

CT-Koronarangiografie versus konventionelle invasive Koronarangiografie bei der KHK-Diagnostik

Vitali Gorenoi, Matthias P. Schönermark, Anja Hagen

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

**CT-Koronarangiografie versus konventionelle invasive
Koronarangiografie bei der KHK-Diagnostik**

Vitali Gorenoi, Matthias P. Schönermark, Anja Hagen

Medizinische Hochschule Hannover

Wir bitten um Beachtung

Dieser HTA-Bericht ist publiziert in der DAHTA-Datenbank des DIMDI (www.dimdi.de – HTA) und in der elektronischen Zeitschrift GMS Health Technology Assessment (www.egms.de).

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 offengelegt. Die Literaturlauswahl erfolgt nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Die durchgeführte Literaturrecherche erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die Verantwortung für den Inhalt des Berichts obliegt den jeweiligen Autoren.

Die Erstellung des vorliegenden HTA-Berichts des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) erfolgte gemäß gesetzlichem Auftrag nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000. Das Thema stammt aus dem öffentlichen Vorschlagsverfahren beim DIMDI, durch das Kuratorium HTA priorisiert und vom DIMDI beauftragt. Der Bericht wurde mit Mitteln des Bundes finanziert.

Herausgeben vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Köln

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

Kontakt

DAHTA
Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information
Waisenhausgasse 36-38a
50676 Köln

Tel: +49 221 4724-525

Fax: +49 2214724-340

E-Mail: dahta@dimdi.de

www.dimdi.de

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 117

ISSN: 1864-9645

1. Auflage 2012

DOI: 10.3205/hta000100L

URN: urn:nbn:de:0183-hta000100L2

© DIMDI, Köln 2012. Alle Rechte vorbehalten.

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnisse	V
Tabellenverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
Glossar	VIII
Zusammenfassung	1
Abstract	3
Kurzfassung	5
Gesundheitspolitischer und wissenschaftlicher Hintergrund	5
Fragestellung.....	5
Methodik.....	6
Ergebnisse	7
Diskussion	8
Schlussfolgerungen.....	10
Summary	11
Health political and scientific background	11
Research questions	11
Methods.....	11
Results	13
Discussion	14
Conclusions.....	15
Hauptdokument	17
1 Gesundheitspolitischer Hintergrund	17
2 Wissenschaftlicher Hintergrund	18
2.1 Koronare Herzkrankheit (KHK)	18
2.1.1 Klinische Aspekte und Pathogenese	18
2.1.2 Epidemiologie	18
2.1.3 Behandlung.....	19
2.1.4 Kosten.....	19
2.1.5 Verfahren zur Diagnose	20
2.2 Konventionelle invasive Koronarangiografie.....	20
2.2.1 Durchführung	20
2.2.2 Komplikationen und Strahlenexposition.....	21
2.2.3 Indikationen.....	22
2.2.4 Anwendungshäufigkeit und Kosten	22
2.3 CT-Koronarangiografie.....	22
2.3.1 Prinzip	22
2.3.2 Technische Grundlagen.....	23
2.3.3 Komplikationen und Strahlenexposition.....	24
2.3.4 Aktuelle Anforderungen	25
2.3.5 Anwendungshäufigkeit und Kosten	26
2.4 Notwendigkeit des Vergleichs der CT-Koronarangiografie mit konventioneller invasiver Koronarangiografie bei KHK	26

3	Fragestellung	28
3.1	Medizinische Bewertung	28
3.2	Ökonomische Bewertung	28
3.3	Ethische, soziale und juristische Bewertung	28
4	Methodik	29
4.1	Medizinische Bewertung	29
4.1.1	Informationsquellen und Recherchestrategie	29
4.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien	29
4.1.3	Datenauswertung und Informationssynthese	31
4.2	Gesundheitsökonomische Bewertung	31
4.2.1	Informationsquellen und Recherchestrategie	31
4.2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	32
4.2.3	Datenauswertung und Informationssynthese	32
4.3	Ethische, soziale und juristische Bewertung	33
5	Ergebnisse	34
5.1	Medizinische Bewertung	34
5.1.1	Ergebnisse der Literaturrecherche	34
5.1.2	Bewertung der systematischen Übersichten, diagnostische Güte bezogen auf den Referenzstandard invasive Koronarangiografie	36
5.1.3	Bewertung der Studien, diagnostische Güte bezogen auf den Referenzstandard intrakoronare Druckmessung	50
5.1.4	Informationssynthese	52
5.2	Gesundheitsökonomische Bewertung	56
5.2.1	Ergebnisse der Literaturrecherche	56
5.2.2	Bewertung der Studie	57
5.2.3	Gesundheitsökonomische Modellierung	59
5.3	Ethische, soziale und juristische Bewertung	61
5.3.1	Ergebnisse der Literaturrecherche	61
5.3.2	Bewertung der Publikationen	61
6	Diskussion	66
6.1	Medizinische Bewertung	66
6.1.1	Methodische Aspekte	66
6.1.2	Interpretation der Ergebnisse	69
6.2	Ökonomische Bewertung	71
6.2.1	Methodische Aspekte	71
6.2.2	Interpretation der Ergebnisse	72
6.3	Ethische, soziale und juristische Bewertung	73
6.3.1	Methodische Aspekte	73
6.3.2	Interpretation der Ergebnisse	74
7	Beantwortung der Fragestellung	76
7.1	Medizinische Bewertung	76
7.2	Ökonomische Bewertung	76
7.3	Ethische, soziale und juristische Bewertung	76
8	Schlussfolgerungen	77
9	Literaturverzeichnis	78
10	Anhang	92

Verzeichnisse

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Ergebnisse der Literaturrecherche	34
Tabelle 2:	Identifizierte systematische Übersichten zur diagnostischen Güte	35
Tabelle 3:	Identifizierte Studien zur prognostischen Güte	36
Tabelle 4:	Überblick der einbezogenen systematischen Übersichten	37
Tabelle 5:	Studienpool in den systematischen Übersichten	38
Tabelle 6:	Methodische Bewertung der Studien in den systematischen Übersichten	40
Tabelle 7:	Ergebnisse der Metaanalysen auf Patientenbasis für mindestens 64-zeilige Geräte	41
Tabelle 8:	Angaben zu Vierfeldertafeln von in Schuetz et al. eingeschlossenen Studien	42
Tabelle 9:	Studienüberblick zur diagnostischen Güte der CT-Koronarangiografie und der invasiven Koronarangiografien bezogen auf den Referenzstandard intrakoronare Druckmessung	51
Tabelle 10:	Methodische Bewertung der Studien zur diagnostischen Güte der CT-Koronarangiografie und der invasiven Koronarangiografien bezogen auf den Referenzstandard intrakoronare Druckmessung	52
Tabelle 11:	Angaben zu Vierfeldertafeln von Studien zur diagnostischen Güte der CT-Koronarangiografie und der invasiven Koronarangiografien bezogen auf den Referenzstandard intrakoronare Druckmessung	52
Tabelle 12:	Parameter der diagnostischen Güte der invasiven Koronarangiografie und der CT-Koronarangiografie zur Ermittlung der Patientenanteile mit richtig positiven und richtig negativen Diagnosen in Abhängigkeit von der Prätestwahrscheinlichkeit	53
Tabelle 13:	Ergebnisse der Literaturrecherche	56
Tabelle 14:	Parameter zur Ermittlung von Gesamtkosten der invasiven Koronarangiografie und der CT-Koronarangiografie in Abhängigkeit von der Prätestwahrscheinlichkeit	59
Tabelle 15:	Fallpauschalen-Bewertungsrelationen und -Anwendungsraten für eine perkutane koronare Intervention (ohne Einsatz von Medikamente freisetzenden Stents)	59
Tabelle 16:	Ergebnisse der Literaturrecherche; ethische, soziale und juristische Bewertung	61
Tabelle 17:	Suchstrategie und Trefferanzahl	92

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Sensitivität der 64-zeiligen CT-Koronarangiografie, Metaanalyse	43
Abbildung 2:	Spezifität der 64-zeiligen CT-Koronarangiografie, Metaanalyse	44
Abbildung 3:	Positive Likelihood-Ratio der 64-zeiligen CT-Koronarangiografie, Metaanalyse	45
Abbildung 4:	Negative Likelihood-Ratio der 64-zeiligen CT-Koronarangiografie, Metaanalyse	46
Abbildung 5:	AUC der ROC-Kurve der 64-zeiligen CT-Koronarangiografie, (Metaanalyse	47
Abbildung 6:	Sensitivität der 64-zeiligen CT-Koronarangiografie, „best-evidence“-Metaanalyse	48
Abbildung 7:	Spezifität der 64-zeiligen CT-Koronarangiografie, „best-evidence“-Metaanalyse	48
Abbildung 8:	Positive Likelihood-Ratio der 64-zeiligen CT-Koronarangiografie, „best-evidence“-Metaanalyse	49
Abbildung 9:	Negative Likelihood-Ratio der 64-zeiligen CT-Koronarangiografie, „best-evidence“-Metaanalyse	49
Abbildung 10:	AUC der ROC-Kurve der 64-zeiligen CT-Koronarangiografie, „best-evidence“-Metaanalyse	50
Abbildung 11:	Anteil richtig positiv diagnostizierter Patienten bei CT-Koronarangiografie und invasiver Koronarangiografie in Abhängigkeit von der Prätestwahrscheinlichkeit	54
Abbildung 12:	Anteil richtig negativ diagnostizierter Patienten bei CT-Koronarangiografie und invasiver Koronarangiografie in Abhängigkeit von der Prätestwahrscheinlichkeit	54

