitativ hochwertigeren Studien umfasste 216 Gefäße (Läsionen) bzw. Patienten, die Gruppe mit den geringeren Qualitätsscores 533 Fälle. Die Sensitivität war in beiden Gruppen ähnlich (82,2 % vs. 81,3 %), die Spezifität in der Gruppe der höheren Qualitätsscores etwas höher (81,7 % vs. 76,9 %) bei überlappenden Konfidenzintervallen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind in Tabelle 8 zusammengestellt.

**Tabelle 8: Ergebnisse der Metaanalyse zur diagnostischen Güte des Druckdrahtverfahrens: Basisfallanalyse und Sensitivitätsanalysen**

|  | N   | Sens.  | 95 % KI        | Spez. | 95 % KI        |
|--|-----|--------|----------------|-------|----------------|
| Basisfallanalyse   | 819 | 0,821  | (0,778; 0,858) | 0,793 | (0,753; 0,830) |
| Mit Chamuleau et al. anstelle von Meuwissen et al.                                   | 765 | 0,825  | (0,781; 0,864) | 0,799 | (0,757; 0,836) |
| Ohne Shindo et al.   | 749 | 0,816  | (0,770; 0,856) | 0,782 | (0,739; 0,820) |
| Ohne Tron et al.   | 757 | 0,833  | (0,789; 0,872) | 0,817 | (0,777; 0,853) |
| Ohne Tron et al., Chamuleau et al., Meuwissen et al., Shindo et al.                  | 506 | 0,858  | (0,808; 0,899) | 0,827 | (0,775; 0,871) |
| Studien mit SPECT als Goldstandard   | 691 | 0,793  | (0,743; 0,838) | 0,793 | (0,749; 0,832) |
| Studien ohne SPECT als Goldstandard  | 128 | 0,953* | (0,869; 0,990) | 0,797 | (0,678; 0,887) |
| Auswertung auf Patientenbasis  | 300 | 0,864  | (0,798; 0,915) | 0,771 | (0,696; 0,835) |
| Auswertung auf Läsionsbasis (einschließlich Meuwissen et al., ohne Chamuleau et al.) | 519 | 0,793  | (0,733; 0,845) | 0,805 | (0,755; 0,848) |
| Studien mit Patienten mit Eingefäßerkrankung   | 174 | 0,920* | (0,843; 0,967) | 0,849 | (0,755; 0,917) |
| Studien mit Patienten mit Mehrgefäßerkrankung  | 645 | 0,790  | (0,737; 0,836) | 0,780 | (0,735; 0,822) |
| Studien des oberen 50 %-Perzentils d. Qualitätsscores                                | 216 | 0,822  | (0,737; 0,890) | 0,817 | (0,731; 0,884) |
| Studien des unteren 50 %-Perzentils d. Qualitätsscores                               | 533 | 0,813  | (0,756; 0,862) | 0,769 | (0,718; 0,815) |

95 % KI = Exaktes 95 %-Konfidenzintervall. N = Gesamtzahl Studienteilnehmer. Sens. = Sensitivität. Spez. = Spezifität. SPECT = Single Photon Emission Computed Tomography.

\* Schätzwerte, deren 95 %-Konfidenzintervall den Wert der Basisfallanalyse nicht umfassen.

#### 6.4.2.4 Studien zum medizinischen Nutzen und Risiken (Fragestellung 1b)

Zum medizinischen Nutzen einer FFR-basierten Vorgehensweise wurde ein RCT identifiziert und eingeschlossen<sup>17</sup>.

Bech et al.<sup>17</sup> berichten über die Ergebnisse einer internationalen multizentrischen Studie, die den klinischen Nutzen einer rein medikamentösen Behandlung von Patienten mit FFR-Werten  $\geq 0,75$  (DEFER-Gruppe) mit einer PCI bei Patienten mit FFR-Werten  $\geq 0,75$  (PCI-Gruppe) verglich und als dritten Arm eine Gruppe mit FFR  $< 0,75$  gegenüberstellte, die komplett einer Intervention zugeführt wurde (Referenzgruppe). Die Studie war als prospektives RCT (diagnostisches RCT) ausgelegt. Die Studienzentren waren Fach- und Universitätskliniken in Belgien, Deutschland, den Niederlanden, Schweden, Spanien, Südkorea und Japan. Nach Randomisierung zu einer der beiden Behandlungen (medikamentös, interventionell) wurde der FFR-Wert bestimmt. Patienten mit Werten  $< 0,75$  wurden der Referenzgruppe zugewiesen und eine Stentimplantation durchgeführt (n = 144). Bei Patienten mit FFR-Werten  $\geq 0,75$  erfolgte entsprechend der Randomisierung eine rein medikamentöse Behandlung (n = 91, DEFER-Gruppe) bzw. wurde ebenfalls eine Stentimplantation durchgeführt (n = 90, PCI-Gruppe). Die Patienten wurden über zwei Jahre nachbeobachtet, Zwischenuntersuchungen erfolgten nach einem, drei, sechs und zwölf Monaten. Als Endpunkte des klinischen Nutzens wurden die Gesamtmortalität und kumulative Häufigkeit kardilogischer Ereignisse einschließlich der kardialen Mortalität (Myokardinfarkte, Bypassoperationen, PTCA, interventionsassoziierte Komplikationen, die weitere Eingriffe erforderlich machten oder zu verlängertem Krankenhausaufenthalt führten), sowie Beschwerdefreiheit von Angina pectoris und der Bedarf antianginöser Medikamente definiert.

Das Patientenkollektiv bestand aus 325 Patienten mit elektiv geplanter PTCA und koronarangiographisch visuell nachgewiesener Koronarstenose von mindestens 50 % des Durchmesser, bei denen kein eindeutiger kardialer Ischämienachweis vorlag (d. h. die Testergebnisse waren negativ, nicht eindeutig bzw. waren die entsprechenden Untersuchungen nicht durchgeführt worden). Das mittlere Alter lag zwischen 60 und 61 Jahren, es wurden vorwiegend männliche Patienten



eingeschlossen (71 %). Die Patienten wiesen in 65 %, 68 % und 75 % (DEFER-, PCI- und Referenzgruppe) eine Ein-, in 27 %, 29 % und 22 % eine Zwei- und in 8 %, 3 % und 4 % eine Dreifäßerkrankung auf. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Ischämienachweis während der letzten zwei Monate, Totalverschluss der relevanten Koronararterie, Myokardinfarkt, instabiler Angina pectoris oder dem Befall kleinerer Gefäße (< 2,5 mm Durchmesser).

Die Autoren berichten Ergebnisse zur Häufigkeit von Frühkomplikationen noch während des Krankenhausaufenthalts (DEFER-Gruppe: 0 %, PCI-Gruppe: 5,5 %, Referenzgruppe: 7,6 %), zur komplikationsfreien Zwei-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (89 %, 83 % und 78 %), zur Gesamtzahl von Komplikationen innerhalb von Jahren (11,1 %; 17,8 % und 29,2 %) und dem Gebrauch antianginöser Medikamente (24 Monate vs. „Baseline“): 79 % vs. 87 % bei Patienten der DEFER-, 85 % vs. 83 % in der PCI- und 80 % vs. 88 % in der Referenzgruppe. Bezüglich der Mortalität bestand zwischen den Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied (DEFER: 4,4 %, PCI: 2,2 %, Referenzgruppe: 0,7 %;  $p > 0,05$ ).

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass bei Patienten mit Koronarstenose, die ohne objektiven kardialen Ischämienachweis zur PTCA vorgesehen sind, eine Messung der FFR direkt vor dem Eingriff die Patienten identifizieren kann ( $FFR \geq 0,75$ ), die von einer PCI nicht profitieren, bzw. für die eine PCI die angemessene Behandlung ist ( $FFR < 0,75$ ) und zu deutlicher Besserung führt.

Eine Generalisierbarkeit der Ergebnisse scheint grundsätzlich gegeben, sollte sich jedoch aufgrund fehlender Angaben zur Verteilung der Patientendaten zwischen den Studienzentren/Ländern in erster Linie auf den europäischen Kontext beschränken. Im Qualitätsscore werden elf von 14 möglichen Punkten erreicht.

Zur Sicherheit des FFR-Verfahrens selbst wurden keine systematischen Berichte oder gezielte Studien identifiziert. Den Studien zur Testgüte sind keine detaillierten Angaben zum weiteren klinischen Nutzen von Patienten oder dem Risiko der FFR-Technologie zu entnehmen. Es wird allenfalls häufig darauf hingewiesen, dass es sich um ein sicheres und komplikationsarmes bzw. komplikationsfreies Verfahren handelt (z. B. <sup>89</sup>). Nachuntersuchungen mit längerem Zeithorizont werden in diesen Studien regelmäßig gefordert, liegen jedoch bislang nicht vor.

### 6.4.3 Diskussion

Die Fragestellung dieses HTA-Berichts gliedert sich für den medizinischen Teil in zwei Bereiche: einerseits in die Frage nach der diagnostischen Güte des FFR-Verfahrens und andererseits in die Frage nach dem Nutzen für den Patienten mit stabiler KHK in der Routineanwendung.

Zum Bereich der diagnostischen Studien konnten elf Primärstudien identifiziert werden, aus denen ein fallzahlgewichteter gepoolter Schätzer für die Sensitivität von 82,1 % und für die Spezifität von 79,3 % ermittelt werden konnte. Insgesamt sind die Daten von 819 Gefäßen (Läsionen) in 773 Patienten in die Analysen eingegangen.

Zum Bereich des medizinischen Nutzens zeigt ein multizentrisches RCT mit 325 Patienten, dass bei Patienten mit FFR-Werten von  $\geq 0,75$  eine rein medikamentöse gegenüber einer interventionellen Behandlung bei den meisten Endpunkten Vorteile bietet. Weitere Studien zu diesem Bereich konnten nicht identifiziert werden.

Im Rahmen der ausführlichen Literaturrecherche konnten zum Zeitpunkt der Recherche keine systematischen Reviews, Metaanalysen oder HTA-Berichte aufgefunden werden. Es sei an dieser Stelle aber darauf hingewiesen, dass auch die entscheidungsanalytische Modellierung im vorliegenden HTA-Bericht wichtige Ergebnisse zum medizinischen Langzeitnutzen liefert.

#### 6.4.3.1 Patientenkollektiv

Die im Rahmen dieses HTA-Berichts durchgeführte Studie beschränkt sich auf Patienten mit stabiler KHK und angiographisch mittelgradigen Stenosen von ca. 30 bis 70 % Lumeneinengung. Nicht Gegenstand dieser Untersuchung war das Vorgehen bei instabiler Angina pectoris oder akuten bzw.

progredienten Koronarsyndromen. Für diese Patienten sind schnelle Entscheidungen und eine umgehende Therapieeinleitung unumgänglich.

Dagegen besteht bei einer stabilen KHK die Möglichkeit einer fundierten Diagnostik sowie abwartend-beobachtender Therapiestrategien. Häufig besteht gerade hierbei erhebliche diagnostische Unsicherheit (z. B. bei inkonsistenten Untersuchungsergebnissen oder unauffälligen Befunden trotz bestehender Beschwerden), so dass Bedarf für eine zusätzliche diagnostische Entscheidungshilfe besteht. Hinzu kommt, dass trotz einer aufgrund der klinischen Symptomatik vorselektierten Patientenpopulation die Prävalenz signifikanter Koronarstenosen im statistischen Mittel lediglich bei knapp 50 % liegt. Zusammen mit dem in einigen Studien geäußerten Hinweis, dass die Zusammensetzung der Studienpopulation dem im klinischen Alltag häufig anzutreffenden Patientenklientel entspricht<sup>89, 210</sup>, kann daraus der Schluss gezogen werden, dass auch unter klinischen Rahmenbedingungen die a priori Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer klinisch relevanten Koronarstenose knapp 50 % beträgt.

#### 6.4.3.2 Diagnostische Information und Wahl des Goldstandards

In diesem HTA-Bericht wurde das FFR-Verfahren als diagnostischer Test und andere Verfahren (SPECT, Angiographie, Kombinationen mehrerer Tests) als Goldstandards operationalisiert. Aus dieser Perspektive ergibt sich mit einer gepoolten Sensitivität von 82 % und einer gepoolten Spezifität von 79,3 % aus der Metaanalyse eine moderate bis gute diagnostische Güte des FFR-Verfahrens. Die Tatsache, dass keine bessere Übereinstimmung vorliegt, kann verschiedene Erklärungen haben:

- Der in den Studien verwendete Goldstandard gibt nicht den wahren bzw. für die therapeutische Entscheidung relevanten Krankheitszustand wieder. Selbst ein sehr gutes diagnostisches Testverfahren kann eine reduzierte diagnostische Güte aufweisen, wenn der Goldstandard nicht perfekt ist. Aus diesem Grund können die errechnete Sensitivität und Spezifität des FFR-Verfahrens nicht unbedingt als Maße der diagnostischen Güte interpretiert werden, sondern eher als ein Maß für die Übereinstimmung von FFR-Verfahren und den jeweiligen Goldstandardmethoden. Dieser Erklärung kommt im Rahmen dieses HTA-Berichts eine wichtige Bedeutung zu, da in einigen Studien die Koronarangiographie in den Goldstandard mit einbezogen wurde. Die Koronarangiographie zielt jedoch auf morphologische Parameter ab und ist deshalb kein ideales Verfahren zur Beurteilung der funktionellen Signifikanz bzw. hämodynamischen Wirksamkeit einer Koronarstenose. Lediglich die Studie von Pijls et al.<sup>153</sup> versuchte mit der Konstruktion eines aufwendigeren Referenzstandards unter Berücksichtigung von drei unabhängigen funktionellen und zeitlich wiederholten Messverfahren einem echten Goldstandard nahe zu kommen. In dieser Studie wurden bei allen Patienten eine EKG-Ergometrie, eine TI-201-Szintigraphie und eine Dobutamin-induzierte Echokardiographie durchgeführt; ferner wurde ein nicht-invasiver Wiederholungstest nach Revaskularisierung bzw. die klinische Nachbeobachtung bei ausbleibender Revaskularisierung in die Definition des Goldstandards miteinbezogen („test of time“). Diese Ergebnisse wurden im Sinnes des Bayes-Ansatzes und einer sequenziellen Analyse mit den Resultaten der FFR-Messung verglichen.
- Auch in der Subgruppenanalyse für Studien, die das SPECT-Verfahren, das ein funktionelles Verfahren darstellt, als Goldstandard verwendet haben, ergibt sich keine Verbesserung der diagnostischen Güte der FFR-Messung. Dies deutet auf robuste Ergebnisse hin, d. h. auch in dieser Subgruppe lässt die fehlende Übereinstimmung darauf schließen, dass SPECT und FFR zu einem nicht zu vernachlässigenden Teil verschiedene Charakteristika messen. Dies kann als Hinweis interpretiert werden, dass das FFR-Verfahren über einen SPECT-Befund hinaus wichtige klinische Information liefern kann, die zur Entscheidungsunterstützung herangezogen werden kann. Wie jedoch mit diskordanten Ergebnissen (d. h. FFR-positiv und gleichzeitig SPECT-negativ oder FFR-negativ und gleichzeitig SPECT-positiv) umzugehen ist, und welche prognostische Bedeutung solche Ergebniskombinationen besitzen, erfordert weitere prognostische Studien, die diesen Sachverhalt genauer untersuchen.
- Eine weitere Erklärung für die Werte von Sensitivität und Spezifität des FFR-Verfahrens von deutlich unter 100 % wäre, dass es sich bei diesen Fällen tatsächlich um falsch-negative (d. h.

Patienten mit funktioneller Stenose, die durch das FFR-Verfahren nicht entdeckt wurden) bzw. falsch-positive (Patienten ohne funktionelle Stenose, die ein positives FFR-Ergebnis zeigten) Ergebnisse handelt. Diese Erklärung kann nur voll aufrechterhalten werden, wenn davon auszugehen ist, dass das SPECT-Verfahren ein perfekter Goldstandard für die funktionelle Relevanz der KHK ist und das FFR-Verfahren keine zusätzliche Information zur funktionellen Signifikanz einer Koronarstenose beisteuern kann. Da davon auszugehen ist, dass kein einzelner Test die funktionelle Signifikanz des koronaren Zustands in allen Fällen zu 100 % erfassen kann, ist diese Erklärung eher unwahrscheinlich.

### 6.4.3.3 Limitationen der einzelnen eingeschlossenen Studien

Die in diesen HTA-Bericht eingeschlossenen Studien unterliegen verschiedenen teils schwerwiegenden Limitationen.

Bedingt durch die breitere Verwendung von Diagnoseverfahren mit höherer Auflösung berichten viele Studien über die Ergebnisse in einzelnen Gefäßen oder sogar Gefäßabschnitten. Ältere Studien berichten die Ergebnisse für die einzelnen Patienten, da z. B. im Rahmen einer Fahrradergometrie nur eine Aussage auf Patientenebene möglich ist. Mit dem Einschluss von Patienten mit mehr als einem erkrankten Gefäß ergeben sich Datensätze mit mehreren Testergebnissen pro Patient. Derartige Daten können theoretisch innerhalb eines Patienten eine andere Streuung besitzen als zwischen verschiedenen Patienten. Dies wurde (mit zwei Ausnahmen: <sup>33, 55</sup>) bei den Studienauswertungen nicht berücksichtigt. Implizit wurde von den Autoren der eingeschlossenen Studien die Annahme getroffen, dass die entsprechenden Untersuchungseinheiten (Läsionen) innerhalb eines Patienten unabhängig sind. Aufgrund der Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen, in denen die Studien mit Auswertung auf Basis einzelner Gefäße bzw. Patienten verglichen wurden, scheint diese implizite Annahme keine relevante Verzerrung zu verursachen und die Ergebnisse scheinen robust zu sein. Exakt geprüft werden kann die Annahme jedoch nur anhand statistischer Modelle, die die Abhängigkeit der Läsionen innerhalb von Patienten berücksichtigen und statistisch überprüfen. Dazu wären die Originaldaten aller eingeschlossenen Studien notwendig, die den Autoren dieses HTA-Berichts nicht vorlagen. Es bleibt bei den Sensitivitätsanalysen unberücksichtigt, dass die Studien, deren Auswertung auf Patientenzahlen basieren, vorwiegend älteren Datums sind. Hier besteht weiterer Forschungsbedarf, wie groß eine mögliche Verzerrung durch die vereinfachende Annahme der Unabhängigkeit tatsächlich ist.

Bei einigen Studien konnte aufgrund der Studiendesigns eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Bei der Studie von De Bruyne et al.<sup>43</sup> war eine positive Angiographie einerseits Voraussetzung für eine Studienteilnahme, stellte aber andererseits zusammen mit den Ergebnissen der Ergometrie den Goldstandard dar. Dies hatte mit Sicherheit einen Einfluss auf die berichtete Sensitivität von 100 %. Die im Vergleich mit den übrigen Studien sehr niedrige Spezifität könnte darüber hinaus durch das Vorherrschen leichter Schweregrade (nur Eingefäßserkrankungen) im Sinn eines Spektrumbias werden. Dem widerspricht jedoch die vergleichsweise hohe Prävalenz von über 60 %, die auf eine stärkere Vorselektion als in den anderen Studien hinweist, jedoch üblicherweise zu geringeren Spezifitäten führt. Die hohe Sensitivität könnte auch durch „Context“-Bias, sowie durch „Verification“-Bias mit verursacht worden sein, da die Auswertung der Ergometrie häufig subjektiv geprägt ist, die Ergebnisse der Angiographie zu diesem Zeitpunkt dem Untersucher jedoch bekannt hätten sein können<sup>222</sup>. Schließlich kann der Ausschluss von Patienten mit unklaren Befunden, wie dies in der Studie erfolgt ist, die Ergebnisse zusätzlich verzerren.

Die Studie von Erhard et al.<sup>55</sup> berichtet nur sehr knapp über die Patientenrekrutierung, so dass nicht sicher beurteilt werden kann, ob hierdurch Verzerrungspotential vorliegt. Die Ergebnisse, die für beide Testgütekriterien sehr nahe beim gepoolten Schätzer liegen, sprechen jedoch gegen wesentliche Verzerrungen.

Eine Bemerkung der Autoren Meuwissen et al.<sup>123</sup>, dass ein Teil dieser Patientengruppe (d. h. der Studienpopulation) für die Evaluation von FFR benutzt wurde, legt den Verdacht nahe, dass hier Prüf- und Referenzverfahren nicht an allen Patienten angewandt wurden. Dies kann zu verzerrten Ergebnissen führen („Verification“-Bias). Die von den Autoren berichtete Spezifität liegt sehr nah am gemeinsamen Schätzer, jedoch ist die Sensitivität ungewöhnlich niedrig (69,2 % im Vergleich zu

82,1 % für den gepoolten Schätzer), so dass hier ein Verzerrungseffekt nicht auszuschließen ist. Dies könnte jedoch durch die vergleichsweise sehr niedrige Studienprävalenz von lediglich 28,7 % (im Gesamtkollektiv: 45,6 %) hervorgerufen worden sein („Spectrum“-Bias), wenngleich bevorzugt höhere Schweregrade eingeschlossen wurden (mit dem Potential zu einer Verzerrung hin zu höheren Werten für die Sensitivität). Bei der auf weitgehend identischen Daten beruhenden Studie von Chamuleau zeigt sich eine noch geringere Sensitivität<sup>33</sup>.

Ein komplexeres Studiendesign weist die Studie von Pijls et al.<sup>153</sup> mit der Konstruktion eines umfassenden Goldstandards und der Durchführung einer Validierung der Testergebnisse nach der Durchführung der Revaskularisierung auf. In dieser Studie wurden bei allen Patienten drei Messverfahren (Ergometrie, TI-201-Szintigraphie, Dobutamin-induzierte Echokardiographie) und ein nicht-invasives Wiederholungstest nach Revaskularisierung bzw. die klinische Nachbeobachtung bei ausbleibender Revaskularisierung durchgeführt und im Goldstandard berücksichtigt und die Ergebnisse wurden mit den Ergebnissen der FFR-Messung verglichen. Dieses Vorgehen reduziert die Anfälligkeit der Studie gegenüber einem durch fehlerhaften Goldstandard verursachten Bias. Besonders hervorzuheben ist die Tatsache, dass die drei verwendeten Messverfahren auf unterschiedlichen Messprinzipien beruhen, also unabhängig sind. Da die drei Messverfahren allesamt auf der Physiologie basierende Diagnoseverfahren sind, sind diese besonders geeignet, die hämodynamische Wirksamkeit zu bestimmen. Dabei zielt das Belastungs-EKG auf die elektrische Komponente der Ischämie ab, die Szintigraphie auf die Perfusionskomponente und die Stressechokardiographie auf die mechanische Komponente. Die Kombination dieser drei unabhängigen Verfahren bildet also eine besonders valide Abbildung der funktionellen Relevanz einer Koronarstenose. Diese wird durch die Wiederholungstests noch verbessert. Allerdings könnten auch in dieser Studie die Befunde der Koronarangiographie, die relevant für die Studienteilnahme sind, zu einer verzerrenden Vorselektion führen.

Yanagisawa et al.<sup>226</sup> beschreiben in ihrer Studie die Patientenrekrutierung als konsekutiv, jedoch erscheint es im Hinblick auf die hohen Fallzahlen (245 Patienten, 304 Läsionen) und das aufwendige SPECT-Verfahren fraglich, ob hier nicht doch häufige Protokollabweichungen stattgefunden haben könnten. In diesem Fall könnte es zu Auswahlverzerrungen („Selection“-Bias) oder bei unterschiedlicher Anwendung von Prüf- und Referenzverfahren zu „Verification“-Bias gekommen sein. Die Testgütekriterien, die beide sehr nah am gemeinsamen Schätzer liegen, lassen jedoch kein wesentliches Verzerrungspotential erkennen, auch wenn diese Studie aufgrund ihrer hohen Fallzahlen den Gesamtschätzer sehr stark mitgeprägt hat.

Umgekehrt weisen die Studien von Jimenez-Navarro et al.<sup>89</sup> (Sensitivität: 100 %) und Tron<sup>210</sup> (Spezifität: 43,8 %) extreme Werte auf, ohne dass sich in den Studiendesigns Hinweise auf wesentliche Verzerrungsquellen finden ließen.

Schließlich sei nochmals der bereits oben diskutierte Sachverhalt angeführt, dass in den eingeschlossenen Studien eine große Heterogenität in Bezug auf die Definition des Goldstandards besteht. Die einzelnen Studien verwendeten unterschiedliche Goldstandards, von denen anzunehmen ist, dass keiner dieser Messverfahren bzw. Kombinationen von Messverfahren einen wirklich perfekten Goldstandard darstellt. Es ist zu erwarten, dass dadurch die tatsächliche diagnostische Güte (Sensitivität und Spezifität) des FFR-Verfahrens systematisch unterschätzt wird.

#### 6.4.3.4 Sensitivitätsanalysen

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen zeigen insgesamt robuste Ergebnisse. So ist aufgrund der getroffenen Entscheidungen zum Einschluss (z. B. Shindo et al.<sup>183</sup>) bzw. Ausschluss (z. B. Chamuleau et al.<sup>33</sup>) einzelner Studien nicht mit wesentlichen Verzerrungen des Ergebnisses zu rechnen. Auch die Subgruppenanalysen zeigen bis auf zwei Ausnahmen, namentlich die Subgruppenanalyse für das Referenzverfahren (SPECT vs. Nicht-SPECT) und den Schweregrad der Erkrankung (Ein- vs. Mehrgefäßerkrankungen), keine relevante Beeinflussung der gepoolten Schätzer (Basisfallanalyse).

Unterschiedliche Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen in den Untergruppen der Studien, die SPECT als Goldstandard verwendeten und der Untergruppen der Studien, die andere Funktionstests einsetzen, legen nahe, dass das Referenzverfahren eine wesentliche Rolle spielt. Entgegen der

Erwartung zeigt sich jedoch für die Nicht-SPECT-Referenzverfahren eine deutlich höhere Sensitivität, die auch durch die leicht höhere Prävalenz in dieser Gruppe nicht erklärt werden kann und welche durch die Studien von De Bruyne et al.<sup>43</sup> und Jimenez-Navarro et al.<sup>89</sup> beeinflusst wird. Aufgrund der geringen Gewichtung durch geringer Fallzahlen in dieser Gruppe (128 vs. 691) spielt dieser Effekt keine große Rolle. Bei der Spezifität ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede in den Subgruppen des Referenzverfahrens.

Bezüglich des Schweregrads der Erkrankung zeigte sich bei den Patienten mit Eingefäßerkrankung eine deutlich höhere Sensitivität als in der Gruppe der Patienten mit zwei und mehr betroffenen Gefäßen (94,2 % vs. 79,3 %). Dieser Effekt ist nicht durch einen „Spektrum“-Bias zu erklären, der eher in die andere Richtung wirken müsste, d. h. in der Regel kann ein höherer Schweregrad einfacher und zuverlässiger detektiert werden, was zu einer höheren Sensitivität bei höheren Schweregraden führt. Eine Mehrgefäßerkrankung muss allerdings nicht unbedingt mit dem Schweregrad der Stenosen bei den einzelnen Läsionen korrelieren, was eine Interpretation erschwert. Zusätzlich besteht eine Assoziation mit der Zeit: bei den drei Studien, die ausschließlich Patienten mit Eingefäßerkrankung eingeschlossen hatten, handelt es sich um Studien, die in der sehr frühen Phase der Etablierung der FFR durchgeführt wurden<sup>43, 89, 153</sup>. Aufgrund der vergleichsweise geringen Studienumfänge wirkt sich die verzerrte Sensitivität nicht substantiell auf den Gesamtschätzer aus. Die Spezifität unterscheidet sich nicht deutlich in den Untergruppen, was auf robuste Ergebnisse hinweist.

Einen geringen Einfluss zeigte die Stratifizierung nach dem Qualitätsscore in zwei Qualitätsgruppen. Beide Gruppen zeigen fast identische Werte für Sensitivität (82,2 % vs. 81,3 %) und Spezifität (81,7 % vs. 76,9 %). Dies wirft die Frage auf, ob das verwendete Instrument tatsächlich ergebnisrelevante Unterschiede der Studienqualität erfassen kann. Jedoch kann dies als ein weiterer Hinweis für die Robustheit der Ergebnisse gewertet werden.

Insgesamt zeigt sich bei der Zusammenfassung der Ergebnisse ein leichter Trend für einen Einfluss des Studienjahres auf das Ergebnis. Dies gilt gleichermaßen für Sensitivität und Spezifität. Der Einfluss selbst kann nicht näher untersucht werden, da mit wenigen Ausnahmen (z. B. Jimenez-Navarro et al. oder Yanagisawa et al.<sup>89, 226</sup>) der Zeitraum der Studiendurchführung nicht berichtet wird, so dass das Veröffentlichungsjahr als Näherung verwendet werden müsste. Bereits bei diesen beiden beispielhaft genannten Studien zeigt sich, dass diese Näherung sehr grob und wenig sinnvoll ist: so wurde die Studie von Jimenez-Navarro et al.<sup>89</sup> im Zeitraum zwischen Juli 1997 und Dezember 1998 durchgeführt und 2001 veröffentlicht, während die Studie von Yanagisawa et al.<sup>226</sup> vom Februar 1997 bis Dezember 2002 durchgeführt und 2004 veröffentlicht wurde. Grundsätzlich ist jedoch im Hinblick auf den Zeitraum von über zehn Jahren, in dem die Studien veröffentlicht wurden eine Verzerrung der Testgüteparameter aufgrund der technischen Weiterentwicklung und der größeren Erfahrung der Untersucher anzunehmen („Technical Progression Bias“). Dies gilt auch für die eingesetzten Goldstandardverfahren. In unserer Auswertung dürfte dieser Verzerrungsmechanismus jedoch nur schwach zum Tragen kommen, da dem durch die Tatsache entgegengewirkt wird, dass Studien jüngerer Alters meist höhere Fallzahlen aufweisen (z. B. Meuwissen et al., Yanagisawa et al.<sup>123, 226</sup>). Eine weitere Entwicklung in diesem Zusammenhang ist darin zu erkennen, dass in den jüngeren Studien vermehrt Patienten höherer Schweregrade, sowie mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Nebenerkrankungen (wie z. B. Diabetes mellitus<sup>226</sup>) einbezogen werden. Auch dies erschwert den direkten Vergleich und die Zusammenfassung der Studien.

Die Ergebnisse der in diesem HTA-Bericht durchgeführten Analysen sind bei allen oben aufgeführten Einschränkungen im Wesentlichen robust und weisen im Vergleich zum Spektrum der Einzelstudien enge Konfidenzintervalle für Sensitivität und Spezifität auf. Aufgrund der unterschiedlichen Rahmenbedingungen (Kliniktypen, Länder) und des „Case-Mix“ (Geschlechtsverhältnisse, Schweregrade) betrachten wir die Ergebnisse als gut generalisierbar.

Weiterer Forschungsbedarf besteht auf methodischer Seite zur Klärung der Frage, inwieweit die Annahme, dass mehrere koronare Läsionen innerhalb eines Patienten als voneinander unabhängige Ereignisse betrachtet werden können gerechtfertigt ist bzw. welcher Fehler dadurch hervorgerufen wird. Es konnte basierend auf der identifizierten Evidenz nicht befriedigend beantwortet werden, wie stark die Testgütekriterien durch unterschiedliche Schweregrade beeinflusst werden.

Als eine der größten Limitationen ist die Tatsache anzuführen, dass die Referenzstandards der meisten Studien nicht unbedingt einem perfekten Goldstandard entsprechen. Insbesondere kann ein rein angiographischer Befund nicht unbedingt als relevantes Kriterium für das weitere therapeutische Vorgehen angesehen werden, da dieses den morphologischen und nicht den funktionellen (patientenrelevanten) Schweregrad einer koronaren Stenose wiedergibt. Dieses Problem wird auch dadurch nicht behoben, dass Verfahren wie z.B. die Angiographie und der intravaskuläre Ultraschall kombiniert werden, da beide Verfahren auf morphologischen Kriterien basieren. So kann eine nicht-perfekte Sensitivität auch als Hinweis darauf interpretiert werden, dass nicht jede angiographisch relevante Stenose auch funktionell (im Sinn eines positiven FFR-Ergebnisses) relevant ist. Wie in vielen anderen diagnostischen Bereichen ist es möglich, dass als Standard angesehene diagnostische Technologien durch neuere, klinisch sinnvollere diagnostische Technologien abgelöst werden. Den Wert einer diagnostischen Technologie im Sinn patientenrelevanter Endpunkte zu bewerten, ist Aufgabe klinischer randomisierter Studien, in denen verschiedene diagnostische Tests bzw. Kriterien angesetzt werden, um das weitere therapeutische Vorgehen zu bestimmen. Die für die Patienten bessere Strategie ist anhand von patientenrelevanten Nutzenparametern zu ermitteln.

#### 6.4.3.5 Patientenrelevanter Nutzen

Zur Frage nach dem patientenrelevanten Nutzen konnte eine Studie identifiziert werden, die den Einsatz der FFR-Messung mit hoher methodischer Qualität und geringem Verzerrungspotential untersucht hat.<sup>17</sup>

Die Ergebnisse der Autoren belegen die Hypothese, dass eine Behandlung von Patienten mit hämodynamisch nicht-relevanter Koronarstenose ( $FFR \geq 0,75$ ) durch Stentimplantation keine Vor-, sondern möglicherweise sogar Nachteile bringt. So zeigen sich in dieser Gruppe klinisch relevante und statistisch signifikante Vorteile für eine medikamentöse Behandlung für kurzfristige Komplikationen nach der Untersuchung und Koronarintervention und für die Beschwerdefreiheit von Angina nach zwei Jahren. Für den primären Endpunkt der Studie, die kumulativen kardiologischen Ereignisraten einschließlich Tod war der Einsatz der FFR-Messung gekoppelt mit medikamentöser Therapie bei Patienten mit funktionell nicht-relevanter Stenose der PCI überlegen. Diese Überlegenheit war allerdings über die zwei Jahre Beobachtungszeit nicht statistisch signifikant.

Für den Endpunkt Mortalität und evtl. auch für andere kardiale Komplikationen ist der Nachuntersuchungszeitraum von 24 Monaten möglicherweise zu kurz. Der zeitliche Trend weist auf Vorteile der rein medikamentösen Behandlung bei funktionell nicht-signifikanten Stenosen ( $FFR \geq 0,75$ ) hin. Auffallend ist jedoch, dass sich keine wesentlichen Unterschiede im Bedarf antianginöser Medikamente zwischen den beiden Behandlungsgruppen nachweisen lassen.

Eine rein medikamentöse Behandlung von Patienten mit funktionell relevanter Stenose erschien den Autoren der Studie vor dem Hintergrund der bestehenden Evidenz und klinischen Empfehlungen als ethisch nicht vertretbar. Daher konnten für die Gruppe der Patienten mit funktionell signifikanten Koronarstenosen ( $FFR < 0,75$ ) keine Aussage zum besseren therapeutischen Vorgehen abgeleitet werden. Dies war jedoch auch nicht Fragestellung der Studie.

Einschränkend muss angemerkt werden, dass die Studie nicht zum Nachweis von Äquivalenz bzw. Nichtunterlegenheit ausgelegt war, nicht-signifikante Ergebnisse jedoch in der Publikation der Studie im Sinn einer Äquivalenz interpretiert wurden ohne die Power der Studie angemessen zu diskutieren.

Insgesamt legen die Ergebnisse dieser Studie eine Behandlung von Patienten basierend auf dem Ergebnis der FFR-Messung nahe, da dass dies zu statistisch signifikanten bzw. eindeutigen klinischen Vorteilen für die Patienten führt. Aus diesem Grunde ist diese Evidenz durch eine ökonomische Betrachtung der genannten Handlungsstrategien zu ergänzen.

## 6.5 Ökonomische Bewertung

### 6.5.1 Methodik

#### 6.5.1.1 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgte für den medizinischen und ökonomischen Teil des HTA-Berichts gemeinsam. Die Vorgehensweise bei der Literaturrecherche und abgefragte Datenquellen sind in den medizinischen Kapiteln 6.4.1.1 und 6.4.1.2 beschrieben.

#### 6.5.1.2 Kurzbeschreibung der einzelnen Studien

Zur Darstellung der Ziele, des Studiendesigns und der ermittelten Ergebnisse jeder gesundheitsökonomischen Studie erfolgte eine Kurzbeschreibung analog der „Dokumentationsstruktur für die standardisierte Berichterstattung von gesundheitsökonomischen Primärstudien und Synthesen von Primärstudien“, festgelegt von der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care<sup>111, 185</sup>. Diese Dokumentationsstruktur umfasst die zur Beschreibung einer ökonomischen Studie relevanten Punkte (Abbildung 3).

|   |   |
|---|---|
| <b>Fragestellung und Evaluationsrahmen</b>            |   |
| Technologie   |   |
| Fragestellung   |   |
| Perspektive   |   |
| Zeithorizont  |   |
| Art der ökonomischen Evaluation                       |   |
| <b>Studiendesign und Studien- bzw. Zielpopulation</b> |   |
| Studientyp  |   |
| Datierung der zugrunde liegenden Daten                |   |
| Studienpopulation/Zielpopulation                      |   |
| Setting   |   |
| Spezifikation der Technologie                         |   |
| <b>Gesundheitseffekte</b>                             | <b>Gesundheitseffekte</b>   |
| Screening-/Diagnosestudie                             | Synthese von Primärstudien  |
| Untersuchte Zielgrößen                                | In der Synthese untersuchte klinische Parameter                                   |
| Ein-/Ausschlusskriterien                              | Annahmen  |
| Rekrutierungsmodus                                    | Berücksichtigung von Primärstudien: Studiendesigns und Ein-/Ausschlusskriterien   |
| Teilnahmerate   | Quellen und Suchstrategie bei der Literaturrecherche                              |
| Reproduzierbarkeit der Testergebnisse                 | Validitäts- bzw. Qualitätskriterien bei der Bewertung der Primärstudien           |
| Auswertung der Testergebnisse                         | Methoden der Bewertung von Relevanz und Validität bzw. Qualität der Primärstudien |
| Drop-outs   | Methoden der Extraktion von Daten aus den Primärstudien                           |
| Ergebnisse der Screening-Diagnosestudie               | Anzahl berücksichtigter Primärstudien   |
| Effektmaße für die ökonomische Analyse                | Methode der Synthese der gesundheitsbezogenen Parameter                           |
|   | Untersuchung von Heterogenität der gesundheitsbezogenen Parameter                 |
|   | Ergebnisse der Synthese   |
|   | Effektmaße für die ökonomische Analyse  |

**Fortsetzung Abbildung 3**

|   |
|---|
| <b>Kosten</b><br>Berücksichtigte Ressourcenveränderungen<br>Beschreibung des Mengengerüsts<br>Monetäre Bewertung des Mengengerüsts<br>Währung   |
| <b>Diskontierung</b><br>Ergebnisse<br>Ermittelte Gesundheitseffekte<br>Ermittelte Kosten<br>Synthese von Kosten und Effekten  |
| <b>Behandlung von Unsicherheiten</b><br>Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren<br>Bemerkungen hinsichtlich Einschränkungen/Schwächen/Bias der Analyse<br>Bemerkungen hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Ergebnisse (externe Validität)<br>Schlussfolgerungen |
| <b>Kommentar</b><br>Ähnliche Publikationen/Originalpublikationen/technische Berichte (wenn vorhanden).  |

**Abbildung 3: Dokumentationsstruktur für die standardisierte Berichterstattung von gesundheitsökonomischen Primärstudien und Synthesen von Primärstudien**

### 6.5.1.3 Bewertung der Studienqualität

Die in der systematischen Literaturrecherche ermittelten Publikationen wurden anhand der Abstracts und des Volltexts unabhängig von zwei Experten (U. S., B. B.) bewertet und nach den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt.

Die verbliebenen Studien wurden unabhängig von zwei Experten (U. S., B. B.) anhand des 56 Punkte umfassenden Kriterienkatalogs zur methodischen Qualität gesundheitsökonomischer Studien bewertet. Dieser Kriterienkatalog wurde im Konsensusverfahren von dem gesundheitsökonomischen Panel der „German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care“ erstellt und dient den HTA-Projektgruppen als methodisches Standardwerkzeug bei der Erstellung von HTA-Berichten<sup>184-186</sup>.

Der Kriterienkatalog umfasst Fragengruppen zu Fragestellung der Studie, Evaluationsrahmen, Analysemethoden und Modellierungen, Gesundheitseffekten, Kosten, Diskontierung, Ergebnispräsentation, Behandlung von Unsicherheiten, Diskussion und Schlussfolgerung (Abbildung 10). Dabei untersucht der Kriterienkatalog zur Studienqualität die Frage, ob das entsprechende Kriterium in der Primärpublikation behandelt und angegeben und inwieweit das Kriterium korrekt und methodisch adäquat erfüllt wurde. Bei Diskrepanzen in der Beurteilung der Publikationen wurde in einer Diskussion der beiden Bewerter ein Konsens erreicht.

### 6.5.1.4 Datenextraktion

Kosten und medizinische Effektivität bilden die beiden wesentlichen Endpunkte gesundheitsökonomischer Studien. Unter Kosten versteht man den Verbrauch von Ressourcen, die in Geldeinheiten bewertet und ausgedrückt werden.

Direkte Kosten beschreiben den Ressourcenverbrauch bei der Durchführung einer Intervention, indirekte Kosten den Ressourcenverbrauch, der in der Folge von Krankheit oder Tod durch Veränderung der Produktivität entsteht<sup>106, 107</sup>. Beim Einsatz des Druckdrahtes im Rahmen von Angiographien fallen neben direkten medizinischen Kosten (z. B. Personal- und Sachkosten, Kosten für den Unterhalt eines Katheterlabors), direkte nicht-medizinische Kosten (Transportkosten) und indirekte Kosten (Produktionsausfallskosten während des Eingriffs, bei Früh- oder Spätkomplikationen) an. In der Literatur berichtete Kosten spiegeln in aller Regel den spezifischen Kontext des jeweiligen Landes bzw. Gesundheitssystems wieder und sind zudem stark vom Erhebungszeitpunkt abhängig. Ähnliches gilt, wenngleich nicht in geringerem Ausmaß für Ressourcenverbräuche, die lokale Behandlungsmuster widerspiegeln können<sup>52, 107</sup>. Daher sind diese Angaben für die Interpretation der veröffent-



lichten Daten erforderlich, um ggf. eine Anpassung z. B. durch Diskontierung oder Währungskonversion an eigene Verhältnisse vornehmen zu können<sup>106, 107</sup>.

Seitens der klinischen Experten unter den Autoren wurde eine Kostenartentabelle entwickelt, in der die möglichen Kosten perkutaner Koronareingriffe für Diagnostik und Intervention aufgeführt sind (Tabelle 9). Auch wenn Kosten in dieser Detailtreue üblicherweise Veröffentlichungen nicht gesammelt zu entnehmen sind, sind diese doch für die Hinterlegung in einem entscheidungsanalytischen Kosteneffektivitätsmodell notwendig, und daher aus verschiedenen Quellen zu recherchieren.

**Tabelle 9: Kostenarten beim Einsatz perkutaner Koronareingriffe für Diagnostik und Intervention**

| <b>Kostenarten</b>   |
|--|
| <b>Direkte medizinische Kosten</b>   |
| Grundkosten für den Unterhalt eines Herzkatheterlabors   |
| Verwaltungskosten  |
| Kosten zur Vorbereitung des Eingriffes (Labor, EKG, Thorax-Röntgenaufnahme)  |
| Kosten im Herzkatheterlabor  |
| Fixe Kosten: technische Ausstattung, Personal  |
| Variable Kosten: Einwegmaterial, spezielle Medikation für den Eingriff (z. B. Heparin, Kontrastmittel), Personal         |
| Kosten für den stationären Aufenthalt (evtl. nach Pflegestufe), inkl. Medikation, Personalkosten und Laboruntersuchungen |
| Folgekosten  |
| Folgekosten nach Diagnostik im nicht-kathetergestützten therapeutischen Bereich (Medikation, Bypassoperation)            |
| Folgekosten durch Kontrolluntersuchungen   |
| Folgekosten durch Frühkomplikationen (z. B. Reintervention nach akutem Gefäßverschluss)                                  |
| Folgekosten durch Spätkomplikationen (z. B. Reintervention bei Restenose)  |
| Kosten der Anschlussheilbehandlung   |
| Kosten zur Rehabilitation der Patienten (z. B. Herzsportgruppe)  |
| Kosten für die Behandlung anderer Krankheiten aufgrund gewonnener Lebensjahre  |
| <b>Direkte nicht-medizinische Kosten</b>   |
| Transportkosten zum Herzkatheterlabor  |
| Haushaltshilfe/Pflege  |
| <b>Indirekte Kosten</b> (Produktionsausfallskosten)  |
| Während der Behandlung im Herzkatheterlabor  |
| Durch Frühkomplikationen (verlängerter Krankenhausaufenthalt, evtl. bleibende Schäden, Angina pectoris)                  |
| Durch Spätkomplikationen (erneuter Krankenhausaufenthalt z. B. bei Restenose, evtl. bleibende Schäden, Angina pectoris)  |
| Während der Anschlussheilbehandlung  |

EKG = Elektrokardiogramm.

Aus den eingeschlossenen Studien wurden die relevanten qualitativen und quantitativen Merkmale extrahiert. Die Datenstruktur entspricht dem von der German Scientific Working Group Technology for Health Care entwickelten Raster zur standardisierten Berichterstattung der wesentlichen methodischen Merkmale und Ergebnisparameter in den Einzelstudien<sup>111, 185</sup>. Die qualitativen Merkmale umfassten die Identifikation (Autor, Jahr, Land), den Evaluationstyp und die Perspektive der gesundheitsökonomischen Evaluation, das Alter der Zielpopulation, das Setting, die zu vergleichenden Technologien, die Wirkungsdimension bzw. den Zeithorizont, den Ursprung der klinischen Effektdaten (Originalstudie, Literaturstudie, mit bzw. ohne entscheidungsanalytische Modellierung), die Berücksichtigung von Nutzwerten (z. B. qualitätsadjustiertes Lebensjahr (QALY)), die berücksichtigten Kostenarten, Art und Erhebung des Mengengerüsts, Art und Quelle der Preise, Währung und Bezugsjahr, Diskontierungsraten, Behandlung von Unsicherheiten (Variablen der Sensitivitätsanalysen) sowie die Autorenschlussfolgerungen. Ferner wurden die in den Publikationen diskutierten oder im Rahmen der Bewertung der Studienqualität aufgefallenen Biastypen systematisch dokumentiert.

Als quantitative Ergebnisparameter wurden systematisch extrahiert und berichtet: Kosten, medizinische Effektivität und Kosteneffektivitätsrelation. Die qualitativen Studienmerkmale und die quantitativen Ergebnisparameter wurden systematisch in Evidenztabelle zusammengestellt.

### 6.5.1.5 Qualitative Informationssynthese

Die relevanten ökonomischen Parameter der berücksichtigten Studien wurden zum Vergleich in einer Evidenztabelle gegenübergestellt. Dabei wurden die wichtigsten Ergebnisse der Studien zusammengefasst. Neben dem zugrunde liegenden ökonomischen Studientyp sind dies die Art der eingeschlossenen Kosten, die inkrementellen Kosten, der inkrementelle medizinische Nutzen (Effektivität) und die Kosteneffektivitätsrelation.

### 6.5.1.6 Quantitative Informationssynthese und entscheidungsanalytische Modellierung

Die Literaturrecherche ergab nur eine gesundheitsökonomische Studie. Eine Synthese der aggregierten Daten aus der publizierten Literatur ist daher nicht erforderlich.

Bei ausreichender Evidenz aus weiteren Quellen soll eine entscheidungsanalytische Modellierung durchgeführt werden. Zielpopulation einer derartigen Modellierung sind dem Thema dieses HTA-Berichts entsprechend Patienten mit KHK, bei denen im Rahmen einer Angiographie die Indikation zu einer PCI gestellt werden soll, ohne dass andere funktionelle Testergebnisse vorliegen. Dabei sollen die beiden folgenden Strategien verglichen werden: PCI (z. B. Implantation eines Stents) in Abhängigkeit vom Testergebnis einer Druckdrahtmessung vs. Behandlung aller Patienten allein basierend auf dem angiographischen Befund. Die Untersuchung soll eine gesamtgesellschaftliche Perspektive einnehmen und einen lebenslangen Zeithorizont betrachten. Daher wird für diesen Zweck ein Markov-Modell mit Kohortensimulation eingesetzt. Die Studie soll als Kostennutzwertanalyse mit den Outcomes Kosten, QALY und dem inkrementellen Kostennutzwertverhältnis (IKNV) durchgeführt werden. Kosten und medizinische Effekte werden nach den deutschen Empfehlungen zu gesundheitsökonomischen Evaluationen mit 5 % jährlich diskontiert<sup>71</sup>. Über die wesentlichen Parameter werden umfangreiche Ein- und Mehrweg-Sensitivitätsanalysen (SA) durchgeführt.

## 6.5.2 Ergebnisse

Die Literaturrecherche in den elektronischen Datenbanken (MEDLINE, EMBASE, ECONLIT, Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE, NEED) führte zu einer gesundheitsökonomischen Studie, einer Kosteneffektivitätsmodellierung<sup>59</sup>. Krankheitskostenstudien konnten nicht identifiziert werden. Seitens der befragten Experten wurden keine zusätzlichen Literaturstellen benannt. Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse der Suchstrategie ist im Teil zu den medizinischen Fragestellungen (Kapitel 6.4.2.2) enthalten, wo die Ergebnisse der gemeinsamen Literaturrecherche für medizinische und gesundheitsökonomische Studien berichtet werden.

Fearon und Kollegen<sup>59</sup> berichten die Ergebnisse einer gesundheitsökonomischen Modellierung einer FFR-basierten Behandlungsstrategie (medikamentöse Therapie oder PTCA) im Vergleich zu einer Behandlungsstrategie in Abhängigkeit von den Ergebnissen nuklearmedizinischer Untersuchungsverfahren bzw. einer Strategie mit generellem Stenting. Es handelt sich um eine Kostennutzwertstudie basierend auf einem Entscheidungsbaum (der Arbeit sind trotz des langen Zeithorizonts keine Hinweise auf ein Markov-Modell zu entnehmen). Die Perspektive ist gesamtgesellschaftlich (ohne Berücksichtigung indirekter Kosten), der Zeithorizont lebenslang (20 Jahre). Die Zielpopulation besteht aus durchschnittlich 55-jährigen Patienten mit Angina pectoris und koronarangiographisch nachgewiesener mittelgradiger Stenose eines Koronargefäßes (ohne Ischämienachweis). Die Studie bezieht sich auf den Kontext des US-amerikanischen Gesundheitssystems. Ergebnisparameter ist das IKNV der FFR-Strategie im Vergleich zu jeweils einer der beiden anderen Strategien.