Abbildung 13: Anteil als richtig (positiv oder negativ) diagnostizierter Patienten bei CT-Koronarangiografie und invasiver Koronarangiografie in Abhängigkeit von der Prättestwahrscheinlichkeit	55
Abbildung 14: Effektive Dosis bei CT-Koronarangiografie und bei invasiver Koronarangiografie in Abhängigkeit von der Prättestwahrscheinlichkeit	56
Abbildung 15: Durch die CT-Koronarangiografie und invasive Koronarangiografie anfallenden Gesamtkosten pro Patienten in Abhängigkeit von der Prättestwahrscheinlichkeit	60
Abbildung 16: Gesamtkosten pro richtig positiv diagnostiziertem Patienten durch die CT-Koronarangiografie bzw. invasive Koronarangiografie in Abhängigkeit von der Prättestwahrscheinlichkeit	61

Abkürzungsverzeichnis

AHA/ACC	American Heart Association/American College of Cardiology
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AR96	Deutsches Ärzteblatt (Datenbank)
AUC	Fläche unter der Kurve (engl.: area under the receiver operating characteristic curve)
AZ72	Global Health (Datenbank)
BA05	BIOSIS (Datenbank)
BA26	BIOSIS Previews (Datenbank)
CABG	Bypassoperation (engl.: coronary artery bypass graft)
CB85	AMED (Datenbank)
CC00	CCmed (Datenbank)
CCTR93	Cochrane Database – CENTRAL (Datenbank)
CDAR94	NHS-CRD-DARE (Datenbank)
CDSR93	Cochrane Database of Systematic Reviews (Datenbank)
CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomografie
CV72	CAB Abstracts (Datenbank)
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DD83	Derwent drug file (Datenbank)
DH64	Derwent drug backfile (Datenbank)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DRG	Diagnosis Related Groups (Fallpauschale)
EA08	EMBASE Alert (Datenbank)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ED93	ETHMED (Datenbank)
EKG	Elektrokardiogramm
EM47	EMBASE (Datenbank)
FFR	Fraktionelle Flussreserve
GA03	gms (Datenbank)
G-DRG	German Diagnosis Related Groups (Deutsche Fallpauschale)
GM03	gms Meetings (Datenbank)
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (Arbeitsgruppe)

Abkürzungsverzeichnis – Fortsetzung

HG05	Hogrefe-Verlagsdatenbank
HN69	HECLINET (Datenbank)
HTA	Health Technology Assessment
IA70	IPA (Datenbank)
II05	ISTPB + ISTP/ISSHP (Datenbank)
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (engl.: International Code of Diseases and Related Health Problems)
INAHTA	NHS-CRD-HTA (Datenbank)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus gGmbH
IS05	SciSearch (Datenbank)
KHK	Koronare Herzkrankheit
KP05	Krause & Pachernegg Verlagsdatenbank
KR03	Karger-Verlagsdatenbank
LR+	Positive Likelihood-Ratio
LR-	Negative Likelihood-Ratio
ME00	MEDLINE (Datenbank)
Meta-DiSc	Computerprogrammname
MK77	MEDIKAT (Datenbank)
MSv	Millisievert
NHSEED	NHS-EED (Datenbank)
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OECD	Organisation für wirtschaftliche Entwicklung und Zusammenarbeit,(engl.: Organization for Economic Cooperation and Development)
PCI	Perkutane koronare Intervention (engl.: percutaneous coronary intervention)
QUADAS	Engl.: Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies included in Systematic Reviews
ROC	Engl.: receiver operating characteristic
SM78	SOMED (Datenbank)
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction Study (Studie)
TV01	Thieme-Verlagsdatenbank
TVPP	Thieme-PrePrint Verlagsdatenbank

Glossar

Altersstandardisierung	Berechnungsverfahren zur Berücksichtigung der mit der Änderung der Bevölkerungsaltersstruktur verbundenen Auswirkungen.
Akquirierung	Signalerfassung.
Aneurysma	Pathologische Erweiterung eines Blutgefäßabschnitts.
Angina, anginös	Engegefühl, Beklemmung.
Angina Pectoris	Anfallartige Schmerzen in der Herzgegend mit Beengungsgefühl.
Artefakt	Hier: Fehlerhafte Bilddarstellung.
Atherom	Atherosklerotische Plaque der Koronararterien.
Atheromatöse Plaque	Lipidhaltige Veränderung der Gefäßwand.
Ballondilatation	Erweiterung des Gefäßlumens mithilfe eines Ballonkatheters.
Bewertungsrelation	Relativgewicht, das den realen Aufwand eines Behandlungsfalls im Verhältnis zum Durchschnittsfall abbildet.
Bias	Systematischer Fehler, Verzerrung von Studienresultaten.
Break-even-Punkt-Analyse	Hier: Analyse zur Ermittlung eines Punkts, an dem Erlös und Kosten eines Computertomografiegeräts gleich sind.
Bradykardie	Herzrhythmusverlangsamung.
Cochran's Q-Test	Statistischer Test zur Überprüfung der Unterschiede zwischen den Studienergebnissen.
Detektorkranz	Im Kreis angeordnete Strahlenempfangsgeräte.
Dilatation	Aufweitung.
Diskontierung	Hier: Rechenoperation zur Abschätzung des gegenwärtigen Werts einer zukünftigen Zahlung.
Effektschätzer	Statistisches Maß zur Bestimmung des wahren Effekts in einer Population aus Studienergebnissen.
Elektrokardiogramm (EKG)	Aufzeichnung der elektrischen Aktivitäten der Herzmuskelfasern.
Enddiastole	Ende der Entspannungs-/Erschlaffungsphase des Herzmuskels bzw. der Herzkammer.
Endothel	Innere Zellschicht der Gefäße.
Embolie	Verschluss eines Blutgefäßes durch eingeschwemmtes Material.
EKG-Triggerung	Auslöseimpuls durch Signal der Elektrokardiografie.
Falsch positiv/negativ	Nicht korrekt identifizierte Patienten ohne/mit entsprechende Erkrankung
Fraktionale Flussreserve (FFR)	Quotient zwischen dem Druck vor und hinter einer Verengung.
Follow-up	Nachbeobachtung.
Gating	Steuerung.
Gantry	Ringtunnel eines Computertomografiescanners, der um den Patienten rotiert.
Gantry-Rotationszeit	Zeit für eine Rotation des Computertomografie-Ringtunnels.
Gefäßdissektion	Hier: Aufspaltung der Wandschichten eines Blutgefäßes.
Hyperlipoproteinämie	Erhöhte Konzentration von verschiedenen Lipoproteinen im Blut.
Hyperthyreose	Schilddrüsenüberfunktion.
Hypertonie	Sog. Bluthochdruck, Hochdruckkrankheit.

Glossar – Fortsetzung

I ² -Statistik	Statistisches Verfahren, um zu überprüfen, inwieweit die in den eingeschlossenen Studien ermittelten Effekte unterschiedlich sind.
In-Stent-Restenose	Wiederverengung des Gefäßlumens innerhalb eines eingesetzten Stents.
Internationale Klassifikation der Krankheiten (ICD)	Von der Weltgesundheitsorganisation entwickeltes Codierungssystem für Krankheiten und verwandte Gesundheitsprobleme.
Intrakoronar	Innerhalb der Kranzarterien des Herzens.
Invasiv	Eindringend.
Ischämie	Minderdurchblutung.
Konfidenzintervall (CI)	Hier: aus einer Studie geschätzter Bereich für einen tatsächlichen Wert in der Bevölkerungsgruppe.
Kontraktilität	Hier: Fähigkeit des Muskels sich zusammenzuziehen.
Kontrastmittel-nephropathie	Nierenschädigung durch Anwendung von Kontrastmittel.
Koronar	Die Herzkranzgefäße betreffend.
Koronarangiografie	Röntgenologische Untersuchung der Herzkranzgefäße.
Koronarostien	Abgänge der Koronararterien.
Koronarperfusion	Durchblutung/Durchströmung der Herzkranzgefäße.
Koronarstenose	Verengung der Herzkranzgefäße.
Kryoplastie	Verfahren zur Gefäßaufweitung durch Gefäßwandabkühlung.
Likelihood-Ratio (LR)	Wahrscheinlichkeitsverhältnis eines (positiven oder negativen) Testresultats von Erkrankten gegenüber Gesunden.
Metaanalyse	Statistische Methode zur Zusammenfassung der Ergebnisse mehrerer Studien.
Modellierung (gesundheits-ökonomische)	Hier: Mathematische Schätzung des Kostengeschehens im Gesundheitssystem.
Morbidität	Krankheitshäufigkeit bezogen auf eine bestimmte Population unter Risiko in einem bestimmten Zeitraum.
Mortalität	Häufigkeit der Todesfälle bezogen auf eine bestimmte Population unter Risiko in einem bestimmten Zeitraum.
Myokard	Herzmuskel.
Myokardinfarkt	Herzinfarkt.
Myokard-perfusionsszintigrafie	Nuklearmedizinisches Untersuchungsverfahren zur Darstellung der Durchblutung des Herzmuskels.
Nachlast	Hier: Kraft, die dem Blutausswurf aus der Herzkammer entgegenwirkt.
Pathogenese	Entstehung und Entwicklung von Krankheiten.
Pathomechanismus	Entstehungsprozess einer Erkrankung.
Perfusion	Durchströmung (z. B. des Herzens).
Plaque	Gefäßveränderung durch Ablagerung von fibrin- oder lipidhaltigem Material an den Gefäßwänden.
Prättestwahrscheinlichkeit	Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Krankheit vor der Durchführung eines Tests (wird mit speziellen Instrumenten geschätzt).
Prävalenz	Prozentsatz der Bevölkerung, der an der bestimmten Krankheit leidet.
Prospektives EKG-Gating	Die Datenaufnahme wird im Voraus zu einem bestimmten Zeitpunkt im Herzzyklus des Patienten synchronisiert.

Glossar – Fortsetzung

Random-effect-Modell	Statistisches Verfahren zur Kombination der Ergebnisse aus mehreren Studien.
Randomisierung	Einteilung der Patienten in die Behandlungsgruppen nach dem Zufallsprinzip.
Receiver operating characteristic (ROC) curve	Methode zur Bewertung und Optimierung von Analyse-Strategien.
Restenose	Wiederverengung des Gefäßes.
Revaskularisation	Verbesserung der verminderten Koronardurchblutung durch verschiedene katheterbasierte oder chirurgische Maßnahmen.
Retrospektives EKG-Gating	Es werden die Daten des gewünschten Zeitpunkts im Herzzyklus im Nachhinein zur Bildrekonstruktion herangezogen.
Richtig positiv/negativ Risikofaktoren	Korrekt identifizierte Patienten mit/ohne entsprechende Erkrankung. Faktoren, die mit der Krankheitshäufigkeit assoziiert sind.
Sensitivitätsanalyse	Überprüfung der Ergebnisempfindlichkeit eines Modells hinsichtlich Änderungen in Modellannahmen.
Signifikant	Feststellung, dass sich die Ergebnisse in den Studiengruppen mit vordefinierter Wahrscheinlichkeit voneinander unterscheiden.
Stenose	Verengung.
Sterbeziffer	Anzahl Sterbefälle bezogen auf die Bevölkerungsanzahl.
Thrombotisch	Verursacht durch Thromben (Blutgerinnsel).
Thrombozyten-aggregationshemmer	Medikamente zur Hemmung der Zusammenballung von Blutplättchen.
Verifikation	Überprüfung bzw. Bestätigung.
Vorlast	Hier: Kraft, die zur Dehnung der Fasern der Herzkammern am Ende der Füllungsphase führt.

Zusammenfassung

Wissenschaftlicher Hintergrund

Zur Diagnose der koronaren Herzkrankheit (KHK) werden verschiedene Verfahren eingesetzt, darunter die konventionelle invasive Koronarangiografie und die nicht invasive computertomografische (CT) Koronarangiografie.

Fragestellung

Es stellen sich Fragen nach der klinischen Wirksamkeit, der diagnostischen Genauigkeit, der prognostischen Güte, der Kosten-Wirksamkeit sowie nach ethischen, sozialen und juristischen Implikationen der CT-Koronarangiografie vs. invasive Koronarangiografie bei der KHK-Diagnostik.

Methodik

Eine systematische Literaturrecherche wird im Oktober 2010 in elektronischen Datenbanken (MEDLINE, EMBASE etc.) durchgeführt und durch eine Handsuche ergänzt. Die Literaturrecherche wird auf Publikationen ab 2006 sowie auf die Sprachen Deutsch oder Englisch eingeschränkt. Zwei unabhängige Reviewer sind an der Selektion der relevanten Publikationen beteiligt.

Bei der medizinischen Bewertung werden die systematischen Übersichten diagnostischer Studien mit dem Referenzstandard invasive Koronarangiografie sowie diagnostische Studien mit dem Referenzstandard intrakoronare Druckmessung ausgewertet. Studienergebnisse werden mittels einer Metaanalyse auf dem 95 %-Konfidenzintervall (CI) zusammengefasst. Zusätzlich werden Daten zur Strahlendosis aus aktuellen nicht systematischen Übersichten berücksichtigt.

Bei der gesundheitsökonomischen Bewertung wird eine Modellierung aus gesellschaftlicher Perspektive mit klinischen Annahmen aus der Metaanalyse und ökonomischen Annahmen aus aktuellen deutschen Quellen durchgeführt.

Informationsquellen zu speziellen Fragestellungen (Bypass- bzw. In-Stent-Restenosen) werden nicht berücksichtigt. Es werden ausschließlich Daten zu mindestens 64-Zeilen-CT-Geräten betrachtet.

Ergebnisse

Es liegen keine Studien zur medizinischen Wirksamkeit und zur prognostischen Güte von CT-Koronarangiografie vs. konventionelle invasive Koronarangiografie bei der Diagnostik der KHK vor.

Es werden 15 systematische Übersichten mit Daten aus 44 diagnostischen Studien bezogen auf den Referenzstandard invasive Koronarangiografie (Identifikation obstruktiver Stenosen) und zwei diagnostische Studien bezogen auf den Referenzstandard intrakoronare Druckmessung (Identifikation funktionell relevanter Stenosen) in die medizinische Bewertung einbezogen.

Die durch die eigene Metaanalyse der neun methodisch besseren Studien ermittelte Sensitivität für die CT-Koronarangiografie bezogen auf den Referenzstandard invasive Koronarangiografie beträgt 96 % (95 % CI: 93 % bis 98 %), die Spezifität 86 % (95 % CI: 83 % bis 89 %), die positive Likelihood-Ratio 6,38 (95 % CI: 5,18 bis 7,87) und die negative Likelihood-Ratio 0,06 (95 % CI: 0,03 bis 0,10). Aufgrund nicht auswertbarer CT-Koronarangiografien werden circa 3,6 % der untersuchten Patienten trotzdem noch mittels einer invasiven Koronarangiografie untersucht.

Die Sensitivität der CT-Koronarangiografie vs. invasive Koronarangiografie bezogen auf den Referenzstandard intrakoronare Druckmessung beträgt entsprechend 80 % (95 % CI: 61 % bis 92 %) vs. 67 % (95 % CI: 51 % bis 78 %), die Spezifität 67 % (95 % CI: 47 % bis 83 %) vs. 75 % (95 % CI: 60 % bis 86 %), die durchschnittliche positive Likelihood-Ratio 2,3 vs. 2,6 und die durchschnittliche negative Likelihood-Ratio 0,3 vs. 0,4.

Verglichen mit invasiver Koronarangiografie ist die durchschnittliche effektive Strahlendosis bei der CT-Koronarangiografie mit retrospektivem Elektrokardiogramm (EKG)-Gating höher und mit prospektivem EKG-Gating relativ ähnlich.

Im Rahmen der gesundheitsökonomischen Modellierung bezogen auf den Referenzstandard invasive Koronarangiografie sind bei einer Prätestwahrscheinlichkeit für KHK bis 50 % die Kosten der CT-

Koronarangiografie und ab 70 % die der invasiven Koronarangiografie niedriger pro richtig positiv diagnostiziertem Patienten. Bezogen auf den Referenzstandard intrakoronare Druckmessung sind erheblich höhere Kosten pro richtig positiv diagnostiziertem Patienten für die beiden Koronarangiografiertypen zu verzeichnen.

Es werden zwei Publikationen zu ethischen Aspekten identifiziert: in der ersten werden die ethischen Gesichtspunkte in Bezug auf die Prinzipien Wohltat, Autonomie und Gerechtigkeit betrachtet, in der zweiten in Bezug auf die Bestrahlungsexposition, insbesondere bei der Anwendung innerhalb von Studien.

Diskussion

Die Trennschärfe der CT-Koronarangiografie zur Identifikation von Patienten mit obstruktiven (über 50%igen) Koronarstenosen ist als „hohe diagnostische Evidenz“, zur Identifikation von Patienten ohne obstruktive Koronarstenosen als „überzeugende diagnostische Evidenz“ zu betrachten. Zur Identifikation von Patienten mit bzw. ohne funktionell relevante Koronarstenosen ist die Trennschärfe der beiden Koronarangiografiertypen als „schwache diagnostische Evidenz“ einzuschätzen.

Bei Patienten mit hoher Prätestwahrscheinlichkeit für KHK ist von der notwendigen Durchführung einer invasiven Koronarangiografie und bei Patienten mit niedriger von einem fehlenden Bedarf an anschließender Revaskularisation auszugehen. Die CT-Koronarangiografie wäre somit als Vorschalttest vor invasiver Koronarangiografie bei Patienten mit mittlerer Prätestwahrscheinlichkeit für KHK anwendbar.

Zur Identifikation bzw. zum Ausschluss von obstruktiven Koronarstenosen zeigt sich, dass bei der Prätestwahrscheinlichkeit für KHK bis 50 % die CT-Koronarangiografie und ab 70 % die invasive Koronarangiografie kostengünstiger ist. Es ist von einem übermäßigen Kostenverbrauch beim Einsatz der jeweiligen Koronarangiografiertypen zur Identifikation bzw. zum Ausschluss der funktionell relevanten Koronarstenosen auszugehen.

In Bezug auf ethische, soziale oder juristische Aspekte lassen sich folgende mögliche Implikationen ableiten: Unter- bzw. Überversorgung mit Gesundheitsleistungen, unnötige Komplikationen, Verängstigung und Stigmatisierung der Patienten, Einschränkung der Selbstbestimmung, ungleicher Zugang zur medizinischen Versorgung, ungerechte Ressourcenverteilung sowie juristische Auseinandersetzungen.

Schlussfolgerungen

Zum Ausschluss obstruktiver Koronarstenosen ist die CT-Koronarangiografie mit mindestens 64-zeiligen Geräten als Vorschalttest zur Vermeidung einer unangemessenen invasiven Koronarangiografie aus medizinischer Sicht bei Patienten mit mittlerer Prätestwahrscheinlichkeit für KHK, dabei aus gesundheitsökonomischer Sicht bei Patienten bis einschließlich 50%iger Prätestwahrscheinlichkeit für KHK, zu empfehlen.

Zur Identifikation bzw. zum Ausschluss funktionell relevanter Koronarstenosen können sowohl aus medizinischer als auch aus gesundheitsökonomischer Sicht weder die CT-Koronarangiografie mit mindestens 64-zeiligen Geräten noch die invasive Koronarangiografie als alleiniges diagnostisches Verfahren empfohlen werden.

Um potenzielle negative ethische, soziale und juristische Implikationen zu minimieren, sollen die ethisch-moralischen Prinzipien Wohltat, Autonomie und Gerechtigkeit beachtet werden.

Abstract

Scientific background

Various diagnostic tests including conventional invasive coronary angiography and non-invasive computed tomography (CT) coronary angiography are used in the diagnosis of coronary heart disease (CHD).