Das Modell vergleicht die folgenden drei Strategien: in der ersten Strategie erfolgt die Bestimmung der FFR und ergebnisabhängig eine medikamentöse Behandlung (bei  $FFR \geq 0,75$ ) oder Stentimplantation (bei  $FFR < 0,75$ ) in gleicher Sitzung. In einer aufwändigen Sensitivitätsanalyse wird auch die Stentimplantation zu einem späteren Zeitpunkt untersucht. In der zweiten Strategie wird anstelle der

Bestimmung der FFR eine nuklearmedizinische Untersuchung durchgeführt. Ergibt diese keine Hinweise auf myokardiale Ischämien, erfolgt eine medikamentöse Behandlung, andernfalls erfolgt in separater Sitzung eine PTCA. Als dritte Strategie wird ein Vorgehen mit genereller Stentimplantation (ohne vorausgehende Diagnostik zur physiologischen Relevanz der Stenose) untersucht.

Daten zur Testgüte der Diagnoseverfahren werden zwei Diagnosestudien entnommen und gemittelt. Die Effektivität der medikamentösen bzw. interventionellen Behandlung stammt aus einer Metaanalyse, die Dauer des Behandlungseffekts aus zwei RCT. Nutzwerte werden einer umfangreichen Querschnittstudie entnommen, Angaben zur interventionsassoziierten Mortalität einer großen Kohortenstudie. Zur Abschätzung der Mortalität der Diagnoseverfahren wird (implizit) auf lokale Expertenmeinungen zurück gegriffen, die Abschätzung der Restlebenserwartung erfolgt nicht durch die eigene Modellierung oder Registerdaten, sondern anhand von Angaben einer externen gesundheitsökonomischen Modellierung. Angaben zu einer evtl. durchgeführten Literaturrecherche und Selektion bzw. Bewertung geeigneter Studien erfolgen nicht, auch werden, bis auf die Mittelwertbildung der Testgüteparameter (Sensitivität, Spezifität) für die beiden Diagnoseverfahren keine Angaben gepoolt. Kostendaten werden der Literatur, Herstellerangaben oder Gebührenordnungen entnommen oder bei Krankenhausverwaltungen eingeholt. Im Einzelfall wurden an zehn bzw. elf Patienten Mengengerüste für eine ein- bzw. zweizeitige Stentimplantation bei FFR-Werten von  $< 0,75$  in Zusammenarbeit mit einer Krankenhausverwaltung selbst erhoben. Zusätzliche Kostendaten wurden teils bereits älteren Publikationen entnommen. Sie wurden auf das Basisjahr 2000 adjustiert und in USD angegeben. Es erfolgte eine Diskontierung von Kosten und Gesundheitseffekten mit 3 %, eine Variation in Sensitivitätsanalysen bzw. Angabe nicht-diskontierter Ergebnisse erfolgte nicht.

Die Autoren berichten für die FFR-Strategie (diskontierte) Gesundheitseffekte von 14,7940 QALY und Kosten von 11.395 USD, für die Strategie basierend auf den Ergebnissen der nuklearmedizinischen Untersuchung 14,7962 QALY bei 13.190 USD und für die generelle Stentimplantation bei allen Patienten 14,7761 QALY bei 15.225 USD. Es ermittelt sich hieraus für den Vergleich der Strategie basierend auf nuklearmedizinischen Untersuchungen mit der FFR-basierten Strategie ein IKNV von 808.000 USD/QALY, die reine Stent-Strategie wird von der FFR-basierten Strategie (stark) dominiert. In umfangreichen Einwegsensitivitäts- und Schwellenwertanalysen belegen die Autoren, dass die Ergebnisse über plausible Wertebereiche hinweg robust sind. Eine weitergehende Untersuchung von Variabilität oder Unsicherheit erfolgt nicht. In der Diskussion wird auf einige der Sensitivitätsanalysen eingegangen, darüber hinaus werden Einschränkungen oder Limitationen der Studie nicht diskutiert. Externe Validität kann grundsätzlich angenommen werden, steht jedoch unter dem Vorbehalt der Übertragbarkeit der Kostenstrukturen in andere Gesundheitssysteme. Aufgrund der geringen Sensitivität der Ergebnisse gegenüber Variationen der Nutzwerte für Angina pectoris sind hier keine wesentlichen Einschränkungen der Generalisierbarkeit zu erwarten. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine Messung der FFR und ein davon abhängig gemachtes Therapieregime zu erheblichen Kosteneinsparungen führen können.

In der Qualitätsbewertung ergaben sich 28,5 Punkte: bei 30 Fragen wurde ein voller Punkt (Kriterium erfüllt), in elf Fällen ein halber Punkt (Kriterium teilweise erfüllt) und bei 21 Fragen wurden null Punkte (Kriterium nicht erfüllt) vergeben. Eine Frage wurde mit „nicht relevant“ gekennzeichnet.

### 6.5.3 Diskussion

Es konnte im internationalen Kontext nur eine gesundheitsökonomische Evaluation gefunden werden. Es handelt sich um eine entscheidungsanalytische Modellierung mittels eines Entscheidungsbaums für das US-amerikanische Gesundheitssystem.

Die Autoren der Studie kommen zu dem Schluss, dass die Messung der FFR im Rahmen der initialen Koronarangiographie gegenüber einer Strategie mit nuklearmedizinischer Bildgebung oder genereller Stentimplantation Kosten einsparen kann. Sie beschränken sich auf die Untersuchung ausgewählter Strategien und gehen von einigen stark vereinfachenden Annahmen aus. So wird beispielsweise - trotz des langen Zeithorizonts - auf die Verwendung eines Markov-Modells und die Modellierung nachfolgender Komplikationen verzichtet.

Die Autoren nennen als Limitation ihrer Studie, dass lediglich die Kosten der Anginabehandlung (einschließlich der Durchführung von erneuten PCI) modelliert wurden, jedoch keine weiteren Folgekosten. Sie gehen allerdings davon aus, dass diese bei den verschiedenen Strategien im Wesentlichen von gleicher Größenordnung sind. Als weitere Limitation wird genannt, dass eine gleiche diagnostische Testgüte der nuklearmedizinischen Untersuchungsverfahren und der FFR-Bestimmung angenommen wurde. Auch wenn diese Annahme in Sensitivitätsanalysen untersucht wurde und hier keinen gravierenden Einfluss erkennen ließ, kommen sie zu der Schlussfolgerung, dass zumindest die Kosten unterschiedlich stark betroffen sein könnten. Die Beschreibung von Modell, Datenquellen und Annahmen ist knapp, deckt aber die wesentlichen Aspekte ab. Eine Literaturrecherche ist nicht vollständig dokumentiert. Die berichteten Ergebnisse sind bei sehr geringen Unterschieden der Gesundheitseffekte robust. Eine mögliche Variabilität wurde nur sehr eingeschränkt untersucht und berichtet. Andere Diskontierungsraten als die in der Basisfallanalyse werden nicht berichtet.

Insgesamt handelt es sich um eine Pionierstudie in US-amerikanischem Kontext, die für andere Gesundheitssysteme und Settings repliziert werden sollte, idealerweise unter Verwendung eines Markov-Modells, um den zeitlichen chronischen Krankheitsverlauf detaillierter und valider abbilden und die damit verbundenen Unsicherheiten untersuchen zu können.

Da sich insbesondere die Kostenparameter (z. B. Stentpreise) in Deutschland von denjenigen in den USA deutlich unterscheiden, sind die Ergebnisse dieser Studie nicht auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar. Eine Anpassung des Modells für den deutschen Kontext war nicht möglich, da die Modellparameter, insbesondere die Interventionskosten, in der Publikation nicht vollständig berichtet wurden.

## 6.6 Entscheidungsanalytische Modellierung

Um auf umfassende Weise die kurz- und langfristigen Konsequenzen der Druckdrahtmessung bei Patienten mit KHK auf die Morbidität, Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Kosten und Kosteneffektivität im Kontext des deutschen Gesundheitssystems zu ermitteln und die dazu vorliegende Evidenz systematisch, explizit und quantitativ zu synthetisieren, wurde ein entscheidungsanalytisches Modell entwickelt, welches die Kurzzeitergebnisse im Rahmen der FFR-Messung als auch den Langzeitverlauf der Erkrankung abbildet.

### 6.6.1 Methodik

#### 6.6.1.1 Überblick

Für die Entscheidungsanalyse wurde von einer Patientenpopulation mit Eingefäßerkrankung und leichter Angina zum Zeitpunkt der Entscheidung bezüglich der Intervention ausgegangen, für die zu diesem Zeitpunkt kein dokumentierter Nachweis einer kardialen Ischämie aus vorangegangenen nicht-invasiven Untersuchungen vorlag.

Für unsere Entscheidungsanalyse haben wir die Daten der „Deferral Versus Performance of PTCA in Patients Without Documented Ischemia Study“ (DEFER-Studie)<sup>17</sup> mit Langzeitdaten aus der publizierten Literatur zusammengeführt. Kurz zusammengefasst untersuchte dieses prospektive RCT 325 Patienten ohne kardialen Ischämienachweis (nicht-invasive Untersuchungsverfahren waren negativ bei 39 %, unklar bei 18 % und nicht durchgeführt bei 43 %), für die eine PCI einer erstmals diagnostizierten angiographisch signifikanten Stenose (> 50 % Durchmesserengung) geplant war. In dieser Studie wurde bei allen Patienten der FFR-Wert bestimmt. Bei FFR-Werten von 0,75 und darüber wurden die Patienten in zwei Behandlungsgruppen randomisiert. In einer Gruppe wurde die PCI nicht durchgeführt bzw. zurückgestellt (Deferralgruppe, n = 91); in der anderen Gruppe wurde eine PCI durchgeführt (Deferralgruppe, n = 90). Bei Patienten mit einem FFR-Wert unter 0,75 wurde die PCI in jedem Fall wie geplant durchgeführt (Referenzgruppe, n = 144). Die Nachbeobachtungsdauer war 24 Monate. Der primäre Endpunkt war ereignisfreies Überleben, d. h. kein Eintreten von Tod, Myokardinfarkt oder ungeplanter Revaskularisierung nach 24 Monaten. Das ereignisfreie Überleben betrug 89 % in der Deferral-, 83 % in der Performance- und 78 % in der Referenzgruppe.

Der Anteil anginafreier Patienten betrug 70 % in der Deferral-, 50 % in der Performance- und 80 % in der Referenzgruppe<sup>17</sup>.

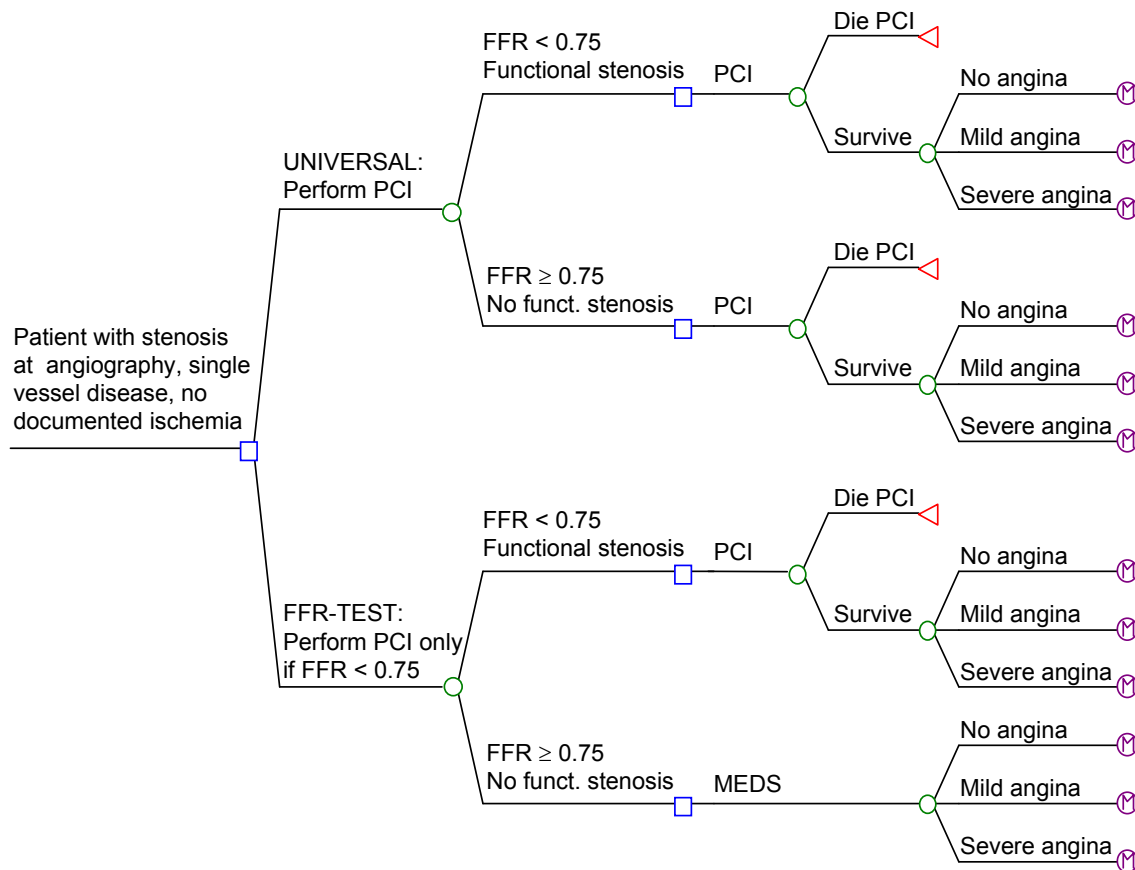
Für die Basisfallanalyse wurde basierend auf der DEFER-Studie<sup>17</sup> von einem durchschnittlichen Alter von 60 Jahren ausgegangen und einem Anteil von 71 % Männern. Zusätzlich wurden alters- und geschlechtsspezifische Subgruppenanalysen durchgeführt.

### 6.6.1.2 Entscheidungsanalytisches Modell

Basierend auf einem jüngst entwickelten Modell<sup>187, 188</sup> wurde das German Coronary Artery Disease Outcome Model (German CADOM) entwickelt, ein entscheidungsanalytisches Markov-Modell, mit dem ein systematischer Vergleich der klinischen Kurz- und Langzeiteffekte bezüglich Benefits, Risiken, Kosten und Kosteneffektivität einer selektiven PCI nach FFR-Test vs. einer generellen Durchführung von PCI erfolgen konnte. Das Modell besteht aus zwei Untermodellen: 1) einem Entscheidungsbaum für den Zeitraum während der FFR-Messung und des initialen Eingriffs, sowie 2) einem Markov-Modell mit Langzeitperspektive,<sup>19, 193</sup> das den Zeitraum nach dem Ersteingriff bis zum Lebensende abbildet. Eine schematische Darstellung des im German CADOM integrierten Entscheidungsbaums (Abbildung 4) illustriert die beiden verglichenen Strategien:

- (1) Generelle PCI (UNIVERSAL-Strategie): bei dieser Strategie erfolgt keine FFR-Messung. Der FFR-Status eines jeden Patienten bleibt unbekannt und bei allen Patienten der Kohorte wird eine PCI durchgeführt.
- (2) Koronare druckbasierte FFR-Messung mit selektiver Durchführung von PCI (FFR-TEST-Strategie). Bei dieser Strategie wird der koronare druckbasierte FFR-Wert bei allen Patienten gemessen und eine PCI erfolgt nur bei Patienten mit funktioneller (d. h. hämodynamisch wirksamer) Stenose ( $FFR < 0,75$ ). Patienten ohne funktionelle Stenose (d. h.  $FFR \geq 0,75$ ) erhalten ausschließlich eine medikamentöse Behandlung; eine zukünftige Durchführung einer PCI in der Zielläsion hängt von der Progression der Stenose ab.

In der UNIVERSAL-Strategie werden die Patienten nach ihren zugrunde liegenden FFR-Werten stratifiziert, um die Verwendung FFR-spezifischer Modellparameter in jedem Strategieast zu ermöglichen, auch wenn dieser FFR-Wert nicht aktuell gemessen wird und damit auch dem behandelnden Arzt nicht bekannt ist. In der FFR-TEST-Strategie, wird der FFR-Wert gemessen und als Entscheidungskriterium dafür verwendet, ob anschließend eine PCI durchgeführt wird oder unterbleibt. Das Ergebnis des Entscheidungsbaums für die Initialbehandlung ist einer der drei Anginazustände keine, leichte bis mittelgradige und schwere Angina bzw. periprozeduraler Tod.



**Abbildung 4: German Coronary Artery Disease Outcome Model (German CADOM): Entscheidungsbaum-Submodell für den Verlauf der Ereignisse während der initialen Prozedur bei den beiden verglichenen Strategien**

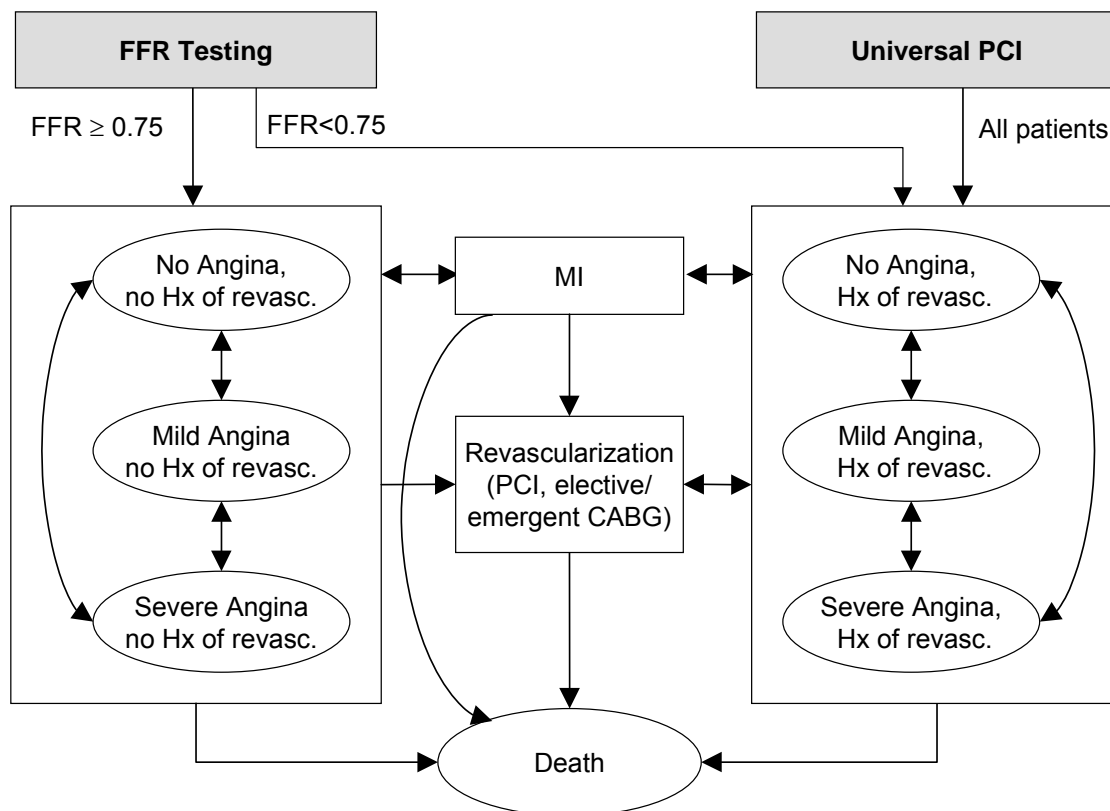
Der Entscheidungsknoten (Quadrat) auf der linken Seite stellt die Entscheidung zwischen genereller PCI (UNIVERSAL) und FFR-Messung mit selektiver PCI (FFR-TEST) dar. In der UNIVERSAL-Strategie werden die Patienten am Zufallsknoten (Kreis) nach ihren FFR-Werten unterteilt, die jedoch unbekannt bleiben. In der FFR-TEST-Strategie wird nur bei Patienten mit FFR-Werten  $< 0,75$  eine PCI durchgeführt, andernfalls werden sie medikamentös behandelt. Am Ende eines jeden Astes des Entscheidungsbaums sterben die Patienten entweder an den Komplikationen der PCI, oder sie verlassen den Entscheidungsbaum in einen der post-prozeduralen Anginazustände und treten in das Langzeit-Markov-Modell ein (Kreis mit „M“).

FFR = Fraktionierte Flussreserve. FFR-TEST: Kurzbezeichnung für Strategie im entscheidungsanalytischen Modell, nur testpositive Patienten (FFR  $< 0,75$ ) mit PCI zu behandeln. PCI = Perkutane Koronarintervention.

Patienten, die die initiale Intervention überleben, treten in das Langzeit-Markov-Modell des German CADOM ein (Abbildung 5). Das Langzeit-Markov-Modell bildet die Prognose der Patienten für ihre verbleibende Lebenszeit im Hinblick auf den Anginaschweregrad, kardiale Ereignisse und die Mortalität ab. Das Markov-Modell umfasst sieben Markov-Zustände. Das sind der Zustand Tod und sechs Zustände, die sich aus den Kombinationen des Anginastatus (drei Schweregrade: keine, leichte, schwere Angina) und der initialen PCI-Durchführung (dichotom: PCI durchgeführt/nicht durchgeführt) ergeben. Auftretende Myokardinfarkte und Revaskularisierungen werden als temporäre Zustände modelliert.

Alle Patienten aus der UNIVERSAL-Strategie und diejenigen in der FFR-TEST-Strategie mit FFR  $< 0,75$  erhalten initial eine PCI und werden dem entsprechenden Anginazustand mit PCI-Vorgeschichte zugeordnet. Patienten aus der FFR-TEST-Strategie ohne funktionelle Stenose (FFR  $\geq 0,75$ ) gelangen in die entsprechenden Anginazustände ohne PCI-Vorgeschichte. Die Patienten der Kohorte können in jährlichen Markov-Zyklen zwischen den verschiedenen Anginazuständen wechseln. Während eines jeden Jahreszyklus können kardiale Ereignisse wie Myokardinfarkte oder Revaskularisierungen auftreten. Patienten ohne initiale funktionelle Stenose, deren Stenose progrediert und die sich während eines Zyklus einer Revaskularisierung unterziehen müssen, gelangen im nächsten Zyklus in einen Zustand mit PCI-Vorgeschichte. Auftretende Myokardinfarkte können, müssen jedoch nicht zu einer Revaskularisierung führen. Bei Patienten mit einer symptomatischen Restenose wird

angenommen, dass sie eine erneute Revaskularisierung benötigen. Das Modell berücksichtigt elektive oder notfallmäßige Durchführungen einer koronaren Bypassoperation (CABG) anstelle einer PCI, soweit diese erforderlich werden. Alle Gesundheitszustände oder Ereignisse können zum Tod durch KHK oder aus anderen Ursachen führen.



**Abbildung 5: German Coronary Artery Disease Outcome Model (German CADOM): Langzeit-Markov-Modell für den Zeitraum nach der initialen Prozedur**

Das Schema stellt Gesundheitszustände (Ovale), temporäre Zustände (Rechtecke) und Übergänge (Pfeile) für beide Strategien (graue Felder) dar. Revaskularisierungen umfassen PCI, elektive und notfallmäßige CABG. Es ist zu beachten, dass Myokardinfarkte und Revaskularisierungen als temporäre Zustände im jährlichen Markov-Zyklus modelliert werden und nicht als Markov-Zustände. Ferner wurde im Modell anstelle einer Mikrosimulation der einzelnen durchgeführten PCI die erwartete überlebensadjustierte Anzahl zukünftiger erneuter Revaskularisierungen berechnet, die durch die erste Revaskularisierung ausgelöst wurden; dieser Erwartungswert wurde zum Effekt der ersten Revaskularisierung addiert (als sog. transition reward). CABG = Koronare Bypassoperationen. FFR = Fraktionierte Flussreserve. Hx of revasc = Revaskularisierung in der Vorgeschichte. MI = Myokardinfarkt. PCI = Perkutane Koronarintervention.

Das German CADOM beruht auf Daten zur Langzeitmortalität (mit und ohne PCI), die bereits die Mortalität aufgrund von Myokardinfarkten beinhaltet (zu Details siehe in diesem Bericht den Abschnitt „Langfristige Risiken“). Deshalb wird der temporäre Zustand Myokardinfarkt lediglich zur Ermittlung von durch den Infarkt induzierten Kosten und reduzierter Lebensqualität in das Modell aufgenommen. Ferner verfolgt unsere Modellstruktur nur das erste Auftreten einer Revaskularisierung und deren Auswirkungen auf die Mortalität, Lebensqualität und Kosten in den beiden Strategien explizit, da wir Daten zum natürlichen Verlauf bei Patienten mit Eingefäßerkrankung verwendet und auf den ursprünglichen Revaskularisierungsstatus abgestellt haben. Anstatt die Anzahl der weiteren PCI pro Patient in einer Mikrosimulation zu modellieren, wird im Markov-Modell die erwartete überlebensadjustierte Anzahl zukünftiger erneuter Revaskularisierungen berechnet, die durch die erste Revaskularisierungsmaßnahme ausgelöst wurden. Dieser Erwartungswert wurde dann als sog. „transition reward“ zum Effekt der ersten Revaskularisierung addiert (zu Details siehe in diesem Bericht den Abschnitt „Langfristige Risiken“). Damit bildet das Modell den Langzeitverlauf mit wiederholten Ereignissen detailgetreu ab.

Durch das Verfolgen des Überlebensstatus, der Lebensqualität des jeweiligen Gesundheitszustands und der Kosten der medizinischen Versorgung können für jede der Strategien die durchschnittliche

Lebenserwartung, die qualitätsadjustierte Lebenserwartung und die erwarteten direkten Kosten für die verbleibende Lebenszeit ermittelt werden.

### 6.6.1.3 Daten und Annahmen

Die Inputparameter für das German CADOM wurden der publizierten Literatur und einer für diesen HTA-Bericht im Auftrag der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DIMDI = Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; DAHTA@DIMDI) erstellten deutschen interventionskardiologischen Kostendatenbank entnommen. Im Folgenden werden die Datenquellen für die Modellparameter und -annahmen bezüglich der Auftretenswahrscheinlichkeiten klinischer Ereignisse (Tabelle 10 und Tabelle 11) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Tabelle 12) aufgeführt. Tabelle 13 stellt die wichtigsten Modellparameter aus der interventionskardiologischen Kostendatenbank dar. Aufgrund fehlender Langzeitdaten zu medikamentenbeschichteten Stents, wird im Modell bei PCI von der Implantation unbeschichteter Koronarstents ausgegangen. Alle Kosten werden in Euro mit dem Indexjahr 2004 angegeben.

**Tabelle 10: Modellparameter für klinische Ereignisse**

| Variable  | Basisfallwert | Referenz der Datenquelle |
|---|---------------|--------------------------|
| Prävalenz funktioneller Stenosen (FFR < 0,75)   | 0,44          | [ <sup>17</sup> ]        |
| <b>Kurzfristige Risiken</b>   |               |                          |
| Wahrscheinlichkeit einer elektiven koronaren Bypassoperation (bei gegebener Indikation für Revaskularisierung)  |               | [ <sup>6, 35</sup> ]     |
| Erste Revaskularisierung (Index-Revaskularisierung)   | 0,01          |                          |
| 1. Wiederholungsrevaskularisierung  | 0,08          |                          |
| 2. Wiederholungsrevaskularisierung  | 0,39          |                          |
| 3. Wiederholungsrevaskularisierung  | 0,65          |                          |
| 4. Wiederholungsrevaskularisierung  | 0,98          |                          |
| 5. Wiederholungsrevaskularisierung  | 1,00          |                          |
| Wahrscheinlichkeit für notfallmäßige koronare Bypassoperation (bei gegebener Indikation für Revaskularisierung) | 0,006         | [ <sup>180</sup> ]       |
| Periprozedurale Mortalität für PCI  | 0,0035        | [ <sup>6, 98</sup> ]     |
| Periprozedurale Mortalität für elektive koronare Bypassoperation  | 0,013         | [ <sup>135</sup> ]       |
| Periprozedurale Mortalität für notfallmäßige koronare Bypassoperation   | 0,078         | [ <sup>98</sup> ]        |



Fortsetzung Tabelle 10: Modellparameter für klinische Ereignisse

| Variable   | Basisfallwert | Referenz der Datenquelle            |
|--|---------------|-------------------------------------|
| <b>Langfristige Risiken</b>  |               |                                     |
| Krankheitsspezifische relative Mortalität für Eingefäßerkrankung   | 2,3           | [ <sup>101</sup> , <sup>227</sup> ] |
| Relatives Risiko für kardialen Tod bei funktioneller vs. nicht-funktioneller Stenose (Patienten nach initialer PCI)  | 2,3           | [ <sup>17</sup> , <sup>182</sup> ]  |
| Relative Risikoreduktion der Langzeitmortalität aufgrund der Durchführung einer PCI  | 0,082         | [ <sup>158</sup> , <sup>227</sup> ] |
| Risiko eines nicht-tödlichen Herzinfarkts im ersten Jahr nach Revaskularisierung bei Patienten mit nicht-funktioneller Stenose (einschließlich periprozeduraler Herzinfarkte)    | 0,033         | [ <sup>17</sup> ]                   |
| Risiko eines nicht-tödlichen Herzinfarkts im ersten Jahr nach Revaskularisierung bei Patienten mit funktioneller Stenose (einschl. periprozeduraler Herzinfarkte)                | 0,076         | [ <sup>17</sup> ]                   |
| Risiko eines nicht-tödlichen Herzinfarkts im ersten Jahr nach medikamentöser Behandlung bei Patienten mit nicht-funktioneller Stenose  | 0,015         | [ <sup>17</sup> , <sup>137</sup> ]  |
| Jährliches Risiko eines nicht-tödlichen Herzinfarkts nach Revaskularisierung für die folgenden Jahre   | 0,02          | [ <sup>39</sup> , <sup>131</sup> ]  |
| Jährliche Wahrscheinlichkeit einer Stenoseprogression mit erforderlicher Revaskularisierung bei Patienten mit nicht-funktioneller Stenose (bei initialer Entscheidung gegen PCI) |               |                                     |
| Im ersten Jahr   | 0,055         | [ <sup>17</sup> ]                   |
| Im zweiten und den folgenden Jahren  | 0,012         | [ <sup>17</sup> ]                   |
| Wahrscheinlichkeit einer Restenose mit erforderlicher Revaskularisierung nach Durchführung einer PCI (bei Verwendung unbeschichteter Stents)                                     |               |                                     |
| Durchschnittliches Restenoserisiko während des ersten Jahres nach PCI  | 0,141         | [ <sup>38</sup> ]                   |
| Relatives Risiko für Revaskularisierung bei funktioneller vs. nicht-funktioneller Stenose (Patienten nach initialer PCI)   | 1,61          | [ <sup>17</sup> ]                   |
| Risiko für Restenose während des ersten Jahres nach PCI bei Patienten mit funktioneller Stenose  | 0,179         | Eigene Berechnungen                 |
| Risiko für Restenose während des ersten Jahres nach PCI bei Patienten mit nicht-funktioneller Stenose  | 0,111         | Eigene Berechnungen                 |
| Kumulatives Risiko später Restenosen mit erforderlicher Revaskularisierung in den Jahren zwei bis fünf bei gegebener Restenose im ersten Jahr                                    |               | [ <sup>103</sup> , <sup>96</sup> ]  |
| Im zweiten Jahr  | 0,22          |                                     |
| Im dritten Jahr  | 0,26          |                                     |
| Im vierten Jahr  | 0,31          |                                     |
| Im fünften Jahr  | 0,41          |                                     |
| Multiplikativer Faktor für die relative Erhöhung des Restenoserisikos nach jeder erneuten Revaskularisierung von Stenosen  | 1,5           | [ <sup>35</sup> ]                   |

FFR = Fraktionierte Flussreserve. MACE = bedeutsame unerwünschte kardiale Ereignisse (Major Adverse Cardiac Events).  
 PCI = Perkutane Koronarintervention.

**Tabelle 11: Matrix der Übergangswahrscheinlichkeiten für die Übergänge zwischen den Anginazuständen**

| Von:  | Zu: | Keine Angina | Leichte Angina | Schwere Angina | Referenz der Datenquelle |
|---|-----|--------------|----------------|----------------|--------------------------|
| Kurzfristige Übergangswahrscheinlichkeiten für leichte Angina   |     |              |                |                |                          |
| Innerhalb von zwei Jahren nach PCI bei Patienten ohne funktionelle Stenose                                |     | 0,50         | 0,50           | –              | [ <sup>17</sup> ]        |
| Innerhalb von zwei Jahren nach medikamentöser Behandlung bei Patienten ohne funktionelle Stenose          |     | 0,70         | 0,30           | –              | [ <sup>17</sup> ]        |
| Innerhalb von zwei Jahren nach PCI bei Patienten mit funktioneller Stenose                                |     | 0,80         | 0,20           | –              | [ <sup>17</sup> ]        |
| Langfristige jährliche Übergangswahrscheinlichkeiten für den Anginastatus unter medikamentöser Behandlung |     |              |                |                |                          |
| Von Keine Angina  |     | 0,82         | 0,17           | 0,01           | [ <sup>130</sup> ]       |
| Von Leichte Angina  |     | 0,17         | 0,78           | 0,05           |                          |
| Von Schwere Angina  |     | 0,24         | 0,39           | 0,37           |                          |
| Langfristige jährliche Übergangswahrscheinlichkeiten für den Anginastatus nach Revaskularisierung         |     |              |                |                |                          |
| Von Keine Angina  |     | 0,87         | 0,12           | 0,01           | [ <sup>130</sup> ]       |
| Von Leichte Angina  |     | 0,24         | 0,70           | 0,06           |                          |
| Von Schwere Angina  |     | 0,17         | 0,24           | 0,59           |                          |

PCI = Perkutane Koronarintervention.

**Tabelle 12: Modellparameter für gesundheitsbezogene Lebensqualität bezüglich Anginastatus und kardialer Ereignisse**

| Gesundheitszustand/Ereignis                 | Basisfallwert | Referenz der Datenquelle |
|---|---------------|--------------------------|
| Anginazustände (Nutzwerte)                  |               |                          |
| Keine Angina                                | 0,87          | [ <sup>144</sup> ]       |
| Leichte Angina                              | 0,81          | [ <sup>144</sup> ]       |
| Schwere Angina                              | 0,67          | [ <sup>144</sup> ]       |
| Kurzfristige Reduzierung der Lebensqualität |               |                          |
| PCI   | -22 QALD      | [ <sup>36</sup> ]        |
| CABG  | -1 QALM       | Eigene Schätzung         |
| Myokardinfarkt                              | -10 QALD      | Eigene Schätzung         |

CABG = Koronare Bypassoperation. PCI = Perkutane Koronarintervention. QALD = Qualitätsadjustierter Lebenstag (quality-adjusted life day). QALM = Qualitätsadjustierter Lebensmonat (quality-adjusted life month).

**Tabelle 13: Interventionskardiologische Kostendatenbank mit Modellparametern für Kosten bezüglich Prozeduren, Ereignissen und Anginazuständen**

| Prozedur/Gesundheitszustand   | Basisfallwert<br>(in Euro 2004) | Referenz der Datenquelle  |
|---|---------------------------------|---|
| Prozedurkosten FFR-Messung ohne Folgeprozeduren (ohne Druckdrahtkosten) <sup>1)</sup>   | 2.344                           | Fallpauschalenkatalog 2006  |
| Prozedurkosten FFR-Messung mit anschließender Stentimplantation (ohne Druckdraht- und Stentkosten) <sup>2)</sup>  | 2.911                           | DRG für Druckdrahtmessung, Fallpauschalenkatalog 2006, Verteilung der PCI-DRG 2004 aus 74 Kliniken in NRW |
| Prozedurkosten Stentimplantation ohne FFR-Messung (ohne Stentkosten) <sup>2)</sup>  | 2.911                           | DRG für Druckdrahtmessung, Fallpauschalenkatalog 2006, Verteilung der PCI-DRG 2004 aus 74 Kliniken in NRW |
| Kosten unbeschichteter Metallstents   | 250                             | HTA-Bericht <sup>175</sup>  |
| Zusatzentgelt medikamentenbeschichteter Stents (Zusatzentgelt ZE44)   | 1.235                           | HTA-Bericht <sup>175</sup>  |
| Clopidogrel (75 mg/d), Kosten pro Monat   | 81                              | Rote Liste 2004   |
| Kosten koronarer Druckdraht <sup>3)</sup>   | 555                             | Fallpauschalenkatalog 2006, Basisfallwert 2004 (InEK)   |
| Wiederholte PCI (einschließlich medikamentenbeschichtete Stents, Ballonangioplastie und diagnostischen Katheteruntersuchungen bei einem Teil der Patienten) <sup>4)</sup> | 5.300                           | Verteilung der DRG 2004 74 Kliniken NRW, HTA-Bericht Schnell-Inderst et al. 2005 <sup>175</sup>           |
| Koronare Bypassoperation (nur stationäre Kosten)  | 10.951                          | DRG 2004 74 Kliniken NRW  |
| Myokardinfarkt (nur stationäre Kosten)  | 4.790                           | DRG 2004 74 Kliniken NRW  |
| Jährliche Kosten für ambulante Versorgung in den Anginazuständen  |                                 |   |
| Keine Angina <sup>5)</sup>  | 195                             | [ <sup>101, 198, 224</sup> ]  |
| Leichte Angina <sup>5)</sup>  | 1.952                           | [ <sup>101, 198, 224</sup> ]  |
| Schwere Angina <sup>5)</sup>  | 4.269                           | [ <sup>101, 198, 224</sup> ]  |

<sup>1)</sup> Berechnet aus der Differenz DRG 2006 F49C (Invasive kardiologische Diagnostik außer bei akutem Myokardinfarkt, mehr als zwei Belegungstage, mit komplexem Eingriff, ohne äußerst schwere CC) zu DRG 2006 F49E (Invasive kardiologische Diagnostik außer bei akutem Myokardinfarkt, mehr als 2 Belegungstage, ohne komplexen Eingriff, ohne äußerst schwere CC).

<sup>2)</sup> Berechnet anhand der DRG 2004 F15A (Perkutane Koronarangioplastie außer bei akutem Myokardinfarkt, Stentimplantation mit äußerst schweren oder schweren CC) und F15B (Perkutane Koronarangioplastie außer bei akutem Myokardinfarkt, Stentimplantation ohne äußerst schwere oder schwere CC).

<sup>3)</sup> Differenz DRG 2006 F49C-DRG 2006 F49E.

<sup>4)</sup> Enthält durchschnittlich 1,2 Stents pro wiederholter Prozedur und diagnostische Katheteruntersuchungen in 25 % der wiederholten Prozeduren.<sup>126</sup>

<sup>5)</sup> Inflationsbereinigt anhand Verbraucherpreisindex und währungskonvertiert mit Kaufkraftparitäten (OECD).<sup>146</sup>

CC = Complications and Comorbidities. DRG = Diagnosis related groups. FFR = Fraktionierte Flussreserve. InEK = Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. NRW = Nordrhein-Westfalen. OECD = Organisation for Economic Cooperation and Development. PCI = Perkutane Koronarintervention.

## Prävalenz funktioneller Stenosen

Die Prävalenz funktioneller Stenosen wurde von der DEFER-Studie<sup>17</sup> abgeleitet. Funktionelle Stenosen (FFR < 0,75) lagen bei 44 % der Studienpopulation vor, d. h. bei Patienten mit angiographisch signifikanter de novo Stenose (> 50 % Diameterstenose), für die eine PCI geplant war, aber kein kardialer Ischämienachweis vorlag.

## Kurzfristige Risiken

Im entscheidungsanalytischen Modell ist jede PCI-Prozedur mit einem kurzfristigen Risiko für koronare Bypassoperation oder Tod assoziiert. Der initialen PCI wurde eine Wahrscheinlichkeit von 1,0 % für eine elektive koronare Bypassoperation zugewiesen, diese Wahrscheinlichkeit steigt bei erneuten Revaskularisierungen<sup>6, 35</sup> (s. Tabelle 10). Zusätzlich hat jede PCI ein Risiko von 0,6 % für eine notfallmäßige koronare Bypassoperation<sup>180</sup>. Die periprozedurale Mortalität einer PCI beträgt 0,35 %<sup>6, 98</sup>, 1,3 % für elektive koronare Bypassoperation<sup>135</sup> und 7,8 % für notfallmäßige koronare Bypassoperation<sup>98</sup>. Alle kurzfristigen Risiken für eine koronare Bypassoperation und alle periprozeduralen Mortalitäten beziehen sich auf alle Revaskularisierungen, die erste sowie alle ggf. im Modell nach-

folgenden. Dies diente dazu, die gesamte prozedurabhängige Mortalität und die Anzahl der durchgeführten koronaren Bypassoperationen zu erfassen und im Modell zu berücksichtigen.

### Langfristige Risiken

Das Langzeitüberleben wurde auf der Basis eines „Intention-to-Treat“-Ansatzes modelliert, so dass die Mortalität ausschließlich durch die initialen Patientencharakteristika definiert wird (Alter, Geschlecht, Vorliegen einer KHK, funktionaler Stenosestatus, initiale Durchführung einer PCI mit den entsprechenden Nutzen und Risiken). Die alters- und geschlechtsspezifische Gesamtmortalität wurde den deutschen statistischen Sterbetafeln entnommen<sup>196</sup>. Die krankheitsspezifische relative Mortalität für KHK wurde basierend auf den mittleren Zehn-Jahres-Überlebenszeiten bestimmt, die in einem systematischen Review von RCT zur koronaren Bypassoperation berichtet wurden<sup>101, 227</sup>. Ferner wurde die Tatsache herangezogen, dass die mittlere krankheitsspezifische Mortalität ein gewichtetes Mittel von Patienten mit funktioneller und ohne funktionelle Stenose ist. Die mittlere krankheitsspezifische Mortalität wurde in die beiden genannten Komponenten zerlegt. Für diese Zerlegung wurde ein relatives Risiko für kardialen Tod von 2,3 für funktionelle vs. nicht-funktionelle Stenosen und eine Prävalenz funktioneller Stenosen von 44 % verwendet. Das relative Risiko von 2,3 für kardialen Tod wurde aus den Ergebnissen einer publizierten Registerstudie zu sieben Krankenhäusern abgeleitet, die Daten von mehr als 8.000 prospektiv eingeschlossenen Patienten mit typischer kardialer Symptomatik und stabilen Brustschmerzen umfasste, bei denen mit nicht-invasiven Untersuchungsverfahren ischämische von nicht-ischämischen Läsionen abgegrenzt wurden<sup>182</sup>. Das Patientenkollektiv dieser Studie ist dem der DEFER-Studie<sup>17</sup> im Hinblick auf durchschnittliches Patientenalter, Geschlechterverteilung und klinische Patientencharakteristika sehr ähnlich. Darüber hinaus liegt das relative Risiko für kardialen Tod für Patienten mit ischämischen Läsionen bei Eingefäßerkrankung in dieser großen Registerstudie mit 2,3 sehr nahe bei dem relativen jährlichen Risiko von 2,2, das sich aus den Daten der DEFER-Studie berechnet (eigene Berechnungen). Dieser Faktor ergibt sich, wenn man das Risiko für den kombinierten Endpunkt kardialer Tod oder Myokardinfarkt für Patienten mit funktioneller vs. nicht-funktioneller Stenose vergleicht, die während der Zwei-Jahres-Nachbeobachtungszeit eine PCI erhielten. Der kombinierte Endpunkt wurde verwendet, da nur vier kardiale Todesfälle in der DEFER-Studie berichtet wurden.

Die Modellierung basiert auf der Annahme, dass bei Patienten mit Eingefäßerkrankung eine PCI eine relative Reduzierung der KHK-spezifischen Mortalität von 8,2 % im Vergleich zu medikamentöser Behandlung bewirkt. Diese relative Mortalitätsreduktion wurde aus zwei veröffentlichten Metaanalysen abgeleitet, die PCI mit CABG<sup>158</sup> (CABG = Aortokoronare Bypassoperation) und CABG mit medikamentöser Therapie<sup>227</sup> verglichen haben. Für die Basisfallanalyse der Modellierung wurde die konservative Annahme (Bias gegen FFR-Messung) gemacht, dass der Nutzen einer PCI unabhängig vom funktionellen Status einer Stenose eintritt, und dass dieser bei allen Patienten über zehn Jahre hinweg andauert. Da dieser Ansatz zwar die Modellierung des Langzeitnutzen einer PCI erlaubt, aber nicht das kurzfristige periprozedurale Risiko, wurde letzteres wie im vorhergehenden Abschnitt beschrieben, separat modelliert.

Wie oben dargestellt, wurden Herzinfarkte nur in die Modellierung eingeschlossen, um die Lebensqualitätseffekte und Kosten zu erfassen. Die herzinferkttspezifische Mortalität ist bereits in der Gesamtmortalitätsfunktion enthalten. In der DEFER-Studie betrug das Herzinfarkttrisiko während des ersten Jahres (überwiegend aufgrund von Ereignissen im Krankenhaus) 0 % in der Deferral-, 3,3 % in der Performancegruppe ohne funktionelle Stenose und 7,6 % in der Performancegruppe mit funktioneller Stenose<sup>17</sup>. Um hinsichtlich des Herzinfarkttrisikos in der FFR-TEST-Strategie eher konservativ zu modellieren (Bias gegen die FFR-TEST-Strategie), wurde im Modell anstelle des Risikos von 0 % der Deferralgruppe in der DEFER-Studie von einem Myokardinfarkttrisiko von 1,5 % ausgegangen, wie es im medikamentösen Behandlungsarm der RITA-2-Studie (RITA-2 = Second Randomised Intervention Treatment of Angina (Studie)) beobachtet wurde<sup>137</sup>. Als jährliches Herzinfarkttrisiko im zweiten und den folgenden Jahren wurde für alle Patienten ein Wert von 2,0 % eingesetzt<sup>39, 131</sup>.

Basierend auf einer Metaanalyse von sechs großen RCT zum koronaren Stenting bei Eingefäßerkrankung beträgt nach Durchführung einer PCI die durchschnittliche symptomatische Ein-Jahresrate für Restenosen mit erforderlicher erneuter Revaskularisierung 14,1 %<sup>38</sup>. Der oben beschriebene Zerlegungsansatz wurde auch auf diese Zahlen angewendet, um die Risiken für erneute Revaskula-

risierungen in den Untergruppen der Patienten mit (44 %) bzw. ohne funktioneller Stenose (56 %) zu berechnen. Basierend auf den Daten der DEFER-Studie<sup>17</sup> errechnete sich das relative Revaskularisierungsrisiko für Patienten mit funktioneller vs. nicht-funktioneller Stenose nach PCI zu 1,61. Die Risiken für späte Restenosen zwischen dem zweiten und dem fünften Jahr nach PCI wurden prospektiven Langzeitstudien entnommen<sup>96, 103</sup>.

Die jährliche Wahrscheinlichkeit für die Stenoseprogression mit erforderlicher Revaskularisierung wurde für die Gruppe von Patienten mit initial nicht-funktioneller Stenose ohne Durchführung einer PCI aus den Daten der DEFER-Studie ermittelt. Es ergab sich eine jährliche Gesamtwahrscheinlichkeit von 5,5 % während des ersten und von 1,2 % während des zweiten Jahres<sup>17</sup>. Für die folgenden Jahre – sofern keine PCI erfolgt - wurde eine konstante prozentuale Reduktion der Wahrscheinlichkeit für eine Progression angenommen, die aus den Werten des ersten und zweiten Jahres berechnet wurde. Die Annahme, dass in der Strategie FFR-Messung auch ohne PCI noch ein gewisses Risiko für die Progression von Stenosen existiert, stützt sich auf kürzlich veröffentlichte Langzeitbeobachtungsdaten zu Läsionen ohne Intervention<sup>39</sup>. Obwohl aus diesen Langzeitbeobachtungsdaten nicht ersichtlich ist, ob ein solches Progressionsrisiko auch für Patienten ohne funktionelle Stenose besteht, wurde im Modell die konservative Annahme (Bias gegen FFR-Messung) gemacht, dass ein solches Progressionsrisiko weiterhin existiert.

Wie oben kurz beschrieben, berücksichtigt das entscheidungsanalytische Modell den Effekt der ersten Revaskularisierung auf Mortalität, Lebensqualität und Kosten. Für Patienten der UNIVERSAL- und der FFR-TEST-Strategie mit  $FFR < 0,75$  erfolgt die erste Revaskularisierung zum initialen Entscheidungszeitpunkt im Modell, während für Patienten der FFR-TEST-Strategie mit  $FFR \geq 0,75$  die erste Revaskularisierung im ersten Jahr oder den folgenden Jahren nach Beginn (d. h. nach der Entscheidung, auf eine PCI zu verzichten) erfolgt. Da jede Revaskularisierung mit einem Risiko für eine symptomatische Restenose und weiteren Revaskularisierungen assoziiert ist, wurden im Modell Wahrscheinlichkeiten für bis zu fünf erneute Revaskularisierungen angesetzt, um die erwartete Anzahl zukünftiger erneuter Revaskularisierungen zu projizieren. Anschließend wurde dieser assoziierte Effekt als Tribut (sog. transition reward) zum Effekt der ersten Revaskularisierung addiert. Für diese Berechnung wurde wie in früheren Studien unterstellt, dass mit jeder erneuten Restenose und Revaskularisierung das Risiko nachfolgender Restenosen um einen Faktor von etwa 1,5 ansteigt (Tabelle 10)<sup>35</sup>. Für Diskontierungszwecke wurde angenommen, dass die erneuten Revaskularisierungen innerhalb von sechs Monaten nach der vorangegangenen Revaskularisierung stattfinden. Um die Anzahl künftiger Revaskularisierungen nur für die Patienten zu zählen, die bis zum Zeitpunkt der zukünftigen Intervention auch tatsächlich überleben, wurde der Effekt zukünftiger Revaskularisierungen durch Gewichtung des Effekts der künftigen Jahre mit den entsprechenden konditionalen Überlebenswahrscheinlichkeiten adjustiert.

### **Übergangswahrscheinlichkeiten von Anginazuständen**

Verbesserungen des Anginazustands aufgrund einer PCI oder medikamentösen Behandlung während der Zwei-Jahres-Nachbeobachtungsdauer wurden der DEFER-Studie entnommen<sup>17</sup>. Um Placeboeffekte unmittelbar nach der PCI zu korrigieren und die Zeitspanne abzudecken, die für die Ursachen-suche und Behandlung nicht-koronarer Ursachen der Brustschmerzen in der Deferralgruppe erforderlich war, wurde die Verteilung der Anginazustände nach zwei Jahren als Initialverteilung für das Markov-Modell verwendet. Die Wahrscheinlichkeiten für die Übergänge von einem Anginazustand zu einem anderen wurden aus der Coronary Artery Surgery Study (CASS) Lebensqualitätsstudie übernommen, die die Wahrscheinlichkeitsverteilung für alle Anginazustände über die Zeit stratifiziert nach Schweregrad und Erstbehandlung berichtete<sup>130</sup>. Die aus diesen Daten erstellte Übergangsmatrix ist in Tabelle 11 dargestellt.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Basierend auf einer publizierten Erhebung an 211 Patienten mit chronisch-stabiler Angina pectoris unter Verwendung des „Standard Gamble“-Verfahrens (wobei der Wert 0 dem Tod entspricht und der Wert 1 vollständiger Gesundheit) wurden den drei Anginazuständen spezifische gesundheitsbezogene Lebensqualitätsindizes (Nutzwerte) zugeordnet<sup>144</sup>. Patienten ohne Angina hatten einen Nutzwert von 0,87, Patienten mit leichter einen Wert von 0,81 und Patienten mit schwerer Angina einen Wert von 0,67. Die Nutzwerte wurden für kurzzeitige Reduzierungen der Lebensqualität aufgrund von PCI,

koronarer Bypassoperation und Herzinfarkt adjustiert. Diese Anpassungen basieren auf der geschätzten Dauer der Krankenhausaufenthalte bzw. der Regenerationsphase der Prozeduren bzw. Ereignisse (Tabelle 12).

### Kosten

Alle im German CADOM verwendeten Kosten entstammen der für diesen HTA-Bericht entwickelten interventionskardiologischen Kostendatenbank und sind in Tabelle 13 zusammengestellt. Basierend auf DRG (DRG = Diagnosis-related groups) wurden die stationären Kosten der initialen Eingriffe für 1) FFR-Messung ohne folgende PCI, 2) FFR-Messung mit anschließender Stentimplantation und 3) Stentimplantation ohne FFR-Messung sowie die Kosten für koronare Bypassoperation, Herzinfarktbehandlung, erneute PCI und diagnostische Angiographien berechnet. Mit Ausnahme der DRG für die Druckdrahtmessung, die erst seit 2006 im DRG-System abgebildet ist, wurden die Relativgewichte der DRG des Jahres 2004 verwendet, weil hierfür empirische Daten aus 74 Kliniken aus Nordrhein-Westfalen mit den real abgerechneten Zu- und Abschlägen und der Häufigkeitsverteilung der einzelnen DRG vorlagen. Als Basisfallwert wurde der durchschnittliche Basisfallwert für ganz Deutschland von 2004 von 2.831 Euro verwendet. Für die druckdrahtbasierte FFR-Messung ohne nachfolgende PCI wurde DRG F49 C (Invasive kardiologische Diagnostik außer bei akutem Myokardinfarkt, mehr als zwei Belegungstage, mit komplexem Eingriff, ohne äußerst schwere CC) aus dem DRG-System 2006 veranschlagt. Bei anschließender PCI mit Stenting ist die FFR-Messung nicht abrechenbar, um jedoch den zusätzlichen Ressourcenverbrauch trotzdem mittels des DRG-Systems abzubilden, wurden bei FFR-Messung mit anschließender Stentimplantation neben der DRG für die PCI noch die Differenz zwischen einer diagnostischen Angiographie mit und ohne FFR hinzugerechnet. Diese Differenz liegt mit 555 Euro unter dem Preis für die gegenüber einer alleinigen PCI zusätzlichen Verbrauchsmaterialien für eine Druckdrahtmessung (Druckdraht, Adenosin, Inflator-spritze) von ca. 740 Euro.

Die Kosten für einen unbeschichteten Stent liegen in Deutschland bei ca. 250 Euro. Das durchschnittliche Zusatzentgelt für einen medikamentenbeschichteten Stent betrug 2004 1.235 Euro<sup>175</sup>. Der durchschnittliche Bedarf an Stents beträgt ca. 1,4 Stents pro PCI<sup>85</sup>. Bei PCI mit unbeschichteten Metallstents wurden pro Patient Kosten für die antithrombotische Therapie mit Clopidogrel für einen Monat, bei medikamentenfreisetzenden Stents (Wiederholungs-PCI) von sechs Monaten einbezogen. Die Preise entstammen der Roten Liste® für 2004, berechnet anhand der größten Packungsgrößen N3. Die Kosten für eine einmonatige Clopidogrelgabe betragen 81 Euro.

Die Kosten für koronare Bypassoperation, Herzinfarktbehandlung und PCI basieren auf dem deutschen DRG-System für 2004. Jährliche Kosten für Medikamente, zusätzliche Tests und ambulante Nachsorgetermine wurden – spezifisch für den Anginazustand – der publizierten Literatur entnommen<sup>198, 224</sup> und anhand der Bruttoinlandproduktkaufkraftparitäten (PPP; Purchasing Power Parities) der OECD von 2006<sup>146</sup> in Euro umgerechnet<sup>148</sup>. Im Anschluss wurden Inflationsbereinigungen mit Hilfe des allgemeinen Verbraucherpreisindex (VPI) des statistischen Bundesamts in Euro des Indexjahres 2004 umgerechnet ([www.destatis.de/indicators/d/vpi101ad.htm](http://www.destatis.de/indicators/d/vpi101ad.htm)).

#### 6.6.1.4 Statistische Analyse

Als primäre Zielgröße der entscheidungsanalytischen gesundheitsökonomischen Evaluation wurde das diskontierte IKNV verwendet. Dieses Maß ist definiert als die Differenz diskontierter Kosten dividiert durch die Differenz der diskontierten qualitätsadjustierte Lebenserwartung beim Vergleich der UNIVERSAL- mit der FFR-TEST-Strategie. Das IKNV wird angegeben in Euro pro gewonnenem QALY, jeweils für unterschiedliche Geschlechts- und Altersgruppen. Eine Strategie wurde ausgeschlossen, wenn sie durch die konkurrierende Strategie dominiert wurde, d. h. wenn sich die konkurrierende Strategie in der diskontierten Analyse sowohl als die effektivere, als auch als die kostengünstigere Option darstellte.

Entsprechend den deutschen Empfehlungen für gesundheitsökonomische Evaluationen wurde die gesamtgesellschaftliche Perspektive eingenommen und sämtliche Kosten, Lebensjahre und QALY mit einer jährlichen Rate von 5 % diskontiert<sup>71</sup>.

Es wurden nur direkte Kosten berücksichtigt, da in dieser Kostennutzwertstudie davon ausgegangen wird, dass der Nenner des IKNV, also die inkrementellen QALY, bereits Aspekte der indirekten Kosten, nämlich das Lebensqualitätselement Arbeitsfähigkeit, enthält. Aus diesem Grund sollten in Kostennutzwertstudien zur Vermeidung der so genannten Doppelzählungsproblematik (double counting) die indirekten Kosten nicht zusätzlich im Zähler bei den inkrementellen Kosten berücksichtigt werden<sup>70, 218</sup>.

Zusätzlich zur Basisfallanalyse wurden alters- und geschlechtsspezifische Subgruppenanalysen durchgeführt. Dabei wurden als Altersgruppen 30-, 40-, 50-, 60- und 70-Jährige untersucht. Ferner wurden multiple Einweg-Sensitivitätsanalysen zu unsicheren Modellparametern über 95 % KI oder plausible Parameterbereiche durchgeführt, um die Auswirkungen dieser Variablen auf die Ergebnisse der Basisfallanalyse abzuschätzen. Kostenparameter wurden für die Sensitivitätsanalyse halbiert und verdoppelt. Insbesondere wurden untersucht: der Einfluss der Restenoserate ein Jahr nach PCI, periprozedurale Mortalitätsrisiken sowie die Materialkosten für unbeschichtete Stents und Druckdrähte auf die Kosteneffektivität der evaluierten Strategien. Da eine der (konservativen) Schlüsselannahmen darin bestand, dass die langfristige relative Sterblichkeitsreduktion durch PCI in Patienten mit bzw. ohne funktionelle Koronarstenose gleich ist (d. h. 8,2 %), wurde die Mortalitätsreduktion bei Patienten mit  $FFR \geq 0,75$  zwischen 0 und 15 % variiert. Ferner wurde die Dauer des mortalitätsreduzierenden Effekts einer PCI von fünf Jahren bis zu 15 Jahren variiert. Darüber hinaus wurde das relative Risiko für kardialen Tod bei funktioneller Stenose vs. nicht-funktioneller Stenose variiert. Obwohl die Prävalenz funktioneller Stenosen ( $FFR < 0,75$ ) aus der DEFER-Studie bekannt ist, wurde versucht, die Kosteneffektivität auch bei Patienten zu evaluieren, die aufgrund der klinischen Einschätzung eine niedrigere oder höhere a priori Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer funktionellen Stenose haben. Daher wurde dieser Parameter von 0 % bis 100 % variiert.

Alle Analysen wurden mit dem entscheidungsanalytischen Softwarepaket TreeAge Pro 2006 Suite Release 1 for Health Care (TreeAge Software Inc., Williamstown, MA, USA) durchgeführt.

## **6.6.2 Ergebnisse**

### **6.6.2.1 Basisfallanalyse**

Basierend auf unserer Entscheidungsanalyse mit Hilfe des German CADOM verbesserte die Strategie FFR-TEST im Vergleich zur Strategie UNIVERSAL die diskontierte qualitätsadjustierte Lebenserwartung für 60-Jährige (Basisfallanalyse) um 5,0 qualitätsadjustierte Lebenstage (quality-adjusted life days, QALD). Die Strategie FFR-TEST verbesserte die undiskontierte Lebenserwartung um 6,6 Tage.

Für 60-Jährige waren die diskontierten Lebenszeitkosten mit der Strategie FFR-TEST um 214 Euro pro Patient höher als mit der Strategie UNIVERSAL. Das diskontierte IKNV für FFR-TEST vs. UNIVERSAL beträgt etwa 16.000 Euro pro gewonnenes QALY.

Die alters- und geschlechtsspezifischen Subgruppenanalysen ergaben, dass kein entscheidungsrelevanter Unterschied zwischen den Geschlechtergruppen herrschte; die Ergebnisse unterschieden sich jedoch zwischen den Altersgruppen. Aus diesem Grunde werden die Ergebnisse im Folgenden nur nach Altersgruppe stratifiziert für eine gemischte Population aus 71 % Männern und 29 % Frauen dargestellt (Geschlechterverteilung aus der DEFER-Studie<sup>17</sup>). Tabelle 14 zeigt die diskontierten Werte für die qualitätsadjustierte Lebenserwartung, die Lebenszeitkosten sowie das IKNV stratifiziert für die verschiedenen Altersgruppen.

**Tabelle 14: Diskontierte Kosten, Lebenserwartung, qualitätsadjustierte Lebenserwartung und diskontierte inkrementelle Kostennutzungsverhältnisse für eine Population mit 71 % Männern und 29 % Frauen stratifiziert nach Alter**

| Altersgruppe (Jahre) | Strategie | Kosten (Euro) | Inkrementelle Kosten (Euro) | Qualitätsadjustierte Lebenserwartung (QALY) | Inkrementelle qualitätsadjustierte Lebenserwartung (QALD) | Inkrementelles Kosten-nutzen-verhältnis (Euro/QALY) |
|----------------------|-----------|---------------|-----------------------------|---|---|---|
| 30                   | UNIVERSAL | 22.031        |                             | 13,843                                      |   |   |
|                      | FFR-TEST  | 22.966        | 936                         | 13,870                                      | 9,8   | 35.026  |
| 40                   | UNIVERSAL | 20.180        |                             | 12,392                                      |   |   |
|                      | FFR-TEST  | 20.937        | 757                         | 12,417                                      | 9,0   | 30.614  |
| 50                   | UNIVERSAL | 17.761        |                             | 10,493                                      |   |   |
|                      | FFR-TEST  | 18.277        | 516                         | 10,514                                      | 7,6   | 24.758  |
| 60                   | UNIVERSAL | 14.839        |                             | 8,196                                       |   |   |
|                      | FFR-TEST  | 15.053        | 214                         | 8,210                                       | 5,0   | 15.552  |
| 70                   | UNIVERSAL | 11.788        |                             | 5,791                                       |   |   |
|                      | FFR-TEST  | 11.681        | -107                        | 5,797                                       | 2,2   | Dominant  |

FFR = Fraktionierte Flussreserve. FFR-TEST-Strategie = Behandlungsstrategie abhängig vom Ergebnis der Messung der fraktionierten Flussreserve. QALD = Qualitätsadjustierte Lebenstage (quality-adjusted life days). QALY = Qualitätsadjustierte Lebensjahre (quality-adjusted life years). UNIVERSAL-STRATEGIE = Strategie, alle Patienten zu behandeln (keine FFR-Messung).

In allen Altersgruppen führt die Strategie mit FFR-Messung zu einer geringfügigen Verbesserung der Lebenserwartung (Daten nicht dargestellt) und der qualitätsadjustierten Lebenserwartung. Dieser Effekt nimmt mit zunehmendem Alter ab. In den Altersgruppen der 30- bis 60-Jährigen führt ein FFR-basiertes Behandlungskonzept zu zusätzlichen Kosten. Bei 70-Jährigen ergeben sich bei dieser Strategie Kosteneinsparungen. Für alle Altersgruppen liegt das IKNV unter 40.000 Euro/QALY und ist damit als kosteneffektiv im Vergleich zu anderen akzeptierten medizinischen Verfahren im Gesundheitswesen zu bewerten. Für die Altersgruppe der 70-Jährigen dominiert die Strategie FFR-TEST die Strategie UNIVERSAL, d. h. bei diesen Patienten führt ein FFR-basiertes Vorgehen zu Kosteneinsparungen bei verbessertem Gesundheitsoutcome.

### 6.6.2.2 Sensitivitätsanalysen (SA)

Ausgehend von der Basisfallanalyse für 60-Jährige zeigt sich die Strategie FFR-Test über einen weiten Wertebereich der Modellparameter kosteneffektiv und die Ergebnisse sind bezüglich der Entscheidung robust.

Die Sensitivitätsanalyse für die Ein-Jahres-Restenoserate nach Stentimplantation ergab, dass das IKNV der FFR-Strategie unter 50.000 Euro/QALY liegt, wenn die Wahrscheinlichkeit einer klinischen Restenose des Zielgefäßes über 11,5 % lag. Für jährliche Restenoserisiken über 20,1 % ist die FFR-Strategie dominant, für Risiken unter 9 % die UNIVERSAL-Strategie.

Die Veränderung des periprozeduralen Mortalitätsrisikos bei PCI von 0,35 % (Basisfallwert) zu 0,22 % (d. h. günstigerer Wert für die UNIVERSAL-Strategie) führt immer noch zu einem IKNV von weniger als 50.000 Euro/QALY.

Die Variation der Dauer des protektiven Effekts hinsichtlich der Mortalität durch PCI zeigt, dass das IKNV der FFR-Strategie bei Werten unter 50.000 Euro/QALY bleibt, solange der protektive PCI-Effekt nicht über 17 Jahre hinausgeht.

In der Sensitivitätsanalyse für das relative kardiale Mortalitätsrisiko für funktionelle vs. nicht-signifikante Stenose bleibt das IKNV der FFR-TEST-Strategie für relative Risiken  $\geq 1,6$  unter 50.000 Euro/QALY. Bei Verwendung der unteren Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls dieses Parameters (1,3) ist allerdings die Strategie UNIVERSAL dominant. Bei Verwendung der oberen Intervallgrenze (4,0) ergibt sich ein IKNV von 11.000 Euro/QALY für die FFR-TEST-Strategie.

Der Preis für den Druckdraht der FFR-TEST-Strategie hat Einfluss auf die Höhe des IKNV: Bei einer Halbierung des Basisfallpreises (555 Euro) wäre die Strategie FFR-TEST dominant und bei einer

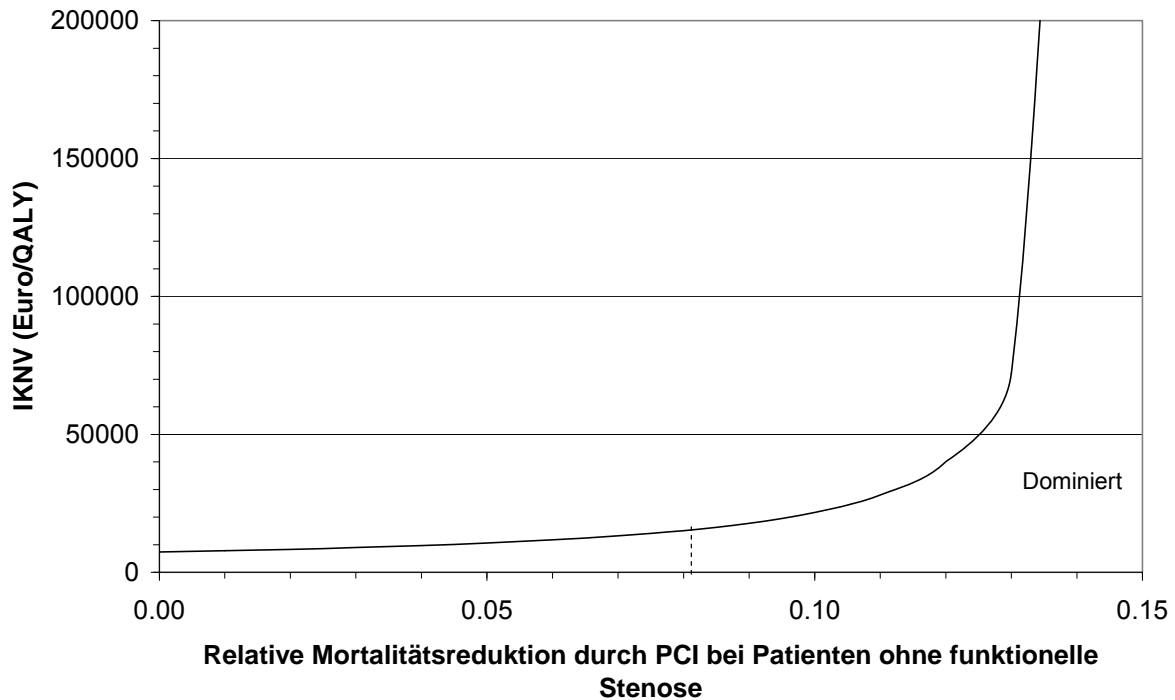


Verdopplung des Druckdrahtpreises mit einem IKNV von 56.000 Euro/QALY nur grenzwertig kosteneffektiv. Bei einem Druckdrahtpreis von weniger als 350 Euro wäre die FFR-Messung kostensparend (cost-saving).

Die Variation der Preise für unbeschichtete Metallstents über plausible Wertebereiche hat keinen wesentlichen Einfluss auf die Ergebnisse. Sogar unter der Annahme von kostenlosen Stents liegt das IKNV der FFR-Strategie noch unter 30.000 Euro/QALY. Bei Preisen für unbeschichtete Metallstents von mehr als 500 Euro dominiert die Strategie FFR-TEST die Strategie UNIVERSAL und die FFR-Messung wird kostensparend.

Die beiden Variablen, die einen wesentlichen Einfluss auf die Ergebnisse aufweisen, sind (1) die relative Minderung der Langzeitsterblichkeit nach PCI in Patienten mit funktionell nicht-signifikanter Stenose (d. h.  $FFR \geq 0,75$ ) und (2) die Prävalenz funktionell signifikanter Stenosen (d. h.  $FFR < 0,75$ ).

Abbildung 6 zeigt den Einfluss einer Variation eines langzeitmortalitätsreduzierenden Effekts der PCI im Vergleich mit medikamentöser Behandlung von 0 % bis 15 % bei Patienten ohne funktionelle Stenose. Der Wert von 0 % stellt die Situation ohne einen Vorteil von PCI in dieser Patientengruppe dar, während der Wert von 15 % der durchschnittlichen Mortalitätsminderung nach koronarer Bypassoperation bezogen auf die Gesamtpopulation (mit und ohne funktionelle Stenosen) entspricht, was als extrem konservativer oberer Grenzwert anzusehen ist. Unter der Annahme, dass PCI in funktionell nicht-signifikanten Stenosen die Langzeitsterblichkeit nicht reduziert (0 % Reduktion), jedoch die Risiken des Eingriffs weiterhin bestehen, liegt das IKNV der FFR-Strategie bei 7.300 Euro/QALY. Der diskontierte Benefit der FFR-Messung liegt in diesem Fall bei knapp zwei qualitätsadjustierten Lebenswochen. Lediglich für eine Mortalitätsreduktion von mindestens 12,5 % durch PCI bei Patienten mit nicht-funktioneller Stenose liegt das IKNV für die FFR-Messung über 50000 Euro/QALY. Bei einer Mortalitätsreduktion von mindestens 14,3 % durch PCI bei Patienten mit nicht-funktioneller Stenose wird die Strategie FFR-TEST durch die Strategie UNIVERSAL dominiert.

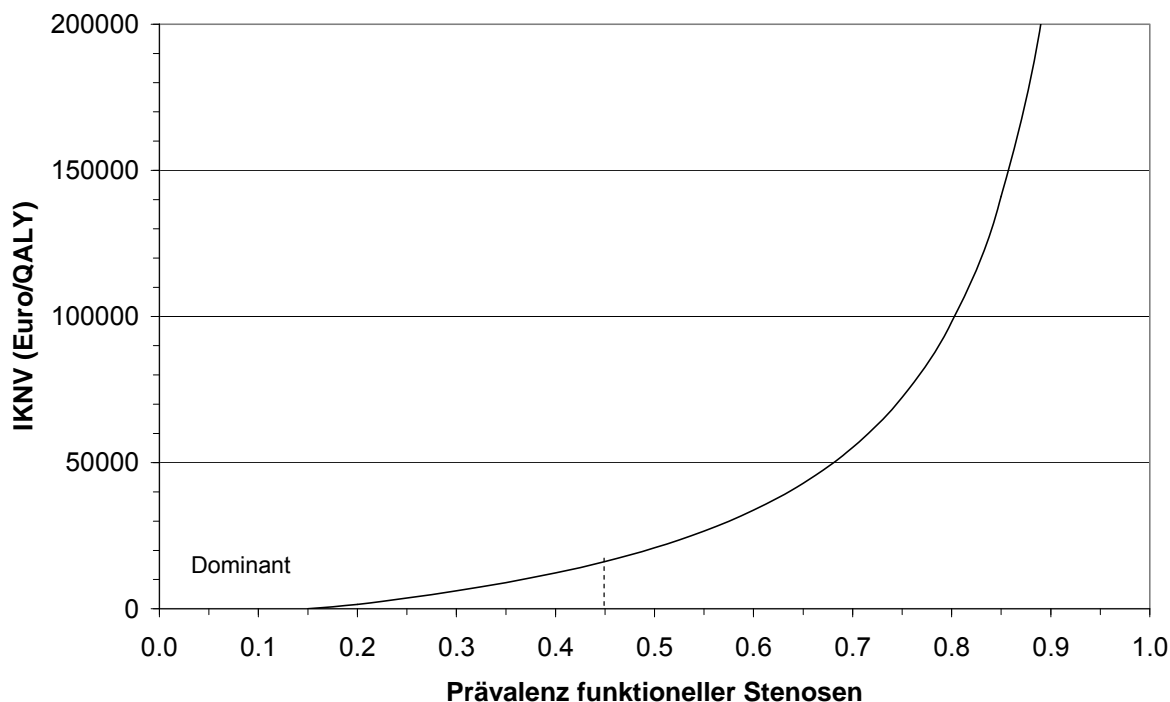


**Abbildung 6: Einweg-Sensitivitätsanalyse zur relativen Reduktion der Mortalität durch PCI bei Patienten ohne funktionell signifikante Stenose**

Diese Abbildung zeigt den Einfluss des mortalitätsreduzierenden Langzeiteffekts durch PCI im Vergleich mit rein medikamentöser Behandlung bei 60-Jährigen mit einer FFR  $\geq 0,75$  auf das IKNV der Strategie FFR-TEST verglichen mit der Strategie UNIVERSAL. Die senkrechte gestrichelte Linie gibt den Basisfall an, bei dem die Auswirkung einer PCI auf die Mortalitätsreduktion bei Patienten mit funktioneller Stenose als genauso groß angenommen wird, wie bei Patienten mit nicht-funktioneller Stenose (d. h. 8,2 % relative Mortalitätsreduktion). Für eine Mortalitätsreduktion von mindestens 12,5 % durch PCI bei Patienten mit nicht-funktioneller Stenose liegt das IKNV für die FFR-Messung über 50.000 Euro/QALY. Bei einer Mortalitätsreduktion von mindestens 14,3 % durch PCI bei Patienten mit nicht-funktioneller Stenose wird die Strategie FFR-TEST durch die Strategie UNIVERSAL dominiert.

FFR = Koronare fraktionelle Flussreserve. FFR-TEST: Kurzbezeichnung für Strategie, Patienten nur bei positivem Testergebnis (FFR  $< 0,75$ ) mit PCI zu behandeln. IKNV = Inkrementelles Kostennutzwertverhältnis. PCI = Perkutane Koronarintervention. QALY = Qualitätsadjustierte Lebensjahre. UNIVERSAL = Kurzbezeichnung für Strategie im entscheidungsanalytischen Modell, alle Patienten mit PCI zu behandeln.

Abbildung 7 zeigt den Effekt der Prävalenz funktioneller Stenosen auf das IKNV der Strategie FFR-Test vs. UNIVERSAL. Für Patienten mit einer a priori Wahrscheinlichkeit einer funktionellen Stenose von unter 17 % ist die FFR-Strategie dominant und kostensparend. Bis zu einer a priori Wahrscheinlichkeit von 68 % liegt das IKNV der FFR-Strategie immer noch unter 50.000 Euro/QALY. Ab diesem Punkt verliert die FFR-Strategie zunehmend an Kosteneffektivität und liegt für a priori Wahrscheinlichkeiten von über 80 % bereits über 100.000 Euro/QALY und für ca. 90 % bereits über 200.000 Euro/QALY.



**Abbildung 7: Einweg-Sensitivitätsanalyse zur Prävalenz funktioneller Stenosen**

Diese Abbildung zeigt den Einfluss der Prävalenz funktioneller Stenosen auf das IKNV der Strategie FFR-TEST verglichen mit UNIVERSAL. Die senkrechte gestrichelte Linie gibt den Basisfall (44 %) an. Für Patienten mit einer a priori Wahrscheinlichkeit von unter 17 % ist die FFR-Strategie kostensparend (dominant) und bei einer a-priori Wahrscheinlichkeit von über 68 % liegt das IKNV über 50.000 Euro/QALY.

FFR = Koronare fraktionelle Flussreserve. FFR-TEST: Kurzbezeichnung für Strategie, Patienten nur bei positivem Testergebnis (FFR < 0,75) mit PCI zu behandeln. IKNV = Inkrementelles Kostennutzwertverhältnis. PCI = Perkutane Koronarintervention. QALY = Qualitätsadjustierte Lebensjahre. UNIVERSAL = Kurzbezeichnung für Strategie im entscheidungsanalytischen Modell, alle Patienten mit PCI zu behandeln.

### 6.6.3 Diskussion

Für diesen HTA-Bericht wurde das German CADOM entwickelt, ein entscheidungsanalytisches Modell, das Elemente für das klinische und gesundheitsökonomische Kurz- und Langzeitgeschehen kombiniert. Es wurden entscheidungsanalytische Methoden verwendet, um die besten verfügbaren Daten zu den kurz- und langfristigen klinischen sowie gesundheitsökonomischen Konsequenzen einer universellen PCI-Indikation vs. einer selektiven FFR-basierten PCI-Indikation bei Patienten mit koronarer Eingefäßstenose, leichter Angina pectoris und fehlendem kardialen Ischämienachweis zu synthetisieren.

Basierend auf der entscheidungsanalytischen Modellierung konnte gezeigt werden, dass eine FFR-Messung für die Indikationsstellung zur Durchführung einer PCI im Vergleich zu anderen anerkannten medizinischen Verfahren als kosteneffektiv zu bewerten ist.

Fearon et al.<sup>59</sup> haben eine entscheidungsanalytische Kosteneffektivitätsstudie durchgeführt, die die Langzeitkosten und den Langzeitnutzen von drei möglichen Vorgehensweisen zur Behandlung von Patienten mit einer mittelgradigen koronaren Läsion ohne vorausgehende nicht-invasive funktionelle Diagnostik miteinander verglichen hat: 1) Durchführung eines szintigraphischen Belastungstests vor der Entscheidung über eine mögliche Durchführung einer PCI; 2) invasive FFR-Messung während der Angiographie als Grundlage für die PCI-Indikationsstellung und 3) universelle Stentimplantation für alle mittelgradigen Läsionen. Basierend auf einer Reihe von Annahmen errechneten die Autoren, dass die FFR-TEST-Strategie im Vergleich zur universellen Stentimplantation zu einer Kostenersparnis von 3.830 USD führt. Die Analyse mit dem German CADOM-Modell ergab für den deutschen Kontext keinen kostensparenden Effekt. Dies ist größtenteils auf die im amerikanischen Gesundheitssystem wesentlich höheren Stent- und Prozedurkosten zurückzuführen. Die Ergebnisse zu den Gesundheitsoutcomes aus der CADOM-Analyse und der Modellierung von Fearon et al. stimmen weitgehend überein<sup>59</sup>. Fearon et al. schätzten einen inkrementellen klinischen Nutzen von sechs QALD verglichen mit einer universellen Stentimplantation<sup>59</sup>. Die Ergebnisse der diesem HTA-Bericht zugrunde liegenden Entscheidungsanalyse ergaben fünf diskontierte QALD und 6,6 undiskontierte Lebensstage. Fearon et al. schlussfolgerten, dass die FFR-Messung effektiver und kostengünstiger ist als die routinemäßige Stentimplantation<sup>59</sup>. Mit einem IKNV von über 800.000 USD/QALY wurde der von Fearon et al. zusätzlich evaluierte szintigraphische Belastungstest als nicht kosteneffektiv bewertet<sup>59</sup>.

Die entscheidungsanalytische Studie des vorliegenden deutschen HTA-Berichts unterscheidet sich von der Studie von Fearon et al. in verschiedener Hinsicht: Fearon et al. verwendeten als entscheidungsanalytisches Modell ein einfaches Entscheidungsbaumverfahren mit geschätzten Restlebenserwartungen, während das CADOM-Modell auf einem Markov-Modell und expliziter Modellierung des Langzeitverlaufs mit lebenslangem Zeithorizont beruht. Fearon et al. unterstellten einen konstanten Nutzwert (Utility) von 0,9 bezogen auf ein mittleres Überleben von 20 Jahren bei 55-jährigen Patienten. Die möglichen Überlebensvorteile aufgrund einer PCI bei Patienten ohne funktionelle Stenose, die jenseits des Zwei-Jahres-„Follow-up“ auftreten können, wurden nicht berücksichtigt. Im Gegensatz dazu verwendet das CADOM-Modell unterschiedliche Nutzwerte für verschiedene Anginazustände, erlaubt eine Modellierung für verschiedene Alters- und Geschlechtsgruppen und berücksichtigt als spezifische konservative Annahme gegen die FFR-Messung einen mortalitätsreduzierenden Effekt durch eine PCI auch bei Patienten mit nicht-funktioneller Stenose über den „Follow-up“-Zeitraum der DEFER-Studie hinaus. Schließlich bildet das Modell von Fearon et al. den Kontext des US-amerikanischen Gesundheitssystems und dessen Kostenparameter ab, während in der Modellierung für den vorliegenden HTA-Bericht das deutsche Gesundheitssystem mit den deutlich vom US-Kontext abweichenden deutschen Kostendaten zugrunde gelegt wurde.

Obwohl mehrere Studien über einen Zeithorizont von zwei bis vier Jahren die Sicherheit für eine FFR-basierte Strategie (d. h. keine PCI für Patienten mit  $FFR \geq 0,75$ ) untersucht haben, fehlt belastbare empirische Evidenz zum natürlichen Verlauf für diese Patientenpopulation jenseits dieses Zeitraums<sup>17, 82, 109, 159, 199</sup>. Mit Ausnahme der Studie von Bech et al.<sup>17</sup> handelt es sich um Studien ohne Vergleichsgruppe und meistens geringen Fallzahlen, von denen nur einzelne Patienten länger als zwei Jahre nachbeobachtet wurden<sup>82, 109, 159, 199</sup>. Nicht durch PCI versorgte Läsionen könnten progredieren oder rupturieren und so zu erhöhter Mortalität oder zumindest verminderter Lebensqualität auch noch Jahre nach der Entscheidung gegen die Durchführung einer PCI führen. So zeigte beispielsweise eine kürzlich veröffentlichte Langzeitbeobachtungsstudie an 1.228 Patienten nach Stentimplantation, dass während des ersten Jahres nach PCI die Wahrscheinlichkeit von Ereignissen, die auf die mit Stent behandelte Ausgangsläsion zurückzuführen war, um 48 % größer war als die Wahrscheinlichkeit, die auf eine Stenoseprogression zurückzuführen war<sup>39</sup>. Dieses Bild wandelte sich jedoch in den Jahren drei bis fünf, in denen das Risiko für Ereignisse, die von anderen als der Zielläsion ausgingen, vier- bis fünfmal höher waren als das von gestenteten Läsionen ausgehende Risiko. Eine weitere, kürzlich veröffentlichte retrospektive multizentrische Kohortenstudie mit Daten des US-amerikanischen „National Heart, Lung and Blood Institute Dynamic Registry“ von 3.747 konsekutiven Patienten nach PCI, wies auf das Potential einer Stenoseprogression und nachfolgender kardialer Ereignisse hin<sup>69</sup>. Bei den etwa 6 % der Patienten, die nach einem Jahr wegen einer Läsion an anderer als der ursprünglichen Lokalisation (nontarget lesion) eine weitere PCI erhielten, zeigte die angiographische Begutachtung dieser Läsion eine mittlere Stenose von 42 % des Gefäßdurchmessers zum Zeitpunkt der initialen PCI, und 84 % zum Zeitpunkt des zweiten Ereignisses.

Um die klinischen und gesundheitsökonomischen Auswirkungen einer FFR-basierten Strategie auch unter der Annahme zu evaluieren, dass eine PCI das kardiale Mortalitätsrisiko und das Risiko anderer kardialer Ereignisse jenseits von zwei Jahren reduzieren könnte, wurde in der vorliegenden Analyse explizit ein Ansatz gewählt, der den Langzeitverlauf der Erkrankung und der Interventionseffekte abbildet. Durch die Verwendung verschiedener Markov-Zustände für Anginaschweregrade, war es möglich, den dynamischen Verlauf der Angina und der damit zusammenhängenden Lebensqualität zu berücksichtigen. Ferner wurden im entscheidungsanalytischen Modell explizit die wichtigsten unerwünschten Ereignisse (major adverse cardiac events, MACE), wie erneute Revaskularisierung und Myokardinfarkt, um deren ökonomische Auswirkungen zu erfassen. Auch wurde explizit der Einfluss unterschiedlicher Annahmen hinsichtlich eventueller Mortalitätsvorteile nach PCI bei Patienten mit negativem FFR-Test (d. h. nicht-funktionelle Stenose) evaluiert.

Schließlich wurden altersgruppen- und geschlechtsspezifische Subgruppenanalysen durchgeführt und es konnte gezeigt werden, dass die FFR-basierte Strategie über alle Untergruppen hinweg die klinisch zu bevorzugende und zudem kosteneffektive Strategie darstellt. Unseres Wissens ist die diesem HTA-Bericht zugrunde liegende Entscheidungsanalyse weltweit die erste Studie, die den Einfluss des FFR-Tests mit einem Langzeit-Markov-Modell untersucht hat.

Die entscheidungsanalytische Studie hat verschiedene Limitationen. Erstens mussten aufgrund der Komplexität des Entscheidungsproblems und der eingeschränkten Datenlage einige vereinfachende Annahmen getroffen werden. Daher sind die Ergebnisse dieser Analyse durch das Heranziehen heterogener Datenquellen und der getroffenen Annahmen limitiert.

Zweitens wurden Langzeitauswirkungen untersucht, obwohl die Daten für diese Projektion vorwiegend auf klinischen Studien mit einem relativ kurzen Zeithorizont beruhen.

Drittens wurde angenommen, dass initial alle Patienten eine koronare Eingefäßerkrankung hatten, unter leichtgradiger Angina litten und ein kardialer Ischämienachweis nicht vorlag, sowie dass alle diese Patienten vergleichbar sind. Dies spiegelt die komplizierten und anspruchsvollen klinischen Entscheidungen, wie sie häufig im Alltag zu treffen sind, nicht immer genau wider.

Viertens liegt der Schwerpunkt der Modellierung auf der Zielläsion und den Konsequenzen der Entscheidung, direkt dort zu intervenieren oder in Abhängigkeit vom FFR-Test auf eine PCI zu verzichten. Von den Auswirkungen von Läsionen anderer Lokalisationen ausgelöster kardialer Ereignisse auf Mortalität und Lebensqualität wird im Modell angenommen, dass diese auf Patientenebene in der allgemeinen krankheitsspezifischen Mortalität und den anginaspezifischen Nutzwerten bereits enthalten sind. Da anderweitige koronare Läsionen durch die im Modell verglichenen Behandlungsstrategien nicht beeinflusst werden, ist zu erwarten, dass sich diese zwischen den verglichenen Strategien nicht wesentlich unterscheiden. Daher ist es unwahrscheinlich, dass sich die vorliegenden Modellergebnisse für inkrementelle Effektivität und Kosten ändern würden, wenn man ein Modell verwenden würde, das in einer Mikrosimulation die einzelnen Läsionen gesondert simuliert.

Fünftens wurden für die Modellierung mehrere Parameter von der DEFER-Studie abgeleitet, die eine moderate Studiengröße und einen beschränkten Zeithorizont besaß. Die Daten dieser Studie mussten deshalb um weitere Daten aus anderen Quellen ergänzt werden, um langfristige zeitabhängige Risiken kardialer Ereignisse und Lebensqualitätswerte abzuleiten. Für die Anginazustände wurden konstante Übergangswahrscheinlichkeiten über die Zeit unterstellt.

Sechstens lagen keine Daten zu Langzeitmortalität, Lebensqualität oder Kosten stratifiziert nach dem Ergebnis der FFR-Untersuchung bzw. dem funktionellen Status der Stenosen vor. Dieser Aspekt wurde in den Sensitivitätsanalysen berücksichtigt.

Siebtens untersuchten wir keinen der Faktoren, die mit der Prävalenz bzw. a priori Wahrscheinlichkeit funktioneller Stenosen assoziiert sind. Diese Parameter könnten beispielsweise von Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht und Schweregrad der Angina abhängen. Ferner wurde gezeigt, dass angiographische Ergebnisse (z. B. Gefäßdurchmesser) mit dem funktionellen und damit FFR-assoziierten Schweregrad verbunden sind, so dass auch aus der angiographischen Information bereits Rückschlüsse für die a priori Wahrscheinlichkeit der FFR-Ergebnisse gezogen werden könnten<sup>152</sup>. Die im Rahmen der vorliegenden Studie durchgeführten Sensitivitätsanalyse zur Prävalenz bzw. a priori Wahrscheinlichkeit zeigen, dass ausgehend von der Basisfallanalyse bei 60-jährigen

Patienten das Kostennutzwertverhältnis der FFR-Strategie im Vergleich zur UNIVERSAL-Strategie erst für a priori Wahrscheinlichkeiten über 68 % über 50.000 Euro/QALY liegt. Dies ist von wesentlicher Bedeutung für die ärztliche Entscheidungsfindung, denn im klinischen Setting kann die Verwendung von klinischen und angiographischen Charakteristika zur Schätzung der a priori Wahrscheinlichkeit einer funktionellen Stenose dem Kardiologen helfen, die Patienten zu identifizieren, bei denen aufgrund einer hohen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer funktionellen Stenose unmittelbar - auch ohne vorherige Durchführung eines FFR-Tests - eine Angioplastie durchgeführt werden sollte. Die Autoren dieses HTA-Berichts beabsichtigen, ein klinisches Vorhersagemodell für den funktionellen Schweregrad koronarer Stenosen zu entwickeln, das auf Studien basiert, die den Zusammenhang zwischen FFR und anderen klinischen und angiographischen Charakteristika von Patienten mit unklarer Koronarstenose untersucht haben. Ferner ist hervorzuheben, dass ausgehend von der Basisfallanalyse bei 60-jährigen Patienten mit einer a priori Wahrscheinlichkeit einer funktionellen Stenose von unter 17 % die FFR-Strategie dominant ist und in diesen Fällen Kosten eingespart werden können. Diese Überlegungen verdeutlichen, dass die vorliegenden Modellergebnisse nicht nur übergeordnete Entscheidungen zu Erstattungen unterstützen können, sondern auch zur evidenzbasierten Entwicklung klinischer Leitlinien herangezogen werden sollten und sowohl dem Arzt im klinischen Alltag helfen können, das Versorgungsergebnis zu optimieren als auch zu einer besseren Nutzen-Risiko-Abwägung im Sinn des Patientenwohls dienen.

Schließlich bestehen Limitationen im Hinblick auf unsere Herleitung der relativen Mortalitätsreduktion aufgrund von PCI im Vergleich zu medikamentöser Behandlung bei Patienten mit nicht-funktioneller Stenose. Der Basisfallwert von 8,2 % ergab sich aus der Kombination der Mortalitätsreduktion, wie sie in einer Metaanalyse berichtet wurde, die eine koronare Bypassoperation mit PTCA verglich<sup>158</sup>, und einer Metaanalyse, die eine koronare Bypassoperation mit medikamentöser Behandlung verglich<sup>227</sup>. Obwohl es sehr wahrscheinlich ist, dass die PCI-bedingte relative Mortalitätsreduktion - falls eine solche vorliegt - bei Patienten mit funktioneller Stenose größer ist als bei Patienten mit nicht-funktioneller Stenose, wurde in der Basisfallanalyse der vorliegenden Modellierung unter konservativer Betrachtungsweise angenommen, dass der relative Nutzen allen Patienten unserer Population zugute kommen würde, unabhängig vom Vorliegen einer funktionellen Stenose. Diese Modellannahme führt möglicherweise zu einem Bias gegen die FFR-TEST-Strategie. Es ist daher zu erwarten, dass eine FFR-basierte Strategie in der Realität sogar noch vorteilhafter ist, als es aufgrund der vorliegenden Basisfallergebnisse unter konservativen Annahmen zu erwarten wäre. Die Sensitivitätsanalysen zeigen, dass bei einer geringeren relativen Mortalitätsreduktion durch die PCI bei Patienten mit nicht-funktioneller Stenose die FFR-basierte Strategie sowohl klinisch als auch gesundheitsökonomisch noch vorteilhafter ist. Speziell unter der Annahme, dass eine PCI keinen vorteilhaften Effekt auf die Langzeitmortalität der Patienten mit nicht-funktioneller Stenose ( $FFR \geq 0,75$ ) haben sollte, ist die FFR-basierte Strategie extrem kosteneffektiv und führt zu einem deutlich besseren klinischen Ergebnis als die generelle PCI-Durchführung.

#### 6.6.4 Schlussfolgerungen

Im Rahmen dieses HTA-Berichts wurde für den Kontext des deutschen Gesundheitssystems das German CADOM entwickelt, um systematisch Langzeiteffekte invasiver diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen auf die klinischen Ereignisse, Lebenserwartung, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Kosten und Kosteneffektivität zu evaluieren.

Die Modellergebnisse weisen darauf hin, dass die Messung der druckbasierten FFR als Entscheidungshilfe für die Indikationsstellung zur Durchführung einer PCI zu einer Verbesserung der klinischen Ergebnisse führt und dass der Einsatz bei Patienten mit Eingefäßerkrankung und Koronarstenose unklarer hämodynamischer Wirkung im Kontext des deutschen Gesundheitssystems als kosteneffektiv zu bewerten ist.

Sogar unter sehr optimistischen Annahmen hinsichtlich des PCI-Effekts auf die Verbesserung der KHK-spezifischen Mortalität bei Patienten mit nicht-funktionellen Stenosen erscheint eine generelle Durchführung einer PCI weder klinisch noch ökonomisch als sinnvoll.

Die vorliegenden Modellergebnisse dienen der Weiterentwicklung klinischer Leitlinien hinsichtlich des Einsatzes der FFR-Messung bei unklaren Stenosen.

Wichtiger Forschungsbedarf liegt in der Verwendung von klinischen und angiographischen Charakteristika zur Prädiktion der a priori Wahrscheinlichkeit funktioneller Stenosen. Dies kann zur Identifizierung von Hochrisikopatienten beitragen, bei denen die Durchführung der FFR-Messung ökonomisch nicht sinnvoll ist und unmittelbar eine PCI durchgeführt werden kann.

## **6.7 Ethische Bewertung, soziale und juristische Aspekte**

Im Rahmen der Literaturrecherche zu den Fragestellungen dieses HTA-Berichts konnten keine Arbeiten identifiziert werden, die gezielt ethische Aspekte des Druckdrahtverfahrens behandelt hätten. Es wurden dabei allerdings keine spezifischen Literaturdatenbanken für philosophisch orientierte Beiträge abgefragt. Eine systematische Bewertung des Verfahrens aus ethischer Sicht kann daher hier nicht vorgenommen werden.

Die ökonomische und entscheidungsanalytische Bewertung in diesem HTA-Bericht wurde unter den ethischen Prämissen des Utilitarismus vorgenommen. Der utilitaristische Ansatz beruht auf der Maximierung des durchschnittlichen Nutzens, sowohl hinsichtlich der klinischen Outcomes, als auch der ökonomischen Aspekte und der Ressourcenallokation.

Weitere Aspekte, die aus ethischer oder sozialer Sicht relevant sein könnten, sind Aspekte der Risikopräferenz, der Verteilungsgerechtigkeit und des Zugangs zur Technologie. Da in Deutschland keine repräsentativen Daten zur Risikopräferenz von Patienten oder der Gesamtbevölkerung vorliegen, wurde dieser Aspekt im vorliegenden HTA-Bericht nicht berücksichtigt.

Bezüglich Fragen der Versorgungsgerechtigkeit und des Patientenzugangs im Rahmen der FFR-Technologie wird im Hinblick auf die zwangsläufige technische Verknüpfung mit dem Angebot an Herzkathetherplätzen in Deutschland und deren weitgehend flächendeckender Verbreitung derzeit kein akuter Diskussionsbedarf gesehen. Dies setzt allerdings flächendeckende Schulungen in der Technologie voraus.

Ansatzpunkte für eine Betrachtung medizinrechtlicher Aspekte werden nicht gesehen, da das Untersuchungsverfahren zwischenzeitlich etabliert ist. Derzeit sind allenfalls abrechnungsrechtliche Fragestellungen relevant, die jedoch über die Fragestellungen dieses HTA-Berichts hinausgehen.

## **6.8 Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse**

Der vorgelegte HTA-Bericht ist die erste zusammenfassende Übersichtsarbeit zu diesem Thema. Basierend auf der in diesem HTA-Bericht durchgeführten diagnostischen Metaanalyse kann die FFR-Messung als valides Instrument mit ausreichend hoher Testgüte bezeichnet werden. Das einzige publizierte RCT, das den klinische Nutzen einer FFR-basierten Strategie untersuchte, zeigte, dass diese Strategie bei Patienten ohne koronaren Ischämienachweis mindestens so effektiv ist wie eine generelle Durchführung der PCI. Die einzige publizierte gesundheitsökonomische Evaluation wurde für den US-amerikanischen Kontext durchgeführt und erbrachte, dass dort eine FFR-basierte Strategie effektiver und kostengünstiger ist als eine universelle PCI-Strategie. Da diese Ergebnisse aufgrund unterschiedlicher Kostenstrukturen nicht auf den deutschen Kontext übertragbar sind, wurde im Rahmen dieses HTA-Berichts das German CADOM entwickelt, mit dem sich die Langzeiteffektivität und -kosteneffektivität der FFR-Messung im Kontext des deutschen Gesundheitssystems ermitteln lassen. Basierend auf dieser Modellierung ist davon auszugehen, dass bei Patienten mit Brustschmerz und Eingefäßerkkrankung ohne vorherigen Ischämienachweis eine FFR-basierte Strategie bessere klinische Ergebnisse erwarten lässt als eine universelle PCI-Strategie. Ferner ist eine FFR-basierte Strategie im Vergleich zu anderen akzeptierten medizinischen Verfahren als kosteneffektiv zu bewerten.

Dieser HTA-Bericht zeigt, dass diagnostische Studien zur Beurteilung der Testgüte, RCT zur Beurteilung des kurzfristigen Nutzens, epidemiologische Studien zur Beurteilung der Langzeitkonsequenzen, Lebensqualitätsstudien zur Beurteilung der Patientenpräferenzen und ökonomische Studien

zur Beurteilung der Kosten nicht isoliert betrachtet werden dürfen. Alle für das Entscheidungsproblem und einen adäquaten Zeithorizont relevanten Daten müssen kritisch bezüglich ihrer Qualität bewertet und im Rahmen einer Entscheidungsanalyse zusammengeführt werden, um so die kurz- und langfristigen klinischen und gesundheitsökonomischen Konsequenzen im Zielkontext zu evaluieren. Diese Analyse muss eine umfassende Bewertung der Unsicherheit beinhalten, z. B. mit Hilfe der Sensitivitätsanalyse-Techniken.

Im Folgenden werden die einzelnen Teilbereiche diskutiert.

### 6.8.1 Diagnostische Güte

Es konnten elf Studien zur diagnostischen Testgüte der FFR-Messung eingeschlossen werden, die einen Zeitraum von mehr als zehn Jahren umfassen und Daten von 773 Patienten und 827 Läsionen einschließen<sup>31, 33, 43, 55, 89, 123, 153, 183, 210, 226</sup>. Die Daten zeigten im Vergleich zu den verwendeten Goldstandardverfahren eine moderate bis gute Sensitivität und Spezifität der FFR-Messung. Die Sensitivitätsanalysen weisen auf robuste Ergebnisse hin. Da davon auszugehen ist, dass die in den meisten einzelnen Studien verwendeten Goldstandards keine perfekten Goldstandards sind, ist es wahrscheinlich, dass die im Rahmen der Metaanalyse ermittelten Werte eine Unterschätzung der tatsächlichen diagnostischen Güte des FFR-Verfahrens darstellen. Je mehr verschiedene und vom Messprinzip unabhängige Verfahren für die Konstruktion des Goldstandards verwendet werden, desto höher ist die Validität der Ergebnisse zur diagnostischen Güte. Viele der diagnostischen Studien haben das Potenzial weiterer Fehler wie z. B. „Verification“- oder „Spectrum“-Bias, weshalb die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind.