Research questions

The present report aims to evaluate the clinical efficacy, diagnostic accuracy, prognostic value cost-effectiveness as well as the ethical, social and legal implications of CT coronary angiography versus invasive coronary angiography in the diagnosis of CHD.

Methods

A systematic literature search was conducted in electronic data bases (MEDLINE, EMBASE etc.) in October 2010 and was completed with a manual search. The literature search was restricted to articles published from 2006 in German or English. Two independent reviewers were involved in the selection of the relevant publications.

The medical evaluation was based on systematic reviews of diagnostic studies with invasive coronary angiography as the reference standard and on diagnostic studies with intracoronary pressure measurement as the reference standard. Study results were combined in a meta-analysis with 95 % confidence intervals (CI). Additionally, data on radiation doses from current non-systematic reviews were taken into account.

A health economic evaluation was performed by modelling from the social perspective with clinical assumptions derived from the meta-analysis and economic assumptions derived from contemporary German sources.

Data on special indications (bypass or in-stent-restenosis) were not included in the evaluation. Only data obtained using CT scanners with at least 64 slices were considered.

Results

No studies were found regarding the clinical efficacy or prognostic value of CT coronary angiography versus conventional invasive coronary angiography in the diagnosis of CHD.

Overall, 15 systematic reviews with data from 44 diagnostic studies using invasive coronary angiography as the reference standard (identification of obstructive stenoses) and two diagnostic studies using intracoronary pressure measurement as the reference standard (identification of functionally relevant stenoses) were included in the medical evaluation.

Meta-analysis of the nine studies of higher methodological quality showed that, CT coronary angiography with invasive coronary angiography as the reference standard, had a sensitivity of 96 % (95 % CI: 93 % to 98 %), specificity of 86 % (95 % CI: 83 % to 89 %), positive likelihood ratio of 6.38 (95 % CI: 5.18 to 7.87) and negative likelihood ratio of 0.06 (95 % CI: 0.03 to 0.10). However, due to non-diagnostic CT images approximately 3.6 % of the examined patients required a subsequent invasive coronary angiography.

Using intracoronary pressure measurement as the reference standard, CT coronary angiography compared to invasive coronary angiography had a sensitivity of 80 % (95 % CI: 61 % to 92 %) versus 67 % (95 % CI: 51 % to 78 %), a specificity of 67 % (95 % CI: 47 % to 83 %) versus 75 % (95 % CI: 60 % to 86 %), an average positive likelihood ratio of 2.3 versus 2.6, and an average negative likelihood ratio 0.3 versus 0.4, respectively.

Compared to invasive coronary angiography, the average effective radiation dose of CT coronary angiography was higher with retrospective electrocardiogram (ECG) gating and relatively similar with prospective ECG gating.

The health economic model using invasive coronary angiography as the reference standard showed that at a pretest probability of CHD of 50 % or lower, CT coronary angiography resulted in lower cost per patient with true positive diagnosis. At a pretest probability of CHD of 70 % or higher, invasive

coronary angiography was associated with lower cost per patient with true positive diagnosis. Using intracoronary pressure measurement as the reference standard, both types of coronary angiographies resulted in substantially higher cost per patient with true positive diagnosis.

Two publications dealing explicitly with ethical aspects were identified. The first addressed ethical aspects regarding the principles of beneficence, autonomy and justice, and the second addressed those regarding radiation exposition, especially when used within studies.

Discussion

The discriminatory power of CT coronary angiography to identify patients with obstructive (above 50 %) coronary stenoses should be regarded as “high diagnostic evidence”, to identify patients without coronary stenoses as “persuasive diagnostic evidence”. The discriminatory power of both types of coronary angiography to identify patients with or without functionally relevant coronary stenoses should be regarded as „weak diagnostic evidence”.

It can be assumed that patients with a high pretest probability of CHD will need invasive coronary angiography and patients with a low pretest probability of CHD will not need subsequent revascularisation. Therefore, CT coronary angiography may be used before performing invasive coronary angiography in patients with an intermediate pretest probability of CHD.

For identifying or excluding of obstructive coronary stenosis, CT coronary angiography was shown to be more cost-saving at a pretest probability of CHD of 50 % or lower, and invasive coronary angiography at a pretest probability of CHD of 70 % or higher. The use of both types of coronary angiography to identify or to exclude functionally relevant coronary stenoses should be regarded as highly cost-consuming.

With regard to ethical, social or legal aspects, the following possible implications were identified: under-provision or over-provision of health care, unnecessary complications, anxiety, social stigmatisation, restriction of self-determination, unequal access to health care, unfair resource distribution and legal disputes.

Conclusion

From a medical point of view, CT coronary angiography using scanners with at least 64 slices should be recommended as a test to rule out obstructive coronary stenoses in order to avoid inappropriate invasive coronary angiography in patients with an intermediate pretest probability of CHD. From a health economic point of view, this recommendation should be limited to patients with a pretest probability of CHD of 50 % or lower.

From a medical and health economic point of view, neither CT coronary angiography using scanners with at least 64 slices nor invasive coronary angiography may be recommended as a single diagnostic test for identifying or ruling out functionally relevant coronary stenoses.

To minimise any potential negative ethical, social and legal implications, the general ethical and moral principles of benefit, autonomy and justice should be considered.

Kurzfassung

Gesundheitspolitischer und wissenschaftlicher Hintergrund

Die koronare Herzkrankheit (KHK) gehört zu den häufigsten Krankheitsbildern mit großer epidemiologischer und volkswirtschaftlicher Bedeutung. Eine KHK ist mit Symptomen der verringerten Versorgung des Herzmuskels (z. B. Angina Pectoris) und mit einem erhöhten Risiko für thrombotische Ereignisse (z. B. Myokardinfarkt) verbunden.

Zur Diagnose der KHK werden verschiedene Verfahren eingesetzt, darunter die Koronarangiografie mit Herzkathetereinsatz, sogenannte konventionelle invasive Koronarangiografie, und zunehmend die Koronarangiografie ohne Herzkathetereinsatz, sogenannte computertomografische (CT) Koronarangiografie. Da die Koronararterien sehr klein sind, die durch das Zusammenziehen des Herzmuskels sehr schnell bewegt werden, muss die CT-Koronarangiografie hohe technische Voraussetzungen zur Vermeidung einer fehlerhaften Bilddarstellung erfüllen.

Die invasive Koronarangiografie gilt bislang durch die Beurteilbarkeit von Koronarstenosen und durch die Möglichkeit zur unmittelbaren Erfolgskontrolle der durchgeführten Revaskularisation als Goldstandard für die Diagnostik einer durch eine Stenose verursachten KHK. Es erfolgt allerdings nur bei etwa 40 % der invasiven Koronarangiografien eine direkt anschließende Koronarintervention. Die invasive Koronarangiografie ist zusätzlich mit dem Risiko ernsthafter Komplikationen verbunden. Somit könnte ein nicht-invasives Verfahren, das die für die Durchblutung und die Prognose relevanten Koronarstenosen sicher nachweist bzw. ausschließt, die invasive Koronarangiografie und ggf. andere Diagnostik ersetzen.

Insbesondere wegen des geringeren Komplikationsrisikos und des höheren Potenzials hinsichtlich der Prognose schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (durch die Beurteilung von nicht-kalzifizierten rupturgefährdeten Plaques), wird der CT-Koronarangiografie eine zunehmend größere Rolle im Rahmen der KHK-Diagnostik und der Therapieauswahl zugeschrieben. Aktuell wird die CT-Koronarangiografie primär als Verfahren diskutiert, um das Vorliegen von obstruktiven (über 50%igen) Koronararterienstenosen bei Patienten auszuschließen und somit bei einer größeren Anzahl an Patienten auf eine invasive Koronarangiografie verzichten zu können.

Die beiden diagnostischen Untersuchungen liefern allerdings nur eingeschränkte Informationen über die Relevanz der identifizierten Stenose für die Durchblutungsstörung und für die Prognose hinsichtlich zukünftiger koronarer Ereignisse. Somit wird der Stellenwert der Koronarangiografien für die KHK-Diagnostik und für die Entscheidung für oder gegen eine Revaskularisation insgesamt infrage gestellt.

Der Vergleich von Wirksamkeit, Nebenwirkungen, Strahlendosis, diagnostischer und prognostischer Güte, Kosten und Kosten-Wirksamkeit von konventioneller invasiver Koronarangiografie vs. CT-Koronarangiografie sowie das Auffinden von ethischen, sozialen und juristischen Implikationen auf Basis einer systematischen Literaturübersicht sind Ziele des vorliegenden Berichts.

Fragestellung

Medizinische Bewertung

Wie ist die medizinische Wirksamkeit, die diagnostische Genauigkeit sowie die prognostische Güte der CT-Koronarangiografie im Vergleich zu konventioneller invasiver Koronarangiografie bei der Diagnostik der KHK?

Gesundheitsökonomische Bewertung

Wie sind die Kosten der CT-Koronarangiografie im Vergleich zu denen konventioneller invasiver Koronarangiografie in Relation zu medizinischer Wirksamkeit, diagnostischer Genauigkeit oder prognostischer Güte bei der Diagnostik der KHK?

Ethische, soziale und juristische Bewertung

Welche ethischen, sozialen und juristischen Implikationen sind beim Einsatz der CT-Koronarangiografie oder der konventionellen invasiven Koronarangiografie bei der Diagnostik der KHK zu beachten?

Methodik

Medizinische Bewertung

Die Literaturrecherche wird in medizinischen elektronischen Datenbanken (MEDLINE, EMBASE etc.) im Oktober 2010 durchgeführt und durch eine Handsuche ergänzt. Die Recherche wird auf Publikationsdatum ab 2006 eingeschränkt sowie auf die Sprachen Deutsch oder Englisch begrenzt. Zwei unabhängige Reviewer sind an der Selektion der relevanten Publikationen beteiligt.