### 6.8.2 Klinischer Nutzen und Risiken

Zum klinischen Nutzen konnte ein einziges RCT identifiziert werden, das die Einschlusskriterien erfüllte<sup>17</sup>. Die Studie weist darauf hin, dass eine differenzierte Behandlung von Patienten in Abhängigkeit vom Ergebnis der druckdrahtbasierten FFR-Messung den kurz- und langfristigen (bezogen auf den Studienzeitraum von zwei Jahren) Nutzen für die Patienten verbessern könnte. Primärer Endpunkt der Studie war das Ausbleiben unerwünschter kardialer Ereignisse, insbesondere im Hinblick auf die Gesamtmortalität, das Auftreten von Myokardinfarkten, der Notwendigkeit koronarer Bypassoperationen und von PTCA sowie von Komplikationen, die zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthalts führten. Sekundäre Endpunkte waren die Freiheit von Angina pectoris und der Gebrauch antianginöser Medikation. Bei Patienten ohne funktioneller Stenose ( $FFR \geq 0,75$ ) konnte eine statistisch signifikante ( $p = 0,03$ ) Überlegenheit der medikamentös behandelten Patienten gegenüber den Patienten mit PCI im Hinblick auf die kurzfristigen erfolgten Komplikationen nachgewiesen werden. Auch bezüglich der langfristigen kardialen Ereignisrate war in dieser Gruppe die medikamentöse Therapie der PCI überlegen, jedoch war der Unterschied nicht statistisch signifikant. Ferner führte in dieser Gruppe die FFR-basierte medikamentöse Behandlung im Gegensatz zur PCI-Behandlung zu statistisch signifikant geringerer Häufigkeit von Angina pectoris nach zwei Jahren. Der Gebrauch antianginöser Medikamente unterschied sich zum Studienende nicht zwischen den Gruppen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Durchführung einer PTCA bei Patienten mit  $FFR \geq 0,75$  keinen Vorteil bietet, sowohl hinsichtlich unerwünschter Ereignisse als auch hinsichtlich der Häufigkeit von Angina pectoris.

Spezifische Studien zu Risiken des FFR-Verfahrens konnten nicht identifiziert werden, auch wenn in Studien zur Testgüte des Verfahrens dieses häufig als komplikationsarm oder sogar komplikationsfrei bezeichnet wird<sup>89</sup>. Auch wenn damit ein harter Beleg nicht erbracht ist, kann dies doch als Hinweis für nur geringe zusätzliche Risiken durch den diagnostischen Test gewertet werden.



### 6.8.3 Kosten und Kosteneffektivität

Studien zu den Kosten des Verfahrens im Rahmen der in diesem HTA-Bericht zu bearbeiteten Fragestellung konnten nicht identifiziert werden, jedoch wurde eine gesundheitsökonomische Modellierung mit einem einfachen Entscheidungsbaumverfahren identifiziert, die ein FFR-basiertes Behandlungsregime mit dem auf anderen (nuklearmedizinischen) Untersuchungsergebnissen basierenden Vorgehen bzw. einer generellen Stentimplantation verglich<sup>59</sup>.

Die Ergebnisse der entscheidungsanalytischen Modellierungsstudie von Fearon et al.<sup>59</sup> zeigen, dass im US-amerikanischen Kontext eine FFR-gestützte Behandlung zu erheblichen Kosteneinsparungen bei höherem Nutzen für die Patienten führen kann, zumindest jedoch als kosteneffektiv zu bewerten ist. Allerdings ist die Aussage der Studie dadurch eingeschränkt, dass nicht alle diagnostischen Möglichkeiten untersucht wurden, das Modell einige vereinfachende Zusatzannahmen trifft (u. a. Verwendung eines Entscheidungsbaums trotz des langen Zeithorizonts und der Möglichkeit wiederholter Ereignisse, keine Berücksichtigung von zukünftigen Komplikationen) und auf Daten mit kurzer Nachbeobachtungsdauer basiert.

Insbesondere ist zu beachten, dass die Studie den Kontext des US-amerikanischen Gesundheitssystems widerspiegelt und die Ergebnisse basieren auf amerikanischen Kosten. Insgesamt ist die vorgefundene Situation publizierter gesundheitsökonomischer Studien unzureichend. Dies gilt in besonderer Weise für nationale Kostendaten. Da insbesondere die Stentkosten in den USA deutlich über denen im deutschen Gesundheitssystem liegen, können die Ergebnisse nicht einfach übertragen werden. Aufgrund der geringeren Stentkosten in Deutschland ist es wahrscheinlich, dass die Kosteneffektivität der FFR-Messung im deutschen Kontext ungünstiger ist als im US-amerikanischen Kontext.

Daher wurde für den Kontext des deutschen Gesundheitssystems im Rahmen dieses HTA-Berichts das German CADOM, ein entscheidungsanalytisches Markov-Modell, zur Evaluation der medizinischen und gesundheitsökonomischen Kurz- und Langzeitkonsequenzen entwickelt. Durch die Verbindung eines Entscheidungsbaums für das diagnostische und kurzfristige klinische Geschehen und einem Markov-Modell für das langfristige Geschehen konnten einige der Einschränkungen und vereinfachenden Annahmen der amerikanischen Modellierung überwunden werden. Die Entscheidungsanalyse für den deutschen Kontext erbrachte im Vergleich zur generellen PCI bei allen Patienten der Zielpopulation eine bessere Restlebenserwartung und eine bessere qualitätsadjustierte Restlebenserwartung für eine FFR-basierte Strategie. Zudem war die FFR-basierte Strategie kosteneffektiv im Vergleich zu anderen etablierten medizinischen Verfahren in Deutschland. Eine Kreuzvalidierung des German CAMOD mit dem Modell von Fearon und Kollegen war nicht möglich, da es sich um unterschiedliche Modellstrukturen handelte und in der amerikanischen Publikation nicht alle für eine solche Validierung erforderlichen Parameter berichtet wurden.

### 6.8.4 Patientenkollektiv

Der vorliegende Bericht beschränkt sich auf die Situation bei stabiler Angina pectoris und angiographisch mittelgradigen Stenosen (30 bis 70 %). Dies ist vor dem Hintergrund erfolgt, dass die Entscheidungsspielräume des behandelnden Arztes bei instabiler Angina pectoris sowohl aufgrund der klinischen Situation mit kurzfristigem Entscheidungs- und Handlungsbedarf und erheblichen Konsequenzen, als auch aufgrund konkreter Vorgaben durch Leitlinien und Empfehlungen deutlich eingeschränkt sind. Im Gegensatz hierzu besteht bei der stabilen Angina pectoris eine erhebliche Unsicherheit im Hinblick auf diagnostisches oder therapeutisches Vorgehen. Dies gilt insbesondere bei mittelgradigen Stenosen aufgrund der hier geringeren Korrelation von morphologischem Befund und letztlich entscheidender hämodynamischer Wertigkeit. Aufgrund der hohen Inzidenz der KHK und der erheblichen Behandlungs- bzw. Folgekosten sind hier erhebliche Auswirkungen auf das Gesundheitssystem zu erwarten. Diese Hypothese wird durch die publizierten und im Rahmen dieses HTA-Berichts durchgeführten entscheidungsanalytischen Kosteneffektivitätsmodellierungen bestätigt.

### 6.8.5 Limitationen des HTA-Berichts

Dieser HTA-Bericht unterliegt einigen teils schwerwiegenden Limitationen. Die diagnostischen Studien zur Sensitivität und Spezifität von FFR haben mit wenigen Ausnahmen keinen echten Goldstandard verwendet bzw. konstruiert. Viele der diagnostischen Studien haben das Potenzial weiterer Fehler wie z. B. „Verification“- oder „Spectrum“-Bias. Zudem wurde die FFR-Technologie vor ca. zehn bis 15 Jahren eingeführt<sup>152</sup>. Während dieser Zeit wurden einerseits die technischen Voraussetzungen weiterentwickelt und nahm andererseits die Erfahrung der Anwender deutlich zu. Insbesondere bei den Studien zur Testgüte, die fast den gesamten Zeitraum seit der Einführung der Technologie abdecken, ist daher ein „Technical Progression“-Bias nicht nur anzunehmen, sondern auch erkennbar. Bei den genannten Studien wird der Verzerrungseffekt durch die Tatsache kompensiert, dass die aktuelleren Studien größere Patientenzahlen einschließen und daher für die gepoolten Testgüteparameter ein größeres quantitatives Gewicht erhalten.

Es gibt nur ein publiziertes RCT zum klinischen Nutzen. Das RCT erbrachte keine statistisch signifikante Überlegenheit einer der verglichenen Strategien. In dieser Studie wurde als kombinierter Endpunkt schwerwiegende kardiale Ereignisse verwendet; aufgrund der beschränkten Fallzahl und des Zeithorizonts von zwei Jahren lassen sich jedoch keine Aussagen über die Langzeitmortalität machen. Diese waren nur im Rahmen einer Entscheidungsanalyse möglich. Die Parameter für Modellierung der Langzeitmortalität mussten teilweise aus Registern entnommen werden, die evtl. den heutigen Stand nicht mehr adäquat wiedergeben.

Auch in anderen Bereichen zeichnen sich Entwicklungen ab, deren Auswirkungen auf die Ergebnisse dieser Arbeit noch nicht sicher abgeschätzt werden können. So gehen einige der Arbeiten von einer Behandlung der Patienten mit unbeschichteten Metallstents aus<sup>59</sup>. Neuere Behandlungsschemata sehen jedoch die Verwendung medikamentenbeschichteter Stents vor. Belastbare Langzeitdaten sind hier noch nicht in dem Maß verfügbar, wie es für die bisherigen Stents der Fall war. Weitere Änderungen ergeben sich aus den sich ändernden Indikationsstellungen, die zu einer neuen Zusammensetzung der Patientenklientel (Case-Mix) führen<sup>165</sup>. So wurden beispielsweise in frühen Studien zur Testgüte Patienten nach Myokardinfarkt oder Diabetes mellitus explizit ausgeschlossen<sup>33, 123</sup>, in neueren Studien jedoch sogar gezielt untersucht<sup>226</sup>. Dieses spiegelt sich bislang in den Studien noch nicht angemessen wieder, und ist auch noch nicht in die Modellierungen explizit einbezogen, u. a. wegen der noch nicht ausreichenden Datenbasis.

Ferner ist anzumerken, dass gerade die Modellierungsstudien Daten einbezogen (einbeziehen mussten), die nur kurze Zeiträume abdeckten oder geringe Umfänge aufwiesen (z. B. 24 Monate Nachbeobachtungsdauer für den klinischen Nutzen einer FFR-basierten Behandlungsstrategie bei Bech et al.<sup>17</sup>). Dies ist für die Beurteilung wesentlicher patientenrelevanter Endpunkte wie z. B. der Langzeitmortalität noch unzureichend. Hier sind die Ergebnisse von Studien mit längerer Beobachtungsdauer von großer Bedeutung. Insbesondere fehlen Daten zur Beurteilung der Effektivität von PCI stratifiziert nach funktionellem Stenosestatus. Darin liegt ein wichtiger zukünftiger Forschungsbedarf, bei dem der Einrichtung von Registern eine große Bedeutung zukommt.

Schließlich ist noch auf den sich in stetiger Veränderung befindlichen Kontext des bundesdeutschen Gesundheitssystems hinzuweisen: So können Veränderungen in Vergütungssystemen, wie sie beispielsweise durch die Einführung des DRG-basierten Abrechnungssystems der Kliniken (Fallpauschalen-basierte Abrechnung auf Basis sog. diagnosis-related groups) erfolgt sind, erhebliche Auswirkungen haben. Nicht nur die Aussagen der Modellierungsergebnisse gesundheitsökonomischer Evaluationen können stark beeinflusst werden, sondern es kann auch zu Veränderungen lokaler oder nationaler Behandlungsmuster durch geänderte wirtschaftliche Anreize (dem insbesondere Krankenhäuser zunehmend stark unterliegen) kommen.

Eine wichtige gemeinsame Limitation in der klinischen Nutzenstudie<sup>17</sup> der identifizierten Entscheidungsbaumanalyse<sup>59</sup> und auch der von den Autoren dieses HTA-Berichts durchgeführten eigenen Markov-Modellierung ist die Tatsache, dass aufgrund nicht vorhandener oder nicht belastbarer Langzeitdaten zu medikamentenbeschichteten Stents deren Verwendung in den Analysen der in diesem HTA-Bericht eingeschlossenen oder durchgeführten Studien nicht berücksichtigt werden konnten. Dies gehört mit zum wichtigsten zukünftigen Forschungsbedarf. Derzeit wird eine internationale randomisierte und kontrollierte multizentrische Studie mit dem Ziel eines Vergleichs der

generellen PCI mit einem Behandlungsregime in Abhängigkeit vom Ergebnis der druckdrahtbasierten FFR-Messung bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung, durchgeführt (FAME-Study). Die Studie soll auch eine gesundheitsökonomische Erhebung einschließen und zu einer dringend notwendigen Verbesserung der Datenbasis<sup>60</sup> führen. Sobald diese Daten vorliegen, kann das German CADOM auf diese Population angepasst werden, um für den Kontext des deutschen Gesundheitssystems relevante Ergebnisse zu liefern.

In den letzten Jahren hat sich die Bestimmung der FFR international zunehmend etabliert. Vor diesem Hintergrund wird sich künftig die Frage stellen, welches diagnostische Verfahren als Referenzverfahren für die klinische Entscheidungsunterstützung bei der Indikationsstellung zur PCI anzusehen ist. Zwar wurden in diesem HTA-Bericht andere nicht-invasive und invasive Verfahren (SPECT, Koronarangiographie, Kombinationen von Testverfahren etc.) als Goldstandard verwendet, es kann aber im Rahmen dieses HTA-Berichts nicht festgestellt werden, ob nicht die FFR-Messung einen besseren Goldstandard als die traditionellen Verfahren darstellt. Da die unterschiedlichen Testverfahren verschiedene Charakteristika messen, ist davon auszugehen, dass je nach klinischem Risikoprofil der Patienten eine Kombination der FFR-Messung mit anderen nicht-invasiven bzw. invasiven diagnostischen Verfahren die Teststrategie mit der höchsten Validität darstellt.

Schließlich ist anzumerken, dass die Durchführung der FFR-Messung vom Kardiologen, der invasiv und interventionell tätig ist, eigens erlernt werden muss. Dies sollte jedoch keine Schwierigkeit darstellen, da die Handhabung des Druckdrahts mit dem eines konventionellen Führungsdrahts, wie er für Konorarinterventionen benötigt wird, vergleichbar ist. Die theoretischen Grundlagen der Messungen sind in wenigen Unterrichtseinheiten vermittelbar, die Ergebnisse der Messungen leicht zu interpretieren. Die Messkonsole (Interface) kann in jedem modernen Labor installiert werden. Die Anwendung der Methode ist damit nicht auf bestimmte Einrichtungen (z. B. Universitätsklinik) begrenzt, sondern in allen Herzkatheterlaboren einsetzbar. Der derzeit noch sehr eingeschränkte Einsatz dieser Methode ist im Wesentlichen auf die in der Vergangenheit fehlende Berücksichtigung als Entgelt im DRG-System zurückzuführen. Seit der letzten Novelle der DRG 2007 kann der Einsatz des Druckdrahts als operative Prozedur nach § 301 SGB V kodiert werden. In bestimmten Konstellationen erhöht der Einsatz des Druckdrahts das „Clinical Complexity Level“ (CCL) und somit auch das Entgelt, so dass die Refinanzierung der Druckdrahtuntersuchung im Wesentlichen gewährleistet sein dürfte.

### **6.8.6 Weiterer Forschungsbedarf**

Künftiger Forschungsbedarf in methodischer Hinsicht besteht im Hinblick auf eine neue Definition des Goldstandards für die funktionale Signifikanz einer Koronarstenose mit den damit verbundenen therapeutischen Implikationen.

Ferner sind weitere klinische Studien mit entsprechendem „Follow Up“ erforderlich, um die Prognose in Abhängigkeit vom klinischen Risikoprofil der Patienten und den Ergebnissen nicht-invasiver und invasiver Testverfahren zu ermitteln. Daraus können dann auf bestimmte Risikogruppen zugeschnittene diagnostische Testalgorithmen entwickelt werden, die sich teils auf mehrere diagnostische Testverfahren stützen können. Für die Entwicklung solcher Algorithmen und die Verankerung dieser Algorithmen in einer umfassenden klinischen Leitlinie (S3-Leitlinie) sind umfangreiche entscheidungsanalytische Evaluationen hilfreich und erforderlich.

Aus medizinischer Sicht ist ferner die Erhebung von Langzeitdaten zum klinischen Nutzen eines FFR-basierten Vorgehens und ggf. die Berücksichtigung neuerer Behandlungstechniken (z. B. beschichtete Stents) von Bedeutung. Größere Langzeiterhebungen könnten auch den Mangel an ausreichenden Daten zur Risikobewertung der breit eingesetzten FFR-gestützten Verfahrensweise beheben. Zu diesem Zweck wird die Einrichtung entsprechender Register als sinnvoll betrachtet. Die daraus ableitbaren Informationen über längere Beobachtungszeiträume hinweg sind zudem eine gute Voraussetzung für eine Verfeinerung, Aktualisierung und Fortschreibung der im Rahmen dieses HTA-Berichts entwickelten German CADOM. Eine entsprechende Bestätigung bzw. Modifikation der hier vorgelegten, auf kurzen Beobachtungsdauern und beschränkter Datenlage beruhenden Modellierungsergebnisse dürfte auch aus der Sichtweise der Versorgungsforschung von hoher Relevanz für das deutsche Gesundheitssystem sein.

Aufgrund der begrenzten Evidenzlage musste sich dieser HTA-Bericht auf die Betrachtung von Patienten mit Eingefäßerkrankung und intermediärer Stenose beschränken. Gerade aber bei der Mehrgefäßerkrankung kann die FFR-Messung einen entscheidenden Beitrag dazu leisten, ob und vor allem welche Stenosen mit einem koronaren Stent zu versorgen sind und welche nicht. Zu diesem Thema werden derzeit klinische Untersuchungen durchgeführt. Sobald diese abgeschlossen sind, sollten diese Ergebnisse in klinische, ökonomische und entscheidungsanalytische Bewertungen mit einfließen.

## 6.9 Schlussfolgerungen und Empfehlungen

- Die druckbasierte FFR hat bei Zugrundelegung von nicht-invasiven und invasiven Goldstandards eine moderate bis gute diagnostische Güte. Da die traditionellen Goldstandards nur teilweise das gesamte funktionelle Geschehen erfassen können, ist davon auszugehen, dass die tatsächliche diagnostische Güte des FFR-Verfahrens höher liegt und dass die FFR-Messung gegenüber den traditionellen nicht-invasiven und invasiven Verfahren bei Patienten mit morphologisch mittelgradigen Koronarstenosen und stabiler Angina pectoris für die Indikationsstellung zur PCI wichtige zusätzliche Informationen liefern kann.
- Bei Patienten mit stabiler Angina pectoris und Eingefäßerkrankung mit bislang nicht eindeutig nachgewiesener kardialer Ischämie können die durch FFR-Messung gestützten Therapieentscheidungen zu besseren kurz- und mittelfristigen sowie voraussichtlich auch langfristigen klinischen Ergebnissen führen als bei einer generellen PCI.
- Basierend auf der publizierten Literatur und für den Kontext des deutschen Gesundheitssystems durchgeführten entscheidungsanalytischen Kosteneffektivitätsstudien ist davon auszugehen, dass eine FFR-basierte Strategie im Vergleich mit anderen in Deutschland anerkannten und erstattungsfähigen medizinischen Verfahren als kosteneffektiv zu bewerten ist.
- Die Methode der FFR-Bestimmung kann von jedem invasiv tätigen Kardiologen erlernt und sicher durchgeführt werden, sie ist ohne großen Aufwand in jedem Herzkatheterlabor installierbar. Aufgrund der hier gezeigten Ergebnisse sollte die FFR-Bestimmung integraler Bestandteil Kathetergestützter Diagnose- und Therapieverfahren sein.
- Die vorgelegten Ergebnisse sind daher von großer Bedeutung für die Versorgung von Patienten mit KHK und stabiler Angina pectoris. Damit erscheint ein Einsatz des Verfahrens sinnvoll und geboten. Damit verbunden ist jedoch die Erfordernis zur Vereinbarung angemessener Entgelte, um möglichen falschen Anreizen und Fehlsteuerungen vorzubeugen.
- Weiterer Forschungsbedarf besteht a) im Erheben von klinischen und ökonomischen Langzeitdaten im Rahmen von Registerstudien, b) in der Bestimmung der Prognose in Abhängigkeit vom klinischen Risikoprofil des Patienten und den simultan erhobenen nicht-invasiven und invasiven diagnostischen Testergebnissen, c) basierend auf diesen Daten im Einsatz entscheidungsanalytischer Verfahren zur Identifikation und Evaluation sinnvoller diagnostischer Testalgorithmen zur Weiterentwicklung von klinischen Leitlinien und d) die Evaluation der FFR-Messung bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung. Bei der Bearbeitung dieser Fragen kann auf das German Coronary Artery Disease Outcome Model (CADOM) zurückgegriffen werden.

## 7 Danksagung

Die Autoren danken Prof. Karen M. Kuntz (Division of Health Policy and Management, School of Public Health, University of Minnesota), Prof. David J. Cohen (America Heart Institute, Saint Luke's Hospital, Kansas City MO, USA) und Prof. Milton C. Weinstein (Department of Health Policy and Management, Harvard School of Public Health, Boston, MA, USA) für die wertvolle Unterstützung bei methodischen und klinischen Fragen. Ferner sei Fr. Dr. Annette Conrads-Frank (Department of Public Health, Medical Decision Making and Health Technology Assessment, UMIT – University for Health Sciences, Medical Informatics and Technology, Hall i.T., Austria) für ihre Unterstützung bei der Durchsicht des Manuskripts gedankt.

## 8 Literaturverzeichnis

### 8.1 Verwendete Literatur

1. Abe M, Tomiyama H, Yoshida H, Doba N. Diastolic fractional flow reserve to assess the functional severity of moderate coronary artery stenoses: comparison with fractional flow reserve and coronary flow velocity reserve. *Circulation* 2000; 102 (19): 2365-2370.
2. Akasaka T, Yamamuro A, Kamiyama N, Koyama Y, Akiyama M, Watanabe N, Neishi Y, Takagi T, Shalman E, Barak C, Yoshida K. Assessment of coronary flow reserve by coronary pressure measurement: comparison with flow- or velocity-derived coronary flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (9): 1554-1560.
3. al Saadi N, Gross M, Bornstedt A, Schnackenburg B, Klein C, Fleck E, Nagel E. [Comparison of various parameters for determining an index of myocardial perfusion reserve in detecting coronary stenosis with cardiovascular magnetic resonance tomography]. *Z Kardiol* 2001; 90: 824-834.
4. Amaya K, Takazawa K, Tanaka N, Yamashina A. [Prediction of in-stent restenosis by measurement of fractional flow reserve and the influence of diabetes mellitus]. *J Cardiol* 2002; 39 (6): 293-298.
5. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics — 2005 Update. Dallas, Texas 2005.
6. Anderson HV, Shaw RE, Brindis RG, Hewitt K, Krone RJ, Block PC, McKay CR, Weintraub WS. A contemporary overview of percutaneous coronary interventions. The American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (7): 1096-1103.
7. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, Bayes DL, Fox K, Lablanche JM, Radley D, Premmureur J, Braunwald E. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina / non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999; 100: 1593-1601.
8. Arnett EN, Isner JM, Redwood DR, Kent KM, Baker WP, Ackerstein H, Roberts WC. Coronary artery narrowing in coronary heart disease: comparison of cineangiographic and necropsy findings. *Ann Intern Med* 1979; 91: 350-356.
9. Atkinson DJ, Burstein D, Edelman RR. First-pass cardiac perfusion: evaluation with ultrafast MR imaging. *Radiology* 1990; 174: 757-762.
10. Bartunek J, Sys SU, Heyndrickx GR, Pijls NH, De Bruyne B. Quantitative coronary angiography in predicting functional significance of stenoses in an unselected patient cohort. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26 (2): 328-334.
11. Bartunek J, Van Schuerbeeck E, de Bruyne B. Comparison of exercise electrocardiography and dobutamine echocardiography with invasively assessed myocardial fractional flow reserve in evaluation of severity of coronary arterial narrowing. *Am J Cardiol* 1997; 79 (4): 478-481.
12. Baumgart D, Haude M, Goerge G, Ge J, Vetter S, Dagres N, Heusch G, Erbel R. Improved assessment of coronary stenosis severity using the relative flow velocity reserve. *Circulation* 1998; 98 (1): 40-46.
13. Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, Rosenblatt S, Toth PD, Dujovne CA, Knopp RH, Lipka LJ, Lebeaut AP, Yang B, Mellars LE, Cuffie-Jackson C, Veltri EP. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther* 2001; 23: 1209-1230.

14. Bech GJ, De Bruyne B, Bonnier HJ, Bartunek J, Wijns W, Peels K, Heyndrickx GR, Koolen JJ, Pijls NH. Long-term follow-up after deferral of percutaneous transluminal coronary angioplasty of intermediate stenosis on the basis of coronary pressure measurement. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (4): 841-847.
15. Bech GJ, Pijls NH, De Bruyne B, Peels KH, Michels HR, Bonnier HJ, Koolen JJ. Usefulness of fractional flow reserve to predict clinical outcome after balloon angioplasty. *Circulation* 1999; 99 (7): 883-888.
16. Bech GJ, De Bruyne B, Akasaka T, Liistro F, Bonnier HJ, Koolen JJ, Pijls NH. Coronary pressure and FFR predict long-term outcome after PTCA. *Int J Cardiovasc Intervent* 2001; 4 (2): 67-76.
17. Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, de Muinck ED, Hoorntje JC, Escaned J, Stella PR, Boersma E, Bartunek J, Koolen JJ, Wijns W. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation* 2001; 103 (24): 2928-2934.
18. Bech GJ, Droste H, Pijls NH, De Bruyne B, Bonnier JJ, Michels HR, Peels KH, Koolen JJ. Value of fractional flow reserve in making decisions about bypass surgery for equivocal left main coronary artery disease. *Heart* 2001; 86 (5): 547-552.
19. Beck JR, Pauker SG. The Markov process in medical prognosis. *Med Decis Making* 1983; 3 (4): 419-458.
20. Botman C-J, Bech JW, De Bruyne B, Bonnier H, Bartunek J, Koolen JJ, Michels R, Pijls N. Fractional flow reserve to decide between percutaneous transluminal coronary angioplasty or coronary artery bypass grafting in patients with angiographically multivessel disease: a tailored approach. *Z Kardiol* 2002; 91 (Suppl. 3): III / 113-III / 114.
21. Botman KJ, Pijls NH, Bech JW, Aarnoudse W, Peels K, van Straten B, Penn O, Michels HR, Bonnier H, Koolen JJ. Percutaneous coronary intervention or bypass surgery in multivessel disease? A tailored approach based on coronary pressure measurement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63 (2): 184-191.
22. Braunwald E. Control of myocardial oxygen consumption: physiologic and clinical considerations. *Am J Cardiol* 1994; 27: 416.
23. Briguori C, Anzuini A, Airoidi F, Gimelli G, Nishida T, Adamian M, Corvaja N, Di Mario C, Colombo A. Intravascular ultrasound criteria for the assessment of the functional significance of intermediate coronary artery stenoses and comparison with fractional flow reserve. *Am J Cardiol* 2001; 87 (2): 136-141.
24. Brosh D, Higano ST, Slepian MJ, Miller HI, Kern MJ, Lennon RJ, Holmes DR, Lerman A. Pulse transmission coefficient: a novel nonhyperemic parameter for assessing the physiological significance of coronary artery stenoses. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (6): 1012-1019.
25. Brosh D, Higano ST, Kern MJ, Lennon RJ, Holmes DR, Jr., Lerman A. Pulse transmission coefficient: a nonhyperemic index for physiologic assessment of procedural success following percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 61 (1): 95-102.
26. Brown BG, Bolson E, Frimer M, Dodge HT. Quantitative coronary arteriography: estimation of dimensions, hemodynamic resistance, and atheroma mass of coronary artery lesions using the arteriogram and digital computation. *Circulation* 1977; 55: 329-337.
27. Bruckenberg E. Herzbericht 2005 mit Transplantationschirurgie. 18. Bericht. Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie und Herzchirurgie in Deutschland. Mit vergleichenden Daten aus Österreich und der Schweiz. Hannover 2006.

28. Brueren BR, ten Berg JM, Suttorp MJ, Bal ET, Ernst JM, Mast EG, Plokker HW. How good are experienced cardiologists at predicting the hemodynamic severity of coronary stenoses when taking fractional flow reserve as the gold standard. *Int J Cardiovasc Imaging* 2002; 18 (2): 73-76.
29. Casella G, Rieber J, Schiele TM, Stempfle HU, Siebert U, Leibig M, Theisen K, Buchmeier U, Klauss V. A randomized comparison of 4 doses of intracoronary adenosine in the assessment of fractional flow reserve. *Z Kardiol* 2003; 92 (8): 627-632.
30. Casella G, Leibig M, Schiele TM, Schrepf R, Seelig V, Stempfle HU, Erdin P, Rieber J, König A, Siebert U, Klauss V. Are high doses of intracoronary adenosine an alternative to standard intravenous adenosine for the assessment of fractional flow reserve? *Am Heart J* 2004; 148 (4): 590-595.
31. Caymaz O, Fak AS, Tezcan H, Inanir SS, Toprak A, Tokay S, Turoglu T, Oktay A. Correlation of myocardial fractional flow reserve with thallium-201 SPECT imaging in intermediate-severity coronary artery lesions. *J Invasive Cardiol* 2000; 12 (7): 345-350.
32. Caymaz O, Tezcan H, Fak AS, Toprak A, Tokay S, Oktay A. Measurement of myocardial fractional flow reserve during coronary angioplasty in infarct-related and non-infarct related coronary artery lesions. *J Invasive Cardiol* 2000; 12 (5): 236-241.
33. Chamuleau SA, Meuwissen M, van Eck-Smit BL, Koch KT, de Jong A, de Winter RJ, Schotborgh CE, Bax M, Verberne HJ, Tijssen JG, Piek JJ. Fractional flow reserve, absolute and relative coronary blood flow velocity reserve in relation to the results of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography in patients with two-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (5): 1316-1322.
34. Chamuleau SA, Meuwissen M, Koch KT, van Eck-Smit BL, Tio RA, Tijssen JG, Piek JJ. Usefulness of fractional flow reserve for risk stratification of patients with multivessel coronary artery disease and an intermediate stenosis. *Am J Cardiol* 2002; 89 (4): 377-380.
35. Cohen DJ, Breall JA, Ho KK, Kuntz RE, Goldman L, Baim DS, Weinstein MC. Evaluating the potential cost-effectiveness of stenting as a treatment for symptomatic single-vessel coronary disease. Use of a decision-analytic model. *Circulation* 1994; 89 (4): 1859-1874.
36. Cohen DJ, Taira DA, Berezin R, Cox DA, Morice MC, Stone GW, Grines CL. Cost-effectiveness of coronary stenting in acute myocardial infarction: results from the stent primary angioplasty in myocardial infarction (stent-PAMI) trial. *Circulation* 2001; 104 (25): 3039-3045.
37. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, Langer A, Califf RM, Fox KA, Premmreur J, Bigonzi F. Low-molecular-weight heparins in non-ST-segment elevation ischemia: the ESSENCE trial. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin versus intravenous unfractionated heparin, in non-Q-wave Coronary Events. *Am J Cardiol* 1998; 82: 19L-24L.
38. Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Carrozza JP, Cohen DJ, Kuntz RE. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40 (12): 2082-2089.
39. Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS, Chauhan MS, Marulkar S, Massaro J, Bakhai A, Cohen DJ, Kuntz RE, Ho KK. Beyond restenosis: five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials. *Circulation* 2004; 110 (10): 1226-1230.
40. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.



41. De Bruyne B, Pijls NH, Paulus WJ, Vantrimpont PJ, Sys SU, Heyndrickx GR. Transstenotic coronary pressure gradient measurement in humans: in vitro and in vivo evaluation of a new pressure monitoring angioplasty guide wire. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (1): 119-126.
42. De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, Pijls NH, Sys SU, Bol A, Paulus WJ, Heyndrickx GR, Wijns W. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography. *Circulation* 1994; 89 (3): 1013-1022.
43. De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Heyndrickx GR. Relation between myocardial fractional flow reserve calculated from coronary pressure measurements and exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995; 92 (1): 39-46.
44. De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Pijls NH, Heyndrickx GR, Wijns W. Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans. Feasibility, reproducibility, and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve. *Circulation* 1996; 94 (8): 1842-1849.
45. De Bruyne B, Pijls NH, Bartunek J, Kulecki K, Bech JW, De Winter H, Van Crombrugge P, Heyndrickx GR, Wijns W. Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104 (2): 157-162.
46. De Feyter PJ, Kay P, Disco C, Serruys PW. Reference chart derived from post-stent-implantation intravascular ultrasound predictors of 6-month expected restenosis on quantitative coronary angiography. *Circulation* 1999; 100: 1777-1783.
47. De Rouen TA, Murray JA, Owen W. Variability in the analysis of coronary arteriograms. *Circulation* 1977; 55: 324-328.
48. Di Mario C, Gil R, de Feyter PJ, Schuurbiens JC, Serruys PW. Utilization of translesional hemodynamics: comparison of pressure and flow methods in stenosis assessment in patients with coronary artery disease. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 38 (2): 189-201.
49. Dias CC, Mateus P, Bettencourt N, Rodrigues A, Goncalves M, Braga JP, Ribeiro VG. Value of fractional flow reserve in the management of patients with moderate coronary stenosis. *Rev Port Cardiol* 2004; 23 (11): 1409-1416.
50. Dietz R, Rauch B. [Guidelines for diagnosis and treatment of chronic coronary heart disease. Issued by the executive committee of the German Society of Cardiology--Heart Circulation Research in cooperation with the German Society for Prevention and Rehabilitation of Cardiac Diseases and the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery]. *Z Kardiol* 2003; 92 (6): 501-521.
51. Dinnes J, Deeks JJ, Kirby J, Roderick P. A methodological review of how heterogeneity has been examined in systematic reviews of diagnostic test accuracy. *Health Technol Assess* 2005; 9 (12): 1-113.
52. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 2, New York 1997.
53. Eckenhoff JE, Harfkenschiel JH, Landmesser CM, Harmel M. Cardiac oxygen metabolism and control of the coronary circulation. *Am J Physiol* 1947; 149: 634.
54. Erbel R, Ge J, Görge G, Möhlenkamp S, Baumgart D, von Birgelen C, Haude M. Neue bildgebende Verfahren zur Darstellung der Koronararterien. *Z Kardiol* 1998; 87:Suppl 2: 61-73.
55. Erhard I, Rieber J, Jung P, Hacker M, Schiele F, Stempfle HU, König A, Baylacher M, Theisen K, Siebert U, Klauss V. The validation of fractional flow reserve in patients with coronary multivessel disease: a comparison with SPECT and contrast-enhanced dobutamine stress echocardiography. *Z Kardiol* 2005; 94 (5): 321-327.

56. Fearon WF, Takagi A, Jeremias A, Yeung AC, Joye JD, Cohen DJ, Chou TM, Kern MJ, Yock PG. Use of fractional myocardial flow reserve to assess the functional significance of intermediate coronary stenoses. *Am J Cardiol* 2000; 86 (9): 1013-1014, A1010.
57. Fearon WF, Luna J, Samady H, Powers ER, Feldman T, Dib N, Tuzcu EM, Cleman MW, Chou TM, Cohen DJ, Ragosta M, Takagi A, Jeremias A, Fitzgerald PJ, Yeung AC, Kern MJ, Yock PG. Fractional flow reserve compared with intravascular ultrasound guidance for optimizing stent deployment. *Circulation* 2001; 104 (16): 1917-1922.
58. Fearon WF, Nakamura M, Lee DP, Rezaee M, Vagelos RH, Hunt SA, Fitzgerald PJ, Yock PG, Yeung AC. Simultaneous assessment of fractional and coronary flow reserves in cardiac transplant recipients: Physiologic Investigation for Transplant Arteriopathy (PITA Study). *Circulation* 2003; 108 (13): 1605-1610.
59. Fearon WF, Yeung AC, Lee DP, Yock PG, Heidenreich PA. Cost-effectiveness of measuring fractional flow reserve to guide coronary interventions. *Am Heart J* 2003; 145 (5): 882-887.
60. Fearon WF, Tonino PA, De Bruyne B, Siebert U, Pijls NH. Rationale and design of the fractional flow reserve versus angiography for multivessel evaluation (FAME) study. *Am Heart J* 2007; 154 (4): 632-636.
61. Fischer JJ, Samady H, McPherson JA, Sarembock IJ, Powers ER, Gimple LW, Ragosta M. Comparison between visual assessment and quantitative angiography versus fractional flow reserve for native coronary narrowings of moderate severity. *Am J Cardiol* 2002; 90 (3): 210-215.
62. Foody JM, Ferdinand FD, Galusha D, Rathore SS, Masoudi FA, Havranek EP, Nilasena D, Radford MJ, Krumholz HM. Patterns of secondary prevention in older patients undergoing coronary artery bypass grafting during hospitalization for acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108 Suppl 1: II24-II28.
63. Frishman WH, Heiman M, Soberman J, Greenberg S, Eff J. Comparison of celiprolol and propranolol in stable angina pectoris. Celiprolol International Angina Study Group. *Am J Cardiol* 1991; 67: 665-670.
64. Gagne C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quinto K, Melino M, Cho M, Musliner TA, Gumbiner B. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1084-1091.
65. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002; 105: 2469-2475.
66. Ganz P, Abben R, Friedman PL, Garnic JD, Barry WH, Levin DC. Usefulness of transstenotic coronary pressure gradient measurements during diagnostic catheterization. *Am J Cardiol* 1985; 55 (8): 910-914.
67. Gasse C, Hense HW, Stieber J, Doring A, Liese AD, Keil U. Assessing hypertension management in the community: trends of prevalence, detection, treatment, and control of hypertension in the MONICA Project, Augsburg 1984-1995. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 27-36.
68. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371-1375.
69. Glaser R, Selzer F, Faxon DP, Laskey WK, Cohen HA, Slater J, Detre KM, Wilensky RL. Clinical progression of incidental, asymptomatic lesions discovered during culprit vessel coronary intervention. *Circulation* 2005; 111 (2): 143-149.

70. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. Cost-Effectiveness in Health and Medicine. New York 1996.
71. Greiner W, Hoffmann C. Leitlinien zur gesundheitsökonomischen Evaluation. In: Leidl R, Schulenburg Graf v. d. JM, Wasem J (Hrsg.). Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation - eine internationale Perspektive. Baden-Baden 1999.
72. Grondin CM, Dyrda I, Pasternac A, Campeau L, Bourassa MG, Lesperance J. Discrepancies between cineangiographic and postmortem findings in patients with coronary artery disease and recent myocardial revascularization. *Circulation* 1974; 49: 703-708.
73. Gruentzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Non-operative dilation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1979; 301: 61-68.
74. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 2000; 102 (1): 118-122.
75. Hamm CW. [Guidelines: Acute coronary syndrome (ACS). II: Acute coronary syndrome with ST-elevation]. *Z Kardiol* 2004; 93 (4): 324-341.
76. Hamm CW. [Guidelines: acute coronary syndrome (ACS). 1: ACS without persistent ST segment elevations]. *Z Kardiol* 2004; 93 (1): 72-90.
77. Hanekamp CE, Koolen JJ, Pijls NH, Michels HR, Bonnier HJ. Comparison of quantitative coronary angiography, intravascular ultrasound, and coronary pressure measurement to assess optimum stent deployment. *Circulation* 1999; 99 (8): 1015-1021.
78. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
79. Haraphongse M, Tymchak W, Burton JR, Rossall RE. Implication of transstenotic coronary pressure gradient measurement during coronary angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1986; 12 (2): 80-84.
80. Hauf-Zachariou U, Blackwood RA, Gunawardena KA, O'Donnell JG, Garnham S, Pfarr E. Carvedilol versus verapamil in chronic stable angina: a multicentre trial. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: 95-100.
81. Hernandez Garcia MJ, Alonso-Briales JH, Jimenez-Navarro M, Gomez-Doblas JJ, Rodriguez Bailon I, de Teresa Galvan E. Clinical management of patients with coronary syndromes and negative fractional flow reserve findings. *J Interv Cardiol* 2001; 14 (5): 505-509.
82. Hirota M, Iwasaki K, Yamamoto K, Kusachi S, Hina K, Hirohata S, Murakami M, Kamikawa S, Murakami T, Shiratori Y. Coronary pressure measurement to identify the lesion requiring percutaneous coronary intervention in equivocal tandem lesions. *Coron Artery Dis* 2006; 17 (2): 181-186.
83. Hoffmeister H, Mensink GB, Stolzenberg H, Hoeltz J, Kreuter H, Laaser U, Nussel E, Hulleman KD, Troschke JV. Reduction of coronary heart disease risk factors in the German cardiovascular prevention study. *Prev Med* 1996; 25: 135-145.
84. Holmes D, Velappan P, Kern MJ. Coronary pressure notch: an early non-hyperemic visual indicator of the physiologic significance of a coronary artery stenosis. *J Invasive Cardiol* 2004; 16 (11): 617-620.
85. Holmes DR, Jr., Leon MB, Moses JW, Popma JJ, Cutlip D, Fitzgerald PJ, Brown C, Fischell T, Wong SC, Midei M, Snead D, Kuntz RE. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation* 2004; 109 (5): 634-640.

86. Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, Soares P, Machado LA, Jatene FB, Oliveira SA, Ramires JA. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2007; 115 (9): 1082-1089.
87. Jasti V, Ivan E, Yalamanchili V, Wongpraparut N, Leesar MA. Correlations between fractional flow reserve and intravascular ultrasound in patients with an ambiguous left main coronary artery stenosis. *Circulation* 2004; 110 (18): 2831-2836.
88. Jerosch-Herold M, Wilke N. MR first pass imaging: quantitative assessment of transmural perfusion and collateral flow. *Int J Card Imaging* 1997; 13: 205-218.
89. Jimenez-Navarro M, Alonso-Briales JH, Hernandez Garcia MJ, Rodriguez Bailon I, Gomez-Doblas JJ, de Teresa Galvan E. Measurement of fractional flow reserve to assess moderately severe coronary lesions: correlation with dobutamine stress echocardiography. *J Interv Cardiol* 2001; 14 (5): 499-504.
90. Jimenez-Navarro M, Hernandez-Garcia JM, Alonso-Briales JH, Kuhlorgen B, Gomez-Doblas JJ, Garcia-Pinilla JM, Lopez-Salguero R, Galvan Ede T. Should we treat patients with moderately severe stenosis of the left main coronary artery and negative FFR results? *J Invasive Cardiol* 2004; 16 (8): 398-400.
91. Judkins MP. Selective coronary arteriography. A percutaneous transfemoral technic. *Radiology* 1967; 89: 815-824.
92. Kadel C, Burger W, Klepzig H. [Quality assurance in invasive cardiology. A prospective study for the evaluation of indications for coronary angiography and coronary dilatation using the Rand Corporation method]. *Dtsch Med Wochenschr* 1996; 121: 465-471.
93. Kannel WB, Zhang T, Garrison RJ. Is obesity-related hypertension less of a cardiovascular risk? The Framingham Heart Study. *Am Heart J* 1990; 120: 1195-2101.
94. Katritsis DG, Ioannidis JP, Korovesis S, Giazitzoglou E, Parissis J, Kalivas P, Webb-Peploe MM. Comparison of myocardial fractional flow reserve and intravascular ultrasound for the assessment of slotted-tube stents. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 52 (3): 322-326.
95. Keijer JT, van Rossum AC, van Eenige MJ, Karreman AJ, Hofman MB, Valk J, Visser CA. Semiquantitation of regional myocardial blood flow in normal human subjects by first-pass magnetic resonance imaging. *Am Heart J* 1995; 130: 893-901.
96. Kiemeneij F, Serruys PW, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Albertsson P, Fajadet J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, Disco CM, Morel MA. Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: five-year clinical follow-up of Benestent-I trial. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (6): 1598-1603.
97. Kim C, Kwok YS, Heagerty P, Redberg R. Pharmacologic stress testing for coronary disease diagnosis: A meta-analysis. *Am Heart J* 2001; 142: 934-944.
98. Kimmel SE, Localio AR, Krone RJ, Laskey WK. The effects of contemporary use of coronary stents on in-hospital mortality. Registry Committee of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (2): 499-504.
99. Klauss V, Erdin P, Rieber J, Leibig M, Stempfle HU, Konig A, Baylacher M, Theisen K, Haufe MC, Sroczynski G, Schiele T, Siebert U. Fractional flow reserve for the prediction of cardiac events after coronary stent implantation: results of a multivariate analysis. *Heart* 2005; 91 (2): 203-206.
100. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Monrad S, Sanz G, Turpie AG, van der MJ, Olaisson E, Undeland S, Ludwig K. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC). *Circulation* 1997; 96: 61-68.

101. Kuntz KM, Fleischmann KE, Hunink MG, Douglas PS. Cost-effectiveness of diagnostic strategies for patients with chest pain. *Ann Intern Med* 1999; 130 (9): 709-718.
102. Laaser U, Breckenkamp J, Allhoff PG. [Epidemiologic evidence in the treatment of cardiovascular risk factors in Germany]. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 1999; 93: 395-402.
103. Laham RJ, Carrozza JP, Berger C, Cohen DJ, Kuntz RE, Baim DS. Long-term (4- to 6-year) outcome of Palmaz-Schatz stenting: paucity of late clinical stent-related problems. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28 (4): 820-826.
104. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz K, Hopp AS, Tait AR, Carville DG, Guyer KE, Bates ER. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003; 107: 32-37.
105. Leeser MA, Abdul-Baki T, Akkus NI, Sharma A, Kannan T, Bolli R. Use of fractional flow reserve versus stress perfusion scintigraphy after unstable angina. Effect on duration of hospitalization, cost, procedural characteristics, and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (7): 1115-1121.
106. Leidl R. Der Effizienz auf der Spur: Eine Einführung in die ökonomische Evaluation. In: Schwarz FW, Badura B, Leidl R, Raspe H, Siegrist J (Hrsg.). *Das Public Health Buch*. München 1998.
107. Leidl R, von der Schulenburg J-M, Wasem J. Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation - eine internationale Perspektive. Baden-Baden 1999.
108. Lewis SJ, Sacks FM, Mitchell JS, East C, Glasser S, Kell S, Letterer R, Limacher M, Moye LA, Rouleau JL, Pfeffer MA, Braunwald E. Effect of pravastatin on cardiovascular events in women after myocardial infarction: the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 140-146.
109. Lindstaedt M, Yazar A, Germing A, Fritz MK, Holland-Letz T, Mugge A, Bojara W. Clinical outcome in patients with intermediate or equivocal left main coronary artery disease after deferral of surgical revascularization on the basis of fractional flow reserve measurements. *Am Heart J* 2006; 152 (1): 156 e151-159.
110. Lopez-Palop R, Pinar E, Lozano I, Saura D, Pico F, Valdes M. Utility of the fractional flow reserve in the evaluation of angiographically moderate in-stent restenosis. *Eur Heart J* 2004; 25 (22): 2040-2047.
111. Lühmann D, Siebert U, Droste S, von der Leyen U, Perleth M. Konzeption zur Anpassung und Erstellung von Technologiebewertungen in der deutschen Arbeitsgruppe Verfahrensbewertung in der Medizin. In: (Hrsg.). *Toolkit. Informationsmaterial für Verfasser von HTA-Berichten*. Hannover 1999.
112. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774.
113. Manning WJ, Atkinson DJ, Grossman W, Paulin S, Edelman RR. First-pass nuclear magnetic resonance imaging studies using gadolinium-DTPA in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 959-965.
114. Mates M, Hrabos V, Vojacek J, Hajek P, Maly M, Horak D, Fiedler J, Durdil V. [Angiographically marginally significant coronary stenoses--postponement of intervention based on measurement of myocardial fractional flow reserve]. *Vnitr Lek* 2002; 48 (5): 363-367.
115. Mates M, Hrabos V, Hajek P, Maly M, Horak D, Fiedler J, Durdil V, Vojacek J. [Deferral of coronary intervention based on measurement of myocardial fractional flow reserve]. *Vnitr Lek* 2004; 50 (8): 600-605.

116. Matsuo H, Watanabe S, Kadosaki T, Yamaki T, Tanaka S, Miyata S, Segawa T, Matsuno Y, Tomita M, Fujiwara H. Validation of collateral fractional flow reserve by myocardial perfusion imaging. *Circulation* 2002; 105 (9): 1060-1065.
117. Matthys K, Carlier S, Segers P, Ligthart J, Sianos G, Serrano P, Verdonck PR, Serruys PW. In vitro study of FFR, QCA, and IVUS for the assessment of optimal stent deployment. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 54 (3): 363-375.
118. Maynard SJ, Scott GO, Riddell JW, Adgey AA. Management of acute coronary syndromes. *BMJ* 2000; 321: 220-223.
119. McClish JC, Ragosta M, Powers ER, Barringhaus KG, Gimple LW, Fischer J, Garnett J, Siadaty M, Sarembock IJ, Samady H. Effect of acute myocardial infarction on the utility of fractional flow reserve for the physiologic assessment of the severity of coronary artery narrowing. *Am J Cardiol* 2004; 93 (9): 1102-1106.
120. McLenachan JM, Findlay IN, Wilson JT, Dargie HJ. Twenty-four-hour beta-blockade in stable angina pectoris: a study of atenolol and betaxolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: 311-315.
121. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-533.
122. Meuwissen M, Chamuleau SA, Siebes M, Schotborgh CE, Koch KT, de Winter RJ, Bax M, de Jong A, Spaan JA, Piek JJ. Role of variability in microvascular resistance on fractional flow reserve and coronary blood flow velocity reserve in intermediate coronary lesions. *Circulation* 2001; 103 (2): 184-187.
123. Meuwissen M, Siebes M, Chamuleau SA, van Eck-Smit BL, Koch KT, de Winter RJ, Tijssen JG, Spaan JA, Piek JJ. Hyperemic stenosis resistance index for evaluation of functional coronary lesion severity. *Circulation* 2002; 106 (4): 441-446.
124. Meuwissen M, de Winter RJ, Chamuleau SA, Heijne M, Koch KT, van den Berg A, van Straalen JP, Bax M, Schorborgh CE, Kearney D, Sanders GT, Tijssen JG, Piek JJ. Value of C-reactive protein in patients with stable angina pectoris, coronary narrowing (30% to 70%), and normal fractional flow reserve. *Am J Cardiol* 2003; 92 (6): 702-705.
125. Morishima T, Chikamori T, Hatano T, Tanaka N, Takazawa K, Yamashina A. Correlation between myocardial uptake of technetium-99m-sestamibi and pressure-derived myocardial fractional flow reserve. *J Cardiol* 2004; 43 (4): 155-163.
126. Moussa ID, Moses JW, Kuntz RE, Holmes DR, Popma JJ, Teirstein PS, Wong SC, Leon MB. The fate of patients with clinical recurrence after sirolimus-eluting stent implantation (a two-year follow-up analysis from the SIRIUS trial). *Am J Cardiol* 2006; 97 (11): 1582-1584.
127. Muramatsu T, Tsukahara R, Ho M, Ito Y, Hirano K, Nakano M, Matsushita M, Shida K. Usefulness of fractional flow reserve guidance for PCI in acute myocardial infarction. *J Invasive Cardiol* 2002; 14 (11): 657-662.
128. N. N. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA* 1967; 202: 1028-1034.
129. N. N. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA* 1970; 213: 1143-1152.
130. N. N. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Quality of life in patients randomly assigned to treatment groups. *Circulation* 1983; 68 (5): 951-960.
131. N. N. Myocardial infarction and mortality in the coronary artery surgery study (CASS) randomized trial. *N Engl J Med* 1984; 310 (12): 750-758.