Zunächst werden aus den identifizierten Treffern systematische Übersichten von kontrollierten klinischen, diagnostischen bzw. prognostischen Studien zum Vergleich CT-Koronarangiografie vs. invasive Koronarangiografie bei der KHK-Diagnostik ausgewählt. Als einzuschließende Endpunkte gelten Mortalität, Morbidität sowie Parameter der diagnostischen und der prognostischen Güte.

Anschließend wird in den identifizierten Treffern nach kontrollierten klinischen Studien und prognostischen Studien zum Vergleich von CT-Koronarangiografie vs. invasive Koronarangiografie bei der KHK-Diagnostik und zusätzlich nach diagnostischen Studien zu dieser Fragestellung mit dem Referenzstandard intrakoronare Druckmessung oder intravaskulärer Ultraschall gesucht.

Systematische Übersichten und Studien zu speziellen Fragestellungen (Bypass- bzw. In-Stent-Restenosen), Abstracts sowie Auswertungen auf Segmentbasis werden nicht berücksichtigt. Es werden ausschließlich Informationsquellen mit Daten zu mindestens 64-zeiligen CT-Geräten einbezogen. Zusätzlich werden aktuelle Literaturdaten zur Strahlendosis aus nicht systematischen Übersichten berücksichtigt.

Die selektierten systematischen Übersichten werden einer Bewertung des Verzerrungspotenzials unterzogen. Der Pool einbezogener diagnostischer Studien wird überprüft, die Studienqualität wird anhand der Angaben in den systematischen Übersichten bewertet. Auf Basis der Studiendaten in diesen Übersichten wird eine Metaanalyse ausschließlich für 64-zeilige Geräte durchgeführt.

Bei der Metaanalyse werden die Sensitivität, Spezifität, positive Likelihood-Ratio (LR+) und negative Likelihood-Ratio (LR-) auf dem 95%igen Konfidenzintervall (CI) im Random-effect-Modell sowie die area under the curve (AUC) der receiver operating characteristic (ROC)-Kurve mithilfe des Programms Meta-DiSc errechnet. Aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse wird anschließend eine Metaanalyse methodisch besserer Studien durchgeführt.

Die identifizierten diagnostischen Studien mit dem Referenzstandard intrakoronare Druckmessung werden ebenfalls methodisch bewertet. Die Informationssynthese dieser Studien erfolgt qualitativ.

Außerdem werden die Patientenanteile mit richtig positiven, mit richtig negativen Diagnosen sowie die effektive Strahlendosis für verschiedene Szenarien mit Einsatz der CT-Koronarangiografie oder der invasiven Koronarangiografie, jeweils mit invasiver Koronarangiografie bzw. intrakoronarer Druckmessung als Referenzstandard, in Abhängigkeit von der Prätestwahrscheinlichkeit errechnet.

Gesundheitsökonomische Bewertung

Die Literaturrecherche wird in medizinischen, darunter auch gesundheitsökonomisch relevanten, elektronischen Datenbanken im Oktober 2010 durchgeführt. Die Recherche wird auf die Publikationsjahre ab 2006 sowie auf die Sprachen Deutsch und Englisch beschränkt. Zwei unabhängige Reviewer sind an der Selektion der relevanten Publikationen beteiligt.

Aus den identifizierten Treffern werden systematische Übersichten von Studien mit gesundheitsökonomischen Analysen, gesundheitsökonomische Studien bzw. Modellierungen zum Vergleich CT-Koronarangiografie vs. invasive Koronarangiografie bei der KHK-Diagnostik für das deutsche Gesundheitssystem mit Annahmen aus systematischen Übersichten ausgewählt. Als Endpunkte werden Kosten und Kosten-Wirksamkeit berücksichtigt.

Gesundheitsökonomische Bewertungen zu speziellen Fragestellungen (Bypass- bzw. In-Stent-Restenosen), Abstracts sowie Analysen auf Segmentbasis werden nicht eingeschlossen. Es werden ausschließlich Informationsquellen zu CT-Geräten mit mindestens 64 Zeilen betrachtet. Die Fragestellung, Methodik, Ergebnisse und Schlussfolgerungen der einzelnen identifizierten gesundheitsökonomischen Studien werden beschrieben.

Im Rahmen der gesundheitsökonomischen Modellierung werden die Gesamtkosten pro Patienten und die Kosten pro richtig positiv diagnostiziertem Patienten für die CT-Koronarangiografie sowie die

invasive Koronarangiografie in Abhängigkeit von der Prätestwahrscheinlichkeit für verschiedene Szenarien mit invasiver Koronarangiografie bzw. intrakoronarer Druckmessung als Referenzstandard berechnet.

Die bei der Modellierung getroffenen klinischen Annahmen werden überwiegend aus der medizinischen Bewertung entnommen (z. B. für Sensitivität, Spezifität). Die Kosten werden aus der gesellschaftlichen Perspektive betrachtet und stammen aus aktuellen deutschen Quellen.

Ethische, soziale und juristische Bewertung

Bei der Literaturrecherche wird nach Publikationen mit der expliziten Betrachtung ethischer, sozialer bzw. juristischer Aspekte der CT-Koronarangiografie und der invasiven Koronarangiografie bei KHK-Diagnostik gesucht. Einzelne Publikationen werden beschrieben. Die Informationssynthese erfolgt qualitativ.

Ergebnisse

Medizinische Bewertung

Ergebnisse der Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche ergibt 1.913 Treffer. Es werden 15 systematische Übersichten und zwei diagnostische Studien in die medizinische Bewertung einbezogen.

Medizinische Wirksamkeit und prognostische Güte

Es liegen keine Studien zur medizinischen Wirksamkeit und zur prognostischen Güte der CT-Koronarangiografie im Vergleich zu konventioneller invasiver Koronarangiografie bei der Diagnostik der KHK vor.

Diagnostische Güte bezogen auf den Referenzstandard invasive Koronarangiografie

Zur Ermittlung der diagnostischen Güte der CT-Koronarangiografie bezogen auf den Referenzstandard invasive Koronarangiografie (Identifikation obstruktiver Koronarstenosen) werden 15 systematische Übersichten mit Daten aus 44 Studien mit mindestens 64-zeiligen Geräten ausgewertet. Die durch die Metaanalyse der neun methodisch besseren Studien ermittelte Sensitivität für CT-Koronarangiografie beträgt 96 % (95 % CI: 93 % bis 98 %), die Spezifität 86 % (95 % CI: 83 % bis 89 %), die LR+ 6,38 (95 % CI: 5,18 bis 7,87) und die LR- 0,06 (95 % CI: 0,03 bis 0,10). Die AUC der ROC-Kurve liegt bei $0,962 \pm 0,023$ und der Q*-Wert bei $0,91 \pm 0,03$ (jeweils Mittelwert \pm Standardfehler). Aufgrund nicht auswertbarer CT-Koronarangiografien werden allerdings circa 3,6 % der Patienten trotzdem noch mittels einer invasiven Koronarangiografie untersucht.

Diagnostische Güte bezogen auf den Referenzstandard intrakoronare Druckmessung

Zum Vergleich CT-Koronarangiografie vs. invasive Koronarangiografie bezogen auf den Referenzstandard intrakoronare Druckmessung (Identifikation funktionell relevanter Koronarstenosen) werden zwei Studien identifiziert, dabei sind nur die Daten aus einer dieser Studien verwertbar. Die Sensitivität beträgt entsprechend 80 % (95 % CI: 61 % bis 92 %) vs. 67 % (95 % CI: 51 % bis 78 %), die Spezifität 67 % (95 % CI: 47 % bis 83 %) vs. 75 % (95 % CI: 60 % bis 86 %), die durchschnittliche LR+ 2,3 vs. 2,6 und die durchschnittliche LR- 0,3 vs. 0,4.

Vergleich der diagnostischen Güte bezogen auf den Referenzstandard invasive Koronarangiografie vs. auf den Referenzstandard intrakoronare Druckmessung

Wegen der niedrigeren Sensitivität und der niedrigeren Spezifität der beiden Koronarangiografietypen bezogen auf den Referenzstandard intrakoronare Druckmessung im Vergleich zum Referenzstandard invasive Koronarangiografie sind die Anteile der als richtig positiv sowie der als richtig negativ diagnostizierten Patienten ebenfalls niedriger. Insgesamt werden bei der CT- und bei der invasiven Koronarangiografie bezogen auf den Referenzstandard intrakoronare Druckmessung lediglich bis 80 % der Patienten korrekt eingestuft, deutlich weniger als im Vergleich zur Diagnostik bezogen auf den Referenzstandard invasive Koronarangiografie.

Kontrastmittelmenge und Strahlendosis

Eine vergleichende Metaanalyse der CT-Koronarangiografie und der invasiven Koronarangiografie zur Kontrastmittelmenge und zur effektiven Strahlendosis fehlt. Die verbrauchte durchschnittliche Kontrast-

mittelmenge beträgt laut Angaben aus 43 Studien für mehr als 16-zeilige CT-Geräte 31,3 g, die durchschnittliche effektive Strahlendosis liegt laut Angaben aus 29 Studien für mehr als 16-zeilige CT-Geräte mit retrospektivem Elektrokardiogramm (EKG)-Gating bei 13,0 mSv.

Die effektive Strahlendosis bei der invasiven Koronarangiografie und bei der CT-Koronarangiografie mit prospektivem EKG-Gating ist im Vergleich zur CT-Koronarangiografie mit retrospektivem EKG-Gating im Durchschnitt niedriger (ca. 5 bis 7 mSv vs. 2 bis 4 mSv; Daten stammen aus nicht systematischen Übersichten). Bei der Betrachtung der Strategie mit CT-Koronarangiografie und anschließender invasiver Koronarangiografie bei positivem Befund zeigt sich eine Steigerung der durchschnittlichen effektiven Dosis bei steigender Prätestwahrscheinlichkeit für KHK. Verglichen mit invasiver Koronarangiografie ist die durchschnittliche effektive Strahlendosis bei der CT-Koronarangiografie mit prospektivem EKG-Gating relativ ähnlich.

Gesundheitsökonomische Bewertung

Ergebnisse der Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche ergibt insgesamt 97 Treffer. Nach der Durchsicht im Volltext wird nur eine Publikation in die gesundheitsökonomische Bewertung einbezogen.

Bewertung der einbezogenen Studie

Die Studie zeigt, dass bis einschließlich 50%iger Prätestwahrscheinlichkeit für KHK die CT-Koronarangiografie und ab 70%iger Prätestwahrscheinlichkeit für KHK die invasive Koronarangiografie kostengünstiger pro korrekt diagnostiziertem Patienten mit obstruktiver Koronarstenose ist.

Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Modellierung

Beim Vergleich der CT-Koronarangiografie und der invasiven Koronarangiografie bezogen auf den Referenzstandard invasive Koronarangiografie zeigen sich steigende Gesamtkosten pro Patienten bei der Diagnostik durch die CT-Koronarangiografie in Abhängigkeit von der Prätestwahrscheinlichkeit für KHK mit einer Überschneidung der Kurven für anfallende Gesamtkosten pro Patienten für beide Diagnostikverfahren bei circa 60%iger Prätestwahrscheinlichkeit. Bei der Prätestwahrscheinlichkeit für KHK bis einschließlich 50 % sind die Kosten der CT-Koronarangiografie und bei der Prätestwahrscheinlichkeit ab 70 % die der invasiven Koronarangiografie niedriger pro richtig positiv diagnostiziertem Patienten.

Bei der Betrachtung der beiden Koronarangiografietypen bezogen auf den Referenzstandard intrakoronare Druckmessung ändert sich das Bild im Vergleich zum Referenzstandard invasive Koronarangiografie erheblich, mit deutlicher Zunahme der Gesamtkosten pro Patienten und der Gesamtkosten pro richtig positiv diagnostiziertem Patienten, insbesondere im Bereich der niedrigen Prätestwahrscheinlichkeit für KHK.

Ethische, soziale und juristische Bewertung

Es werden zwei Publikationen identifiziert. Eine Publikation befasst sich mit ethischen Überlegungen bei der Anwendung der CT-Angiografie. Die ethischen Gesichtspunkte werden im Rahmen der drei ethischen Prinzipien Wohltat, Autonomie und Gerechtigkeit betrachtet. Die zweite Publikation widmet sich den ethischen Implikationen der CT-Koronarangiografie vorrangig in Bezug auf die Bestrahlungsexposition, insbesondere bei der Anwendung innerhalb von Studien.

Diskussion

Medizinische Bewertung

Methodische Aspekte

Verschiedene methodische Aspekte der Literaturrecherche, der identifizierten systematischen Übersichten, der diagnostischen Studien und der durchgeführten Informationssynthese können die Ergebnisse der medizinischen Bewertung verzerren. Die Validität der durchgeführten Metaanalysen hängt von der Validität der einzelnen diagnostischen Studien und der Kombinierbarkeit der Studienergebnisse für etwas unterschiedliche Populationen und Technologiemodifikationen ab.

Die invasive Koronarangiografie ist ein zuverlässiger Referenzstandard zur Identifikation von Koronarstenosen, die intrakoronare Druckmessung von funktionell relevanten Koronarstenosen. Beide Tests sind allerdings nur eingeschränkt aussagekräftig in Bezug auf die Prognose.

Interpretation der Ergebnisse

Die medizinische Wirksamkeit und die prognostische Güte der CT-Koronarangiografie im Vergleich zu invasiver Koronarangiografie bei der Diagnostik der KHK können aus heutiger Datenlage nicht beurteilt werden, da entsprechende Studien fehlen.

Die Trennschärfe der CT-Koronarangiografie zur Identifikation von Patienten mit obstruktiven Koronarstenosen (entsprechend LR+) ist als „hohe diagnostische Evidenz“, zur Identifikation von Patienten ohne obstruktive Koronarstenosen (entsprechend LR-) als „überzeugende diagnostische Evidenz“ zu betrachten. Somit ist die CT-Koronarangiografie mit mindestens 64-zeiligen Geräten als Test zum Ausschluss obstruktiver Koronarstenosen anzusehen.

Da bei Patienten mit hoher Prätestwahrscheinlichkeit für KHK von der notwendigen Durchführung einer invasiven Koronarangiografie und bei Patienten mit niedriger Prätestwahrscheinlichkeit von einem fehlenden Bedarf an anschließender Revaskularisation auszugehen ist, wäre die CT-Koronarangiografie als Vorschalttest vor invasiver Koronarangiografie bei Patienten mit mittlerer Prätestwahrscheinlichkeit für KHK anwendbar.

Zur Identifikation von Patienten mit bzw. ohne funktionell relevante Stenosen ist sowohl die Trennschärfe der CT-Koronarangiografie als auch die der invasiven Koronarangiografie nur als „schwache diagnostische Evidenz“ zu betrachten. Da hierzu nur zwei kleine und methodisch nicht einwandfreie Studien vorliegen, sollen diese Ergebnisse mit entsprechender Vorsicht betrachtet werden. Trotzdem sind diese Daten als Warnung vor einem übermäßigen Einsatz der Koronarangiografien ohne eine zuverlässige Durchblutungsdiagnostik zu bewerten.

Die ermittelten Ergebnisse spiegeln die raschen Entwicklungen bei der CT-Koronarangiografie hinsichtlich der Reduktion der Strahlendosis wider. Die effektive Strahlendosis der CT-Koronarangiografie mit prospektivem EKG-Gating ähnelt der effektiven Strahlendosis der invasiven Koronarangiografie.

Gesundheitsökonomische Bewertung

Methodische Aspekte

Verschiedene methodische Aspekte der Literaturrecherche und der Modellierung können die Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Modellierung verzerren.

Die Verwendung der klinischen Annahmen aus einer aktuellen Metaanalyse sowie der Kostenannahmen für das deutsche Gesundheitssystem ermöglicht einen hohen Evidenzgrad der gesundheitsökonomischen Modellierung und vermeidet Probleme der Übertragbarkeit für die ermittelten Ergebnisse.

Interpretation der Ergebnisse

Die Kosten pro vermiedenem kardiovaskulärem Ereignis bzw. pro gewonnenem qualitätsadjustierten Lebensjahr beim Einsatz der CT-Koronarangiografie im Vergleich zu invasiver Koronarangiografie im Rahmen der KHK-Diagnostik kann aus heutiger Datenlage nicht beurteilt werden, da entsprechende Studien fehlen.

Zur Identifikation bzw. zum Ausschluss von obstruktiven Koronarstenosen zeigt sich, dass bei der Prätestwahrscheinlichkeit für KHK bis 50 % die CT-Koronarangiografie und ab 70 % die invasive Koronarangiografie kostengünstiger ist.

Es ist von einem übermäßigen Kostenverbrauch beim Einsatz der jeweiligen Koronarangiografietypen zur Identifikation bzw. zum Ausschluss der funktionell relevanten Koronarstenosen auszugehen. Allerdings stammen entsprechende Parameter der diagnostischen Güte aus einer kleinen Einzelstudie, was die Aussagekraft der Analyse einschränkt.

Ethische, soziale und juristische Bewertung

Aus der Zusammenschau der Publikationen lassen sich in Bezug auf ethische, soziale oder juristische Aspekte einige mögliche Implikationen ableiten: Unter- bzw. Überversorgung mit Gesundheitsleistungen, unnötige Komplikationen, Verängstigung und Stigmatisierung der Patienten, Einschränkung der Selbstbestimmung, ungleicher Zugang zur medizinischen Versorgung, ungerechte Ressourcenverteilung sowie juristische Auseinandersetzungen.

Es finden sich in diesen Quellen keine Hinweise für Unterschiede der CT-Koronarangiografie und der invasiven Koronarangiografie bezüglich ethischer, sozialer oder juristischer Implikationen, die über Auswirkungen einer abweichenden diagnostischen Güte hinausgehen.

Schlussfolgerungen

Zum Ausschluss obstruktiver Koronarstenosen ist die CT-Koronarangiografie mit mindestens 64-zeiligen Geräten als Vorschaltetest zur Vermeidung einer unangemessenen invasiven Koronarangiografie aus medizinischer Sicht bei Patienten mit mittlerer Prätestwahrscheinlichkeit für KHK, dabei aus gesundheitsökonomischer Sicht bei Patienten bis einschließlich 50%iger Prätestwahrscheinlichkeit für KHK, zu empfehlen.

Zur Identifikation bzw. zum Ausschluss funktionell relevanter Koronarstenosen können sowohl aus medizinischer als auch aus gesundheitsökonomischer Sicht weder die CT-Koronarangiografie mit mindestens 64-zeiligen Geräten noch die invasive Koronarangiografie als alleiniges diagnostisches Verfahren empfohlen werden.

Um potenzielle negative ethische, soziale und juristische Implikationen zu minimieren, sollen die ethisch-moralischen Prinzipien der Wohltat, Autonomie und Gerechtigkeit beachtet werden.

Summary

Health political and scientific background

Coronary heart disease (CHD) is one of the most common clinical disorders of great epidemiological and economic importance. CHD is associated with symptoms of reduced blood supply to the heart muscle (e. g., angina pectoris) and increased risk of thrombotic events (e. g., myocardial infarction).

Various tests are used in the diagnosis of CHD, including coronary angiography with cardiac catheterisation, also referred to as conventional invasive coronary angiography and coronary angiography without cardiac catheterisation, also referred to as computed tomography (CT) coronary angiography. Since coronary arteries are very small vessels that move rapidly because of heart muscle contractions, CT coronary angiography must fulfil high technical requirements to avoid distorted images.