132. N. N. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet* 1990; 336: 827-830.
133. N. N. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 1993; 153: 154-183.
134. N. N. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
135. N. N. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators.[see comment][erratum appears in *N Engl J Med* 1997 Jan 9;336(2):147]. *N Engl J Med* 1996; 335 (4): 217-225.
136. N. N. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
137. N. N. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. *Lancet* 1997; 350 (9076): 461-468.
138. N. N. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. EUROASPIRE Study Group. European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events. *Eur Heart J* 1997; 18: 1569-1582.
139. N. N. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
140. N. N. Inhibition of platelet glycoprotein IIb / IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb / IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 436-443.
141. N. N. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. *Lancet* 2001; 357: 995-1001.
142. Nakamura S, Anzai H, Takagi T, Tezuka N, Nakajima R, Inaba N, Tanigawa J, Nakagawa A, Kitano K, Takahashi H, Matoba Y, Katoh O. [Pressure wire guide provisional coronary stent implantation]. *J Cardiol* 2001; 37 (4): 191-199.
143. Narahara KA. Double-blind comparison of once daily betaxolol versus propranolol four times daily in stable angina pectoris. Betaxolol Investigators Group. *Am J Cardiol* 1990; 65: 577-582.
144. Nease RF, Jr., Kneeland T, O'Connor GT, Sumner W, Lumpkins C, Shaw L, Pryor D, Sox HC. Variation in patient utilities for outcomes of the management of chronic stable angina. Implications for clinical practice guidelines. Ischemic Heart Disease Patient Outcomes Research Team. *JAMA* 1995; 273 (15): 1185-1190.
145. Nisanci Y, Sezer M, Umman B, Yilmaz E, Mercanoglu S, Ozsaruhan O. Relationship between pressure-derived collateral blood flow and diabetes mellitus in patients with stable angina pectoris: a study based on coronary pressure measurement. *J Invasive Cardiol* 2002; 14 (3): 118-122.
146. OECD. [www.oecd.org/dataoecd/61/54/18598754.pdf](http://www.oecd.org/dataoecd/61/54/18598754.pdf) (15.01.2007)

147. Ogawa S, Ohkubo T, Fukazawa R, Kamisago M, Kuramochi Y, Uchikoba Y, Ikegami E, Watanabe M, Katsube Y. Estimation of myocardial hemodynamics before and after intervention in children with Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (4): 653-661.
148. Organisation for Economic Co-operation and Development. *OECD Health Data 2004*, 3rd edition. 2001;
149. Ozdemir M, Timurkaynak T, Cemri M, Boyaci B, Yalcin R, Cengel A, Dortlemez O, Dortlemez H. Medium-term follow-up of intermediate coronary stenoses left unrevascularized based on myocardial fractional flow reserve findings. *Acta Cardiol* 2002; 57 (5): 335-340.
150. Pekdemir H, Cin VG, Cicek D, Camsari A, Akkus N, Doven O, Parmaksiz HT. Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis. Contribution of FFR and IVUS. *Acta Cardiol* 2004; 59 (2): 127-133.
151. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1993; 87 (4): 1354-1367.
152. Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, Peels K, Bracke FA, Bonnier HJ, el Gamal MI. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 1995; 92 (11): 3183-3193.
153. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek JKJJ, Koolen JJ. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996; 334 (26): 1703-1708.
154. Pijls NH, Bech GJ, De Bruyne B, van Straten A. Clinical assessment of functional stenosis severity: use of coronary pressure measurements for the decision to bypass a lesion. *Ann Thorac Surg* 1997; 63 (6 Suppl): S6-11.
155. Pijls NH, De Bruyne B, Bech GJ, Liistro F, Heyndrickx GR, Bonnier HJ, Koolen JJ. Coronary pressure measurement to assess the hemodynamic significance of serial stenoses within one coronary artery: validation in humans. *Circulation* 2000; 102 (19): 2371-2377.
156. Pijls NH, Klauss V, Siebert U, Powers E, Takazawa K, Fearon WF, Escaned J, Tsurumi Y, Akasaka T, Samady H, De Bruyne B. Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up: a multicenter registry. *Circulation* 2002; 105 (25): 2950-2954.
157. Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, Eisenberg D, Shurzinske L, McCormick LS. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. N Engl J Med* 1999; 341: 70-76.
158. Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF, Hampton JR, King SB, 3rd, Hamm CW, Puel J, Hueb W, Goy JJ, Rodriguez A. Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 1995; 346 (8984): 1184-1189.
159. Potvin JM, Rodes-Cabau J, Bertrand OF, Gleeton O, Nguyen CN, Barbeau G, Proulx G, De Larochelliere R, Dery JP, Batalla N, Dana A, Facta A, Roy L. Usefulness of fractional flow reserve measurements to defer revascularization in patients with stable or unstable angina pectoris, non-ST-elevation and ST-elevation acute myocardial infarction, or atypical chest pain. *Am J Cardiol* 2006; 98 (3): 289-297.
160. PRISM-PLUS Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb / IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. N Engl J Med* 1998; 338: 1488-1497.



161. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, Lemaitre RN, Wagner EH, Furberg CD. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739-745.
162. Raftery EB. The preventative effects of vasodilating beta-blockers in cardiovascular disease. *Eur Heart J* 1996; 17 Suppl B: 30-38.
163. Reczuch K, Jankowska E, Telichowski A, Porada A, Banasiak W, Ponikowski P. Measurement of fractional flow reserve in patients with multi-vessel coronary artery disease and borderline lesions prevents unnecessary revascularisation procedures. *Kardiol Pol* 2004; 60 (4): 311-319; discussion 320-311.
164. Ridker PM, Manson JE, Gaziano JM, Buring JE, Hennekens CH. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1991; 114: 835-839.
165. Rieber J, Jung P, Schiele TM, Koenig A, Erhard I, Segmiller T, Ebel S, Theisen K, Siebert U, Klauss V. Safety of FFR-based treatment strategies: the Munich experience. *Z Kardiol* 2002; 91 Suppl 3: 115-119.
166. Rieber J, Schiele TM, Erdin P, Stempfle HU, Konig A, Erhard I, Segmiller T, Baylacher M, Theisen K, Haufe MC, Siebert U, Klauss V. Fractional flow reserve predicts major adverse cardiac events after coronary stent implantation. *Z Kardiol* 2002; 91 Suppl 3: 132-136.
167. Rieber J, Schiele TM, Koenig A, Erhard I, Segmiller T, Stempfle HU, Theisen K, Jung P, Siebert U, Klauss V. Long-term safety of therapy stratification in patients with intermediate coronary lesions based on intracoronary pressure measurements. *Am J Cardiol* 2002; 90 (10): 1160-1164.
168. Rieber J, Jung P, Erhard I, Koenig A, Hacker M, Schiele TM, Segmiller T, Stempfle HU, Theisen K, Siebert U, Klauss V. Comparison of pressure measurement, dobutamine contrast stress echocardiography and SPECT for the evaluation of intermediate coronary stenoses. The COMPRESS trial. *Int J Cardiovasc Intervent* 2004; 6 (3-4): 142-147.
169. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-809.
170. Rother T, Neugebauer A, Mende M, Kolb HJ, Hagendorff A, Pfeiffer D. [Fractional flow reserve as a deciding criterion for intervention in patients with 50% coronary stenoses and impaired myocardial perfusion]. *Z Kardiol* 2000; 89 (4): 307-315.
171. Sachverständigenrat für die konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. Gutachten 2000 / 2001. Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit. 2002.
172. Samady H, Ragosta M, Beller GA. Coronary collaterals, stenoses, and stents: is a new era of physiologic-guided percutaneous revascularization emerging? *J Am Coll Cardiol* 2002; 40 (9): 1551-1554.
173. Sawada SG, Segar DS, Ryan T, Brown SE, Dohan AM, Williams R, Fineberg NS, Armstrong WF, Feigenbaum H. Echocardiographic detection of coronary artery disease during dobutamine infusion. *Circulation* 1991; 83: 1605-1614.
174. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
175. Schnell-Inderst P, Hessel F, Siebert U, Klauss V, Wasem J. Medizinische und ökonomische Evaluation Medikamente-freisetzender Stents bei perkutanen Koronarinterventionen Vergleich zu konventionellen Stents und Bypassoperationen - ein Health Technology Assessment.  
[www.uni-essen.de/medizinmanagement/Lehrstuhl/Download/first.htm](http://www.uni-essen.de/medizinmanagement/Lehrstuhl/Download/first.htm) (20.01.2007)

176. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-1718.
177. Schwarz FW, Helou A. Welche Behandlungsansätze und Verfahren sind verzichtbar In: Arnold M, Litsch M, Schwarz FW (Hrsg.). Krankenhausreport 1999. Stuttgart 1999.
178. Seiler C, Fleisch M, Garachemani A, Meier B. Coronary collateral quantitation in patients with coronary artery disease using intravascular flow velocity or pressure measurements. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32 (5): 1272-1279.
179. Seo JK, Kwan J, Suh JH, Kim DH, Lee KH, Hyun IY, Choe WS, Park KS, Lee WH. Early dipyridamole stress myocardial SPECT to detect residual stenosis of infarct related artery: comparison with coronary angiography and fractional flow reserve. *Korean J Intern Med* 2002; 17 (1): 7-13.
180. Seshadri N, Whitlow PL, Acharya N, Houghtaling P, Blackstone EH, Ellis SG. Emergency coronary artery bypass surgery in the contemporary percutaneous coronary intervention era.[see comment]. *Circulation* 2002; 106 (18): 2346-2350.
181. Sezer M, Nisanci Y, Umman B, Yilmaz E, Mercanoglu F, Umman S, Ofaz H, Ozsaruhan O. Can thrombolytic therapy provide beneficial effects additional to epicardial coronary artery recanalization? A study based on coronary pressure measurement. *Coron Artery Dis* 2002; 13 (2): 125-130.
182. Shaw LJ, Hachamovitch R, Heller GV, Marwick TH, Travin MI, Iskandrian AE, Kesler K, Lauer MS, Hendel R, Borges-Neto S, Lewin HC, Berman DS, Miller D. Noninvasive strategies for the estimation of cardiac risk in stable chest pain patients. The Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. *American Journal of Cardiology* 2000; 86 (1): 1-7.
183. Shindo N, Tanaka N, Takeda K, Hiraide D, Amaya K, Kobori Y, Takazawa K, Yamashina A. [Measurement of fractional and coronary flow reserve using dual sensor guide wire]. *J Cardiol* 2002; 40 (5): 189-197.
184. Siebert U, Behrend C, Mühlberger N, Wasem J, Greiner W, Schulenburg Graf v. d. JM, Welte R, Leidl R. Entwicklung eines Kriterienkataloges zur Beschreibung und Bewertung ökonomischer Evaluationsstudien in Deutschland. In: Leidl R, Schulenburg Graf v. d. JM, Wasem J (Hrsg.). Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation - eine internationale Perspektive. Baden-Baden 1999.
185. Siebert U, Mühlberger N, Behrend C, Wasem J. Technology Assessment for Health Care: A tool for explicitly evaluating economic studies. *Inform Biometr Epidemiol Med Biol* 1999; 30 (3): 121-122.
186. Siebert U, Mühlberger N, Behrend C, Wasem J. PSA-Screening beim Prostatakarzinom. Systematischer gesundheitsökonomischer Review. Entwicklung und Anwendung eines Instrumentariums zur systematischen Beschreibung und Bewertung gesundheitsökonomischer Studien. Aufbau einer Datenbasis 'Evaluation medizinischer Verfahren und Technologien' in der Bundesrepublik Deutschland. Baden-Baden 2001.
187. Siebert U, Cohen DJ, Kuntz KM. Clinical and economic evaluation of coronary pressure measurement in patients with unclear coronary stenosis. The role of Markov Models in the development of clinical guidelines. *Drug Res* 2002; 52 (4 Suppl. ): 38.
188. Siebert U, Cohen DJ, Kuntz KM. Coronary pressure-based fractional flow reserve in patients with coronary stenosis. A decision analysis. *Eur Heart J* 2003; 24 (Suppl. S): 265.
189. Siebes M, Verhoeff BJ, Meuwissen M, de Winter RJ, Spaan JA, Piek JJ. Single-wire pressure and flow velocity measurement to quantify coronary stenosis hemodynamics and effects of percutaneous interventions. *Circulation* 2004; 109 (6): 756-762.

190. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26 (8): 804-847.
191. Smart FW, Grinstead WC, Cocanougher B, Ballantyne CM, Farmer JA, Kleiman N, Young JB. Detection of transplant arteriopathy: does exercise thallium scintigraphy improve noninvasive diagnostic capabilities? *Transplant Proc* 1991; 23: 1189-1192.
192. Smith S-CJ, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, Kuntz RE, Popma JJ, Schaff HV, Williams DO, Gibbons RJ, Alpert JP, Eagle KA, Faxon DP, Fuster V, Gardner TJ, Gregoratos G, Russell RO, Smith S-CJ. ACC / AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines)-executive summary: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty) endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation* 2001; 103: 3019-3041.
193. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993; 13 (4): 322-338.
194. Statistisches Bundesamt Deutschland. Gesundheitsbericht für Deutschland 1998. Kapitel 5.2 Akuter Myokardinfarkt. [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de) (28.11.2001)
195. Statistisches Bundesamt Deutschland. Zeitreihen zur Todesursachenstatistik (1999). [www.statistik-bund.de](http://www.statistik-bund.de)
196. Statistisches Bundesamt Deutschland. Zeitreihen zur Todesursachenstatistik (2004). [www.statistik-bund.de](http://www.statistik-bund.de) (28.12.2006)
197. Stillman AE, Wilke N, Jerosch-Herold M. Use of an intravascular T1 contrast agent to improve MR cine myocardial-blood pool definition in man. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7: 765-767.
198. Stinnett AA, Mittleman MA, Weinstein MC, Kuntz KM, Cohen DJ, Williams LW, et al. The cost-effectiveness of dietary and pharmacologic therapy for cholesterol reduction in adults. In: Gold MR, Siegel JE, Russel LB, Weinstein MC (Hrsg.). *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. New York 1996.
199. Suemaru S, Iwasaki K, Yamamoto K, Kusachi S, Hina K, Hirohata S, Hirota M, Murakami M, Kamikawa S, Murakami T, Shiratori Y. Coronary pressure measurement to determine treatment strategy for equivocal left main coronary artery lesions. *Heart Vessels* 2005; 20 (6): 271-277.
200. Takagi A, Tsurumi Y, Ishii Y, Suzuki K, Kawana M, Kasanuki H. Clinical potential of intravascular ultrasound for physiological assessment of coronary stenosis: relationship between quantitative ultrasound tomography and pressure-derived fractional flow reserve. *Circulation* 1999; 100 (3): 250-255.
201. Takagi Y, Ohmori K, Yukiiri K, Kondo I, Yu Y, Oshita A, Takeuchi H, Mizushige K, Kohno M. Quantitative assessment of coronary stenosis by harmonic power Doppler with a simple pulsing sequence and vasodilator stress in patients. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (11): 2060-2067.
202. Takayama T, Hodgson JM. Prediction of the physiologic severity of coronary lesions using 3D IVUS: validation by direct coronary pressure measurements. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 53 (1): 48-55.
203. Takeuchi M, Himeno E, Sonoda S, Nakashima Y, Kuroiwa A. Measurement of myocardial fractional flow reserve during coronary angioplasty in patients with old myocardial infarction. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997; 42 (1): 19-25.

204. Takeuchi M, Himeno E. Does coronary stenting following balloon angioplasty improve myocardial fractional flow reserve? *Cardiovasc Intervent Radiol* 1998; 21 (6): 459-463.
205. Tamita K, Akasaka T, Takagi T, Yamamuro A, Yamabe K, Katayama M, Morioka S, Yoshida K. Effects of microvascular dysfunction on myocardial fractional flow reserve after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 57 (4): 452-459.
206. Thamm M. [Blood pressure in Germany--current status and trends]. *Gesundheitswesen* 1999; 61 Spec No: S90-S93.
207. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb / IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-961.
208. Topol EJ, Califf RM, Weisman HF, Ellis SG, Tcheng JE, Worley S, Ivanhoe R, George BS, Fintel D, Weston M, . Randomised trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb / IIIa integrin for reduction of clinical restenosis: results at six months. The EPIC Investigators. *Lancet* 1994; 343: 881-886.
209. Topol EJ, Ferguson JJ, Weisman HF, Tcheng JE, Ellis SG, Kleiman NS, Ivanhoe RJ, Wang AL, Miller DP, Anderson KM, Califf RM. Long-term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin beta3 blockade with percutaneous coronary intervention. EPIC Investigator Group. Evaluation of Platelet IIb / IIIa Inhibition for Prevention of Ischemic Complication. *JAMA* 1997; 278: 479-484.
210. Tron C, Donohue TJ, Bach RG, Aguirre FV, Caracciolo EA, Wolford TL, Miller DD, Kern MJ. Comparison of pressure-derived fractional flow reserve with poststenotic coronary flow velocity reserve for prediction of stress myocardial perfusion imaging results. *Am Heart J* 1995; 130 (4): 723-733.
211. Uemura R, Takayama M, Sekido M, Kiuchi K, Takano T. [Clinical significance of pressure measurement in the infarct-related coronary artery in acute myocardial infarction: evaluation of variables predicting recovery of left ventricular function in the convalescent stage]. *J Cardiol* 2000; 35 (4): 247-255.
212. Umman B, Nisanci Y, Sezer M, Umman S, Yilmaz E, Oflaz H, Ozsaruhan O. The relationship between corrected TIMI frame count and myocardial fractional flow reserve. *J Invasive Cardiol* 2002; 14 (3): 125-128.
213. Usui Y, Chikamori T, Yanagisawa H, Morishima T, Hida S, Tanaka N, Takazawa K, Yamashina A. Reliability of pressure-derived myocardial fractional flow reserve in assessing coronary artery stenosis in patients with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 92 (6): 699-702.
214. van Buuren F, Mannebach H, Horstkotte D. 20. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. Ergebnisse einer gemeinsamen Umfrage der Kommission für Klinische Kardiologie und der Arbeitsgruppen Interventionelle Kardiologie (für die ESC) und Angiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-Herz- und Kreislaufforschung über das Jahr 2003. *Z Kardiol* 2005; 94: 212-215.
215. Van Heek M, Farley C, Compton DS, Hoos LM, Smith-Torhan A, Davis HR. Ezetimibe potently inhibits cholesterol absorption but does not affect acute hepatic or intestinal cholesterol synthesis in rats. *Br J Pharmacol* 2003; 138: 1459-1464.
216. Voller H, Hahmann H, Gohlke H, Klein G, Rombeck B, Binting S, Willich SN. [Effects of inpatient rehabilitation on cardiovascular risk factors in patients with coronary heart disease. PIN-Study Group]. *Dtsch Med Wochenschr* 1999; 124: 817-823.
217. Voss R, Cullen P, Schulte H, Assmann G. Prediction of risk of coronary events in middle-aged men in the Prospective Cardiovascular Munster Study (PROCAM) using neural networks. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 1253-1262.

218. Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB. Recommendations of the Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine. *Journal of the American Medical Association* 1996; 276 (15): 1253-1258.
219. Werner GS, Ferrari M, Richartz BM, Gastmann O, Figulla HR. Microvascular dysfunction in chronic total coronary occlusions. *Circulation* 2001; 104 (10): 1129-1134.
220. Werner GS. Simultaneous Doppler and pressure recordings to assess microvascular dysfunction in chronic total coronary occlusions--potential for recovery during follow-up. *Z Kardiol* 2002; 91 Suppl 3: 120-125.
221. Werner GS, Bahrmann P, Mutschke O, Emig U, Betge S, Ferrari M, Figulla HR. Determinants of target vessel failure in chronic total coronary occlusions after stent implantation. The influence of collateral function and coronary hemodynamics. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42 (2): 219-225.
222. Whiting P, Rutjes AWS, Dinnes J, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. Development and validation of methods for assessing the quality of diagnostic accuracy studies. *Health Technol Assess* 2004; 8 (25): 1-234.
223. Wilke N, Jerosch-Herold M, Wang Y, Huang Y, Christensen BV, Stillman AE, Ugurbil K, McDonald K, Wilson RF. Myocardial perfusion reserve: assessment with multisection, quantitative, first-pass MR imaging. *Radiology* 1997; 204: 373-384.
224. Wong JB, Sonnenberg FA, Salem DN, Pauker SG. Myocardial revascularization for chronic stable angina. Analysis of the role of percutaneous transluminal coronary angioplasty based on data available in 1989. *Ann Intern Med* 1990; 113 (11): 852-871.
225. Yanagisawa H, Chikamori T, Tanaka N, Hatano T, Morishima T, Hida S, Iino H, Amaya K, Takazawa K, Yamashina A. Correlation between thallium-201 myocardial perfusion defects and the functional severity of coronary artery stenosis as assessed by pressure-derived myocardial fractional flow reserve. *Circ J* 2002; 66 (12): 1105-1109.
226. Yanagisawa H, Chikamori T, Tanaka N, Usui Y, Takazawa K, Yamashina A. Application of pressure-derived myocardial fractional flow reserve in assessing the functional severity of coronary artery stenosis in patients with diabetes mellitus. *Circ J* 2004; 68 (11): 993-998.
227. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994; 344 (8922): 563-570.
228. Zamora J, Abraira V, Muriel A, Khan K, Coomarasamy A. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Medical Research Methodology* 2006; 6: 31.
229. Ziaee A, Parham WA, Herrmann SC, Stewart RE, Lim MJ, Kern MJ. Lack of relation between imaging and physiology in ostial coronary artery narrowings. *Am J Cardiol* 2004; 93 (11): 1404-1407, A1409.
230. Zir LM, Miller SW, Dinsmore RE, Gilbert JP, Harthorne JW. Interobserver variability in coronary angiography. *Circulation* 1976; 53: 627-632.

## 8.2 Bewertete Literatur

Tabelle 15: Bewertete Literatur

| <b>Studien zur diagnostischen Testgüte</b>                   |   |                    |
|--|---|--------------------|
| 1  | Abe M, Tomiyama H, Yoshida H, Doba N. Diastolic fractional flow reserve to assess the functional severity of moderate coronary artery stenoses: comparison with fractional flow reserve and coronary flow velocity reserve. <i>Circulation</i> 2000; 102(19): 2365-2370.  | [ <sup>1</sup> ]   |
| 2  | Caymaz O, Fak AS, Tezcan H, Inanir SS, Toprak A, Tokay S, Turoglu T, Oktay A. Correlation of myocardial fractional flow reserve with thallium-201 SPECT imaging in intermediate-severity coronary artery lesions. <i>J Invasive Cardiol</i> 2000; 12(7): 345-350. □   | [ <sup>31</sup> ]  |
| 3  | Chamuleau SA, Meuwissen M, van Eck-Smit BL, Koch KT, de Jong A, de Winter RJ, Schotborgh CE, Bax M, Verberne HJ, Tijssen JG, Piek JJ. Fractional flow reserve, absolute and relative coronary blood flow velocity reserve in relation to the results of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography in patients with two-vessel coronary artery disease. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2001; 37(5): 1316-1322. | [ <sup>33</sup> ]  |
| 4  | De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Heyndrickx GR. Relation between myocardial fractional flow reserve calculated from coronary pressure measurements and exercise-induced myocardial ischemia. <i>Circulation</i> 1995; 92(1): 39-46.   | [ <sup>43</sup> ]  |
| 5  | Erhard I, Rieber J, Jung P, Hacker M, Schiele F, Stempfle HU, König A, Baylacher M, Theisen K, Siebert U, Klauss V. The validation of fractional flow reserve in patients with coronary multivessel disease: a comparison with SPECT and contrast-enhanced dobutamine stress echocardiography. <i>Z Kardiol</i> 2005; 94(5): 321-327.   | [ <sup>55</sup> ]  |
| 6  | Jimenez-Navarro M, Alonso-Briales JH, Hernandez Garcia MJ, Rodriguez Bailon I, Gomez-Doblas JJ, de Teresa Galvan E. Measurement of fractional flow reserve to assess moderately severe coronary lesions: correlation with dobutamine stress echocardiography. <i>J Interv Cardiol</i> 2001; 14(5): 499-504.   | [ <sup>89</sup> ]  |
| 7  | Meuwissen M, Siebes M, Chamuleau SA, van Eck-Smit BL, Koch KT, de Winter RJ, Tijssen JG, Spaan JA, Piek JJ. Hyperemic stenosis resistance index for evaluation of functional coronary lesion severity. <i>Circulation</i> 2002; 106(4): 441-446.  | [ <sup>123</sup> ] |
| 8  | Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek JKJJ, Koolen JJ. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. <i>N Engl J Med</i> 1996; 334(26): 1703-1708.   | [ <sup>153</sup> ] |
| 9  | Shindo N, Tanaka N, Takeda K, Hiraide D, Amaya K, Kobori Y, Takazawa K, Yamashina A. [Measurement of fractional and coronary flow reserve using dual sensor guide wire]. <i>J Cardiol</i> 2002; 40(5): 189-197.   | [ <sup>183</sup> ] |
| 10   | Tron C, Donohue TJ, Bach RG, Aguirre FV, Caracciolo EA, Wolford TL, Miller DD, Kern MJ. Comparison of pressure-derived fractional flow reserve with poststenotic coronary flow velocity reserve for prediction of stress myocardial perfusion imaging results. <i>Am Heart J</i> 1995; 130(4): 723-733.   | [ <sup>210</sup> ] |
| 11   | Yanagisawa H, Chikamori T, Tanaka N, Usui Y, Takazawa K, Yamashina A. Application of pressure-derived myocardial fractional flow reserve in assessing the functional severity of coronary artery stenosis in patients with diabetes mellitus. <i>Circ J</i> 2004; 68(11): 993-998.  | [ <sup>226</sup> ] |
| <b>Studien zum Nutzen einer FFR-basierten Vorgehensweise</b> |   |                    |
| 12   | Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, de Muinck ED, Hoorntje JC, Escaned J, Stella PR, Boersma E, Bartunek J, Koolen JJ, Wijns W. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. <i>Circulation</i> 2001; 103(24): 2928-2934.   | [ <sup>17</sup> ]  |
| <b>Gesundheitsökonomische Evaluationen</b>                   |   |                    |
| 13   | Fearon WF, Yeung AC, Lee DP, Yock PG, Heidenreich PA. Cost-effectiveness of measuring fractional flow reserve to guide coronary interventions. <i>Am Heart J</i> 2003; 145(5): 882-887.   | [ <sup>59</sup> ]  |

## 8.3 Ausgeschlossene Literatur

Tabelle 16: Ausgeschlossene Literatur

| Referenz  |                    | Ausschlussgrund   |
|---|--------------------|-------------------|
| 1 Amaya K, Takazawa K, Tanaka N, Yamashina A: [Prediction of in-stent restenosis by measurement of fractional flow reserve and the influence of diabetes mellitus]. <i>J Cardiol</i> 2002; 39(6): 293-298.  | [ <sup>4</sup> ]   | Andere Indikation |
| 2 Bech GJ, Pijls NH, De Bruyne B, Peels KH, Michels HR, Bonnier HJ, Koolen JJ: Usefulness of fractional flow reserve to predict clinical outcome after balloon angioplasty. <i>Circulation</i> 1999; 99(7): 883-888.  | [ <sup>15</sup> ]  | Andere Indikation |
| 3 Fearon WF, Luna J, Samady H, Powers ER, Feldman T, Dib N, Tuzcu EM, Cleman MW, Chou TM, Cohen DJ, Ragosta M, Takagi A, Jeremias A, Fitzgerald PJ, Yeung AC, Kern MJ, Yock PG: Fractional flow reserve compared with intravascular ultrasound guidance for optimizing stent deployment. <i>Circulation</i> 2001; 104(16): 1917-1922. | [ <sup>57</sup> ]  | Andere Indikation |
| 4 Fearon WF, Nakamura M, Lee DP, Rezaee M, Vagelos RH, Hunt SA, Fitzgerald PJ, Yock PG, Yeung AC: Simultaneous assessment of fractional and coronary flow reserves in cardiac transplant recipients: Physiologic Investigation for Transplant Arteriopathy (PITA Study). <i>Circulation</i> 2003; 108(13): 1605-1610.                 | [ <sup>58</sup> ]  | Andere Indikation |
| 5 Hanekamp CE, Koolen JJ, Pijls NH, Michels HR, Bonnier HJ: Comparison of quantitative coronary angiography, intravascular ultrasound, and coronary pressure measurement to assess optimum stent deployment. <i>Circulation</i> 1999; 99(8): 1015-1021.   | [ <sup>77</sup> ]  | Andere Indikation |
| 6 Katritsis DG, Ioannidis JP, Korovesis S, Giazitzoglou E, Parissis J, Kalivas P, Webb-Peploe MM: Comparison of myocardial fractional flow reserve and intravascular ultrasound for the assessment of stent-tube stents. <i>Catheter Cardiovasc Interv</i> 2001; 52(3): 322-326; discussion 327.                                      | [ <sup>94</sup> ]  | Andere Indikation |
| 7 Leesar MA, Abdul-Baki T, Akkus NI, Sharma A, Kannan T, Bolli R: Use of fractional flow reserve versus stress perfusion scintigraphy after unstable angina. Effect on duration of hospitalization, cost, procedural characteristics, and clinical outcome. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2003; 41(7): 1115-1121.                          | [ <sup>105</sup> ] | Andere Indikation |
| 8 Lopez-Palop R, Pinar E, Lozano I, Saura D, Pico F, Valdes M: Utility of the fractional flow reserve in the evaluation of angiographically moderate in-stent restenosis. <i>Eur Heart J</i> 2004; 25(22): 2040-2047.   | [ <sup>110</sup> ] | Andere Indikation |
| 9 Matthys K, Carlier S, Segers P, Ligthart J, Sianos G, Serrano P, Verdonck PR, Serruys PW: In vitro study of FFR, QCA, and IVUS for the assessment of optimal stent deployment. <i>Catheter Cardiovasc Interv</i> 2001; 54(3): 363-375.  | [ <sup>117</sup> ] | Andere Indikation |
| 10 McClish JC, Ragosta M, Powers ER, Barringhaus KG, Gimple LW, Fischer J, Garnett J, Siadaty M, Sarembock IJ, Samady H: Effect of acute myocardial infarction on the utility of fractional flow reserve for the physiologic assessment of the severity of coronary artery narrowing. <i>Am J Cardiol</i> 2004; 93(9): 1102-1106.     | [ <sup>119</sup> ] | Andere Indikation |
| 11 Muramatsu T, Tsukahara R, Ho M, Ito Y, Hirano K, Nakano M, Matsushita M, Shida K: Usefulness of fractional flow reserve guidance for PCI in acute myocardial infarction. <i>J Invasive Cardiol</i> 2002; 14(11): 657-662.  | [ <sup>127</sup> ] | Andere Indikation |
| 12 Nakamura S, Anzai H, Takagi T, Tezuka N, Nakajima R, Inaba N, Tanigawa J, Nakagawa A, Kitano K, Takahashi H, Matoba Y, Katoh O: [Pressure wire guide provisional coronary stent implantation]. <i>J Cardiol</i> 2001; 37(4): 191-199.  | [ <sup>142</sup> ] | Andere Indikation |
| 13 Nisanci Y, Sezer M, Umman B, Yilmaz E, Mercanoglu S, Ozsaruhan O: Relationship between pressure-derived collateral blood flow and diabetes mellitus in patients with stable angina pectoris: a study based on coronary pressure measurement. <i>J Invasive Cardiol</i> 2002; 14(3): 118-122.                                       | [ <sup>145</sup> ] | Andere Indikation |
| 14 Ogawa S, Ohkubo T, Fukazawa R, Kamisago M, Kuramochi Y, Uchikoba Y, Ikegami E, Watanabe M, Katsube Y: Estimation of myocardial hemodynamics before and after intervention in children with Kawasaki disease. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2004; 43(4): 653-661.  | [ <sup>147</sup> ] | Andere Indikation |

## Fortsetzung Tabelle 16: Ausgeschlossene Literatur

| Referenz   |                    | Ausschlussgrund   |
|--|--------------------|-------------------|
| 15 Pijls NH, Bech GJ, De Bruyne B, van Straten A: Clinical assessment of functional stenosis severity: use of coronary pressure measurements for the decision to bypass a lesion. <i>Ann Thorac Surg</i> 1997; 63(6 Suppl.): S6-11.  | [ <sup>154</sup> ] | Andere Indikation |
| 16 Pijls NH, Klauss V, Siebert U, Powers E, Takazawa K, Fearon WF, Escaned J, Tsurumi Y, Akasaka T, Samady H, De Bruyne B: Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up: a multicenter registry. <i>Circulation</i> 2002; 105(25): 2950-2954.                                       | [ <sup>156</sup> ] | Andere Indikation |
| 17 Rieber J, Schiele TM, Erdin P, Stempfle HU, Konig A, Erhard I, Segmiller T, Baylacher M, Theisen K, Haufe MC, Siebert U, Klauss V: Fractional flow reserve predicts major adverse cardiac events after coronary stent implantation. <i>Z Kardiol</i> 2002; 91(Suppl. 3): 132-136.                                     | [ <sup>166</sup> ] | Andere Indikation |
| 18 Seiler C, Fleisch M, Garachemani A, Meier B: Coronary collateral quantitation in patients with coronary artery disease using intravascular flow velocity or pressure measurements. <i>J Am Coll Cardiol</i> 1998;32(5): 1272-1279.  | [ <sup>178</sup> ] | Andere Indikation |
| 19 Seo JK, Kwan J, Suh JH, Kim DH, Lee KH, Hyun IY, Choe WS, Park KS, Lee WH: Early dipyridamole stress myocardial SPECT to detect residual stenosis of infarct related artery: comparison with coronary angiography and fractional flow reserve. <i>Korean J Intern Med</i> 2002; 17(1): 7-13.                          | [ <sup>179</sup> ] | Andere Indikation |
| 20 Sezer M, Nisanci Y, Umman B, Yilmaz E, Mercanoglu F, Umman S, Oflaz H, Ozsaruhan O: Can thrombolytic therapy provide beneficial effects additional to epicardial coronary artery recanalization? A study based on coronary pressure measurement. <i>Coron Artery Dis</i> 2002; 13(2): 125-130.                        | [ <sup>181</sup> ] | Andere Indikation |
| 21 Siebes M, Verhoeff BJ, Meuwissen M, de Winter RJ, Spaan JA, Piek JJ: Single-wire pressure and flow velocity measurement to quantify coronary stenosis hemodynamics and effects of percutaneous interventions. <i>Circulation</i> 2004; 109(6): 756-762.   | [ <sup>189</sup> ] | Andere Indikation |
| 22 Takeuchi M, Himeno E: Does coronary stenting following balloon angioplasty improve myocardial fractional flow reserve? <i>Cardiovasc Intervent Radiol</i> 1998; 21(6): 459-463.   | [ <sup>203</sup> ] | Andere Indikation |
| 23 Takeuchi M, Himeno E, Sonoda S, Nakashima Y, Kuroiwa A: Measurement of myocardial fractional flow reserve during coronary angioplasty in patients with old myocardial infarction. <i>Cathet Cardiovasc Diagn</i> 1997; 42(1): 19-25.  | [ <sup>204</sup> ] | Andere Indikation |
| 24 Tamita K, Akasaka T, Takagi T, Yamamuro A, Yamabe K, Katayama M, Morioka S, Yoshida K: Effects of microvascular dysfunction on myocardial fractional flow reserve after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. In <i>Catheter Cardiovasc Interv</i> 2002; 57(4): 452-459.   | [ <sup>205</sup> ] | Andere Indikation |
| 25 Uemura R, Takayama M, Sekido M, Kiuchi K, Takano T: [Clinical significance of pressure measurement in the infarct-related coronary artery in acute myocardial infarction: evaluation of variables predicting recovery of left ventricular function in the convalescent stage]. <i>J Cardiol</i> 2000; 35(4): 247-255. | [ <sup>211</sup> ] | Andere Indikation |
| 26 Umman B, Nisanci Y, Sezer M, Umman S, Yilmaz E, Oflaz H, Ozsaruhan O: The relationship between corrected TIMI frame count and myocardial fractional flow reserve. <i>J Invasive Cardiol</i> 2002; 14(3): 125-128.   | [ <sup>212</sup> ] | Andere Indikation |
| 27 Werner GS: Simultaneous Doppler and pressure recordings to assess microvascular dysfunction in chronic total coronary occlusions--potential for recovery during follow-up. <i>Z Kardiol</i> 2002; 91(Suppl. 3): 120-125.  | [ <sup>219</sup> ] | Andere Indikation |
| 28 Werner GS, Bahrmann P, Mutschke O, Emig U, Betge S, Ferrari M, Figulla HR: Determinants of target vessel failure in chronic total coronary occlusions after stent implantation. The influence of collateral function and coronary hemodynamics. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2003; 42(2): 219-225.                        | [ <sup>220</sup> ] | Andere Indikation |
| 29 Werner GS, Ferrari M, Richartz BM, Gastmann O, Figulla HR: Microvascular dysfunction in chronic total coronary occlusions. <i>Circulation</i> 2001; 104(10): 1129-1134.   | [ <sup>221</sup> ] | Andere Indikation |



## Fortsetzung Tabelle 16: Ausgeschlossene Literatur

| Referenz  |                    | Ausschlussgrund                 |
|---|--------------------|---------------------------------|
| 30 Akasaka T, Yamamuro A, Kamiyama N, Koyama Y, Akiyama M, Watanabe N, Neishi Y, Takagi T, Shalman E, Barak C, Yoshida K: Assessment of coronary flow reserve by coronary pressure measurement: comparison with flow- or velocity-derived coronary flow reserve. J Am Coll Cardiol 2003; 41(9): 1554-1560.  | [ <sup>2</sup> ]   | Kein Vergleich mit Goldstandard |
| 31 Bartunek J, Sys SU, Heyndrickx GR, Pijls NH, De Bruyne B: Quantitative coronary angiography in predicting functional significance of stenoses in an unselected patient cohort. J Am Coll Cardiol 1995; 26(2): 328-334.   | [ <sup>10</sup> ]  | Kein Vergleich mit Goldstandard |
| 32 Bartunek J, Van Schuerbeeck E, de Bruyne B: Comparison of exercise electrocardiography and dobutamine echocardiography with invasively assessed myocardial fractional flow reserve in evaluation of severity of coronary arterial narrowing. Am J Cardiol 1997; 79(4): 478-481.  | [ <sup>11</sup> ]  | Kein Vergleich mit Goldstandard |
| 33 Briguori C, Anzuini A, Airolidi F, Gimelli G, Nishida T, Adamian M, Corvaja N, Di Mario C, Colombo A: Intravascular ultrasound criteria for the assessment of the functional significance of intermediate coronary artery stenoses and comparison with fractional flow reserve. Am J Cardiol 2001; 87(2): 136-141.                             | [ <sup>23</sup> ]  | Kein Vergleich mit Goldstandard |
| 34 Brosh D, Higano ST, Kern MJ, Lennon RJ, Holmes DR, Jr., Lerman A: Pulse transmission coefficient: a nonhyperemic index for physiologic assessment of procedural success following percutaneous coronary interventions. Catheter Cardiovasc Interv 2004; 61(1): 95-102.   | [ <sup>24</sup> ]  | Kein Vergleich mit Goldstandard |
| 35 Brosh D, Higano ST, Slepian MJ, Miller HI, Kern MJ, Lennon RJ, Holmes DR, Lerman A: Pulse transmission coefficient: a novel nonhyperemic parameter for assessing the physiological significance of coronary artery stenoses. J Am Coll Cardiol 2002; 39(6): 1012-1019.   | [ <sup>25</sup> ]  | Kein Vergleich mit Goldstandard |
| 36 Brueren BR, ten Berg JM, Suttorp MJ, Bal ET, Ernst JM, Mast EG, Plokker HW: How good are experienced cardiologists at predicting the hemodynamic severity of coronary stenoses when taking fractional flow reserve as the gold standard. Int J Cardiovasc Imaging 2002; 18(2): 73-76.  | [ <sup>28</sup> ]  | Kein Vergleich mit Goldstandard |
| 37 De Bruyne B, Pijls NH, Bartunek J, Kulecki K, Bech JW, De Winter H, Van Crombrugge P, Heyndrickx GR, Wijns W: Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. Circulation 2001; 104(2): 157-162.   | [ <sup>45</sup> ]  | Kein Vergleich mit Goldstandard |
| 38 Di Mario C, Gil R, de Feyter PJ, Schuurbijs JC, Serruys PW: Utilization of translesional hemodynamics: comparison of pressure and flow methods in stenosis assessment in patients with coronary artery disease. Cathet Cardiovasc Diagn 1996; 38(2): 189-201.  | [ <sup>48</sup> ]  | Kein Vergleich mit Goldstandard |
| 39 Fischer JJ, Samady H, McPherson JA, Sarembock IJ, Powers ER, Gimple LW, Ragosta M: Comparison between visual assessment and quantitative angiography versus fractional flow reserve for native coronary narrowings of moderate severity. Am J Cardiol 2002; 90(3): 210-215.  | [ <sup>61</sup> ]  | Kein Vergleich mit Goldstandard |
| 40 Holmes D, Velappan P, Kern MJ: Coronary pressure notch: an early non-hyperemic visual indicator of the physiologic significance of a coronary artery stenosis. J Invasive Cardiol 2004; 16(11): 617-620.   | [ <sup>84</sup> ]  | Kein Vergleich mit Goldstandard |
| 41 Jasti V, Ivan E, Yalamanchili V, Wongpraparut N, Leesar MA: Correlations between fractional flow reserve and intravascular ultrasound in patients with an ambiguous left main coronary artery stenosis. Circulation 2004; 110(18): 2831-2836.  | [ <sup>87</sup> ]  | Kein Vergleich mit Goldstandard |
| 42 Meuwissen M, Chamuleau SA, Siebes M, Schotborgh CE, Koch KT, de Winter RJ, Bax M, de Jong A, Spaan JA, Piek JJ: Role of variability in microvascular resistance on fractional flow reserve and coronary blood flow velocity reserve in intermediate coronary lesions. Circulation 2001; 103(2): 184-187.                                       | [ <sup>122</sup> ] | Kein Vergleich mit Goldstandard |
| 43 Meuwissen M, de Winter RJ, Chamuleau SA, Heijne M, Koch KT, van den Berg A, van Straalen JP, Bax M, Schorborgh CE, Kearney D, Sanders GT, Tijssen JG, Piek JJ: Value of C-reactive protein in patients with stable angina pectoris, coronary narrowing (30 % to 70 % ), and normal fractional flow reserve. Am J Cardiol 2003; 92(6): 702-705. | [ <sup>124</sup> ] | Kein Vergleich mit Goldstandard |
| 44 Morishima T, Chikamori T, Hatano T, Tanaka N, Takazawa K, Yamashina A: Correlation between myocardial uptake of technetium-99m-sestamibi and pressure-derived myocardial fractional flow reserve. J Cardiol 2004; 43(4): 155-163.  | [ <sup>125</sup> ] | Kein Vergleich mit Goldstandard |

## Fortsetzung Tabelle 16: Ausgeschlossene Literatur

| Referenz   |                    | Ausschlussgrund                                     |
|--|--------------------|---|
| 45 Pekdemir H, Cin VG, Cicek D, Camsari A, Akkus N, Doven O, Parmaksiz HT: Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis. Contribution of FFR and IVUS. <i>Acta Cardiol</i> 2004; 59(2): 127-133.  | [ <sup>150</sup> ] | Kein Vergleich mit Goldstandard                     |
| 46 Takagi A, Tsurumi Y, Ishii Y, Suzuki K, Kawana M, Kasanuki H: Clinical potential of intravascular ultrasound for physiological assessment of coronary stenosis: relationship between quantitative ultrasound tomography and pressure-derived fractional flow reserve. <i>Circulation</i> 1999; 100(3): 250-255.   | [ <sup>200</sup> ] | Kein Vergleich mit Goldstandard                     |
| 47 Takagi Y, Ohmori K, Yukiiri K, Kondo I, Yu Y, Oshita A, Takeuchi H, Mizushige K, Kohno M: Quantitative assessment of coronary stenosis by harmonic power Doppler with a simple pulsing sequence and vasodilator stress in patients. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2003; 41(11): 2060-2067.   | [ <sup>201</sup> ] | Kein Vergleich mit Goldstandard                     |
| 48 Takayama T, Hodgson JM: Prediction of the physiologic severity of coronary lesions using 3D IVUS: validation by direct coronary pressure measurements. <i>Catheter Cardiovasc Interv</i> 2001; 53(1): 48-55.  | [ <sup>202</sup> ] | Kein Vergleich mit Goldstandard                     |
| 49 Baumgart D, Haude M, Goerge G, Ge J, Vetter S, Dagues N, G, Erbel R: Improved assessment of coronary stenosis severity using the relative flow velocity reserve. <i>Circulation</i> 1998; 98(1): 40-46.   | [ <sup>12</sup> ]  | Ungenügende Angabe diagnostischer Standardmaßzahlen |
| 50 Bech GJ, De Bruyne B, Akasaka T, Liistro F, Bonnier HJ, Koolen JJ, Pijls NH: Coronary pressure and FFR predict long-term outcome after PTCA. <i>Int J Cardiovasc Intervent</i> 2001; 4(2): 67-76.   | [ <sup>14</sup> ]  | Ungenügende Angabe diagnostischer Standardmaßzahlen |
| 51 Bech GJ, De Bruyne B, Bonnier HJ, Bartunek J, Wijns W, Peels K, Heyndrickx GR, Koolen JJ, Pijls NH: Long-term follow-up after deferral of percutaneous transluminal coronary angioplasty of intermediate stenosis on the basis of coronary pressure measurement. <i>J Am Coll Cardiol</i> 1998; 31(4): 841-847.   | [ <sup>18</sup> ]  | Ungenügende Angabe diagnostischer Standardmaßzahlen |
| 52 Bech GJ, Droste H, Pijls NH, De Bruyne B, Bonnier JJ, Michels HR, Peels KH, Koolen JJ: Value of fractional flow reserve in making decisions about bypass surgery for equivocal left main coronary artery disease. <i>Heart</i> 2001; 86(5): 547-552.  | [ <sup>16</sup> ]  | Ungenügende Angabe diagnostischer Standardmaßzahlen |
| 53 Botman C-J, Bech JW, De Bruyne B, Bonnier H, Bartunek J, Koolen JJ, Michels R, Pijls N: Fractional flow reserve to decide between percutaneous transluminal coronary angioplasty or coronary artery bypass grafting in patients with angiographically multivessel disease: a tailored approach. <i>Z Kardiol</i> 2002; 91(Suppl. 3): III / 113-III / 114. | [ <sup>20</sup> ]  | Ungenügende Angabe diagnostischer Standardmaßzahlen |
| 54 Botman KJ, Pijls NH, Bech JW, Aarnoudse W, Peels K, van Straten B, Penn O, Michels HR, Bonnier H, Koolen JJ: Percutaneous coronary intervention or bypass surgery in multivessel disease? A tailored approach based on coronary pressure measurement. <i>Catheter Cardiovasc Interv</i> 2004; 63(2): 184-191.   | [ <sup>21</sup> ]  | Ungenügende Angabe diagnostischer Standardmaßzahlen |
| 55 Caymaz O, Tezcan H, Fak AS, Toprak A, Tokay S, Oktay A: Measurement of myocardial fractional flow reserve during coronary angioplasty in infarct-related and non-infarct related coronary artery lesions. <i>J Invasive Cardiol</i> 2000; 12(5): 236-241.   | [ <sup>32</sup> ]  | Ungenügende Angabe diagnostischer Standardmaßzahlen |
| 56 Chamuleau SA, Meuwissen M, Koch KT, van Eck-Smit BL, Tio RA, Tijssen JG, Piek JJ: Usefulness of fractional flow reserve for risk stratification of patients with multivessel coronary artery disease and an intermediate stenosis. <i>Am J Cardiol</i> 2002; 89(4): 377-380.  | [ <sup>34</sup> ]  | Ungenügende Angabe diagnostischer Standardmaßzahlen |
| 57 De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, Pijls NH, Sys SU, Bol A, Paulus WJ, Heyndrickx GR, Wijns W: Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography. <i>Circulation</i> 1994; 89(3): 1013-1022.  | [ <sup>42</sup> ]  | Ungenügende Angabe diagnostischer Standardmaßzahlen |
| 58 Dias CC, Mateus P, Bettencourt N, Rodrigues A, Goncalves M, Braga JP, Ribeiro VG: Value of fractional flow reserve in the management of patients with moderate coronary stenosis. <i>Rev Port Cardiol</i> 2004; 23(11): 1409-1416.  | [ <sup>49</sup> ]  | Ungenügende Angabe diagnostischer Standardmaßzahlen |
| 59 Ganz P, Abben R, Friedman PL, Garnic JD, Barry WH, Levin DC: Usefulness of transstenotic coronary pressure gradient measurements during diagnostic catheterization. <i>Am J Cardiol</i> 1985; 55(8): 910-914.   | [ <sup>66</sup> ]  | Ungenügende Angabe diagnostischer Standardmaßzahlen |

## Fortsetzung Tabelle 16: Ausgeschlossene Literatur

| Referenz  |                    | Ausschlussgrund                                     |
|---|--------------------|---|
| 60 Haraphongse M, Tymchak W, Burton JR, Rossall RE: Implication of transstenotic coronary pressure gradient measurement during coronary angioplasty. <i>Cathet Cardiovasc Diagn</i> 1986; 12(2): 80-84.   | [ <sup>79</sup> ]  | Ungenügende Angabe diagnostischer Standardmaßzahlen |
| 61 Hernandez Garcia MJ, Alonso-Briales JH, Jimenez-Navarro M, Gomez-Doblas JJ, Rodriguez Bailon I, de Teresa Galvan E: Clinical management of patients with coronary syndromes and negative fractional flow reserve findings. <i>J Interv Cardiol</i> 2001; 14(5): 505-509.   | [ <sup>81</sup> ]  | Ungenügende Angabe diagnostischer Standardmaßzahlen |
| 62 Jimenez-Navarro M, Hernandez-Garcia JM, Alonso-Briales JH, Kuhlmoorgen B, Gomez-Doblas JJ, Garcia-Pinilla JM, Lopez-Salguero R, Galvan Ede T: Should we treat patients with moderately severe stenosis of the left main coronary artery and negative FFR results? <i>J Invasive Cardiol</i> 2004; 16(8): 398-400.  | [ <sup>90</sup> ]  | Ungenügende Angabe diagnostischer Standardmaßzahlen |
| 63 Klauss V, Erdin P, Rieber J, Leibig M, Stempfle HU, Konig A, Baylacher M, Theisen K, Haufe MC, Sroczynski G, Schiele T, Siebert U: Fractional flow reserve for the prediction of cardiac events after coronary stent implantation: results of a multivariate analysis. <i>Heart</i> 2005; 91(2): 203-206.          | [ <sup>99</sup> ]  | Ungenügende Angabe diagnostischer Standardmaßzahlen |
| 64 Mates M, Hrabos V, Hajek P, Maly M, Horak D, Fiedler J, Durdil V, Vojacek J: [Deferral of coronary intervention based on measurement of myocardial fractional flow reserve]. <i>Vnitr Lek</i> 2004; 50(8): 600-605.  | [ <sup>114</sup> ] | Ungenügende Angabe diagnostischer Standardmaßzahlen |
| 65 Mates M, Hrabos V, Vojacek J, Hajek P, Maly M, Horak D, Fiedler J, Durdil V: [Angiographically marginally significant coronary stenoses--postponement of intervention based on measurement of myocardial fractional flow reserve]. <i>I Vnitr Lek</i> 2002; 48(5): 363-367.  | [ <sup>115</sup> ] | Ungenügende Angabe diagnostischer Standardmaßzahlen |
| 66 Matsuo H, Watanabe S, Kadosaki T, Yamaki T, Tanaka S, Miyata S, Segawa T, Matsuno Y, Tomita M, Fujiwara H: Validation of collateral fractional flow reserve by myocardial perfusion imaging. <i>Circulation</i> 2002; 105(9): 1060-1065.   | [ <sup>116</sup> ] | Ungenügende Angabe diagnostischer Standardmaßzahlen |
| 67 Ozdemir M, Timurkaynak T, Cemri M, Boyaci B, Yalcin R, Cengel A, Dortlemez O, Dortlemez H: Medium-term follow-up of intermediate coronary stenoses left unrevascularized based on myocardial fractional flow reserve findings. <i>Acta Cardiol</i> 2002; 57(5): 335-340.   | [ <sup>149</sup> ] | Ungenügende Angabe diagnostischer Standardmaßzahlen |
| 68 Pijls NH, De Bruyne B, Bech GJ, Liistro F, Heyndrickx GR, Bonnier HJ, Koolen JJ: Coronary pressure measurement to assess the hemodynamic significance of serial stenoses within one coronary artery: validation in humans. <i>Circulation</i> 2000; 102(19): 2371-2377.  | [ <sup>152</sup> ] | Ungenügende Angabe diagnostischer Standardmaßzahlen |
| 69 Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, Peels K, Bracke FA, Bonnier HJ, el Gamal MI: Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. <i>Circulation</i> 1995; 92(11): 3183-3193.   | [ <sup>155</sup> ] | Ungenügende Angabe diagnostischer Standardmaßzahlen |
| 70 Reczuch K, Jankowska E, Telichowski A, Porada A, Banasiak W, Ponikowski P: Measurement of fractional flow reserve in patients with multi-vessel coronary artery disease and borderline lesions prevents unnecessary revascularisation procedures. <i>Kardiologia Pol</i> 2004; 60(4): 311-319; discussion 320-311. | [ <sup>163</sup> ] | Ungenügende Angabe diagnostischer Standardmaßzahlen |
| 71 Rieber J, Jung P, Schiele TM, Koenig A, Erhard I, Segmiller T, Ebel S, Theisen K, Siebert U, Klauss V: Safety of FFR-based treatment strategies: the Munich experience. <i>Z Kardiologie</i> 2002; 91(Suppl. 3): 115-119.  | [ <sup>167</sup> ] | Ungenügende Angabe diagnostischer Standardmaßzahlen |
| 72 Rieber J, Schiele TM, Koenig A, Erhard I, Segmiller T, Stempfle HU, Theisen K, Jung P, Siebert U, Klauss V: Long-term safety of therapy stratification in patients with intermediate coronary lesions based on intracoronary pressure measurements. <i>Am J Cardiol</i> 2002; 90(10): 1160-1164.                   | [ <sup>165</sup> ] | Ungenügende Angabe diagnostischer Standardmaßzahlen |
| 73 Rother T, Neugebauer A, Mende M, Kolb HJ, Hagendorff A, Pfeiffer D: [Fractional flow reserve as a deciding criterion for intervention in patients with 50 % coronary stenoses and impaired myocardial perfusion]. <i>Z Kardiologie</i> 2000; 89(4): 307-315.   | [ <sup>170</sup> ] | Ungenügende Angabe diagnostischer Standardmaßzahlen |
| 74 Ziaee A, Parham WA, Herrmann SC, Stewart RE, Lim MJ, Kern MJ: Lack of relation between imaging and physiology in ostial coronary artery narrowings. <i>Am J Cardiol</i> 2004; 93(11): 1404-1407, A1409.  | [ <sup>229</sup> ] | Ungenügende Angabe diagnostischer Standardmaßzahlen |

**Fortsetzung Tabelle 16: Ausgeschlossene Literatur**

| Referenz   |                    | Ausschlussgrund                                    |
|--|--------------------|--|
| 75 Usui Y, Chikamori T, Yanagisawa H, Morishima T, Hida S, Tanaka N, Takazawa K, Yamashina A: Reliability of pressure-derived myocardial fractional flow reserve in assessing coronary artery stenosis in patients with previous myocardial infarction. Am J Cardiol 2003; 92(6): 699-702.   | [ <sup>213</sup> ] | Mehrfache Veröffentlichung der gleichen Datenbasis |
| 76 Yanagisawa H, Chikamori T, Tanaka N, Hatano T, Morishima T, Hida S, Iino H, Amaya K, Takazawa K, Yamashina A: Correlation between thallium-201 myocardial perfusion defects and the functional severity of coronary artery stenosis as assessed by pressure-derived myocardial fractional flow reserve. Circ J 2002; 66(12): 1105-1109. | [ <sup>225</sup> ] | Mehrfache Veröffentlichung der gleichen Datenbasis |
| 77 Fearon WF, Takagi A, Jeremias A, Yeung AC, Joye JD, Cohen DJ, Chou TM, Kern MJ, Yock PG: Use of fractional myocardial flow reserve to assess the functional significance of intermediate coronary stenoses. Am J Cardiol 2000; 86(9): 1013-1014, A1010.   | [ <sup>56</sup> ]  | Nur Abstract verfügbar                             |

Bei multiplen Ausschlussgründen wurde jeweils nur ein Ausschlussgrund genannt

## **9 Anhang**

### **9.1 Details zur Literaturrecherche**

#### **9.1.1 Schlagworte**

Für die Literaturrecherche wurden die folgenden Suchbegriffe verwendet:

- „fractional flow reserve“,
- „(intra) coronary“
- „pressure (gradient) measure\*\*“

Bei der Suche in HTA-Datenbanken wurde lediglich nach dem Begriff „fractional flow reserve“ gesucht.

#### **9.1.2 Datenbanken**

Es wurde in den elektronischen Datenbanken die angegebenen Zeiträume recherchiert:

- MEDLINE (1966 bis Februar 2005)
- EMBASE Drugs & Pharmacology (1991 bis 1. Quartal 2005)
- ECONLIT (1969 bis Februar 2005)
- Cochrane Database of Reviews of Effects (bis 1. Quartal 2005)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (bis 1. Quartal 2005)
- NHS Economic Evaluation Database (NEED),  
([www.york.ac.uk/inst/crd/crddatabases.htm#NHSEED](http://www.york.ac.uk/inst/crd/crddatabases.htm#NHSEED))
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)  
([www.york.ac.uk/inst/crd/crddatabases.htm#DARE](http://www.york.ac.uk/inst/crd/crddatabases.htm#DARE))
- Datenbank des Canadian Coordinating Office for HTA (CCOHTA), (jetzt: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), ([www.cadth.ca](http://www.cadth.ca))
- Datenbank des Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU),  
([www.sbu.se/www/index.asp](http://www.sbu.se/www/index.asp))

Die Zeiträume kennzeichnen den verfügbaren Datenbestand, von Seiten der Autoren wurden keine zeitlichen Restriktionen vorgegeben.

### 9.1.3 Suchstrategie

Im Folgenden sind verwendete Suchstrategie und die jeweiligen Trefferzahlen für die einzelnen abgefragten Literaturdatenbanken zusammengestellt.

**Tabelle 17: Abfrageergebnisse der Literaturrecherche in MEDLINE**

| Suchschritt | Suchbegriff                | Abfragefeld | Treffer |
|-------------|----------------------------|-------------|---------|
| #1          | fractional flow reserve    | ALL         | 166     |
| #2          | intracoronary OR coronary  | TI          | 100437  |
| #3          | pressure measure*          | TI          | 2481    |
| #4          | pressure gradient measure* | TI          | 16      |
| #5          | #3 OR #4                   |             | 2497    |
| #6          | #5 AND #2                  |             | 41      |
| #7          | #1 OR #6                   |             | 192     |

Abfragefelder: ALL – alle Felder, TI – Titel des Artikels, \* bezeichnet eine beliebige Endung.

**Tabelle 18: Abfrageergebnisse der Literaturrecherche in EMBASE Drugs & Pharmacology**

| Suchschritt | Suchbegriff                | Abfragefeld | Treffer |
|-------------|----------------------------|-------------|---------|
| #1          | fractional flow reserve    | ALL         | 46      |
| #2          | intracoronary OR coronary  | TI          | 22346   |
| #3          | pressure measure*          | TI          | 188     |
| #4          | pressure gradient measure* | TI          | 5       |
| #5          | #3 OR #4                   |             | 193     |
| #6          | #5 AND #2                  |             | 9       |
| #7          | #1 OR #6                   |             | 51      |

Abfragefelder: ALL – alle Felder, TI – Titel des Artikels, \* bezeichnet eine beliebige Endung.

**Tabelle 19: Abfrageergebnisse der Literaturrecherche in weiteren Datenbanken**

| Datenbank                               | Treffer |
|---|---------|
| ECONLIT                                 | 0       |
| Cochrane Database of Systematic Reviews | 0       |
| Cochrane-Datenbank Reviews of Effects   | 1       |
| NEED                                    | 3       |
| DARE                                    | 1       |
| HTA-Datenbank der CCOHTA (jetzt: CADTH) | 0       |
| HTA-Datenbank des SBU                   | 0       |

CADTH = Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CCOHTA = Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. HTA = Health Technology Assessment. NEED = NHS Economic Evaluation Database. SBU = Swedish Council on Technology Assessment in Health Care.

## 9.2 Checklisten

| Checkliste 2b:                                 |    | Diagnosestudien   |                          |                          |                          |
|--|----|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Bericht Nr.:                                   |    |   |                          |                          |                          |
| Titel:   |    |   |                          |                          |                          |
| Autoren:                                       |    |   |                          |                          |                          |
| Quelle:  |    |   |                          |                          |                          |
|  | A  | Beschreibung der Ausgangssituation:   | Ja                       | Nein                     | ?                        |
| QA   | 1. | Gibt es eine klar formulierte Fragestellung vor Beginn der Studie?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QA   | 2. | Wurde die Zielkrankheit eindeutig definiert?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QA   | 3. | Erfolgte eine Festlegung der Trenngröße vor Beginn?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QA   | 4. | Wurde ein „Goldstandard“ festgelegt und Angaben über seine Zuverlässigkeit gemacht?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | B  | Durchführung der Prüfung:   |                          |                          |                          |
| QB   | 1. | Ausreichende Beschreibung für Nachprüfungen?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QA   | 2. | Erfolgte die Auswertung der Testergebnisse ohne Kenntnis der Diagnose und umgekehrt die Diagnose ohne Kenntnisse der Testergebnisse (wechselseitige Blindheit)? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB   | 3. | Wurde die Zusammensetzung der Versuchskollektive in Bezug auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse berücksichtigt?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QA   | 4. | Wurde die zu untersuchende Technik und der „Goldstandard„ bei allen Patienten angewendet?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | C  | Ergebnispräsentation  |                          |                          |                          |
| QA   | 1. | Ist eine Vierfeldertafel vorhanden bzw. ist eine Erstellung aus den gegebenen Daten möglich?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB   | 2. | Erfolgte eine Verwendung von eindeutig definierten Parametern zur Beschreibung der Ergebnisse?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | D  | Diskussion  |                          |                          |                          |
| QB   | 1. | Wurde die Abhängigkeit des prädiktiven Wertes von der a-priori-Wahrscheinlichkeit ausreichend diskutiert?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB   | 2. | Wurde die Definition des pathologischen Testergebnisses als Erkrankung selbst vermieden?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB   | 3. | Wurde eine Nutzen-Schaden-Abwägung für die vier Ergebnisgruppen durchgeführt?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB   | 4. | Wurden die Folgen von Fehlklassifikationen angemessen diskutiert?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: |    |   | <input type="checkbox"/> | Berücksichtigt           |                          |
|  |    |   | <input type="checkbox"/> | Ausgeschlossen           |                          |

Abbildung 8: Checkliste 2b zur Beurteilung von diagnostischen Studien

| <b>Checkliste 2a Primärstudien (RCTs / Fallkontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)</b>   |          |   |                          |                          |                                     |
|--|----------|---|--------------------------|--------------------------|-------------------------------------|
| <b>Berichtnr.</b>  |          |   |                          |                          |                                     |
| <b>Titel:</b>  |          |   |                          |                          |                                     |
| <b>Autoren:</b>  |          |   |                          |                          |                                     |
| <b>Quelle:</b>   |          |   |                          |                          |                                     |
| Dokumenttyp   RCT <input type="checkbox"/> Kohortenstudie <input type="checkbox"/> Fallkontrollstudie <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie <input type="checkbox"/> |          |   |                          |                          |                                     |
| Fallserie <input type="checkbox"/> Andere <input type="checkbox"/>   |          |   |                          |                          |                                     |
| <b>Kla<br/>s</b>   | <b>A</b> | <b>Auswahl der Studienteilnehmer</b>  | <b>Ja</b>                | <b>Nein</b>              | <b>?</b>                            |
| QA   | 1.       | Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| QA   | 2.       | Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| QA   | 3.       | Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| QB   | 4.       | Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| QB   | 5.       | Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| QA   | 6.       | Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| <b>B Zuordnung und Studienteilnahme</b>  |          |   |                          |                          |                                     |
| QA   | 1.       | Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| QA   | 2.       | Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| QB   | 3.       | Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| QC   | 4.       | Erfolgte die Randomisierung blind?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| QA   | 5.       | Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| <b>C Intervention / Exposition</b>   |          |   |                          |                          |                                     |
| QA   | 1.       | Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| QB   | 2.       | Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| QB   | 3.       | Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| QA   | 4.       | Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| QA   | 5.       | Bei RCTs: Wurde dokumentiert, wie die Placebos verabreicht wurden?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| <b>D Studienadministration</b>   |          |   |                          |                          |                                     |
| QB   | 1.       | Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| QB   | 2.       | Waren bei Multizenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| QA   | 3.       | Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| <b>E Outcomemessung</b>  |          |   |                          |                          |                                     |
| I  | 1.       | Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| QA   | 2.       | Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| QB   | 3.       | Erfolgte die Outcomemessung verblindet?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| QC   | 4.       | Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |



## Fortsetzung Checkliste 2a

| <b>F Drop-Outs</b>                                    |    |  |                          |                          |                          |
|---|----|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| QA  | 1. | War die Ansprechrate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QA  | 2. | Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB  | 3. | Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB  | 4. | Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB  | 5. | Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>G Statistische Analyse</b>                         |    |  |                          |                          |                          |
| QA  | 1. | Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB  | 2. | Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| I   | 3. | Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:</b> |    |  | <input type="checkbox"/> | <b>Berücksichtigt</b>    |                          |
|   |    |  | <input type="checkbox"/> | <b>Ausgeschlossen</b>    |                          |

Abbildung 9: Checkliste 2a zur Beurteilung von klinischen Nutzenstudien (Primärstudien)

| <b>Checkliste methodischen Qualität</b>   |  |             |
|---|--|-------------|
| <b>Autoren, Titel und Publikationsorgan:</b>  | 1 = Kriterium erfüllt<br>1 / 2 = Kriterium teilweise erfüllt<br>0 = Kriterium nicht erfüllt<br>nr = nicht relevant | 1, ½, 0, nr |
| <b>Fragestellung</b>  |  |             |
| 1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert?  |  |             |
| 2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?   |  |             |
| <b>Evaluationsrahmen</b>  |  |             |
| 3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?   |  |             |
| 4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?  |  |             |
| 5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?  |  |             |
| 6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?   |  |             |
| 7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?   |  |             |
| 8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?   |  |             |
| 9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?   |  |             |
| 10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?  |  |             |
| <b>Analysemethoden und Modellierung</b>   |  |             |
| 11. Wurden adäquate statistische Tests / Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?   |  |             |
| 12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)?                   |  |             |
| 13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?   |  |             |
| 14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?  |  |             |
| <b>Gesundheitseffekte</b>   |  |             |
| 15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?  |  |             |
| 16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdata gewählt und eindeutig genannt?  |  |             |
| 17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend) |  |             |
| 18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)        |  |             |
| 19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und angegeben?   |  |             |
| 20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?  |  |             |
| 21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)   |  |             |
| <b>Kosten</b>   |  |             |
| 22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?   |  |             |
| 23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?  |  |             |
| 24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?  |  |             |
| 25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?   |  |             |
| 26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?                                |  |             |
| 27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallkosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?  |  |             |
| 28. Wurde die Währung genannt?  |  |             |
| 29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?   |  |             |
| 30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?  |  |             |

**Fortsetzung Checkliste methodischen Qualität**

| <b>Diskontierung</b>   |  |
|--|--|
| 31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte <u>und</u> Kosten adäquat diskontiert?  |  |
| 32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?                                 |  |
| 33. Wurden die Diskontraten angegeben?   |  |
| 34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?  |  |
| <b>Ergebnispräsentation</b>  |  |
| 35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?  |  |
| 36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?  |  |
| 37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?  |  |
| 38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?        |  |
| 39. Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet?   |  |
| 40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?  |  |
| 41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?   |  |
| <b>Behandlung von Unsicherheiten</b>   |  |
| 42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?   |  |
| 43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?   |  |
| 44. Wurden Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?   |  |
| 45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?                           |  |
| 46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?  |  |
| 47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet? |  |
| <b>Diskussion</b>  |  |
| 48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?  |  |
| 49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?                           |  |
| 50. Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?   |  |
| 51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?   |  |
| 52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?   |  |
| 53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?   |  |
| 54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?  |  |
| <b>Schlussfolgerungen</b>  |  |
| 55. Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten / Ergebnissen abgeleitet?  |  |
| 56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?   |  |

**Abbildung 10: Checkliste zur Beurteilung der methodischen Qualität gesundheitsökonomischer Studien**

## 9.3 Kurzbeschreibungen der eingeschlossenen Studien

### 9.3.1 Diagnostische Studien

Abe et al. (2000)

Tabelle 20: Kurzbeschreibung der Studie von Abe et al. (2000)

|   |
|---|
| <p><b>Titel</b><br/>Diastolic fractional flow reserve to assess the functional severity of moderate coronary artery stenoses: comparison with fractional flow reserve and coronary flow velocity reserve</p> <p><b>Autoren</b><br/>Abe M, Tomiyama H, Yoshida H, Doba N.</p> <p><b>Quelle</b><br/>Circulation 2000; 102(19): 2365-2370</p>  |
| <p><b>Fragestellung</b><br/>Prüfung von FFR und diastolischen Parametern im Vergleich Myokardszintigraphie zur Klärung des Mechanismus, mit dem FFR die funktionelle Bedeutung einer Koronarstenose bestimmt.</p> <p><b>Technologie (Diagnoseverfahren)</b><br/>FFR einschließlich diverser koronarer Druck- und Flussmessungen, quantitative Koronarangiographie, intravaskuläre Sonographie, Belastungs-EKG, TI-201-SPECT unter Stressbedingungen</p>   |
| <p><b>Studientyp, -design</b><br/>Diagnostische Querschnittstudie</p> <p><b>Studienzeitraum</b><br/>Keine Angabe, jedoch vor Mai 2000</p> <p><b>Studienpopulation, -größe</b><br/><u>Demographie:</u> 46 konsekutive Patienten (39 männlich) mit Brustschmerz, bei denen im Rahmen einer Routineangiographie wegen Brustschmerzen eine mittelgradige Koronarstenose (40 bis 70 %) im proximalen oder mittleren Teil der linken Koronararterie entdeckt wurde. Alter 65 +/- 9 (tatsächlich erkrankte) bzw. 56 +/- 7 Jahre (nicht-erkrankte Patienten).<br/><u>Setting:</u> Universitätsklinik, Tokio/Ichihara, Japan<br/><u>Schweregrad:</u> Angiographisch mittelgradige Stenose (40 bis 70 % Stenose im Durchmesser)<br/><u>Ausschlusskriterien:</u> Patienten mit Stenosen im linken Hauptstamm der Arterie, Mehrgefäßerkrankung, linksventrikulärer Hypertrophie, vorausgegangener Bypassoperation oder Herzinfarkten in der Vorgeschichte, Diabetes mellitus, Anämie oder klinisch wesentlicher Herzklappenerkrankung</p> <p><b>Definition der Studienparameter</b><br/>Relativer stenosierter Lumendurchmesser und Stenosefläche, max. und diastolischer Druckgradient (FFR), signifikante Stenose bei FFR &lt; 0,75 („Cut-off“ aus ROC mit dem Maximum aus Summe von Sensitivität und Spezifität); koronare Flussgeschwindigkeiten. Reversibilität einer Minderdurchblutung nach drei bis vier Stunden, ST-Senkung von &gt; -0,2 mV in Ergometrie.</p>  |
| <p><b>Definition des Vergleichsverfahrens</b><br/><u>Goldstandard:</u> TI-201-SPECT, Belastung durch Fahrradergometrie für Stenoseauswirkung, ergänzend quantitative Koronarangiographie für Diagnose einer Stenose. Goldstandard als positiv gewertet, wenn entweder Ergometrie oder SPECT positives Ergebnis zeigen.<br/><u>Vergleichsverfahren:</u> FFR Druckdrahtmessung (WaveMap, Endosonics), Hyperämieinduktion mit ATP i. v. (150 µg/kg KG/min)</p>   |
| <p><b>Standardmaßzahlen</b><br/>Sensitivität: 83,3 %<br/>Spezifität: 100 %<br/>Prävalenz: 52 % (24/46)</p>  |
| <p><b>Bemerkungen hinsichtlich Einschränkungen, Schwächen der Studie (insbesondere der Testverfahren)</b><br/>Eingeschränkte Sensitivität und Spezifität SPECT in Kombination mit Ergometrie (85 %/ca. 90 %), daher nicht-perfekter Goldstandard mögliche Ursache für Diskordanzen zwischen Vergleichs- und Referenzverfahren. Prüfung möglich bei Wiederholung direkt nach Revaskularisierung. Mögliche Verzerrungen durch belastungsinduzierte koronare Vasospasmen, differenzielle Verzerrung durch unterschiedliche Erfassung möglicherweise vorliegender Mikrogefäßerkrankungen (durch Goldstandard erfasst, durch Vergleichsverfahren nicht erfasst). Studie war auf linke Koronararterie (left anterior descending coronary artery, LAD) beschränkt</p> <p><b>Bemerkungen hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Ergebnisse (externe Validität)</b><br/>Ergebnisse nicht übertragbar auf Patienten mit schwereren Erkrankungsgraden oder anderen kardiovaskulären Erkrankungen (vorausgegangener Myokardinfarkt, Diabetes mellitus), jedoch Patientengut für klinischen Alltag wohl repräsentativ. Wegen geringer Fallzahlen (n = 46) zurückhaltende Interpretation.</p> <p><b>Diskussion möglicher Verzerrungen des Studienergebnisses (Bias, Confounding)</b><br/>Differenzielle Verzerrung möglich bei Mikrogefäßerkrankung, jedoch keine Fehlerabschätzung. Unvollkommener Goldstandard.</p> <p><b>Schlussfolgerungen der Autoren</b><br/>Der Vergleich verschiedener FFR-Parameter und die nahezu identischen Ergebnisse belegen die Fundiertheit der den FFR-Bestimmungen zugrunde liegenden physiologischen Konzepte. In der klinischen Praxis wird FFR als der Parameter der Wahl für die Einschätzung der funktionellen Bedeutung von mittelgradigen Koronarstenosen betrachtet</p> |
| <p><b>Kommentar</b><br/>Kleine, aber exakt durchgeführte Studie mit kombiniertem, wohl nicht perfektem Goldstandard.</p>  |

ATP = Adenosin-Triphosphat. EKG = Elektrokardiogramm. FFR = Fraktionierte Flussreserve. KG = Körpergewicht.  
ROC = Receiver-Operator-Kurve. SPECT = Single Photon Emission Computed Tomography.

**Caymaz et al. (2000a)****Tabelle 21: Kurzbeschreibung der Studie von Caymaz et al. (2000a)**

|  |
|--|
| <p><b>Titel</b><br/>Correlation of myocardial fractional flow reserve with thallium-201 SPECT imaging in intermediate-severity coronary artery lesions</p> <p><b>Autoren</b><br/>Caymaz O, Fak AS, Tezcan H, Inanir SS, Toprak A, Tokay S, Turoglu T, Oktay A</p> <p><b>Quelle</b><br/>J Invasive Cardiol 2000;12(7): 345-350</p>  |
| <p><b>Fragestellung</b><br/>Vergleich von FFR-Messungen mit den Ergebnissen quantitativer Koronarangiographie und SPECT-Untersuchungen bei Patienten mit mittelgradiger KHK.</p> <p><b>Technologie (Diagnoseverfahren)</b><br/>FFR, quantitative Koronarangiographie, TI-201-SPECT unter Stressbedingungen</p>   |
| <p><b>Studientyp, -design</b><br/>Diagnostische Querschnittstudie (SPECT binnen einer Woche)</p> <p><b>Studienzeitraum</b><br/>Keine Angabe, jedoch vor 2000</p> <p><b>Studienpopulation, -größe</b><br/><u>Demographie:</u> 30 konsekutive Patienten (20 männlich, 40 Läsionen) mit Brustschmerz, bei denen im Rahmen einer Routineangiographie wegen Brustschmerzen eine mittelgradige Koronarstenose (30 bis 70 %) im proximalen Teil mind. einer Hauptkoronararterie entdeckt wurde. Alter 53 +/- 10 Jahre.<br/><u>Setting:</u> Universitätsklinik, Istanbul, Türkei<br/><u>Schweregrad:</u> Angiographisch mittelgradige Stenose (30 bis 70 % Stenose im Durchmesser) im proximalen Teil mind. einer Hauptkoronararterie<br/><u>Ausschlusskriterien:</u> Patienten mit Stenosen im linken Hauptstamm d. Arterie, Dreifäßerkrankung, linksventrikulärer Hypertrophie, vorausgegangener Bypassoperation oder Herzinfarkten, instabiler Angina oder Diabetes mellitus</p> <p><b>Definition der Studienparameter</b><br/>Mindestlumendurchmesser bei der Stenose, Normallumendurchmesser (proximal u. distal der Stenose), Läsionslänge und relative Stenosierung des Lumendurchmessers, max. Druckgradient (FFR), signifikante Stenose bei <math>\geq 50</math> % Durchmesserstenose bzw. <math>FFR &lt; 0,75</math>; Reversibilität einer Minderdurchblutung, Zuordnung des Areals zur arteriellen Versorgung.</p>  |
| <p><b>Definition des Vergleichsverfahrens</b><br/><u>Goldstandard:</u> TI-201-SPECT, Belastung durch Fahrradergometrie für Stenoseauswirkung, ergänzend quantitative Koronarangiographie für Diagnose einer Stenose<br/><u>Vergleichsverfahren:</u> FFR Druckdrahtmessung (Pressure-Wire, Fa. Radi Medical), Hyperämieinduktion mit Adenosin 18 bzw. 12 µg (linke bzw. rechte Koronararterie)</p> <p><b>Standardmaßzahlen</b><br/>Sensitivität: 91 %<br/>Spezifität: 100 %<br/>Positiver prädiktiver Wert: 100 %<br/>Negativer prädiktiver Wert: 90 %<br/>Prävalenz (Läsionen): 55 %<br/>Pearson Korrelationskoeffizient für den Zusammenhang zwischen FFR und angiographischem relativem Stenosegrad: -0,40 (p = 0,01)</p>  |
| <p><b>Bemerkungen hinsichtlich Einschränkungen, Schwächen der Studie (insbesondere der Testverfahren)</b><br/>Falsch-positive Ergebnisse möglich für SPECT, insbesondere im Bereich von 30 bis 50 % Stenose, Überprüfung nur im Rahmen von Studien möglich, bei denen SPECT vor u. nach PTCA erfolgt. Falsch-positives SPECT möglich durch belastungsinduzierte Vasospasmen, falsch-negative Ergebnisse bei FFR möglich durch submaximale Hyperämieinduktion (körperliche Belastung stärkerer Reiz als Adenosinabgabe). Falsch-negative Ergebnisse unter SPECT bei Dreifäßerkrankung denkbar (= Ausschlussgrund für diese Studie).<br/>Fehler bei der FFR-Berechnung bei vorausgegangenem Myokardinfarkt, Diabetes mellitus oder linksventrikulärer Hypertrophie (= Ausschlussgründe für diese Studie).</p> <p><b>Bemerkungen hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Ergebnisse (externe Validität)</b><br/>Ergebnisse nicht übertragbar auf Patienten mit Risikofaktoren, schwereren Erkrankungsgraden oder anderen kardiovaskulären Erkrankungen. Wegen geringer Fallzahlen (n = 30) zurückhaltende Interpretation.</p> <p><b>Diskussion möglicher Verzerrungen des Studienergebnisses (Bias, Confounding)</b><br/>Diskussion falscher Testergebnisse erfolgt (s. o.).</p> <p><b>Schlussfolgerungen der Autoren</b><br/>Größere Studien zur Validierung abzuwarten, Kosteneffektivität zu untersuchen, unter diesen Vorbehalten FFR als Goldstandard für die invasive Ischämieabklärung mittelschwerer Stenosen zu betrachten.</p> |
| <p><b>Kommentar</b><br/>Kleine, aber sehr saubere Studie. Daten auf Patientenbasis nicht berichtet.</p> <p>FFR = Fraktionierte Flussreserve. KHK = Koronare Herzerkrankung. PTCA = Perkutane transluminale Koronarangioplastie. SPECT = Single Photon Emission Computed Tomography.</p>  |

**Chamuleau et al. (2001)****Tabelle 22: Kurzbeschreibung der Studie von Chamuleau et al. (2001)**

|   |
|---|
| <p><b>Titel</b><br/>Fractional flow reserve, absolute and relative coronary blood flow velocity reserve in relation to the results of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography in patients with two-vessel coronary artery disease</p> <p><b>Autoren</b><br/>Chamuleau SA, Meuwissen M, van Eck-Smit BL, Koch KT, de Jong A, de Winter RJ, Schotborgh CE, Bax M, Verberne HJ, Tijssen JG, Piek JJ.</p> <p><b>Quelle</b><br/>J Am Coll Cardiol 2001; 37(5): 1316-1322</p>   |
| <p><b>Fragestellung</b><br/>Vergleich des prädiktiven Werts von FFR zur Erkennung reversibler Perfusionsdefizite in der Myokardszintigraphie in Patienten mit Zweigefäßerkrankung.</p> <p><b>Technologie (Diagnoseverfahren)</b><br/>FFR, quantitative Koronarangiographie, Tc-99m-sestambi (MIBI) – SPECT</p>  |
| <p><b>Studientyp, -design</b><br/>Diagnostische Querschnittstudie</p> <p><b>Studienzeitraum</b><br/>Nicht berichtet, jedoch vor März 2000. FFR binnen einer Woche nach SPECT</p> <p><b>Studienpopulation, Studiengröße</b><br/><u>Demographie:</u> 127 konsekutive Patienten (73 % männlich), Alter 61 Jahre (37 bis 80) mit Zweigefäßerkrankung und stabiler Angina pectoris (CCS I bis III)<br/><u>Ausschlussgründe:</u> Linksventrikuläre Hypertrophie, Kardiomyopathie, schwere Herzklappenerkrankung, Myokardinfarkt, vorausgehende Bypassoperation oder insulinpflichtiger Diabetes mellitus.<br/><u>Setting:</u> Universitätsklinik, Amsterdam, Niederlande<br/><u>Schweregrad:</u> CCS I: 2 %, CCS II: 18 %, CCS III: 59 %, Braunwald I/II: 21 %</p> <p><b>Definition der Studienparameter</b><br/><u>Goldstandard:</u> Auswertung der SPECT-Ergebnisse verblindet und semiquantitativ (normal/abnormal), Klassifikation der Diffusionsdefekte als verdächtig, leicht, mittelgradig oder schwer. Reversibilität angenommen bei Reduktion des Befunds um mind. eine Klasse in Ruhe (positives Testergebnis).<br/><u>Vergleichsverfahren</u> (FFR) positiv bei &lt; 0,75 (bzw. 0,74 entsprechend der maximalen AUC)</p>   |
| <p><b>Definition des Vergleichsverfahrens</b><br/><u>Goldstandard:</u> Tc-99m-MIBI-SPECT, Belastungsinduktion durch Dipyridamol.<br/><u>Vergleichsverfahren:</u> FFR Druckdrahtmessung (Fa. Radi Medical), Hyperämieinduktion mit Adenosin 20 bzw. 15 µg i. c. (linke bzw. rechte Koronararterie)</p> <p><b>Standardmaßzahlen</b><br/>„Accuracy“: 75 %<br/>AUC: 0,76<br/>Sensitivität und Spezifität vs. FFR (graphisch): 65 % und 78 %<br/>Prävalenz: ca. 24 % (Patienten) bzw. 32 % (Läsionen)</p>  |
| <p><b>Bemerkungen hinsichtlich Einschränkungen, Schwächen der Studie (insbesondere der Testverfahren)</b><br/>Zuordnung von Diffusionsdefekten im SPECT zu bestimmten Läsionen nicht immer eindeutig, Problematik bei Zweigefäßerkrankungen noch größer. Wg. verbildeter SPECT-Befundung jedoch kein systematischer Bias zu vermuten. Unterschiedliche koronare Hyperämieinduktion bei SPECT (Dipyridamol i. v.) und Angiographie (Adenosin i. c.), aus Literaturangaben aber kein Hinweis auf unterschiedlichen Effekt.<br/>Auswertung von lediglich 161 der 254 diagnostizierten Läsionen, z. T. aus technischen Gründen (Okklusionen, Lage der Läsion, Untersuchungsdauer). Für Auswertung auf Patientenbasis zufällige Auswahl einer Stenose pro Patient.</p> <p><b>Bemerkungen hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Ergebnisse (externe Validität)</b><br/>Aussagen an Studienkollektiv mit mittelgradiger Stenose (30 bis 50 %) im proximalen Teil der Koronararterien, daher keine Aussage für distale Stenosen, sowie für schwere Stenosen (hier ist die klinische Entscheidungsunsicherheit jedoch deutlich geringer). Externe Validität fraglich bei diffuser KHK, Mikroangiopathie und linksventrikulärer Hypertrophie, mind. mittelgradigem Diabetes mellitus</p> <p><b>Diskussion möglicher Verzerrungen des Studienergebnisses (Bias, Confounding)</b><br/>„Cut-off“-Wert für FFR an Eingefäßerkrankungen bestimmt, gilt entsprechend dieser Studie auch für Zweigefäßerkrankungen.</p> <p><b>Schlussfolgerungen der Autoren</b><br/>Patienten mit diskordanten Ergebnissen zwischen invasiven (FFR) und nicht-invasiven Diagnoseverfahren (SPECT) sollten über längere Zeit nachbeobachtet werden.</p> |
| <p><b>Kommentar</b><br/>Studie von hoher Qualität und transparenter Berichterstattung mit großen Fallzahlen</p>   |

AUC = Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve, Integral). CCS = Canadian Cardiovascular Society (Stadieneinteilung). FFR = Fraktionierte Flussreserve. I. c. = Intrakoronar. I. v. = Intravenös. SPECT = Single Photon Emission Computed Tomography.

**De Bruyne et al. (1995)****Tabelle 23: Kurzbeschreibung der Studie von De Bruyne et al. (1995)**

|  |
|--|
| <p><b>Titel</b><br/>Relation between myocardial fractional flow reserve calculated from coronary pressure measurements and exercise-induced myocardial ischemia</p> <p><b>Autoren</b><br/>De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Heyndrickx GR.</p> <p><b>Quelle</b><br/>Circulation 1995; 92(1): 39-46</p>  |
| <p><b>Fragestellung</b><br/>Bestimmung des „Cut-off“-Werts von FFR unter Ruhe- und hyperämischen Bedingungen zur optimalen Prädiktion von myokardialer Ischämie.</p> <p><b>Technologie (Diagnoseverfahren)</b><br/>FFR, Koronarangiographie, Fahrradergometrie</p>   |
| <p><b>Studientyp, -design</b><br/>Diagnostische Querschnittstudie</p> <p><b>Studienzeitraum</b><br/>Nicht berichtet, jedoch vor September 1994. Angiographie und FFR binnen sechs Stunden nach Ergometrie</p> <p><b>Studienpopulation, -größe</b><br/><u>Demographie:</u> 60 vorselektierte Patienten (95 % männlich), Alter ca. 56 bis 58 Jahre (+/- 8 bis 11 Jahre) mit Eingefäßerkkrankung der Hauptkoronarien entsprechend kürzlich durchgeführter Angiographie und Brustschmerzen.<br/><u>Ausschlussgründe:</u> linksventrikuläre Hypertrophie, Myokardinfarkt oder Elektrolytstörungen.<br/><u>Schweregrade:</u> keine Angabe.<br/><u>Setting:</u> Fachklinik, Aalst, Belgien</p> <p><b>Definition der Studienparameter</b><br/><u>Goldstandard:</u> Angiographie und Ergometrie, implizit positive Angiographie vorausgesetzt. Ergometrie dichotom, positiv bei ST-Senkung <math>\geq 0,1</math> mV, negativ bei fehlender ST-Senkung (bzw. <math>&lt; 0,1</math> mV) und Erreichen der körperlichen Erschöpfung bzw. mind. 85 % der max. Herzfrequenz<br/><u>Vergleichsverfahren:</u> FFR ohne Vorgabe eines „Cut-off“-Werts</p>   |
| <p><b>Definition des Vergleichsverfahrens</b><br/><u>Goldstandard:</u> Fahrradergometrie mit mind. 85 %iger Ausbelastung. Angiographisch nachgewiesene Stenose im proximalen Teil der drei Hauptkoronararterien.<br/><u>Vergleichsverfahren:</u> FFR Druckdrahtmessung (Preme wire, Fa. Advanced Cardiovascular Systems, Pressure Wire, Fa. Radi Medical), Hyperämieinduktion mit Adenosin 18 bzw. 12 <math>\mu\text{g}</math> i. c. (linke bzw. rechte Koronararterie) oder Papaverin 12 bzw. 8 mg i. c.</p> <p><b>Standardmaßzahlen</b><br/>Sensitivität: 87 % (FFR = 0,66), 100 % (FFR = 0,72), damit auch 100 % bei 0,75<br/>Spezifität: 87 % (FFR = 0,66), 61 % bei FFR = 0,75 (aus Graphik)<br/>ROC AUC (approximiert über Regressionsgerade): 0,917</p>   |
| <p><b>Bemerkungen hinsichtlich Einschränkungen, Schwächen der Studie (insbesondere der Testverfahren)</b><br/>Geringe Sensitivität der Ergometrie bei hoher Variabilität der Ergebnisse, nicht für Ischämie spezifisch, Abhängigkeit von Patientenauswahl und Durchführungsprotokoll</p> <p><b>Bemerkungen hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Ergebnisse (externe Validität)</b><br/>Ergebnisse gelten nur für Patienten ohne Mikroangiopathie, linksventrikuläre Hypertrophie, vorangegangene Herzinfarkte mit normaler Ventrikelfunktion im betroffenen Versorgungsareal.</p> <p><b>Diskussion möglicher Verzerrungen des Studienergebnisses (Bias, Confounding)</b><br/>Mehrfache Restriktionen zum Ausschluss von Störgrößen, einheitliche und umfangreiche Vorbehandlung von Patienten für Ergometrie und Angiographie, um Störeffekte zu minimieren und Test zu standardisieren (Vermeidung von Vasospasmen durch Molsidormingabe, Mindestdurchmesser für Referenzkoronargefäße, Ausschluss von Digitalispatienten, Absetzen von antianginöser Medikation vor Testdurchführung, Beschränkung auf Patienten mit Eingefäßerkkrankung mit singularer Läsion)</p> <p><b>Schlussfolgerungen der Autoren</b><br/>Ergometrieergebnisse valide und sensitiv, „Cut-off“-Wert von 0,66 für FFR empfohlen (da bei diesem Wert Sensitivität = Spezifität), FFR wertvoll zur Entscheidungsunterstützung in Fällen mit unklarem angiographischen Befund.</p> |
| <p><b>Kommentar</b><br/>FFR nicht dichotomisiert angegeben. Ergebnisse nur graphisch dargestellt (Werte unpräzise). Durch Definition des Goldstandards (positiver Angiographiebefund) vorselektiertes Patientengut, daher „Spectrum“- und „Context“-Bias möglich, „Verification“-Bias nicht sicher auszuschließen. Evtl. Verzerrung durch Ausschluss von Patienten mit unklaren Ergometrieergebnissen.</p>   |

AUC = Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve, Integral). FFR = Fraktionierte Flussreserve. I. c. = Intrakoronar.  
ROC = Receiver-Operator-Kurve. ST = Teilbereich im EKG. EKG = Elektrokardiogramm.

**Erhard et al. (2005)****Tabelle 24: Kurzbeschreibung der Studie von Erhard et al. (2005)**

|   |
|---|
| <p><b>Titel</b><br/>The validation of fractional flow reserve in patients with coronary multivessel disease: a comparison with SPECT and contrast-enhanced dobutamine stress echocardiography</p> <p><b>Autoren</b><br/>Erhard I, Rieber J, Jung P, Hacker M, Schiele F, Stempfle HU, König A, Baylacher M, Theisen K, Siebert U, Klauss V.</p> <p><b>Quelle</b><br/>Z Kardiol 2005; 94(5): 321-327</p>   |
| <p><b>Fragestellung</b><br/>Überprüfung, ob der Grenzwert für FFR auch in einem heterogenen Patientenkollektiv mit Mehrgefäßerkrankungen und vorausgegangenem Myokardinfarkt valide ist.</p> <p><b>Technologie (Diagnoseverfahren)</b><br/>FFR, quantitative Koronarangiographie, Tc-99m-Myokard-SPECT, Dobutamin-Stress-Echokardiographie</p>  |
| <p><b>Studientyp, -design</b><br/>Diagnostische Querschnittstudie (SPECT und Echokardiographie innerhalb von vier Wochen)</p> <p><b>Studienzeitraum</b><br/>Nicht berichtet, jedoch vor Juli 2004</p> <p><b>Studienpopulation, -größe</b><br/><u>Demographie:</u> 47 Patienten der klinischen Routine (62 % männlich), Alter 64,4 Jahre (+/- 9,7 Jahre) mit Brustschmerzen, mit angiographisch nachgewiesener intermediärer Stenose.<br/><u>Schweregrad:</u> Sieben Patienten mit Eingefäß- und jeweils 20 Patienten mit Zwei- bzw. Dreigefäßerkrankung, angiographisch nachgewiesene Koronarläsion von 50 bis 70 %<br/><u>Ausschlussgründe:</u> Hauptstammstenose, akute Koronarsyndrome, Herztransplantation, sehr schwierig mit Echokardiographie untersuchbare Patienten (ohne nähere Definition).<br/><u>Setting:</u> Universitätsklinik, München, Deutschland</p> <p><b>Definition der Studienparameter</b><br/><u>Goldstandard:</u> SPECT Untersuchung dichotom klassifiziert als normal bzw. abnormal, Ergebnis positiv gewertet bei Auffinden eines reversiblen (d. h. zwischen Belastung und Ruhe diskordanten) Effekts im Versorgungsgebiet der betroffenen Koronararterie. Verblindete parallele Auswertung durch zwei Spezialisten im Konsensusverfahren.<br/>Koronarangiographie: qualitative und automatisierte quantitative Auswertung<br/><u>Vergleichsverfahren:</u> FFR, kontinuierlich, Dichotomisierung bei &lt; 0,75, ROC-Analyse</p> |
| <p><b>Definition des Vergleichsverfahrens</b><br/><u>Goldstandard:</u> Tc-99m-SPECT mit pharmakologischer (Dobutamin) Belastungsinduktion unter Ausbelastung<br/><u>Vergleichsverfahren:</u> FFR Druckdrahtmessung (PressureWire, Radi Medical Systems), Hyperämieinduktion mit 140 µg / kg Körpergewicht / min i. v.</p> <p><b>Standardmaßzahlen</b><br/>Sensitivität: 83 %<br/>Spezifität: 77 %<br/>Angaben auf Patienten bezogen.</p>  |
| <p><b>Bemerkungen hinsichtlich Einschränkungen, Schwächen der Studie (insbesondere der Testverfahren)</b><br/>Keine von den Autoren aufgeführt.</p> <p><b>Bemerkungen hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Ergebnisse (externe Validität)</b><br/>Im Vergleich zur Literatur hohe Werte für Sensitivität und Spezifität bei Patienten ohne Infarkt, möglicherweise aufgrund geringer Fallzahlen, ansonsten gute Übereinstimmung mit Ergebnissen aktueller Studien.</p> <p><b>Schlussfolgerungen der Autoren</b><br/>Der übliche Trennwert von 0,75 für FFR ist sinnvoll auch in Patienten mit komplexen Koronarleiden. Bei Patienten mit Myokardinfarkt erscheint nach ROC-Analysen ein Trennwert von 0,76 am effizientesten.</p>   |
| <p><b>Kommentar</b><br/>Der Artikel wirkt unklar gegliedert, es bleibt unklar, inwiefern die Verwendung von zwei Diagnoseverfahren sich auf die Diagnosefindung auswirkt (Falldefinition unklar). Die nur sehr knapp beschriebene Patientenrekrutierung schliesst evtl. Ursachen für eine mögliche Verzerrung nicht sicher aus. Die Ergebnisse werden nur summarisch ohne Detailschärfe bzw. graphisch dargestellt. Wesentliche Größen, wie z. B. die Prävalenz werden nicht genannt. Positiv zu sehen ist eine Auswertung auf Patientenbasis (anstatt sonst üblicher Auswertung nach Anzahl der Läsionen), sowie das Bemühen um eine verblindete Auswertung. Inkonsistente Zahlenangaben mindern den qualitativen Gesamteindruck der Arbeit. Die Diskussion verbleibt im deskriptiven und lässt kritische Ansätze vermissen. Insgesamt kann jedoch von weitgehend unverzerrten Ergebnissen ausgegangen werden, wenngleich die Patientenzahlen vergleichsweise gering sind.</p>   |

FFR = Fraktionierte Flussreserve. ROC = Receiver-Operator-Kurve. SPECT = Single Photon Emission Computed Tomography.



**Jimenez-Navarro et al. (2001)****Tabelle 25: Kurzbeschreibung der Studie von Jimenez-Navarro et al. (2001)**

|  |
|--|
| <p><b>Titel</b><br/>Measurement of fractional flow reserve to assess moderately severe coronary lesions: correlation with dobutamine stress echocardiography</p> <p><b>Autoren</b><br/>Jimenez-Navarro M, Alonso-Briales JH, Hernandez Garcia MJ, Rodriguez Bailon I, Gomez-Doblas JJ, de Teresa Galvan E.</p> <p><b>Quelle</b><br/>J Interv Cardiol 2001; 14(5): 499-504</p>  |
| <p><b>Fragestellung</b><br/>Untersuchung des Zusammenhangs zwischen FFR-Befunden und Dobutamin Echokardiographie zur Diagnose von Ischämie und Klärung der Frage, inwieweit FFR-Ergebnisse in den Entscheidungsprozess bei Patienten mit mittelschwerer Koronararterienstenose einbezogen werden sollten.</p> <p><b>Technologie (Diagnoseverfahren)</b><br/>FFR, Koronarangiographie, Stress-Echokardiographie (Dobutamin-induzierter Stress)</p>  |
| <p><b>Studientyp, -design</b><br/>Diagnostische Querschnittstudie, Echokardiographieuntersuchung innerhalb von zwei Tagen nach Koronarangiographie/FFR.</p> <p><b>Studienzeitraum</b><br/>Juli 1997 bis November 1998</p> <p><b>Studienpopulation, -größe</b><br/><u>Demographie:</u> 21 konsekutive Patienten (86 % männlich), Alter 55,5 Jahre (+/- 11,6 Jahre, Spannweite: 33 bis 73 Jahre) mit Eingefäßerkkrankung der Hauptkoronarien (zwei Patienten mit Zweigefäßerkkrankungen).<br/><u>Ausschlussgründe:</u> linksventrikuläre Hypertrophie, linksventrikuläre Funktionsstörungen, Stenosen in distalen Koronarabschnitten, Herzklappenstörungen, größere Infarkte<br/><u>Schweregrade:</u> 19 Patienten mit Eingefäßerkkrankung der Hauptkoronarien, zwei Patienten mit Zweigefäßerkkrankung<br/><u>Setting:</u> Universitätsklinik, Malaga, Spanien.</p> <p><b>Definition der Studienparameter</b><br/><u>Goldstandard:</u> Dobutamin-Stress-Echokardiographie mit 85 % Ausbelastung der Herzfrequenz, Abbruch bei Hypertonie &gt; RR 220 / 110 oder schweren Nebenwirkungen wie Arrhythmien oder Brustschmerzen, Durchführung durch einen Untersucher, Verblindung gegenüber Angiographieergebnissen. Test positiv, wenn neue Defekte in der Gefäßsegmentkontraktilität entdeckt wurden (im Vergleich zu Baseline vor Dobutamin). Einheitlich durchgeführte quantitative Angiographie mit Anteil der Stenose am Gefäßdurchmesser, Durchmesser des Referenzgefäßes und der Stenose.<br/><u>Vergleichsverfahren:</u> FFR, positiv bei &lt; 0,75</p> |
| <p><b>Definition des Vergleichsverfahrens</b><br/><u>Goldstandard:</u> Stressechokardiographie mit mind. 85 %-iger Ausbelastung. Angiographisch nachgewiesene Stenose im proximalen Teil der Koronararterien.<br/><u>Vergleichsverfahren:</u> FFR Druckdrahtmessung (Fa. Radi Medical, Cardiometrics EndoSonics), Hyperämieinduktion mit Adenosin 140 µg / kg Körpergewicht i. v.</p>  |
| <p><b>Standardmaßzahlen</b><br/>Sensitivität: 100 % (bezogen auf Läsionen, N = 23)<br/>Spezifität: 80 % (bezogen auf Läsionen, N = 23)<br/>Positiver prädiktiver Wert: 42,8 %<br/>Negativer prädiktiver Wert: 82,6 %<br/>Globaler prädiktiver Wert (accuracy): 82,6 %<br/>Kappa: 0,51</p>  |
| <p><b>Bemerkungen hinsichtlich Einschränkungen, Schwächen der Studie (insbesondere der Testverfahren)</b><br/>Vergleich nur mit Stress-Echokardiographie (inkl. Angiographie), mit geringer Sensitivität</p> <p><b>Bemerkungen hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Ergebnisse (externe Validität)</b><br/>Heterogene Studienpopulation, jedoch typisch für die in der Routine anzutreffende Patientenkollektel</p> <p><b>Schlussfolgerungen der Autoren</b><br/>FFR ist sehr gut geeignet, Patienten zu identifizieren, die keiner Intervention bedürfen, insbesondere zur Entscheidungsfindung bei mittelschweren Läsionen. FFR ist aufgrund seiner technisch einfachen Handhabbarkeit, schnellen Durchführung und Ergebnisermittlung und dem Fehlen eines zusätzlichen Risikos ein potentiell sinnvolles Instrument in der täglichen klinischen Praxis.</p>   |
| <p><b>Kommentar</b><br/>Angabe der Ergebnisparameter bezogen auf Anzahl der Läsionen anstatt auf Patientenzahlen, Definition des Goldstandards nicht ganz klar: Angiographie durchgeführt und Ergebnisse berücksichtigt, jedoch Analyse im Vergleich zu Stress-Echokardiographie allein. Kein offensichtliches Verzerrungspotential, Patientenkollektiv wenig selektiert, nach Meinung der Autoren repräsentativ.</p>  |

FFR = Fraktionierte Flussreserve.