Due to its ability to assess coronary stenoses and its potential for immediate quality control of the performed revascularisation, invasive coronary angiography is currently regarded as the “gold standard” for diagnosis of stenosis-related CHD. However, a subsequent coronary intervention is performed in only about 40 % of the invasive coronary angiographies. In addition, invasive coronary angiography is associated with the risk of serious complications. Therefore, a non-invasive test capable of reliably verifying or excluding functionally or prognostically relevant coronary stenoses should be able to replace invasive coronary angiography and, probably, other diagnostic tests.

Especially due to its lower risk of complications and higher potential for prediction of severe cardiovascular events (owing to the assessment of not-calcified vulnerable plaques prone to rupture), CT coronary angiography could play an increasing role in the diagnosis of CHD and treatment decision-making. Currently, CT coronary angiography is primarily being discussed as a test to exclude obstructive (over 50 %) coronary artery stenoses and, therefore, to avoid invasive coronary angiography in a large number of patients.

However, both diagnostic tests provide only limited information about the functional relevance of the identified stenoses and about their predictive value for future coronary events. Therefore, the value of both types of coronary angiographies for CHD diagnosis as well as for revascularisation decision-making has been challenged.

The present report aims to compare the effectiveness, side effects, radiation dose, diagnostic and prognostic value, costs and cost-effectiveness of conventional invasive coronary angiography versus CT coronary angiography as well as to identify ethical, social and legal implications based on a systematic review of the literature.

Research questions

Medical evaluation

What are the clinical efficacy, diagnostic accuracy and prognostic value of CT coronary angiography compared to that of conventional invasive coronary angiography in the diagnosis of CHD?

Health economic evaluation

What are the costs of CT coronary angiography compared to that of conventional invasive coronary angiography in relation to clinical efficacy, diagnostic accuracy or prognostic value in the diagnosis of CHD?

Ethical, social and legal evaluation

Which ethical, social and legal implications should be considered in the use of CT coronary angiography or conventional invasive coronary angiography in the diagnosis of CHD?

Methods

Medical evaluation

The literature search was conducted in medical electronic databases (MEDLINE, EMBASE etc.) in October 2010 and was completed with a manual search. The search was restricted to articles pub-

lished from 2006 in German or English. Two independent reviewers were involved in the selection of the relevant publications.

Primarily, systematic reviews of controlled clinical, diagnostic or prognostic studies comparing CT coronary angiography with invasive coronary angiography in the diagnosis of CHD were selected from the identified hits. The addressed endpoints were mortality, morbidity as well as parameters of diagnostic and prognostic value.

Secondly, the identified hits were screened to identify controlled clinical studies and prognostic studies comparing CT coronary angiography and invasive coronary angiography in the diagnosis of CHD. Additionally, hits were screened for diagnostic studies using intracoronary pressure measurement or intravascular ultrasound as the reference standard.

Systematic reviews and studies on special indications (bypass or in-stent-restenosis) as well as abstracts and segment-based analyses were not included in the evaluation. Only data obtained using CT scanners with at least 64 slices were considered for inclusion. Additionally, data on radiation doses from current non-systematic reviews were also taken into account.

The selected systematic reviews were evaluated for risk of bias. The pool of the included diagnostic studies was checked, and the quality of the studies was assessed using information in the systematic reviews. Using data from studies presented in these reviews, a meta-analysis was conducted only for data obtained using 64-slice CT scanners.

The meta-analysis was performed to determine the sensitivity, specificity, positive likelihood ratio (LR+) and negative likelihood ratio (LR-) by calculating the 95 % confidence interval (CI) in the random effects model using the Meta-DiSc programme. The area under the curve (AUC) of the receiver operating characteristic curve (ROC) was also assessed. Due to the heterogeneity of the study results, a meta-analysis was also conducted for studies of higher methodological quality.

The identified diagnostic studies using intracoronary pressure measurement as the reference standard were also evaluated methodologically. The synthesis of the information from these studies was performed qualitatively.

Additionally, the proportions of patients with true positive or true negative diagnoses as well as the effective radiation doses were calculated as a function of pretest probability for different scenarios of CT coronary angiography or of invasive coronary angiography, using in each scenario invasive coronary angiography or intracoronary pressure measurement as the reference standard.

Health economic evaluation

The literature search was conducted in health economic relevant medical electronic databases in October 2010. The search was restricted to articles published from 2006 in German or English. Two independent reviewers were involved in the selection of the relevant publications.

Systematic reviews of studies with health economic analyses, health economic studies or models comparing CT angiography with invasive coronary angiography in the diagnosis of CHD for the German health system based on assumptions from systematic reviews were selected from the identified hits. The addressed endpoints were costs and cost-effectiveness.

Health economic evaluations on special indications (bypass or in-stent-restenosis), abstracts and segment-based analyses were not included in the evaluation. Only data obtained using CT scanners with at least 64 slices were considered for inclusion. The objectives, methods, results and conclusions of the identified health economic studies were described.

Health economic modelling was performed to estimate the total cost per patient and the cost per patient with true positive diagnosis for CT coronary angiography and invasive coronary angiography as a function of pretest probability for different scenarios, using invasive coronary angiography or intracoronary pressure measurement as the reference standard.

The clinical assumptions used in modelling were predominantly derived from the medical evaluation (e. g., for sensitivity, specificity). The costs were observed from the social perspective and were derived from contemporary German sources.

Ethical, social and legal evaluation

The conducted literature search also aimed to identify publications dealing explicitly with ethical, social or legal aspects of using CT coronary angiography and invasive coronary angiography in CHD diagnosis. Identified publications were described. Synthesis of information was performed qualitatively.

Results

Medical evaluation

Results of the literature search.

The systematic literature search yielded 1,913 hits. Overall, 15 systematic reviews and two diagnostic studies were included in the medical evaluation.

Clinical efficacy and prognostic value

No studies were found on the clinical efficacy or prognostic value of CT coronary angiography in comparison to conventional invasive coronary angiography in the diagnosis of CHD.

Diagnostic accuracy using invasive coronary angiography as the reference standard

To assess the diagnostic accuracy of CT coronary angiography using invasive coronary angiography as the reference standard (identification of obstructive coronary stenoses), 15 systematic reviews with data from 44 studies obtained using at least 64 slices CT scanners were evaluated. Meta-analysis of the nine studies of higher methodological quality showed that CT coronary angiography had a sensitivity of 96 % (95 % CI: 93 % to 98 %), specificity of 86 % (95 % CI: 83 % to 89 %), LR+ of 6.38 (95 % CI: 5.18 to 7.87) and LR- of 0.06 (95 % CI: 0.03 to 0.10). The AUC of the ROC curve was 0.962 ± 0.023 and the Q^* value 0.91 ± 0.03 (average \pm standard error). However, due to non-diagnostic CT images approximately 3.6 % of the examined patients required a subsequent invasive coronary angiography.

Diagnostic accuracy using intracoronary pressure measurement as the reference standard

Regarding the comparison of CT coronary angiography and invasive coronary angiography using intracoronary pressure measurement as the reference standard (identification of functionally relevant coronary stenoses), two studies were identified and data from one study were found to be applicable. Sensitivity was 80 % (95 % CI: 61 % to 92 %) versus 67 % (95 % CI: 51 % to 78 %), specificity 67 % (95 % CI: 47 % to 83 %) versus 75 % (95 % CI: 60 % to 86 %), average LR+ 2.3 versus 2.6, and average LR- 0.3 versus 0.4, respectively.

Comparison of diagnostic accuracy using invasive coronary angiography as the reference standard versus intracoronary pressure measurement as the reference standard

Due to lower sensitivity and lower specificity of both types of coronary angiography using intracoronary pressure measurement as the reference standard compared to invasive coronary angiography as the reference standard, the proportions of patients with true positive and/or true negative diagnoses were lower. Generally, less than 80 % of patients were classified correctly by CT coronary angiography as well as invasive coronary angiography using intracoronary pressure measurement as the reference standard. This proportion was definitely lower compared to that using invasive coronary angiography as the reference standard.

Contrast medium dose and radiation dose

No comparative meta-analysis of CT coronary angiography and invasive coronary angiography was found regarding contrast medium dose and effective radiation dose. The average contrast medium dose calculated from 43 studies using CT scanners with more than 16 slices was 31.3 g, the average effective radiation dose calculated from 29 studies using CT scanners with more than 16 slices and retrospective electrocardiogram (ECG) gating was 13.0 mSv.

The effective radiation doses of invasive coronary angiography and of CT coronary angiography with prospective ECG gating (approximately 5 to 7 mSv and 2 to 4 mSv, respectively; data derived from non-systematic reviews) were on average lower than those of CT coronary angiography with retrospective ECG gating. Considering the strategy of CT coronary angiography with subsequent invasive coronary angiography in case of positive findings, the average effective dose rose with increasing pre-test probability of CHD. Compared to invasive coronary angiography, the average effective radiation dose of CT coronary angiography with prospective ECG gating was relatively similar.

Health economic evaluation

Results of the literature search

The systematic literature search yielded 97 hits. After screening the full texts, only one publication was included in the health economic evaluation.

Appraisal of the included study

At a pretest probability of CHD of 50 % or lower, the study revealed that CT coronary angiography was associated with lower cost per correctly diagnosed patient with obstructive coronary stenosis. At a pretest probability of 70 % or higher, invasive coronary angiography resulted in lower cost per correctly diagnosed patient with obstructive coronary stenosis.

Results of health economic modelling

Comparison of CT coronary angiography with invasive coronary angiography using invasive coronary angiography as the reference standard revealed that the total cost per patient diagnosed using CT coronary angiography increases as a function of pretest probability of CHD. The curves for total cost per patient for both diagnostic tests intersected at an approximately 60 % pretest probability of CHD. At a pretest probability of CHD of 50 % or lower, CT coronary angiography resulted in lower cost per patient with true positive diagnosis. At a pretest probability of CHD of 70 % or higher, invasive coronary angiography was associated with lower cost per patient with true positive diagnosis.