**Meuwissen et al. (2002)****Tabelle 26: Kurzbeschreibung der Studie von Meuwissen et al. (2002)**

|   |
|---|
| <p><b>Titel</b><br/>Hyperemic stenosis resistance index for evaluation of functional coronary lesion severity</p> <p><b>Autoren</b><br/>Meuwissen M, Siebes M, Chamuleau SA, van Eck-Smit BL, Koch KT, de Winter RJ, Tijssen JG, Spaan JA, Piek JJ.</p> <p><b>Quelle</b><br/>Circulation 2002; 106(4): 441-446</p>  |
| <p><b>Fragestellung</b><br/>Prüfung der Hypothese, dass der Stenosewiderstandindex funktionelle Koronarläsionen besser entdeckt als hämodynamische Parameter, die auf der Flussgeschwindigkeit oder Drücken allein basieren.</p> <p><b>Technologie (Diagnoseverfahren)</b><br/>FFR, Koronarangiographie, Tc-99m-SPECT</p>   |
| <p><b>Studientyp, -design</b><br/>Diagnostische Querschnittstudie</p> <p><b>Studienzeitraum</b><br/>Nicht angegeben, jedoch vor März 2002. Bestimmung der FFR innerhalb einer Woche nach SPECT.</p> <p><b>Studienpopulation, -größe</b><br/><u>Demographie</u>: 151 konsekutive Patienten (71 % männlich), Alter 60,0 Jahre (+/- 10,7 Jahre) mit Ein- oder Zweigefäßkrankung die grundsätzlich für eine Stentimplantation in Frage kommen.<br/><u>Schweregrade</u>: nach CCS Grad 1: 7 %, Grad 2: 20 % und Grad 3: 57 %, Braunwald I / II: 17 %. <u>Ausschlussgründe</u>: Zwei oder mehr Stenosen in einem Gefäß, schweres Nierenleiden, signifikante Stenose der linken Hauptkoronararterie, Vorhofflimmern, Myokardinfarkt in den letzten sechs Wochen, kürzlich stattgefundene Bypassoperationen, sichtbare Kollateralentwicklung<br/><u>Setting</u>: Universitätsklinik, Amsterdam, Niederlande</p> <p><b>Definition der Studienparameter</b><br/><u>Goldstandard</u>: SPECT-Ergebnisse klassifiziert nach normal, verdächtig, leichter, mittelgradiger oder schwerer Defekt. Test als positiv gewertet (reversible Ischämie) bei Verbesserung um mehr als eine Kategorie im Versorgungsgebiet der betroffenen Koronararterie.<br/>Quantitative Koronarangiographie: relative Stenosierung des Lumendurchmessers, Referenzdurchmesser, minimaler Durchmesser bei automatisierter Auswertung<br/><u>Vergleichsverfahren</u>: FFR, positiv bei &lt; 0,75. FFR wurde nur bei einem Teil der gesamten Patientenpopulation untersucht.</p> |
| <p><b>Definition des Vergleichsverfahrens</b><br/><u>Goldstandard</u>: SPECT in Ruhe und unter Dipyridamol- bzw. Adenosin-induziertem Stress, quantitative Koronarangiographie<br/><u>Vergleichsverfahren</u>: FFR Druckdrahtmessung (Fa. Radi Medical Systems), Hyperämieinduktion mit Adenosin 15 bzw. 20 µg i. c. (rechte bzw. linke Koronararterie)</p> <p><b>Standardmaßzahlen</b><br/>Anzahl falsch-positiv: n = 30<br/>Anzahl falsch-negativ: n = 16<br/>Globaler prädiktiver Wert (accuracy): 75 %<br/>ROC AUC: 0,82<br/>Prävalenz: 29 %</p>  |
| <p><b>Bemerkungen hinsichtlich Einschränkungen, Schwächen der Studie (insbesondere der Testverfahren)</b><br/>Messung von FFR und Flussgeschwindigkeit sequentiell: teuer, zeitaufwendig, evtl. zwischenzeitliche Veränderungen hämodynamischer Parameter denkbar, aber nicht beobachtet.</p> <p><b>Bemerkungen hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Ergebnisse (externe Validität)</b><br/>Keine Angaben.</p> <p><b>Diskussion möglicher Verzerrungen des Studienergebnisses (Bias, Confounding)</b><br/>Nicht erfolgt.</p> <p><b>Schlussfolgerungen der Autoren</b><br/>Bei Vergleich in einer großen Patientenkohorte zeigt sich der kombinierte Index aus Druck- und Flussgeschwindigkeitsparametern den einzelnen Parametern deutlich überlegen in Bezug auf SPECT als Goldstandard. Der Index hat das Potential, die Qualität klinischer Entscheidungsfindung, insbesondere bei mittelgradigen Stenosen zu verbessern.</p>  |
| <p><b>Kommentar</b><br/>Es bleibt unklar, von wie vielen Patienten FFR-Ergebnisse vorliegen. Auswertungen basieren auf Anzahl der Läsionen (181 Läsionen bei 151 Patienten), auch genaue Anzahl von FFR-Ergebnissen bezogen auf Läsionen wird nicht berichtet, verdeckter Hinweis, dass nicht alle Patienten mit Druckdrahtverfahren untersucht wurden. Berechnung der entsprechenden Testgütekriterien nur für Läsionen und unter der Annahme möglich, dass für alle Patienten/Läsionen beide Ergebnisse vorliegen. Angegebene und berechnete Werte für „accuracy“ übereinstimmend, jedoch kann inverser „Verification“-Bias (unvollständiger Anwendung des zu evaluierenden Tests) nicht ausgeschlossen werden.</p>   |

AUC = Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve, Integral). CCS = Canadian Cardiovascular Society (Stadieneinteilung). FFR = Fraktionierte Flussreserve. ROC = Receiver-Operator-Kurve. SPECT = Single Photon Emission Computed Tomography.

**Pijls et al. (1996)****Tabelle 27: Kurzbeschreibung der Studie von Pijls et al. (1996)**

|   |
|---|
| <p><b>Titel</b><br/>Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses</p> <p><b>Autoren</b><br/>Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek JKJJ, Koolen JJ</p> <p><b>Quelle</b><br/>N Engl J Med 1996; 334(26): 1703-1708</p>  |
| <p><b>Fragestellung</b><br/>Aussagefähigkeit von FFR zur klinischen Entscheidungsfindung bei Patienten mit unklaren klinischen Befunden, widersprüchlichen bzw. nichtssagenden Ergebnissen von nicht-invasiven Tests aber Vorliegen einer moderaten Stenose in einer großen Koronararterie (angiographische Bestimmung).</p> <p><b>Technologie (Diagnoseverfahren)</b><br/>FFR, quantitative Koronarangiographie, Fahrradergometrie, TI-Szintigraphie, Stress-Echokardiographie (Dobutamin).</p>  |
| <p><b>Studientyp, -design</b><br/>Diagnostische Querschnittstudie mit teilweiser Nachuntersuchung zur Validierung</p> <p><b>Studienzeitraum</b><br/>Nicht berichtet. Sämtliche Untersuchungsverfahren wurden innerhalb von 48 Stunden (nach 7-tägiger Medikationskarenz mit Ausnahme von 80 mg ASS täglich) durchgeführt.</p> <p><b>Studienpopulation, Studiengröße</b><br/><u>Demographie:</u> 45 konsekutive Patienten (28 männlich), 54 +/- 8 Jahre mit Brustschmerz, angiographisch diagnostizierter Stenose von mittlerem Schweregrad (ca. 50 %) im proximalen Anteil einer der Hauptkoronarien<br/><u>Schweregrad:</u> Stenosen von mittlerem Schweregrad (ca. 50 %) im proximalen Anteil einer der Hauptkoronarien<br/><u>Ausschlussgründe:</u> Voraussetzung für Studieneinschluss war Unsicherheit über die Ursache der Brustschmerzen, keine vorausgehenden Revaskularisierungen.<br/><u>Setting:</u> Fachkliniken, Aalst, Belgien und Eindhoven, Niederlande</p> <p><b>Definition der Studienparameter</b><br/>Relative Stenosierung des Lumendurchmessers, Stenosierungsfläche, Referenzlumendurchmesser, Mindestlumendurchmesser bei der Stenose,<br/>Goldstandard (sequentielle Tests) positiv bei positivem Ergebnis von mind. einem nicht-invasiven Test, Vergleichsverfahren (FFR) positiv bei &lt; 0,75</p> |
| <p><b>Definition des Vergleichsverfahrens</b><br/><u>Goldstandard:</u> eindeutig positives Testergebnis in mindestens einem nicht-invasiven Testverfahren, Validierung anhand Normalisierung des Testergebnisses nach Revaskularisierung. Annahme des Fehlens einer funktionell bedeutsamen Stenose bei negativem Ergebnis aller nicht-invasiven Tests.<br/><u>Vergleichsverfahren:</u> FFR Druckdrahtmessung (Pressureguide, Fa. Radi Medical), Hyperämieinduktion mit Adenosin i. v. (140 µg/kg/min). Bei pathologischer FFR (&lt; 0,75) erfolgte Revaskularisierung, nur in dieser Gruppe wurden die Patienten mit positiven Referenztests nachuntersucht im Hinblick auf eine Normalisierung des Referenztests („test of time“). Patienten mit normaler FFR und pathologischem Referenztest wurden als falsch-positiv betrachtet, jedoch nicht nachuntersucht.</p>  |
| <p><b>Standardmaßzahlen</b><br/>Sensitivität: 87,5 %<br/>Spezifität: 100 %<br/>Positiver prädiktiver Wert: 100 %<br/>Negativer prädiktiver Wert: 87,5 %<br/>„Accuracy“: 93,3 %</p>  |
| <p><b>Bemerkungen hinsichtlich Einschränkungen, Schwächen der Studie (insbesondere der Testverfahren)</b><br/>Falsch-negative FFR-Ergebnisse evtl. möglich aufgrund von Vasospasmen unter körperlicher Belastung, die unter Adenosin nicht induziert werden, d. h. körperliche und pharmakologische Hyperämieinduktion nicht immer konsistent</p> <p><b>Bemerkungen hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Ergebnisse (externe Validität)</b><br/>Aussagen an Studienkollektiv mit mittelgradiger Stenose (30-50 %) im proximalen Teil der Koronararterien, daher keine Aussage für distale Stenosen, sowie für schwere Stenosen (hier ist die klinische Entscheidungsunsicherheit jedoch deutlich geringer). Explizit keine Aussage möglich bei diffuser KHK, Mikroangiopathie und linksventrikulärer Hypertrophie.</p> <p><b>Diskussion möglicher Verzerrungen des Studienergebnisses (Bias, Confounding)</b><br/>Nicht erfolgt.</p> <p><b>Schlussfolgerungen der Autoren</b><br/>FFR erhöht die Sensitivität der Diagnose funktioneller Einschränkungen der Koronardurchblutung und entspricht der Kombination einer Serie von nicht-invasiven Diagnoseverfahren. Eine verlässliche Diagnose ist Voraussetzung für die Durchführung von Revaskularisierungen.</p>  |
| <p><b>Kommentar</b><br/>Referenzstudie von sehr transparenter Berichterstattung bei komplexem Studiendesign und geringem Studienumfang. Aufgrund der systematisch unterschiedlichen Nachbeobachtung im Sinne von weiteren Tests sind Verzerrungen möglich („Verification“-Bias). Faktisch wird der Indexwert (FFR) als Goldstandard verwendet.</p>  |

ASS = Acetylsalicylsäure. FFR = Fraktionierte Flussreserve. KHK = Koronare Herzkrankheit. I. c. = Intrakoronar.

**Tron et al. (1995)****Tabelle 28: Kurzbeschreibung der Studie von Tron et al. (1995)**

|  |
|--|
| <p><b>Titel</b><br/>Comparison of pressure-derived fractional flow reserve with poststenotic coronary flow velocity reserve for prediction of stress myocardial perfusion imaging results</p> <p><b>Autoren</b><br/>Tron C, Donohue TJ, Bach RG, Aguirre FV, Caracciolo EA, Wolford TL, Miller DD, Kern MJ.</p> <p><b>Quelle</b><br/>Am Heart J 1995; 130(4): 723-733</p>  |
| <p><b>Fragestellung</b><br/>Untersuchung, ob mit FFR die klinische und physiologische Signifikanz von Koronarstenosen gemessen an den Ergebnissen von myokardialer Perfusionsszintigraphie bestimmt werden kann.</p> <p><b>Technologie (Diagnoseverfahren)</b><br/>FFR, Koronarangiographie, SPECT</p>   |
| <p><b>Studientyp, -design</b><br/>Diagnostische Querschnittstudie</p> <p><b>Studienzeitraum</b><br/>Nicht angegeben, bis max. einschließlich 1994. Bestimmung von FFR und SPECT innerhalb von zwei Wochen.</p> <p><b>Studienpopulation, -größe</b><br/><u>Demographie:</u> Daten von 62 Patienten der klinischen Routine aus zwei vorangegangenen Studien (89 % männlich), Alter 56 Jahre (+/- 13 Jahre).<br/><u>Ausschlussgründe:</u> signifikante Stenose der linken Hauptkoronararterie (&gt; 40 %), Vorhofflimmern, Myokardinfarkt im Versorgungsgebiet des Zielgefäßes, Bypassoperation zum relevanten Gefäß, sichtbare Kollateralentwicklung, kathetermäßig nicht-erreichbare Läsionen<br/><u>Schweregrad:</u> Durchmesserstenosierungen von durchschnittlich 56 % (14 bis 94 %). Patienten mit Ein- (53 %), Zwei- (34 %) oder Dreigefäßerkkrankung (13 %).<br/><u>Setting:</u> Universitätsklinik, St. Louis, Missouri, USA</p> <p><b>Definition der Studienparameter</b><br/><u>Goldstandard:</u> SPECT-Ergebnis positiv gewertet bei Vorliegen mind. eines Perfusionsdefekts im Versorgungsgebiet der betroffenen Koronararterie (Testergebnis dichotom).<br/>Quantitative Koronarangiographie: relative Stenosierung des Lumendurchmessers und -querschnitts, minimaler Durchmesser und Querschnittsfläche, Länge der Stenose, Durchmesser und Querschnitt des Referenzgefäßes.<br/><u>Vergleichsverfahren:</u> FFR kontinuierlich, Dichotomisierung bei 0,69 (Schnittpunkt von Sensitivität und Spezifität).</p>        |
| <p><b>Definition des Vergleichsverfahrens</b><br/><u>Goldstandard:</u> Tc-99m bzw. TI-201-SPECT mit pharmakologischer (53 %; davon 19 % mit Adenosin, und 34 % mit Dipyridamol) oder körperlicher Belastungsinduktion (85 % Ausbelastung), quantitative Koronarangiographie<br/><u>Vergleichsverfahren:</u> FFR Druckdrahtmessung (Merit Medical Systems), Hyperämieinduktion mit Adenosin 6 bis 8 bzw. 12 bis 18 µg i. c. (rechte bzw. linke Koronararterie)</p>  |
| <p><b>Standardmaßzahlen</b><br/>Sensitivität: 66 % (FFR = 0,69)<br/>Spezifität: 69 % (FFR = 0,69)<br/>Positiver Prädiktiver Wert: 71 % (FFR = 0,69)<br/>Negativer Prädiktiver Wert: 63 % (FFR = 0,69)<br/>„Accuracy“: 67 % (FFR = 0,69)<br/>Angaben auf Läsionen bezogen. Ausbelastung nur bei 90 % der Patienten erzielt (Anzahl einbezogener Patienten unklar)</p>   |
| <p><b>Bemerkungen hinsichtlich Einschränkungen, Schwächen der Studie (insbesondere der Testverfahren)</b><br/>Verwendung von Kathetern zur Druckmessung mit größeren Durchmessern führen zu einer Unterschätzung der Sensitivität, dünnere Katheter für die Studie jedoch nicht verfügbar. Ein empirischer Korrekturversuch durch Wahl eines geringeren „Cut-off“-Werts verbesserte die „accuracy“ jedoch nicht, daher hier wohl keine besondere Verzerrung. Unterschiedliche Auswirkungen auf Koronardurchblutung und damit FFR-Bestimmung bei körperlicher Anstrengung und pharmakologischer Stressinduktion. Unterschätzung der Sensitivität, da keine normalen Koronararterien untersucht wurden.</p> <p><b>Bemerkungen hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Ergebnisse (externe Validität)</b><br/>Keine expliziten Aussagen, jedoch wenig eingeschränkte Studienpopulation, unterschiedliche Schweregrade</p> <p><b>Diskussion möglicher Verzerrungen des Studienergebnisses (Bias, Confounding)</b><br/>Durchmesser des Referenzgefäßes mögliche Einflussgröße für den positiven prädiktiven Wert.</p> <p><b>Schlussfolgerungen der Autoren</b><br/>Aufgrund der Unsicherheit über das Vorliegen von mikroangiopathischen Störungen – mit oder ohne KHK – sind weitere Studien zur Beantwortung der Frage erforderlich, ob FFR ein sinnvoller klinischer Parameter zur Abschätzung der physiologischen Bedeutung von Stenosen ist und der sich daraus ergebenden Entscheidung zur Revaskularisierung von Patienten.</p> |
| <p><b>Kommentar</b><br/>Saubere durchgeführte, weitgehend transparent berichtete Studie mit bemerkenswert kritischer Diskussion der Ergebnisse. Leider nur Ergebnisse bezogen auf Läsionen anstelle von Patientenzahlen berichtet.<br/>FFR = Fraktionierte Flussreserve. I. c. = Intrakoronar. SPECT = Single Photon Emission Computed Tomography.</p>   |

## Yanagisawa et al. (2004)

Tabelle 29: Kurzbeschreibung der Studie von Yanagisawa et al. (2004)

|   |
|---|
| <p><b>Titel</b><br/>Application of pressure-derived myocardial fractional flow reserve in assessing the functional severity of coronary artery stenosis in patients with diabetes mellitus</p> <p><b>Autoren</b><br/>Yanagisawa H, Chikamori T, Tanaka N, Usui Y, Takazawa K, Yamashina A.</p> <p><b>Quelle:</b><br/>Circ J 2004; (6811): 993-998</p>   |
| <p><b>Fragestellung</b><br/>Evaluation der Anwendbarkeit von FFR in einem aktuellen klinischen Setting mit Patienten mit Diabetes mellitus, bei denen bislang aus theoretischen Gründen FFR nicht als valide bestimmbar gegolten hat.</p> <p><b>Technologie (Diagnoseverfahren)</b><br/>FFR, quantitative Koronarangiographie, TI-201-Myokard-SPECT</p>   |
| <p><b>Studientyp, -design</b><br/>Diagnostische Querschnittstudie (SPECT innerhalb von drei Monaten, im Mittel nach 30 Tagen)</p> <p><b>Studienzeitraum</b><br/>Februar 1997 bis Dezember 2002</p> <p><b>Studienpopulation, Studiengröße</b><br/><u>Demographie:</u> 245 konsekutive Patienten (304 Läsionen), der klinischen Routine (84 % männlich), Alter 62 Jahre (+/- 9 Jahre), bei denen sich angiographisch eine intermediäre Koronarläsion zeigte, davon 96 mit Diabetes mellitus.<br/><u>Schweregrad:</u> 183 Patienten mit Eingefäß- (75 %, davon 50 Patienten mit nicht-signifikanter Stenose) und 62 Patienten mit Mehrgefäßkrankungen.<br/><u>Ausschlussgründe:</u> akuter Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, Revaskularisierung vor weniger als einem Monat<br/><u>Setting:</u> Universitätsklinik, Tokio, Japan</p> <p><b>Definition der Studienparameter</b><br/><u>Goldstandard:</u> SPECT-Ergebnis positiv gewertet bei Scorewerten von mind. eins auf einem Radioaktivitätsscore im Versorgungsgebiet der betroffenen Koronararterie (Testergebnis dichotomisiert). Bewertung von 20 Teilarealen anhand eines fünfstufigen Scores durch drei Kardiologen im Konsensverfahren.<br/>Signifikante Stenose bei <math>\geq 75</math> % Durchmesserverengung.<br/><u>Vergleichsverfahren:</u> FFR, kontinuierlich, Dichotomisierung bei <math>&lt; 0,75</math></p> |
| <p><b>Definition des Vergleichsverfahrens</b><br/><u>Goldstandard:</u> TI-201-SPECT mit pharmakologischer (Adenosin, n = 57) oder körperlicher Belastungsinduktion (n = 188) mit Ausbelastung, quantitative Koronarangiographie<br/><u>Vergleichsverfahren:</u> FFR Druckdrahtmessung (PressureWire, Radi Medical Systems), Hyperämieinduktion mit Papaverin 8 bzw. 12 mg i. c. (rechte bzw. linke Koronararterie)</p> <p><b>Standardmaßzahlen</b><br/>Sensitivität: 79 % (Nicht-Diabetiker), 83 % (Diabetespatienten)<br/>Spezifität: 83 % bzw. 75 %<br/>Positiver prädiktiver Wert: 73 % bzw. 81 %<br/>Negativer prädiktiver Wert: 86 % bzw. 78 %<br/>„Accuracy“: 81 % bzw. 80 %<br/>Angaben auf Läsionen bezogen, keine Angabe zur Anzahl der Läsionen in den beiden Gruppen.</p>  |
| <p><b>Bemerkungen hinsichtlich Einschränkungen, Schwächen der Studie (insbesondere der Testverfahren)</b><br/>Keine von den Autoren aufgeführt.</p> <p><b>Bemerkungen hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Ergebnisse (externe Validität)</b><br/>Bei Patienten mit gut kontrolliertem Diabetes mellitus (HbA1c <math>&lt; 7,0</math> %) sind Sensitivität und Spezifität nicht wesentlich verschieden verglichen mit Patienten ohne Diabetes. ROC-Analysen bestätigen den „Cut-off“-Wert für FFR von 0,75 als besten Trennwert. Bei schlecht eingestelltem Diabetes treten v. a. Störungen bei der koronaren Vasodilatation auf, ROC-Analysen legen andere Trennwerte nahe.</p> <p><b>Schlussfolgerungen der Autoren</b><br/>Gut eingestellte Diabetiker stellen keine besondere Untergruppe dar, FFR kann standardmäßig eingesetzt werden. Für Patienten mit schlecht eingestelltem Diabetes zeigen sich Hinweise auf Unzulänglichkeiten der normalen Testprozeduren, die Ergebnisse müssen in größeren Kollektiven bestätigt werden.</p>   |
| <p><b>Kommentar</b><br/>Daten enthalten mutmasslich jene von Yanagisawa (2002) und Usui (2003)<sup>213, 225</sup>. Auswertung auf der Basis der Anzahl von Läsionen, jedoch keine Angabe zur Verteilung der Läsionen zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern. Damit Berechnung der Vierfeldertafeln nur unter Zusatzannahmen möglich. Die Angaben zu positivem und negativem prädiktiven Wert konnten nicht nachvollzogen werden. Patientenkollektiv enthält auch einige Patienten mit älteren Myokardinfarkten, Studienkollektiv damit wenig selektiert und wohl repräsentativ. Keine Aussagen zu „Verification“-Bias möglich, da zwar von konsekutiver Patientenrekrutierung berichtet wird, eine solche in Anbetracht eines dann anzunehmenden Routineeinsatzes von SPECT zumindest ungewöhnlich erscheint. Während der langen Studiendauer können Änderungen in der Technik des Indextestverfahrens (FFR) nicht ausgeschlossen werden. Das Zeitfenster, innerhalb dessen die beiden Tests durchgeführt wurden ist mit drei Monaten kritisch lang, so dass hier ein beginnender „Disease Progression“-Bias unterstellt werden kann.<br/>FFR = Fraktionierte Flussreserve. HbA1c = Hämoglobin A1c i. c. = Intrakoronar. ROC = Receiver-Operator-Kurve.<br/>SPECT = Single Photon Emission Computed Tomography.</p>   |

### 9.3.2 Klinische Nutzenstudien

Bech et al. (2001)

**Tabelle 30: Kurzbeschreibung der Studie von Bech et al. (2001)**

|  |
|--|
| <p><b>Titel</b><br/>Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis. A randomized trial.</p> <p><b>Autoren</b><br/>Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, de Muinck ED, Hoorntje JC, Escaned J, Stella PR, Boersma E, Bartunek J, Koolen JJ, Wijns W.</p> <p><b>Quelle</b><br/>Circulation 2001; 103(24): 2928-2934.</p>  |
| <p><b>Fragestellung</b><br/>Vergleich des klinischen Nutzens (Mortalität, Komplikationen, Anginabeschwerden und Medikamentenbedarf) bei rein medikamentöser Behandlung von Patienten mit FFR-Werten von <math>\geq 0,75</math> verglichen mit Stentbehandlung (<math>\geq 0,75</math> bzw. <math>&lt; 0,75</math>)</p> <p><b>Technologie (Diagnoseverfahren)</b><br/>FFR, Verlaufsbeobachtung</p>  |
| <p><b>Studientyp, -design</b><br/>Diagnostische prospektive und randomisierte klinische Studie (RCT).<br/>Patienten mit Anginabeschwerden, jedoch ohne eindeutigen Ischämienachweis wurden vor der Messung der FFR zu einer Behandlungsgruppe (medikamentös bzw. interventionell) randomisiert. Bei FFR-Werten <math>&lt; 0,75</math> erfolgte in jedem Fall eine Behandlung mit Stentimplantation (sog. Referenzgruppe). Nach Behandlung wurde über 2 Jahre nachbeobachtet (ohne erneute Diagnostik).</p> <p><b>Studienzeitraum</b><br/>Keine Angabe, jedoch vor 2001</p> <p><b>Studienpopulation, -größe</b><br/><b>Demographie:</b> 325 Patienten (71 % männlich) mit elektiv geplanter PTCA und koronarangiographisch mindestens 50 %-iger Stenose ohne eindeutigen kardialen Ischämienachweis (d. h. Ischämienachweis negativ, uneindeutig bzw. nicht durchgeführt) in einer großen Koronararterie. Mittleres Alter 60 bis 61 +/- 9 bis 11 Jahre (je nach Behandlungsgruppe).<br/><b>Setting:</b> multizentrisch in Fach- und Universitätskliniken in Belgien, Deutschland, den Niederlanden, Schweden, Spanien, Südkorea und Japan<br/><b>Schweregrad:</b> angiographisch visuell nachgewiesene Stenose von mindestens 50 % im Durchmesser in einer der großen Koronararterien (mindestens 2,5 mm Durchmesser). Eingefäßlerkrankungen bei 65 %, 68 % und 75 %, Zweifäßlerkrankungen bei 27 %, 29 % und 22 %, Dreifäßlerkrankungen bei 8 %, 3 % und 4 % (Interventionsgruppe, Vergleichsgruppen I und II).<br/><b>Ausschlusskriterien:</b> Ischämienachweis in den letzten beiden Monaten, Totalverschluss oder Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, Befall kleinerer Gefäße</p> <p><b>Definition der Studienparameter</b><br/>Gesamtmortalität und Abwesenheit kardialer Komplikationen nach 1, 3, 6, 12 und 24 Monaten Nachbeobachtung. Komplikationen umfassen Myokardinfarkt, Bypassoperationen, PTCA, interventionsassoziierte Komplikationen, die weitere Eingriffe erforderlich machten oder zu verlängertem Krankenhausaufenthalt führten. Sekundäre Endpunkte bestanden in der Freiheit von Angina pectoris sowie dem Bedarf antianginöser Medikation.</p> |
| <p><b>Definition des Vergleichsverfahrens</b><br/><b>Interventionsgruppe:</b> FFR <math>\geq 0,75</math> und rein medikamentöse Behandlung<br/><b>Vergleichsgruppen:</b> (I) FFR <math>\geq 0,75</math> und Stentbehandlung, (II) FFR <math>&lt; 0,75</math> und Stentbehandlung</p> <p><b>Standardmaßzahlen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Frühkomplikationen (Krankenhausaufenthalt): Interventionsgruppe 0 %, 5,5 % (I) und 7,6 % (II)</li> <li>– Komplikationsfreie Zweijahresüberlebendwahrscheinlichkeit: 89 %, 83 % (I) und 78 % (II).</li> <li>– Kardialer/nicht-kardialer Tod innerhalb von zwei Jahren: 2,2 %/2,2 % (jeweils n = 2), 1,1 %/1,1 % (n = 1) in Vergleichsgruppe I und 0,7 % (n = 1) / 0 % in Vergleichsgruppe II</li> <li>– Gesamtzahl der Komplikationen innerhalb von zwei Jahren: 11,1 %, 17,8 % (I) und 29,2 % (II).</li> <li>– Gebrauch antianginöser Medikation (24 Monate vs. „baseline“): Interventionsgruppe: 79 % vs. 87 %, Vergleichsgruppe I: 85 % vs. 83 %, Vergleichsgruppe II: 80 % vs. 88 %.</li> <li>– Anteil anginafreier Patienten (Ergebnisse nur graphisch dargestellt): Interventionsgruppe ca. 70 % vs. ca. 12 % (24 Monate vs. „baseline“), Vergleichsgruppe I ca. 52 % vs. ca. 12 %, Vergleichsgruppe II ca. 78 % vs. ca. 10 %.</li> <li>– Hinweis: nahezu vollständiges Follow-up (98 %)</li> </ul>   |
| <p><b>Bemerkungen hinsichtlich Einschränkungen, Schwächen der Studie (insbesondere der Testverfahren)</b><br/>Höherer Beschwerdegrad bei Patienten der Vergleichsgruppe I kann nicht ausgeschlossen werden (z. B. antianginöse Medikation), zwei Jahre Beobachtungszeit möglicherweise zu kurz, Daten der jeweiligen Zentren nicht genannt (ggf. zusätzliche Heterogenität). Kaum Verzerrungsmöglichkeiten erkennbar.</p> <p><b>Bemerkungen hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Ergebnisse (externe Validität)</b><br/>Patientenkollektiv inhomogen und dem klinisch anzutreffenden Patientengut entsprechend, daher grundsätzlich von guter externer Validität auszugehen. Jedoch keine Informationen über Verteilungen zwischen den Zentren, hier Generalisierbarkeit (vermutlich auf Länder außerhalb Europas) nicht sicher gegeben.</p> <p><b>Diskussion möglicher Verzerrungen des Studienergebnisses (Bias, Confounding)</b><br/>Implizit wird angenommen, dass FFR perfekter Test sei. Behandlungsphase unverblindet, daher theoretisch Verzerrungspotential denkbar, jedoch unwahrscheinlich.</p> <p><b>Schlussfolgerungen der Autoren</b><br/>In Patienten mit Koronarstenose, die ohne objektiven kardialen Ischämienachweis zur PTCA vorgesehen sind, kann eine Messung der FFR direkt vor dem Eingriff diejenigen identifizieren (FFR <math>\geq 0,75</math>), die von einer Stentimplantation nicht profitieren, bzw. für die PTCA die angemessene Behandlung ist (FFR <math>&lt; 0,75</math>) und zu deutlicher Besserung führt.</p>  |
| <p><b>Kommentar</b><br/>Korrekt konzipierte und durchgeführte Studie, Studiendauer für Langzeitoutcomes (noch) zu kurz, geringe Mängel in der Berichterstattung (z. B. Studienzentrenverteilung).</p>  |

FFR = Fraktionierte Flussreserve. PTCA = Perkutane transluminale Koronarangioplastie.

### 9.3.3 Gesundheitsökonomische Studien

Fearon et al. (2003)

**Tabelle 31: Kurzbeschreibung der Studie von Fearon et al. (2003)**

|  |
|--|
| <p><b>Titel</b><br/>Cost-effectiveness of measuring fractional flow reserve to guide coronary interventions.</p> <p><b>Autoren</b><br/>Fearon WF, Yeung AC, Lee DP, Yock PG, Heidenreich PA.</p> <p><b>Quelle</b><br/>Am Heart J 2003; 145 (5), 882-887</p>  |
| <p><b>Fragestellung und Evaluationsrahmen</b></p> <p><u>Technologie:</u> FFR-Bestimmung zur Behandlungsauswahl</p> <p><u>Fragestellung:</u> Kostenauswirkung testabhängiger Behandlungsstrategien für FFR-Messung und Durchführung nuklearmedizinischer Untersuchungsverfahren zur funktionellen Signifikanz der Stenosen.</p> <p><u>Perspektive:</u> Gesamtgesellschaftlich, ohne indirekte Kosten</p> <p><u>Zeithorizont:</u> Lebenslang (20 Jahre)</p> <p><u>Art der ökonomischen Evaluation:</u> Kostennutzwertstudie</p>  |
| <p><b>Studiendesign und Studien- bzw. Zielpopulation</b></p> <p><u>Studientyp:</u> Entscheidungsanalytische Modellierung</p> <p><u>Datierung der zugrunde liegenden Daten:</u> ca. 1996 (FFR-Testgütekriterien), ca. 2001 (klinischer Nutzen FFR), ca. 1994-2002 (Kostendaten)</p> <p><u>Studien-/Zielpopulation:</u> Patienten mit Angina pectoris und angiographisch mittlerer Koronarstenose unklarer hämodynamischer Bedeutung (Eingefäßerkrankung).</p> <p><u>Setting:</u> US-amerikanisches Gesundheitssystem</p> <p><u>Spezifikation der Technologie:</u> Von FFR-Test abhängige Behandlung (medikamentös bzw. koronarinterventionell), vs. von nuklearmedizinischer Untersuchung abhängige Behandlung (ibid.) vs. generelle Stentimplantation ohne Test. FFR-Wertbestimmung in angiographischer Sitzung nach Standardprotokoll, nuklearmedizinische Untersuchungen nicht näher spezifiziert, medikamentöse Behandlung nach Guidelines, Stentimplantation ohne nähere Angabe.</p>   |
| <p><b>Gesundheitseffekte</b></p> <p><u>In der Synthese untersuchte klinische Parameter:</u> Testgüte für FFR und nuklearmedizinische Untersuchungsverfahren, Therapieeffektivität für medikamentöse Behandlung und PTCA, Dauer des Behandlungseffekts, Nutzwerte für Angina pectoris, interventionsassoziierte Mortalität, Mortalität der Diagnoseverfahren und Restlebenserwartung.</p> <p><u>Berücksichtigung von Primärstudien (Studiendesigns und Ein-/Ausschlusskriterien):</u> Testgüte aus zwei diagnostischen Querschnittstudien, Auswahl nicht begründet. Therapieeffektivität für medikamentöse Behandlung bzw. PTCA aus einer Metaanalyse. Dauer des Behandlungseffekts aus zwei RCT, Nutzwerte für Angina pectoris aus einer großen Querschnittsstudie. Interventionsassoziierte Mortalität (PTCA) aus einer großen Kohortenstudie, Mortalität der Diagnoseverfahren (implizit) aus lokaler Expertenmeinung. Restlebenserwartung (55-jährige Patienten) aus weiterer gesundheitsökonomischer Modellierung.</p> <p><u>Annahmen:</u> Gleiche Testgütekriterien von FFR und nuklearmedizinischen Untersuchungen, 40 % der mittelgradigen Stenosen führen zu koronarer Ischämie. Gleiche zusätzliche Mortalität für FFR-Messung und nuklearmedizinische Untersuchung</p> <p><u>Quellen und Suchstrategie bei der Literaturrecherche:</u> Keine Angaben („prominent studies“)</p> <p><u>Validitäts- bzw. Qualitätskriterien bei der Bewertung der Primärstudien:</u> Keine Angaben bzw. nicht durchgeführt</p> <p><u>Methoden der Bewertung von Relevanz und Validität bzw. Qualität der Primärstudien:</u> Keine Angaben bzw. nicht durchgeführt</p> <p><u>Methoden der Extraktion von Daten aus den Primärstudien:</u> Testgüte der Diagnoseverfahren: Mittelwerte aus zwei Studien</p> <p><u>Anzahl berücksichtigter Primärstudien:</u> 7 sowie eine Metaanalyse</p> <p><u>Methode der Synthese der gesundheitsbezogenen Parameter:</u> Einzelauswahl, keine Synthese</p> <p><u>Untersuchung von Heterogenität der gesundheitsbezogenen Parameter:</u> Nicht erfolgt, aber auch nicht erforderlich wg. Beschränkung auf einzelne Datenquellen</p> <p><u>Ergebnisse der Synthese:</u> Nicht relevant</p> <p><u>Effektmaße für die ökonomische Analyse:</u> IKNV für FFR-basierte Strategie vs. generellem Stenting bzw. auf nuklearmedizinischen Untersuchungen basierter Behandlungsstrategie.</p> |

**Fortsetzung: Fearon et al. (2003)**

|   |
|---|
| <p><b>Kosten</b></p> <p><u>Berücksichtigte Ressourcenveränderungen:</u> Kosten der Behandlung von Angina pectoris einschließlich interventioneller Behandlung und Diagnostik (FFR, nuklearmedizinische Untersuchungen).</p> <p><u>Beschreibung des Mengengerüsts:</u> Literaturdaten, Krankenhausverwaltungsdaten, eigene Erhebung an 21 Patienten.</p> <p><u>Monetäre Bewertung des Mengengerüsts:</u> Literaturdaten, Herstellerangaben, Krankenhausverwaltungsdaten, Gebührenordnung. Investitionskosten (Diagnoseverfahren) blieben unberücksichtigt (konservative Annahme).</p> <p><u>Währung:</u> USD (2000)</p>  |
| <p><b>Diskontierung</b></p> <p>3 % für Kosten und Gesundheitseffekte</p>  |
| <p><b>Ergebnisse</b></p> <p><u>Ermittelte Gesundheitseffekte:</u> FFR-Strategie: 14,7940 QALY, Strategie basierend auf nuklearmedizinischer Untersuchung 14,7962 QALY, generelle Stentingstrategie 14,7761 QALY</p> <p><u>Ermittelte Kosten:</u> FFR-Strategie: 11.395 USD, Strategie basierend auf nuklearmedizinischer Untersuchung 13.190 USD, generelle Stentingstrategie 15.225 USD.</p> <p><u>Synthese von Kosten und Effekten (IKNV):</u> FFR-Strategie vs. Strategie basierend auf nuklearmedizinischer Untersuchung 808.000 USD/QALY, FFR-Strategie vs. genereller Stentingstrategie: FFR dominiert.</p>   |
| <p><b>Behandlung von Unsicherheiten</b></p> <p>Einweg-Sensitivitätsanalyse (vorw. 95 %-Konfidenzintervalle, ersatzweise plausible Bereiche) einschließlich Schwellenwertanalysen.</p>   |
| <p><b>Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren</b></p> <p><u>Bemerkungen hinsichtlich Einschränkungen/Schwächen/Bias der Analyse:</u> Datenqualität wird nicht diskutiert, Diskussion der Sensitivitätsanalyse zu einzelnen Annahmen (Testgütekriterien, einbezogene Kosten)</p> <p><u>Bemerkungen hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Ergebnisse (externe Validität):</u> klinische Effekte wohl generalisierbar (multizentrische Studie), Ergebnisse insensitive zu unterstellten Nutzwerten, Kosten- und Mengengerüst dürften nicht generalisierbar sein. Aufgrund weitgehender Insensitivität der Hauptergebnisse gegen Variation der Kostenparameter könnten Schlussfolgerungen jedoch auch in anderen Gesundheitssystemen zutreffen (jedoch spekulativ).</p> <p><u>Schlussfolgerungen:</u> „Unsere Daten legen nahe, dass die Messung der FFR und die davon abhängig gemachte Wahl der Behandlungsstrategie zu erheblichen Kosteneinsparungen führen kann verglichen mit der traditionellen Strategie einer Stentimplantation nach positivem Ergebnis nuklearmedizinischer Untersuchungen oder grundsätzlicher Stentimplantation in allen Patienten.“</p> |
| <p><b>Kommentar</b></p> <p>Stark vereinfachende Modellierung ausgewählter Diagnose- bzw. Behandlungsstrategien mit sehr knapper Beschreibung. Auswahl der Datenquellen ungenügend dokumentiert, eine ausführliche Recherche, Selektion und Bewertung erfolgten offenbar nicht. Ergebnisse jedoch (bei sehr geringen Unterschieden der Gesundheitseffekte) sehr robust. Variabilität nur sehr eingeschränkt untersucht und berichtet.</p>  |
| <p><b>Ähnliche Publikationen/Originalpublikationen/technische Berichte (wenn vorhanden)</b></p> <p>Bislang keine relevanten weiteren Studien zu Kosten oder zur Kosteneffektivität eines FFR-basierten Vorgehens auffindbar.</p>  |

FFR = Fraktionierte Flussreserve. IKNV = Inkrementelles Kostennutzenverhältnis. PTCA = Perkutane transluminale Koronarangioplastie. QALY = Qualitätsadjustiertes Lebensjahr.



## 9.4 Qualitätsbewertungsbögen der eingeschlossenen Studien

### 9.4.1 Diagnostische Studien

Abe et al. (2000)

**Tabelle 32: Qualitätsbewertung der Studie von Abe et al. (2000)**

|   |          |  |                                     |                                     |  |
|---|----------|--|-------------------------------------|-------------------------------------|--|
| <b>Checkliste 2b:</b>                                 |          | <b>Diagnostestudien</b>  |                                     |                                     |  |
| <b>Bericht Nr.:</b>                                   |          | <b>PRW-19</b>  |                                     |                                     |  |
| <b>Titel:</b>   |          | Diastolic fractional flow reserve to assess the functional severity of moderate coronary artery stenoses: comparison with fractional flow reserve and coronary flow velocity reserve |                                     |                                     |  |
| <b>Autoren:</b>                                       |          | Abe M, Tomiyama H, Yoshida H, Doba N   |                                     |                                     |  |
| <b>Quelle:</b>  |          | Circulation 2000; 102(19): 2365-2370   |                                     |                                     |  |
|   | <b>A</b> | <b>Beschreibung der Ausgangssituation:</b>   | <b>Ja</b>                           | <b>Nein</b>                         | <b>?</b>   |
| QA  | 1.       | Gibt es eine klar formulierte Fragestellung vor Beginn der Studie?   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 2.       | Wurde die Zielkrankheit eindeutig definiert?   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 3.       | Erfolgte eine Festlegung der Trenngröße vor Beginn?  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 4.       | Wurde ein „Goldstandard“ festgelegt und Angaben über seine Zuverlässigkeit gemacht?  | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> <sup>1</sup> |
|   | <b>B</b> | <b>Durchführung der Prüfung:</b>   |                                     |                                     |  |
| QB  | 1.       | Ausreichende Beschreibung für Nachprüfungen?   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 2.       | Erfolgte die Auswertung der Testergebnisse ohne Kenntnis der Diagnose und umgekehrt die Diagnose ohne Kenntnisse der Testergebnisse (wechselseitige Blindheit)?                      | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>              |
| QB  | 3.       | Wurde die Zusammensetzung der Versuchskollektive in Bezug auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse berücksichtigt?   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 4.       | Wurde die zu untersuchende Technik und der „Goldstandard,“ bei allen Patienten angewendet?   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
|   | <b>C</b> | <b>Ergebnispräsentation</b>  |                                     |                                     |  |
| QA  | 1.       | Ist eine Vierfeldertafel vorhanden bzw. ist eine Erstellung aus den gegebenen Daten möglich?   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 2.       | Erfolgte eine Verwendung von eindeutig definierten Parametern zur Beschreibung der Ergebnisse?   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
|   | <b>D</b> | <b>Diskussion</b>  |                                     |                                     |  |
| QB  | 1.       | Wurde die Abhängigkeit des prädiktiven Wertes von der a-priori-Wahrscheinlichkeit ausreichend diskutiert?  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 2.       | Wurde die Definition des pathologischen Testergebnisses als Erkrankung selbst vermieden?   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 3.       | Wurde eine Nutzen-Schaden-Abwägung für die vier Ergebnisgruppen durchgeführt?  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 4.       | Wurden die Folgen von Fehlklassifikationen angemessen diskutiert?  | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>              |
|   |          | <b>Summen (Punkte)</b>   | <b>7</b>                            | <b>4</b>                            | <b>3</b>   |
| <b>Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:</b> |          |  | <input checked="" type="checkbox"/> | <b>Berücksichtigt</b>               |  |
|   |          |  | <input type="checkbox"/>            | <b>Ausgeschlossen</b>               |  |

<sup>1</sup> Goldstandard wurde angegeben, jedoch keine Angaben über die Zuverlässigkeit

## Caymaz et al. (2000a)

Tabelle 33: Qualitätsbewertung der Studie von Caymaz et al. (2000a)

| Checkliste 2b: Diagnosestudien  |    |   |                                     |                                     |  |
|---|----|---|-------------------------------------|-------------------------------------|--|
| Bericht Nr.: PRW-03   |    |   |                                     |                                     |  |
| Titel: Correlation of myocardial fractional flow reserve with thallium-201 SPECT imaging in intermediate-severity coronary artery lesions |    |   |                                     |                                     |  |
| Autoren: Caymaz O, Fak AS, Tezcan H, Inanir SS, Toprak A, Tokay S, Turoglu T, Oktay A   |    |   |                                     |                                     |  |
| Quelle: J Invasive Cardiol 2000; 12(7): 345-350   |    |   |                                     |                                     |  |
|   | A  | Beschreibung der Ausgangssituation:   | Ja                                  | Nein                                | ?  |
| QA  | 1. | Gibt es eine klar formulierte Fragestellung vor Beginn der Studie?  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 2. | Wurde die Zielkrankheit eindeutig definiert?  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 3. | Erfolgte eine Festlegung der Trenngröße vor Beginn?   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 4. | Wurde ein „Goldstandard“ festgelegt und Angaben über seine Zuverlässigkeit gemacht?   | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> <sup>1</sup> |
| B Durchführung der Prüfung:   |    |   |                                     |                                     |  |
| QB  | 1. | Ausreichende Beschreibung für Nachprüfungen?  | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>              |
| QA  | 2. | Erfolgte die Auswertung der Testergebnisse ohne Kenntnis der Diagnose und umgekehrt die Diagnose ohne Kenntnisse der Testergebnisse (wechselseitige Blindheit)? | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>              |
| QB  | 3. | Wurde die Zusammensetzung der Versuchskollektive in Bezug auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse berücksichtigt?  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 4. | Wurde die zu untersuchende Technik und der „Goldstandard„ bei allen Patienten angewendet?   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
| C Ergebnispräsentation  |    |   |                                     |                                     |  |
| QA  | 1. | Ist eine Vierfeldertafel vorhanden bzw. ist eine Erstellung aus den gegebenen Daten möglich?  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 2. | Erfolgte eine Verwendung von eindeutig definierten Parametern zur Beschreibung der Ergebnisse?  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
| D Diskussion  |    |   |                                     |                                     |  |
| QB  | 1. | Wurde die Abhängigkeit des prädiktiven Wertes von der a-priori-Wahrscheinlichkeit ausreichend diskutiert?   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 2. | Wurde die Definition des pathologischen Testergebnisses als Erkrankung selbst vermieden?  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 3. | Wurde eine Nutzen-Schaden-Abwägung für die vier Ergebnisgruppen durchgeführt?   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 4. | Wurden die Folgen von Fehlklassifikationen angemessen diskutiert?   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         |
| <b>Summen (Punkte)</b>  |    |   | <b>7</b>                            | <b>4</b>                            | <b>3</b>   |
| <b>Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:</b>   |    |   | <input checked="" type="checkbox"/> | <b>Berücksichtigt</b>               |  |
|   |    |   | <input type="checkbox"/>            | <b>Ausgeschlossen</b>               |  |

<sup>1</sup> Goldstandard wurde angegeben, jedoch keine Angaben über die Zuverlässigkeit

## Chamuleau et al. (2001)

Tabelle 34: Qualitätsbewertung der Studie von Chamuleau et al. (2001)

|   |                        |   |  |                                     |  |
|---|------------------------|---|--|-------------------------------------|--|
| <b>Checkliste 2b: Diagnosestudien</b>   |                        |   |  |                                     |  |
| <b>Bericht Nr.: PRW-05</b>  |                        |   |  |                                     |  |
| <b>Titel:</b> Fractional flow reserve, absolute and relative coronary blood flow velocity reserve in relation to the results of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography in patients with two-vessel coronary artery disease |                        |   |  |                                     |  |
| <b>Autoren:</b> Chamuleau SA, Meuwissen M, van Eck-Smit BL, Koch KT, de Jong A, de Winter RJ, Schotborgh CE, Bax M, Verberne HJ, Tijssen JG, Piek JJ.   |                        |   |  |                                     |  |
| <b>Quelle:</b> J Am Coll Cardiol 2001; 37(5): 1316-1322   |                        |   |  |                                     |  |
|   | <b>A</b>               | <b>Beschreibung der Ausgangssituation:</b>  | <b>Ja</b>  | <b>Nein</b>                         | <b>?</b>   |
| QA  | 1.                     | Gibt es eine klar formulierte Fragestellung vor Beginn der Studie?  | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 2.                     | Wurde die Zielkrankheit eindeutig definiert?  | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 3.                     | Erfolgte eine Festlegung der Trenngröße vor Beginn?   | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 4.                     | Wurde ein „Goldstandard“ festgelegt und Angaben über seine Zuverlässigkeit gemacht?   | <input type="checkbox"/>                         | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> <sup>1</sup> |
|   | <b>B</b>               | <b>Durchführung der Prüfung:</b>  |  |                                     |  |
| QB  | 1.                     | Ausreichende Beschreibung für Nachprüfungen?  | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 2.                     | Erfolgte die Auswertung der Testergebnisse ohne Kenntnis der Diagnose und umgekehrt die Diagnose ohne Kenntnisse der Testergebnisse (wechselseitige Blindheit)? | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 3.                     | Wurde die Zusammensetzung der Versuchskollektive in Bezug auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse berücksichtigt?  | <input type="checkbox"/>                         | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 4.                     | Wurde die zu untersuchende Technik und der „Goldstandard“ bei allen Patienten angewendet?   | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
|   | <b>C</b>               | <b>Ergebnispräsentation</b>   |  |                                     |  |
| QA  | 1.                     | Ist eine Vierfeldertafel vorhanden bzw. ist eine Erstellung aus den gegebenen Daten möglich?  | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 2.                     | Erfolgte eine Verwendung von eindeutig definierten Parametern zur Beschreibung der Ergebnisse?  | <input checked="" type="checkbox"/> <sup>2</sup> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
|   | <b>D</b>               | <b>Diskussion</b>   |  |                                     |  |
| QB  | 1.                     | Wurde die Abhängigkeit des prädiktiven Wertes von der a-priori-Wahrscheinlichkeit ausreichend diskutiert?   | <input type="checkbox"/>                         | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 2.                     | Wurde die Definition des pathologischen Testergebnisses als Erkrankung selbst vermieden?  | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 3.                     | Wurde eine Nutzen-Schaden-Abwägung für die vier Ergebnisgruppen durchgeführt?   | <input type="checkbox"/>                         | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 4.                     | Wurden die Folgen von Fehlklassifikationen angemessen diskutiert?   | <input type="checkbox"/>                         | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         |
|   | <b>Summen (Punkte)</b> |   | <b>9</b>   | <b>4</b>                            | <b>1</b>   |
| <b>Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:</b>   |                        |   | <input checked="" type="checkbox"/>              | <b>Berücksichtigt</b>               |  |
|   |                        |   | <input type="checkbox"/>                         | <b>Ausgeschlossen</b>               |  |

<sup>1</sup> Goldstandard wurde angegeben, jedoch keine Angaben über die Zuverlässigkeit<sup>2</sup> Sensitivität und Spezifität nur graphisch angegeben.

## De Bruyne et al. (1995)

Tabelle 35: Qualitätsbewertung der Studie von De Bruyne et al. (1995)

|   |          |   |  |                                     |                          |
|---|----------|---|--|-------------------------------------|--------------------------|
| <b>Checkliste 2b:</b>                                 |          | <b>Diagnosestudien</b>  |  |                                     |                          |
| <b>Bericht Nr.:</b>                                   |          | <b>PRW-06</b>   |  |                                     |                          |
| <b>Titel:</b>   |          | Relation between myocardial fractional flow reserve calculated from coronary pressure measurements and exercise-induced myocardial ischemia                     |  |                                     |                          |
| <b>Autoren:</b>                                       |          | De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Heyndrickx GR.   |  |                                     |                          |
| <b>Quelle:</b>  |          | Circulation 1995; 92(1): 39-46  |  |                                     |                          |
|   | <b>A</b> | <b>Beschreibung der Ausgangssituation:</b>  | <b>Ja</b>  | <b>Nein</b>                         | <b>?</b>                 |
| QA  | 1.       | Gibt es eine klar formulierte Fragestellung vor Beginn der Studie?  | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |
| QA  | 2.       | Wurde die Zielkrankheit eindeutig definiert?  | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |
| QA  | 3.       | Erfolgte eine Festlegung der Trenngröße vor Beginn?   | <input type="checkbox"/>                         | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QA  | 4.       | Wurde ein „Goldstandard“ festgelegt und Angaben über seine Zuverlässigkeit gemacht?   | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |
|   |          | <b>B Durchführung der Prüfung:</b>  |  |                                     |                          |
| QB  | 1.       | Ausreichende Beschreibung für Nachprüfungen?  | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |
| QA  | 2.       | Erfolgte die Auswertung der Testergebnisse ohne Kenntnis der Diagnose und umgekehrt die Diagnose ohne Kenntnisse der Testergebnisse (wechselseitige Blindheit)? | <input type="checkbox"/>                         | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB  | 3.       | Wurde die Zusammensetzung der Versuchskollektive in Bezug auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse berücksichtigt?  | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |
| QA  | 4.       | Wurde die zu untersuchende Technik und der „Goldstandard“ bei allen Patienten angewendet?   | <input type="checkbox"/>                         | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|   |          | <b>C Ergebnispräsentation</b>   |  |                                     |                          |
| QA  | 1.       | Ist eine Vierfeldertafel vorhanden bzw. ist eine Erstellung aus den gegebenen Daten möglich?  | <input checked="" type="checkbox"/> <sup>1</sup> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |
| QB  | 2.       | Erfolgte eine Verwendung von eindeutig definierten Parametern zur Beschreibung der Ergebnisse?  | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |
|   |          | <b>D Diskussion</b>   |  |                                     |                          |
| QB  | 1.       | Wurde die Abhängigkeit des prädiktiven Wertes von der a-priori-Wahrscheinlichkeit ausreichend diskutiert?   | <input type="checkbox"/>                         | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB  | 2.       | Wurde die Definition des pathologischen Testergebnisses als Erkrankung selbst vermieden?  | <input type="checkbox"/>                         | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB  | 3.       | Wurde eine Nutzen-Schaden-Abwägung für die vier Ergebnisgruppen durchgeführt?   | <input type="checkbox"/>                         | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB  | 4.       | Wurden die Folgen von Fehlklassifikationen angemessen diskutiert?   | <input type="checkbox"/>                         | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|   |          | <b>Summen (Punkte)</b>  | <b>7</b>   | <b>7</b>                            | <b>0</b>                 |
| <b>Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:</b> |          |   | <input checked="" type="checkbox"/>              | <b>Berücksichtigt</b>               |                          |
|   |          |   | <input type="checkbox"/>                         | <b>Ausgeschlossen</b>               |                          |

<sup>1</sup> nur aus Ergebnisgraphiken bestimmbar

Erhard et al. (2005)

Tabelle 36: Qualitätsbewertung der Studie von Erhard et al. (2005)"

|   |          |   |                                     |                                     |  |
|---|----------|---|-------------------------------------|-------------------------------------|--|
| <b>Checkliste 2b:</b>                                 |          | <b>Diagnosestudien</b>  |                                     |                                     |  |
| <b>Bericht Nr.:</b>                                   |          | <b>PRW-17</b>   |                                     |                                     |  |
| <b>Titel:</b>   |          | The validation of fractional flow reserve in patients with coronary multivessel disease: a comparison with SPECT and contrast-enhanced dobutamine stress echocardiography |                                     |                                     |  |
| <b>Autoren:</b>                                       |          | Erhard I, Rieber J, Jung P, Hacker M, Schiele F, Stempfle HU, König A, Baylacher M, Theisen K, Siebert U, Klauss V.   |                                     |                                     |  |
| <b>Quelle:</b>  |          | Z Kardiol 2005; 94(5): 321-327  |                                     |                                     |  |
|   | <b>A</b> | <b>Beschreibung der Ausgangssituation:</b>  | <b>Ja</b>                           | <b>Nein</b>                         | <b>?</b>   |
| QA  | 1.       | Gibt es eine klar formulierte Fragestellung vor Beginn der Studie?  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 2.       | Wurde die Zielkrankheit eindeutig definiert?  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 3.       | Erfolgte eine Festlegung der Trenngröße vor Beginn?   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 4.       | Wurde ein „Goldstandard“ festgelegt und Angaben über seine Zuverlässigkeit gemacht?   | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> <sup>1</sup> |
|   |          | <b>B Durchführung der Prüfung:</b>  |                                     |                                     |  |
| QB  | 1.       | Ausreichende Beschreibung für Nachprüfungen?  | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> <sup>2</sup> |
| QA  | 2.       | Erfolgte die Auswertung der Testergebnisse ohne Kenntnis der Diagnose und umgekehrt die Diagnose ohne Kenntnisse der Testergebnisse (wechselseitige Blindheit)?           | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 3.       | Wurde die Zusammensetzung der Versuchskollektive in Bezug auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse berücksichtigt?  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 4.       | Wurde die zu untersuchende Technik und der „Goldstandard“ bei allen Patienten angewendet?   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
|   |          | <b>C Ergebnispräsentation</b>   |                                     |                                     |  |
| QA  | 1.       | Ist eine Vierfeldertafel vorhanden bzw. ist eine Erstellung aus den gegebenen Daten möglich?  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 2.       | Erfolgte eine Verwendung von eindeutig definierten Parametern zur Beschreibung der Ergebnisse?  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
|   |          | <b>D Diskussion</b>   |                                     |                                     |  |
| QB  | 1.       | Wurde die Abhängigkeit des prädiktiven Wertes von der a-priori-Wahrscheinlichkeit ausreichend diskutiert?   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 2.       | Wurde die Definition des pathologischen Testergebnisses als Erkrankung selbst vermieden?  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 3.       | Wurde eine Nutzen-Schaden-Abwägung für die vier Ergebnisgruppen durchgeführt?   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 4.       | Wurden die Folgen von Fehlklassifikationen angemessen diskutiert?   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         |
|   |          | <b>Summen (Punkte)</b>  | <b>7</b>                            | <b>5</b>                            | <b>2</b>   |
| <b>Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:</b> |          |   | <input checked="" type="checkbox"/> | <b>Berücksichtigt</b>               |  |
|   |          |   | <input type="checkbox"/>            | <b>Ausgeschlossen</b>               |  |

<sup>1</sup> keine Angaben zur Zuverlässigkeit, zwei Goldstandards, die Kombination der Tests bleibt unklar<sup>2</sup> Durchführung der Untersuchungen ausreichend beschrieben, Auswertungen bzw. Ergebnisse für Nachprüfung unzureichend beschrieben

## Jimenez-Navarro et al. (2001)

Tabelle 37: Qualitätsbewertung der Studie von Jimenez-Navarro et al. (2001)

|   |          |   |                                     |  |  |
|---|----------|---|-------------------------------------|--|--|
| <b>Checkliste 2b:</b>                                 |          | <b>Diagnosestudien</b>  |                                     |  |  |
| <b>Bericht Nr.:</b>                                   |          | <b>PRW-08</b>   |                                     |  |  |
| <b>Titel:</b>   |          | Measurement of fractional flow reserve to assess moderately severe coronary lesions: correlation with dobutamine stress echocardiography                        |                                     |  |  |
| <b>Autoren:</b>                                       |          | Jimenez-Navarro M, Alonso-Briaies JH, Hernandez Garcia MJ, Rodriguez Bailon I, Gomez-Doblas JJ, de Teresa Galvan E.   |                                     |  |  |
| <b>Quelle:</b>  |          | J Interv Cardiol 2001; 14(5): 499-504   |                                     |  |  |
|   | <b>A</b> | <b>Beschreibung der Ausgangssituation:</b>  | <b>Ja</b>                           | <b>Nein</b>                                      | <b>?</b>   |
| QA  | 1.       | Gibt es eine klar formulierte Fragestellung vor Beginn der Studie?  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 2.       | Wurde die Zielkrankheit eindeutig definiert?  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 3.       | Erfolgte eine Festlegung der Trenngröße vor Beginn?   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 4.       | Wurde ein „Goldstandard“ festgelegt und Angaben über seine Zuverlässigkeit gemacht?   | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         | <input checked="" type="checkbox"/> <sup>1</sup> |
|   |          | <b>B Durchführung der Prüfung:</b>  |                                     |  |  |
| QB  | 1.       | Ausreichende Beschreibung für Nachprüfungen?  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 2.       | Erfolgte die Auswertung der Testergebnisse ohne Kenntnis der Diagnose und umgekehrt die Diagnose ohne Kenntnisse der Testergebnisse (wechselseitige Blindheit)? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 3.       | Wurde die Zusammensetzung der Versuchskollektive in Bezug auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse berücksichtigt?  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 4.       | Wurde die zu untersuchende Technik und der „Goldstandard“ bei allen Patienten angewendet?   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         | <input type="checkbox"/>                         |
|   |          | <b>C Ergebnispräsentation</b>   |                                     |  |  |
| QA  | 1.       | Ist eine Vierfeldertafel vorhanden bzw. ist eine Erstellung aus den gegebenen Daten möglich?  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 2.       | Erfolgte eine Verwendung von eindeutig definierten Parametern zur Beschreibung der Ergebnisse?  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         | <input type="checkbox"/>                         |
|   |          | <b>D Diskussion</b>   |                                     |  |  |
| QB  | 1.       | Wurde die Abhängigkeit des prädiktiven Wertes von der a-priori-Wahrscheinlichkeit ausreichend diskutiert?   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 2.       | Wurde die Definition des pathologischen Testergebnisses als Erkrankung selbst vermieden?  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 3.       | Wurde eine Nutzen-Schaden-Abwägung für die vier Ergebnisgruppen durchgeführt?   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> <sup>2</sup> | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 4.       | Wurden die Folgen von Fehlklassifikationen angemessen diskutiert?   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/>                         |
|   |          | <b>Summen (Punkte)</b>  | <b>10</b>                           | <b>3</b>   | <b>1</b>   |
| <b>Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:</b> |          |   | <input checked="" type="checkbox"/> | <b>Berücksichtigt</b>                            |  |
|   |          |   | <input type="checkbox"/>            | <b>Ausgeschlossen</b>                            |  |

<sup>1</sup> keine Angaben zur Zuverlässigkeit<sup>2</sup> Keine Nutzen-Schaden-Abwägung angestellt, jedoch Feststellung, dass aufgrund des hohen negativ prädiktiven Werts FFR v. a. zum Ausschluss der Erkrankung sinnvoll ist.

Meuwissen et al. (2002)

Tabelle 38: Qualitätsbewertung der Studie von Meuwissen et al. (2002)

|   |          |   |                                     |  |  |
|---|----------|---|-------------------------------------|--|--|
| <b>Checkliste 2b:</b>                                 |          | <b>Diagnostestudien</b>   |                                     |  |  |
| <b>Bericht Nr.:</b>                                   |          | <b>PRW-09</b>   |                                     |  |  |
| <b>Titel:</b>   |          | Hyperemic stenosis resistance index for evaluation of functional coronary lesion severity   |                                     |  |  |
| <b>Autoren:</b>                                       |          | Meuwissen M, Siebes M, Chamuleau SA, van Eck-Smit BL, Koch KT, de Winter RJ, Tijssen JG, Spaan JA, Piek JJ.   |                                     |  |  |
| <b>Quelle:</b>  |          | Circulation 2002; 106(4): 441-446   |                                     |  |  |
|   | <b>A</b> | <b>Beschreibung der Ausgangssituation:</b>  | <b>Ja</b>                           | <b>Nein</b>                                      | <b>?</b>   |
| QA  | 1.       | Gibt es eine klar formulierte Fragestellung vor Beginn der Studie?  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 2.       | Wurde die Zielkrankheit eindeutig definiert?  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 3.       | Erfolgte eine Festlegung der Trenngröße vor Beginn?   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 4.       | Wurde ein „Goldstandard“ festgelegt und Angaben über seine Zuverlässigkeit gemacht?   | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         | <input checked="" type="checkbox"/> <sup>1</sup> |
|   |          | <b>B Durchführung der Prüfung:</b>  |                                     |  |  |
| QB  | 1.       | Ausreichende Beschreibung für Nachprüfungen?  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 2.       | Erfolgte die Auswertung der Testergebnisse ohne Kenntnis der Diagnose und umgekehrt die Diagnose ohne Kenntnisse der Testergebnisse (wechselseitige Blindheit)? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 3.       | Wurde die Zusammensetzung der Versuchskollektive in Bezug auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse berücksichtigt?  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 4.       | Wurde die zu untersuchende Technik und der „Goldstandard“ bei allen Patienten angewendet?   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/>                         |
|   |          | <b>C Ergebnispräsentation</b>   |                                     |  |  |
| QA  | 1.       | Ist eine Vierfeldertafel vorhanden bzw. ist eine Erstellung aus den gegebenen Daten möglich?  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 2.       | Erfolgte eine Verwendung von eindeutig definierten Parametern zur Beschreibung der Ergebnisse?  | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         | <input checked="" type="checkbox"/>              |
|   |          | <b>D Diskussion</b>   |                                     |  |  |
| QB  | 1.       | Wurde die Abhängigkeit des prädiktiven Wertes von der a-priori-Wahrscheinlichkeit ausreichend diskutiert?   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 2.       | Wurde die Definition des pathologischen Testergebnisses als Erkrankung selbst vermieden?  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 3.       | Wurde eine Nutzen-Schaden-Abwägung für die vier Ergebnisgruppen durchgeführt?   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 4.       | Wurden die Folgen von Fehlklassifikationen angemessen diskutiert?   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> <sup>2</sup> | <input type="checkbox"/>                         |
|   |          | <b>Summen (Punkte)</b>  | <b>7</b>                            | <b>5</b>   | <b>2</b>   |
| <b>Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:</b> |          |   | <input type="checkbox"/>            | <b>Berücksichtigt</b>                            |  |
|   |          |   | <input checked="" type="checkbox"/> | <b>Ausgeschlossen</b>                            |  |

<sup>1</sup> keine Angaben zur Zuverlässigkeit<sup>2</sup> nur im Hinblick auf den Vergleich mit anderen Tests

Pijls et al. (1996)

Tabelle 39: Qualitätsbewertung der Studie von Pijls et al. (1996)

|   |          |   |                                     |                                     |  |
|---|----------|---|-------------------------------------|-------------------------------------|--|
| <b>Checkliste 2b:</b>                                 |          | <b>Diagnosestudien</b>  |                                     |                                     |  |
| <b>Bericht Nr.:</b>                                   |          | <b>PRW-11</b>   |                                     |                                     |  |
| <b>Titel:</b>   |          | Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses  |                                     |                                     |  |
| <b>Autoren:</b>                                       |          | Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek JKJJ, Koolen JJ  |                                     |                                     |  |
| <b>Quelle:</b>  |          | N Engl J Med 1996; 334(26): 1703-1708   |                                     |                                     |  |
| <b>Klas</b>   | <b>A</b> | <b>Beschreibung der Ausgangssituation:</b>  | <b>Ja</b>                           | <b>Nein</b>                         | <b>?</b>   |
| QA  | 1.       | Gibt es eine klar formulierte Fragestellung vor Beginn der Studie?  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 2.       | Wurde die Zielkrankheit eindeutig definiert?  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 3.       | Erfolgte eine Festlegung der Trenngröße vor Beginn?   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 4.       | Wurde ein „Goldstandard“ festgelegt und Angaben über seine Zuverlässigkeit gemacht?   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> <sup>1</sup>            |
| <b>B Durchführung der Prüfung:</b>                    |          |   |                                     |                                     |  |
| QB  | 1.       | Ausreichende Beschreibung für Nachprüfungen?  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 2.       | Erfolgte die Auswertung der Testergebnisse ohne Kenntnis der Diagnose und umgekehrt die Diagnose ohne Kenntnisse der Testergebnisse (wechselseitige Blindheit)? | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> <sup>2</sup> |
| QB  | 3.       | Wurde die Zusammensetzung der Versuchskollektive in Bezug auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse berücksichtigt?  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 4.       | Wurde die zu untersuchende Technik und der „Goldstandard“ bei allen Patienten angewendet?   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         |
| <b>C Ergebnispräsentation</b>                         |          |   |                                     |                                     |  |
| QA  | 1.       | Ist eine Vierfeldertafel vorhanden bzw. ist eine Erstellung aus den gegebenen Daten möglich?  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 2.       | Erfolgte eine Verwendung von eindeutig definierten Parametern zur Beschreibung der Ergebnisse?  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
| <b>D Diskussion</b>                                   |          |   |                                     |                                     |  |
| QB  | 1.       | Wurde die Abhängigkeit des prädiktiven Wertes von der a-priori-Wahrscheinlichkeit ausreichend diskutiert?   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 2.       | Wurde die Definition des pathologischen Testergebnisses als Erkrankung selbst vermieden?  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 3.       | Wurde eine Nutzen-Schaden-Abwägung für die vier Ergebnisgruppen durchgeführt?   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 4.       | Wurden die Folgen von Fehlklassifikationen angemessen diskutiert?   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         |
| <b>Summen (Punkte)</b>                                |          |   | <b>9</b>                            | <b>4</b>                            | <b>1</b>   |
| <b>Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:</b> |          |   | <input checked="" type="checkbox"/> | <b>Berücksichtigt</b>               |  |
|   |          |   | <input type="checkbox"/>            | <b>Ausgeschlossen</b>               |  |

<sup>1</sup> Echter Goldstandard wurde konstruiert<sup>2</sup> nur bei Echokardiographie



Tron et al. (1995)

Tabelle 40: Qualitätsbewertung der Studie von Tron et al. (1995)

|   |          |   |                                     |                                     |  |
|---|----------|---|-------------------------------------|-------------------------------------|--|
| <b>Checkliste 2b:</b>                                 |          | <b>Diagnostestudien</b>   |                                     |                                     |  |
| <b>Bericht Nr.:</b>                                   |          | <b>PRW-13</b>   |                                     |                                     |  |
| <b>Titel:</b>   |          | Comparison of pressure-derived fractional flow reserve with poststenotic coronary flow velocity reserve for prediction of stress myocardial perfusion imaging results |                                     |                                     |  |
| <b>Autoren:</b>                                       |          | Tron C, Donohue TJ, Bach RG, Aguirre FV, Caracciolo EA, Wolford TL, Miller DD, Kern MJ.   |                                     |                                     |  |
| <b>Quelle:</b>  |          | Am Heart J 1995; 130(4): 723-733  |                                     |                                     |  |
|   | <b>A</b> | <b>Beschreibung der Ausgangssituation:</b>  | <b>Ja</b>                           | <b>Nein</b>                         | <b>?</b>   |
| QA  | 1.       | Gibt es eine klar formulierte Fragestellung vor Beginn der Studie?  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 2.       | Wurde die Zielkrankheit eindeutig definiert?  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 3.       | Erfolgte eine Festlegung der Trenngröße vor Beginn?   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 4.       | Wurde ein „Goldstandard“ festgelegt und Angaben über seine Zuverlässigkeit gemacht?   | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> <sup>1</sup> |
|   | <b>B</b> | <b>Durchführung der Prüfung:</b>  |                                     |                                     |  |
| QB  | 1.       | Ausreichende Beschreibung für Nachprüfungen?  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 2.       | Erfolgte die Auswertung der Testergebnisse ohne Kenntnis der Diagnose und umgekehrt die Diagnose ohne Kenntnisse der Testergebnisse (wechselseitige Blindheit)?       | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 3.       | Wurde die Zusammensetzung der Versuchskollektive in Bezug auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse berücksichtigt?  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 4.       | Wurde die zu untersuchende Technik und der „Goldstandard“ bei allen Patienten angewendet?   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
|   | <b>C</b> | <b>Ergebnispräsentation</b>   |                                     |                                     |  |
| QA  | 1.       | Ist eine Vierfeldertafel vorhanden bzw. ist eine Erstellung aus den gegebenen Daten möglich?  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 2.       | Erfolgte eine Verwendung von eindeutig definierten Parametern zur Beschreibung der Ergebnisse?  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
|   | <b>D</b> | <b>Diskussion</b>   |                                     |                                     |  |
| QB  | 1.       | Wurde die Abhängigkeit des prädiktiven Wertes von der a-priori-Wahrscheinlichkeit ausreichend diskutiert?   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 2.       | Wurde die Definition des pathologischen Testergebnisses als Erkrankung selbst vermieden?  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 3.       | Wurde eine Nutzen-Schaden-Abwägung für die vier Ergebnisgruppen durchgeführt?   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 4.       | Wurden die Folgen von Fehlklassifikationen angemessen diskutiert?   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                         |
|   |          | <b>Summen (Punkte)</b>  | <b>8</b>                            | <b>5</b>                            | <b>1</b>   |
| <b>Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:</b> |          |   | <input checked="" type="checkbox"/> | <b>Berücksichtigt</b>               |  |
|   |          |   | <input type="checkbox"/>            | <b>Ausgeschlossen</b>               |  |

<sup>1</sup> keine Angaben zur Zuverlässigkeit

## Yanagisawa et al. (2004)

Tabelle 41: Qualitätsbewertung der Studie von Yanagisawa et al. (2004)

|   |          |  |  |  |  |
|---|----------|--|--|--|--|
| <b>Checkliste 2b:</b>                                 |          | <b>Diagnostestudien</b>  |  |  |  |
| <b>Bericht Nr.:</b>                                   |          | <b>PRW-16</b>  |  |  |  |
| <b>Titel:</b>   |          | Application of pressure-derived myocardial fractional flow reserve in assessing the functional severity of coronary artery stenosis in patients with diabetes mellitus |  |  |  |
| <b>Autoren:</b>                                       |          | Yanagisawa H, Chikamori T, Tanaka N, Usui Y, Takazawa K, Yamashina A.  |  |  |  |
| <b>Quelle:</b>  |          | Circ J 2004; 68(11): 993-998   |  |  |  |
|   | <b>A</b> | <b>Beschreibung der Ausgangssituation:</b>   | <b>Ja</b>  | <b>Nein</b>                                      | <b>?</b>   |
| QA  | 1.       | Gibt es eine klar formulierte Fragestellung vor Beginn der Studie?   | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/>                         | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 2.       | Wurde die Zielkrankheit eindeutig definiert?   | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/>                         | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 3.       | Erfolgte eine Festlegung der Trenngröße vor Beginn?  | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/>                         | <input type="checkbox"/>                         |
| QA  | 4.       | Wurde ein „Goldstandard“ festgelegt und Angaben über seine Zuverlässigkeit gemacht?  | <input checked="" type="checkbox"/> <sup>1</sup> | <input type="checkbox"/>                         | <input type="checkbox"/>                         |
|   |          | <b>B Durchführung der Prüfung:</b>   |  |  |  |
| QB  | 1.       | Ausreichende Beschreibung für Nachprüfungen?   | <input type="checkbox"/>                         | <input type="checkbox"/>                         | <input checked="" type="checkbox"/> <sup>2</sup> |
| QA  | 2.       | Erfolgte die Auswertung der Testergebnisse ohne Kenntnis der Diagnose und umgekehrt die Diagnose ohne Kenntnisse der Testergebnisse (wechselseitige Blindheit)?        | <input type="checkbox"/>                         | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 3.       | Wurde die Zusammensetzung der Versuchskollektive in Bezug auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse berücksichtigt?   | <input type="checkbox"/>                         | <input type="checkbox"/>                         | <input checked="" type="checkbox"/>              |
| QA  | 4.       | Wurde die zu untersuchende Technik und der „Goldstandard“ bei allen Patienten angewendet?  | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/>                         | <input type="checkbox"/>                         |
|   |          | <b>C Ergebnispräsentation</b>  |  |  |  |
| QA  | 1.       | Ist eine Vierfeldertafel vorhanden bzw. ist eine Erstellung aus den gegebenen Daten möglich?   | <input type="checkbox"/>                         | <input checked="" type="checkbox"/> <sup>3</sup> | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 2.       | Erfolgte eine Verwendung von eindeutig definierten Parametern zur Beschreibung der Ergebnisse?   | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/>                         | <input type="checkbox"/>                         |
|   |          | <b>D Diskussion</b>  |  |  |  |
| QB  | 1.       | Wurde die Abhängigkeit des prädiktiven Wertes von der a-priori-Wahrscheinlichkeit ausreichend diskutiert?  | <input type="checkbox"/>                         | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 2.       | Wurde die Definition des pathologischen Testergebnisses als Erkrankung selbst vermieden?   | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/>                         | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 3.       | Wurde eine Nutzen-Schaden-Abwägung für die vier Ergebnisgruppen durchgeführt?  | <input type="checkbox"/>                         | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/>                         |
| QB  | 4.       | Wurden die Folgen von Fehlklassifikationen angemessen diskutiert?  | <input type="checkbox"/>                         | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/>                         |
|   |          | <b>Summen (Punkte)</b>   | <b>7</b>   | <b>5</b>   | <b>2</b>   |
| <b>Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:</b> |          |  | <input checked="" type="checkbox"/>              | <b>Berücksichtigt</b>                            |  |
|   |          |  | <input type="checkbox"/>                         | <b>Ausgeschlossen</b>                            |  |

<sup>1</sup> keine Angaben zur Zuverlässigkeit<sup>2</sup> Durchführung der Untersuchungen ausreichend beschrieben, Auswertungen bzw. Ergebnisse für Nachvollzug unzureichend beschrieben<sup>3</sup> nur unter Zusatzannahmen

## 9.4.2 Klinische Nutzenstudien

Bech et al. (2001)

Tabelle 42: Qualitätsbewertung der Studie von Bech et al. (2001)

| Checkliste 2a |    | Primärstudien (RCTs / Fallkontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)   |                                     |                |                          |                    |                                     |                                     |                                     |
|---------------|----|---|-------------------------------------|----------------|--------------------------|--------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Berichtnr.    |    | PS-01   |                                     |                |                          |                    |                                     |                                     |                                     |
| Titel:        |    | Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis. A randomized trial.                              |                                     |                |                          |                    |                                     |                                     |                                     |
| Autoren:      |    | Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, de Muinck ED, Hoortje JC, Escaned J, Stella PR, Boersma E, Bartunek J, Koolen JJ, Wijns W.                              |                                     |                |                          |                    |                                     |                                     |                                     |
| Quelle:       |    | Circulation 2001; 103(24): 2928-2934.   |                                     |                |                          |                    |                                     |                                     |                                     |
| Dokumenttyp   |    | RCT   | <input checked="" type="checkbox"/> | Kohortenstudie | <input type="checkbox"/> | Fallkontrollstudie | <input type="checkbox"/>            | Längsschnittstudie                  | <input type="checkbox"/>            |
|               |    | Fallserie   | <input type="checkbox"/>            | Andere         | <input type="checkbox"/> |                    |                                     |                                     |                                     |
| Klas          | A  | Auswahl der Studienteilnehmer   |                                     |                |                          |                    | Ja                                  | Nein                                | ?                                   |
| QA            | 1. | Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?  |                                     |                |                          |                    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            |
| QA            | 2. | Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?   |                                     |                |                          |                    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            |
| QA            | 3. | Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?  |                                     |                |                          |                    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            |
| QBI           | 4. | Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?   |                                     |                |                          |                    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            |
| QB            | 5. | Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention? |                                     |                |                          |                    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            |
| QA            | 6. | Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?   |                                     |                |                          |                    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            |
|               |    | B Zuordnung und Studienteilnahme  |                                     |                |                          |                    |                                     |                                     |                                     |
| QA            | 1. | Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?  |                                     |                |                          |                    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            |
| QA            | 2. | Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?  |                                     |                |                          |                    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            |
| QB            | 3. | Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?   |                                     |                |                          |                    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            |
| QC            | 4. | Erfolgte die Randomisierung blind?  |                                     |                |                          |                    | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| QA            | 5. | Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?   |                                     |                |                          |                    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            |
|               |    | C Intervention / Exposition   |                                     |                |                          |                    |                                     |                                     |                                     |
| QA            | 1. | Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?   |                                     |                |                          |                    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            |
| QB            | 2. | Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?   |                                     |                |                          |                    | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| QB            | 3. | Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?   |                                     |                |                          |                    | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| QA            | 4. | Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?  |                                     |                |                          |                    | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| QA            | 5. | Bei RCTs: Wurde dokumentiert, wie die Placebos verabreicht wurden?  |                                     |                |                          |                    | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
|               |    | D Studienadministration   |                                     |                |                          |                    |                                     |                                     |                                     |
| QB            | 1. | Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?   |                                     |                |                          |                    | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| QB            | 2. | Waren bei Multizenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?             |                                     |                |                          |                    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            |
| QA            | 3. | Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?   |                                     |                |                          |                    | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
|               |    | E Outcomemessung  |                                     |                |                          |                    |                                     |                                     |                                     |
| I             | 1. | Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?  |                                     |                |                          |                    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            |
| QA            | 2. | Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?  |                                     |                |                          |                    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            |
| QB            | 3. | Erfolgte die Outcomemessung verblindet?   |                                     |                |                          |                    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            |
| QC            | 4. | Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?   |                                     |                |                          |                    | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            |

**Fortsetzung Tabelle 42: Qualitätsbewertung der Studie von Bech et al. (2001)**

|   | F        | Drop-Outs  |  |                          |                          |
|---|----------|--|--|--------------------------|--------------------------|
| QA  | 1.       | War die Ansprechrate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden? | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QA  | 2.       | Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?  | <input checked="" type="checkbox"/> <sup>1</sup> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB  | 3.       | Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?  | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB  | 4.       | Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?  | <input type="checkbox"/>                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB  | 5.       | Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?   | <input type="checkbox"/>                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|   | <b>G</b> | <b>Statistische Analyse</b>  |  |                          |                          |
| QA  | 1.       | Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?   | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB  | 2.       | Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?   | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| I   | 3.       | Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?  | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:</b> |          |  | <input checked="" type="checkbox"/>              | <b>Berück-</b>           | <b>sichtigt</b>          |
|   |          |  | <input type="checkbox"/>                         | <b>Ausge-</b>            | <b>schlossen</b>         |

<sup>1</sup> In der Studie gab es keine Drop-Outs

### 9.4.3 Gesundheitsökonomische Studien

Fearon et al. (2003)

Tabelle 43: Qualitätsbewertung der Studie von Fearon et al. (2003)

| Checkliste methodischen Qualität gesundheitsökonomischer Studien  |  |             |
|---|--|-------------|
| <b>Autoren, Titel und Publikationsorgan:</b><br>Fearon WF, Yeung AC, Lee DP, Yock PG, Heidenreich PA.:<br>Cost-effectiveness of measuring fractional flow reserve to guide coronary interventions.<br>Am Heart J 2003; 145 (5), 882-887 | 1 = Kriterium erfüllt<br>½ = Kriterium teilweise erfüllt<br>0 = Kriterium nicht erfüllt<br>nr = nicht relevant | 1, ½, 0, nr |
| <b>Fragestellung</b>  |  |             |
| 1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert?  |  | 1           |
| 2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?   |  | ½           |
| <b>Evaluationsrahmen</b>  |  |             |
| 3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?   |  | ½           |
| 4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?  |  | 0           |
| 5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?  |  | 0           |
| 6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?   |  | ½           |
| 7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?   |  | 1           |
| 8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?   |  | 0           |
| 9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?   |  | 1           |
| 10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?  |  | 1           |
| <b>Analysemethoden und Modellierung</b>   |  |             |
| 11. Wurden adäquate statistische Tests / Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?   |  | 1           |
| 12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)?   |  | 1           |
| 13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?   |  | 1           |
| 14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?  |  | 1           |
| <b>Gesundheitseffekte</b>   |  |             |
| 15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?  |  | 1           |
| 16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdaten gewählt und eindeutig genannt?   |  | 1           |
| 17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend)                               |  | 1           |
| 18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)                                      |  | ½           |
| 19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und angegeben?   |  | ½           |
| 20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?  |  | 0           |
| 21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)   |  | 0           |

**Fortsetzung: Tabelle 43: Qualitätsbewertung der Studie von Fearon et al. (2003)**

|  |      |
|--|------|
| <b>Kosten</b>  |      |
| 22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?  | ½    |
| 23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?   | 1    |
| 24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?   | 0    |
| 25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?  | 0    |
| 26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt? | 0    |
| 27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallskosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?                              | 0    |
| 28. Wurde die Währung genannt?   | 1    |
| 29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?  | n.r. |
| 30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?   | ½    |
| <b>Diskontierung</b>   |      |
| 31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte <u>und</u> Kosten adäquat diskontiert?  | 1    |
| 32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?   | 1    |
| 33. Wurden die Diskontraten angegeben?   | 1    |
| 34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?  | 1    |
| <b>Ergebnispräsentation</b>  |      |
| 35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?  | 0    |
| 36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?  | 0    |
| 37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?  | 1    |
| 38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?                      | 1    |
| 39. Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet?   | 0    |
| 40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?  | 0    |
| 41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?   | 0    |
| <b>Behandlung von Unsicherheiten</b>   |      |
| 42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?   | 1    |
| 43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?   | 0    |
| 44. Wurde Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?  | 0    |
| 45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?   | 1    |
| 46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?  | ½    |
| 47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?               | 1    |
| <b>Diskussion</b>  |      |
| 48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?  | 0    |
| 49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?   | ½    |
| 50. Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?   | ½    |
| 51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?   | 0    |
| 52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?   | 0    |
| 53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?   | 0    |
| 54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?  | 0    |
| <b>Schlussfolgerungen</b>  |      |
| 55. Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten / Ergebnissen abgeleitet?  | ½    |
| 56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?   | 1    |

## 9.5 Ermittelte Vierfeldertafeln der einzelnen diagnostischen Studien

Im Folgenden werden die Vierfeldertafeln aufgeführt, die aus den Angaben der Studien ermittelt wurden. Vollständige Vierfeldertafeln waren in den Publikationen nicht enthalten, sondern die Besetzungszahlen wurden aus den Randsummen und Testcharakteristiken ermittelt. Zusätzlich werden die aus den ermittelten Besetzungszahlen berechneten Testcharakteristika den in den Studien berichteten Angaben gegenüber gestellt.

### Caymaz et al. (2000a)

| Testergebnis (FFR) positiv     |    |      |       |
|--------------------------------|----|------|-------|
| Krankheit/Goldstandard positiv | JA | NEIN | Summe |
| JA                             | 20 | 2    | 22    |
| NEIN                           | 0  | 18   | 18    |
| Summe                          | 20 | 20   | 40    |

Besetzungszahlen beziehen sich auf koronare Läsionen.  
FFR = Fraktionierte Flussreserve.

| Testcharakteristik | Berichtet | Berechnet |
|--------------------|-----------|-----------|
| Sensitivität       | 91 %      | 90,9 %    |
| Spezifität         | 100 %     | 100,0 %   |
| PPW                | 100 %     | 100,0 %   |
| NPW                | 90 %      | 90,0 %    |
| „Accuracy“         |           | 95,0 %    |
| Prävalenz          |           | 55,0 %    |

„Accuracy“ = Anteil richtiger Testergebnisse, d. h. richtig-positiver und richtig-negativer Testergebnisse. NPW = Negativer prädiktiver Wert. PPW = Positiver prädiktiver Wert. Prävalenz = Anteil erkrankter (Goldstandard-positiver) Patienten am Studienkollektiv.

### Chamuleau et al. (2001)

| Testergebnis (FFR) positiv      |    |      |       |
|---------------------------------|----|------|-------|
| Krankheit/Gold-standard positiv | JA | NEIN | Summe |
| JA                              | 20 | 11   | 31    |
| NEIN                            | 21 | 75   | 96    |
| Summe                           | 41 | 86   | 127   |

Besetzungszahlen beziehen sich auf Patienten. FFR = Fraktionierte Flussreserve.

| Testcharakteristik | Berichtet | Berechnet |
|--------------------|-----------|-----------|
| Sensitivität       | 65 %      | 64,5 %    |
| Spezifität         | 78 %      | 78,1 %    |
| PPW                |           | 48,8 %    |
| NPW                |           | 87,2 %    |
| „Accuracy“         | 75 %      | 74,8 %    |
| Prävalenz          |           | 24,4 %    |

„Accuracy“ = Anteil richtiger Testergebnisse, d. h. richtig-positiver und richtig-negativer Testergebnisse. NPW = Negativer prädiktiver Wert. PPW = Positiver prädiktiver Wert. Prävalenz = Anteil erkrankter (Goldstandard-positiver) Patienten am Studienkollektiv.

**De Bruyne et al. (1995)**

| <b>Testergebnis (FFR) positiv</b>      |           |             |              |
|--|-----------|-------------|--------------|
| <b>Krankheit/Gold-standard positiv</b> | <b>JA</b> | <b>NEIN</b> | <b>Summe</b> |
| <b>JA</b>                              | 37        | 0           | 37           |
| <b>NEIN</b>                            | 9         | 14          | 23           |
| <b>Summe</b>                           | 46        | 14          | 60           |

Besetzungszahlen beziehen sich auf Patienten. FFR = Fraktionierte Flussreserve.

| <b>Testcharakteristik</b> | <b>Berichtet</b> | <b>Berechnet</b> |
|---------------------------|------------------|------------------|
| Sensitivität              | 100 %            | 100,0 %          |
| Spezifität                | 59 %             | 60,9 %           |
| PPW                       |                  | 80,4 %           |
| NPW                       |                  | 100,0 %          |
| „Accuracy“                |                  | 85,0 %           |
| Prävalenz                 |                  | 61,7 %           |

„Accuracy“ = Anteil richtiger Testergebnisse, d. h. richtig-positiver und richtig-negativer Testergebnisse. NPW = Negativer prädiktiver Wert. PPW = Positiver prädiktiver Wert. Prävalenz = Anteil erkrankter (Goldstandard-positiver) Patienten am Studienkollektiv.

**Erhard et al. (2005)**

| <b>Testergebnis (FFR) positiv</b>     |           |             |                  |
|---------------------------------------|-----------|-------------|------------------|
| <b>Krankheit/Goldstandard positiv</b> | <b>JA</b> | <b>NEIN</b> | <b>Summe</b>     |
| <b>JA</b>                             | 25        | 5           | 30 <sup>*)</sup> |
| <b>NEIN</b>                           | 3         | 10          | 13               |
| <b>Summe</b>                          | 28        | 15          | 43               |

Besetzungszahlen beziehen sich auf Patienten. FFR = Fraktionierte Flussreserve.

\*) Literaturangaben zur Berechnung der Vierfeldertafel nicht ausreichend, rechnerisch ergeben sich die berichteten Werte für Sensitivität und Spezifität auch für eine Kombination von 12 erkrankten Patienten. Allerdings wird aufgrund des universitären Settings die Kombination mit 30 erkrankten Patienten wegen der ansonsten sehr geringen Prävalenz (28 %) für wahrscheinlicher gehalten.

| <b>Testcharakteristik</b> | <b>Berichtet</b> | <b>Berechnet</b> |
|---------------------------|------------------|------------------|
| Sensitivität              | 83 %             | 83,3 %           |
| Spezifität                | 77 %             | 76,9 %           |
| PPW                       |                  | 89,3 %           |
| NPW                       |                  | 66,7 %           |
| „Accuracy“                |                  | 81,4 %           |
| Prävalenz                 |                  | 69,8 %           |

„Accuracy“ = Anteil richtiger Testergebnisse, d. h. richtig-positiver und richtig-negativer Testergebnisse. NPW = Negativer prädiktiver Wert. PPW = Positiver prädiktiver Wert. Prävalenz = Anteil erkrankter (Goldstandard-positiver) Patienten am Studienkollektiv.

**Jimenez-Navarro et al. (2001)**

| <b>Testergebnis (FFR) positiv</b>     |           |             |              |
|---------------------------------------|-----------|-------------|--------------|
| <b>Krankheit/Goldstandard positiv</b> | <b>JA</b> | <b>NEIN</b> | <b>Summe</b> |
| <b>JA</b>                             | 3         | 0           | 3            |
| <b>NEIN</b>                           | 4         | 16          | 20           |
| <b>Summe</b>                          | 7         | 16          | 23           |

Besetzungszahlen beziehen sich auf koronare Läsionen. FFR = Fraktionierte Flussreserve.



| Testcharakteristik | Berichtet | Berechnet |
|--------------------|-----------|-----------|
| Sensitivität       | 100,0 %   | 100,0 %   |
| Spezifität         | 80,0 %    | 80,0 %    |
| PPW                | 42,8 %    | 42,9 %    |
| NPW                | 100,0 %   | 100,0 %   |
| „Accuracy“         | 82,6 %    | 82,6 %    |
| Prävalenz          |           | 13,0 %    |

„Accuracy“ = Anteil richtiger Testergebnisse, d. h. richtig-positiver und richtig-negativer Testergebnisse. NPW = Negativer prädiktiver Wert. PPW = Positiver prädiktiver Wert. Prävalenz = Anteil erkrankter (Goldstandard-positiver) Patienten am Studienkollektiv.

### Meuwissen et al. (2002)

| Testergebnis (FFR) positiv     |    |      |       |
|--------------------------------|----|------|-------|
| Krankheit/Goldstandard positiv | JA | NEIN | Summe |
| JA                             | 36 | 16   | 52    |
| NEIN                           | 30 | 99   | 129   |
| Summe                          | 66 | 115  | 181   |

Besetzungszahlen beziehen sich auf koronare Läsionen. FFR = Fraktionierte Flussreserve.

| Testcharakteristik | Berichtet | Berechnet |
|--------------------|-----------|-----------|
| Sensitivität       |           | 69,2 %    |
| Spezifität         |           | 76,7 %    |
| PPW                |           | 54,5 %    |
| NPW                |           | 86,1 %    |
| „Accuracy“         | 75,0 %    | 74,6 %    |
| Prävalenz          | 29,0 %    | 28,7 %    |

„Accuracy“ = Anteil richtiger Testergebnisse, d. h. richtig-positiver und richtig-negativer Testergebnisse. NPW = Negativer prädiktiver Wert. PPW = Positiver prädiktiver Wert. Prävalenz = Anteil erkrankter (Goldstandard-positiver) Patienten am Studienkollektiv.

### Pijls et al. (1996)

| Testergebnis (FFR) positiv     |    |      |       |
|--------------------------------|----|------|-------|
| Krankheit/Goldstandard positiv | JA | NEIN | Summe |
| JA                             | 21 | 3    | 24    |
| NEIN                           | 0  | 21   | 21    |
| Summe                          | 21 | 24   | 45    |

Besetzungszahlen beziehen sich auf Patienten. FFR = Fraktionierte Flussreserve.

| Testcharakteristik | Berichtet | Berechnet |
|--------------------|-----------|-----------|
| Sensitivität       |           | 87,5 %    |
| Spezifität         |           | 100,0 %   |
| PPW                |           | 100,0 %   |
| NPW                |           | 87,5 %    |
| „Accuracy“         |           | 93,3 %    |
| Prävalenz          |           | 53,3 %    |

„Accuracy“: Anteil richtiger Testergebnisse, d. h. richtig-positiver und richtig-negativer Testergebnisse. NPW = Negativer prädiktiver Wert. PPW = Positiver prädiktiver Wert. Prävalenz = Anteil erkrankter (Goldstandard-positiver) Patienten am Studienkollektiv.

**Shindo et al. (2002)**

| <b>Testergebnis (FFR) positiv</b>     |           |             |              |
|---------------------------------------|-----------|-------------|--------------|
| <b>Krankheit/Goldstandard positiv</b> | <b>JA</b> | <b>NEIN</b> | <b>Summe</b> |
| <b>JA</b>                             | 28        | 4           | 32           |
| <b>NEIN</b>                           | 3         | 35          | 38           |
| <b>Summe</b>                          | 31        | 39          | 70           |

Besetzungszahlen beziehen sich auf koronare Läsionen. FFR = Fraktionierte Flussreserve.

| <b>Testcharakteristik</b> | <b>Berichtet</b> | <b>Berechnet</b> |
|---------------------------|------------------|------------------|
| Sensitivität              | 88,0 %           | 87,5 %           |
| Spezifität                | 92,0 %           | 92,1 %           |
| PPW                       |                  | 90,3 %           |
| NPW                       |                  | 89,7 %           |
| „Accuracy“                |                  | 90,0 %           |
| Prävalenz                 |                  | 45,7 %           |

„Accuracy“: Anteil richtiger Testergebnisse, d. h. richtig-positiver und richtig-negativer Testergebnisse. NPW = Negativer prädiktiver Wert. PPW = Positiver prädiktiver Wert. Prävalenz = Anteil erkrankter (Goldstandard-positiver) Patienten am Studienkollektiv.

**Tron et al. (1995)**

| <b>Testergebnis (FFR) positiv</b>     |           |             |              |
|---------------------------------------|-----------|-------------|--------------|
| <b>Krankheit/Goldstandard positiv</b> | <b>JA</b> | <b>NEIN</b> | <b>Summe</b> |
| <b>JA</b>                             | 27        | 11          | 38           |
| <b>NEIN</b>                           | 18        | 14          | 32           |
| <b>Summe</b>                          | 45        | 25          | 70           |

Besetzungszahlen beziehen sich auf koronare Läsionen. FFR = Fraktionierte Flussreserve.

| <b>Testcharakteristik</b> | <b>Berichtet</b> | <b>Berechnet</b> |
|---------------------------|------------------|------------------|
| Sensitivität              | 71 %             | 71,1 %           |
| Spezifität                | 44 %             | 43,8 %           |
| PPW                       |                  | 60,0 %           |
| NPW                       |                  | 56,0 %           |
| „Accuracy“                |                  | 58,6 %           |
| Prävalenz                 |                  | 54,3 %           |

„Accuracy“: Anteil richtiger Testergebnisse, d. h. richtig-positiver und richtig-negativer Testergebnisse. NPW = Negativer prädiktiver Wert. PPW = Positiver prädiktiver Wert. Prävalenz = Anteil erkrankter (Goldstandard-positiver) Patienten am Studienkollektiv.

**Yanagisawa et al. (2004)**

| <b>Testergebnis (FFR) positiv</b>     |           |             |              |
|---------------------------------------|-----------|-------------|--------------|
| <b>Krankheit/Goldstandard positiv</b> | <b>JA</b> | <b>NEIN</b> | <b>Summe</b> |
| <b>JA</b>                             | 70        | 19          | 89           |
| <b>NEIN</b>                           | 16        | 80          | 96           |
| <b>Summe</b>                          | 86        | 99          | 185          |

Besetzungszahlen beziehen sich auf koronare Läsionen. FFR = Fraktionierte Flussreserve.

Es wurden nur die Daten nichtdiabetischer Patienten verwendet. Die Fallzahlen wurden unter der Annahme berechnet, dass das Verhältnis von Patienten- und Läsionszahlen unter diabetischen und nicht-diabetischen Patienten gleich ist, und sich die Läsionen anteilig verteilen. Diese Annahme war erforderlich, da Angaben zum Vorliegen eines Diabetes mellitus Patientenzahlen umfassten, Angaben zur Sensitivität und Spezifität sich jedoch auf Läsionen bezogen. Die Anzahl von Läsionen unter Diabetikern bzw. Nicht-Diabetikern wurde nicht berichtet.

| <b>Testcharakteristik</b> | <b>Berichtet</b> | <b>Berechnet</b> |
|---------------------------|------------------|------------------|
| Sensitivität              | 79 %             | 78,7 %           |
| Spezifität                | 83 %             | 83,3 %           |
| PPW                       | 73 %             | 81,4 %           |
| NPW                       | 86 %             | 80,8 %           |
| „Accuracy“                | 81 %             | 81,1 %           |
| Prävalenz                 |                  | 48,1 %           |

„Accuracy“ = Anteil richtiger Testergebnisse, d. h. richtig-positiver und richtig-negativer Testergebnisse. NPW = Negativer prädiktiver Wert. PPW = Positiver prädiktiver Wert. Prävalenz = Anteil erkrankter (Goldstandard-positiver) Patienten am Studienkollektiv.

Die Berechnung der Werte für PPW und NPW durch die Autoren der Studie konnte nicht nachvollzogen werden.





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.