Use of intracoronary pressure measurement as the reference standard affected the results considerably compared to those using invasive coronary angiography as the reference standard. Both types of coronary angiographies showed a substantial increase in total cost per patient and in total cost per patient with true positive diagnosis, particularly at a low pretest probability of CHD.

Ethical, social and legal evaluation

Two publications were identified. The first publication dealt with ethical considerations in the use of CT coronary angiography. The ethical aspects were discussed within the scope of the three ethical principles beneficence, autonomy and justice. The second publication addressed primarily the ethical implications of CT coronary angiography with regard to radiation exposure, particularly when used within studies.

Discussion

Medical evaluation

Methodological aspects

Various methodological aspects relating to the literature search, the identified systematic reviews, the diagnostic studies and the performed synthesis of information can bias the results of medical evaluation. The validity of the conducted meta-analyses depends on the validity of each diagnostic study and the validity of the combined results derived from studies with somewhat different populations and technology modifications.

Invasive coronary angiography is a reliable reference standard for the identification of coronary stenoses, whereas intracoronary pressure measurement for the detection of functionally relevant stenoses. However, both tests are not convincing with regard to prognostic value.

Interpretation of the results

The clinical efficacy and prognostic value of CT coronary angiography versus invasive coronary angiography in the diagnosis of CHD cannot be estimated based on the current data since the corresponding studies are lacking.

The discriminatory power of CT coronary angiography to identify patients with obstructive coronary stenoses (according to LR+) should be regarded as “high diagnostic evidence”, and its power to identify patients without obstructive coronary stenoses (according to LR-) as “excellent diagnostic evidence”. Therefore, CT coronary angiography using scanners with at least 64 slices should be considered as a test for the exclusion of obstructive coronary stenoses.

However, it can be assumed that patients with a high pretest probability of CHD will need invasive coronary angiography and patients with a low pretest probability will not need subsequent revasculari-

sation. Therefore, CT coronary angiography may be used before performing invasive coronary angiography in patients with an intermediate pretest probability of CHD.

For identifying patients with or without functionally relevant stenoses, the discriminatory power of CT coronary angiography and of invasive coronary angiography should be regarded only as "weak diagnostic evidence". As only two small and not methodologically flawless studies were available, their results should be regarded with great caution. Nevertheless, these data should be seen as a warning against the excessive use of coronary angiography without reliable blood flow assessment.

The obtained results reflect the rapid development of CT coronary angiography with regard to the reduction of radiation dose. The effective radiation dose of CT coronary angiography with prospective ECG gating is similar to that of invasive coronary angiography.

Health economic evaluation

Methodological aspects

Various methodological aspects relating to the literature search and the modelling methods can bias the results of health economic modelling.

The use of clinical assumptions from a contemporary meta-analysis and cost assumptions for the German health system enables a high level of evidence of the health economic modelling and to avoid problems of transferability of the results.

Interpretation of the results

The cost per avoided cardiovascular event or per quality-adjusted life-year gained of CT coronary angiography in comparison to invasive coronary angiography in the diagnosis of CHD cannot be determined based on the current data since the corresponding studies are lacking.

For identifying or excluding obstructive coronary stenosis, CT coronary angiography was shown to be more cost-saving at a pretest probability of CHD of 50 % or lower, and invasive coronary angiography at a pretest probability of CHD of 70 % or higher.

The use of each type of coronary angiography to identify or to exclude functionally relevant coronary stenoses should be regarded as highly cost-consuming. However, parameters of diagnostic accuracy were derived from a single small study, limiting the conclusiveness of the analysis.

Ethical, social and legal evaluation

With regard to ethical, social or legal aspects, the following possible implications were derived from the analysed publications: under-provision or over-provision of health care, unnecessary complications, anxiety, social stigmatisation, restriction of self-determination, unequal access to health care, unfair resource distribution and legal disputes.

No data were found in the publications concerning differences between CT coronary angiography and invasive coronary angiography with regard to ethical, social or legal implications not related to differences in diagnostic accuracy.

Conclusions

From a medical point of view, CT coronary angiography using scanners with at least 64 slices should be recommended as a test to rule out obstructive coronary stenoses in order to avoid inappropriate invasive coronary angiography in patients with an intermediate pretest probability of CHD. From a health economic point of view, this recommendation should be limited to patients with a pretest probability of CHD of 50 % or lower.

From a medical and health economic point of view, neither CT coronary angiography using scanners with at least 64 slices nor invasive coronary angiography may be recommended as a single diagnostic test for identifying or ruling out functionally relevant coronary stenoses.

To minimise any potential negative ethical, social and legal implications, the general ethical-moral principles of benefit, autonomy and justice should be considered.

Hauptdokument

1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Die koronare Herzkrankheit (KHK) gehört zu den häufigsten Krankheitsbildern mit großer epidemiologischer und volkswirtschaftlicher Bedeutung. Eine KHK ist mit Symptomen der Durchblutungsstörung des Herzmuskels (z. B. Angina Pectoris) und mit einem erhöhten Risiko für thrombotische Ereignisse (z. B. Myokardinfarkt) verbunden. Die Bezeichnung KHK umfasst unterschiedliche durch ein unzureichendes Sauerstoffangebot im Herzmuskel bedingte Herzerkrankungen, die auch unter dem Begriff „ischämische Herzkrankheiten“ geführt werden⁶⁸.

2008 beträgt die Sterbeziffer für alle ischämischen Herzkrankheiten 164 pro 100.000 Einwohner, dabei für den akuten Myokardinfarkt 69 pro 100.000 Einwohner³¹. Auch aus volkswirtschaftlicher Perspektive ist die KHK insbesondere aufgrund hoher Behandlungskosten und Arbeitsausfälle von besonderer Bedeutung. 2008 belaufen sich die Krankheitskosten auf 6,2 Mrd. Euro, im Durchschnitt circa 80 Euro pro Einwohner¹⁶⁸.

Zur Diagnose der KHK werden verschiedene Verfahren eingesetzt, darunter die Koronarangiografie mit Kathetereinsatz, sogenannte konventionelle invasive Koronarangiografie, und zunehmend die Koronarangiografie ohne Kathetereinsatz, sogenannte computertomografische (CT) Koronarangiografie. Da die Koronararterien sehr klein sind und zudem durch die Kontraktion des Herzens ständig sehr schnell bewegt werden, muss die CT-Koronarangiografie hohe technische Voraussetzungen zur Vermeidung von Artefakten erfüllen⁹.

2009 werden in Deutschland 864.858 Herzkatheteruntersuchungen durchgeführt³¹, während sich die CT-Koronarangiografie noch nicht in der Routinediagnostik etabliert hat. Die Kosten für eine notwendige Herzkatheteruntersuchung in Höhe von circa 320 bis 630 Euro^{61, 69, 192} werden von den Krankenkassen übernommen. Die CT-Koronarangiografie kostet im europäischen Raum nach verschiedenen Schätzungen zwischen 100 und 180 Euro^{61, 69, 192}, gehört allerdings nicht zum Leistungsumfang der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die invasive Koronarangiografie gilt bislang durch die Beurteilbarkeit von Koronarstenosen und durch die Möglichkeit zur unmittelbaren Erfolgskontrolle der durchgeführten Revaskularisation als Goldstandard für die Diagnostik einer durch eine Stenose verursachten KHK. Allerdings liefert diese diagnostische Untersuchung nur unzureichende Informationen über die Relevanz der Stenose für die Durchblutungsstörung und für die Prognose hinsichtlich zukünftiger koronarer Ereignisse. Somit wird der Stellenwert der invasiven Koronarangiografie für die Entscheidung für oder gegen eine nachfolgende Revaskularisation infrage gestellt^{75, 197}. Es folgt nur auf etwa 40 % der invasiven Koronarangiografien eine direkt anschließende Koronarintervention^{31, 122}. Die invasive Koronarangiografie ist zusätzlich mit dem Risiko ernsthafter Komplikationen verbunden. Somit könnte ein nicht-invasives Verfahren, das die für die Durchblutung und die Prognose relevanten Koronarstenosen sicher nachweist bzw. ausschließt die invasive Koronarangiografie und ggf. andere Diagnostik ersetzen⁹.

Insbesondere wegen des geringeren Komplikationsrisikos und des höheren Potenzials hinsichtlich der Prognose schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (durch die Beurteilung von nicht-kalzifizierten rupturgefährdeten Plaques), wird der CT-Koronarangiografie eine zunehmend größere Rolle im Rahmen der KHK-Diagnostik und der Therapieauswahl zugeschrieben¹²². Aktuell wird die CT-Koronarangiografie primär als Verfahren diskutiert, um das Vorliegen von obstruktiven (über 50%igen) Koronararterienstenosen bei Patienten auszuschließen und somit auf eine invasive Koronarangiografie zu verzichten.

Der Vergleich von Wirksamkeit, Nebenwirkungen, Strahlendosis, diagnostischer und prognostischer Güte, Kosten und Kosten-Wirksamkeit von konventioneller invasiver Koronarangiografie vs. CT-Koronarangiografie sowie die Identifikation von ethischen, sozialen und juristischen Implikationen auf Basis einer systematischen Übersicht sind die Ziele des vorliegenden HTA-(Health Technology Assessment)-Berichts.

2 Wissenschaftlicher Hintergrund

2.1 Koronare Herzkrankheit (KHK)

2.1.1 Klinische Aspekte und Pathogenese

Unter KHK werden Herzerkrankungen unterschiedlicher Ursache mit dem gemeinsamen Pathomechanismus der Koronarinsuffizienz verstanden, d. h. einem unzureichenden Sauerstoffangebot gemessen am Sauerstoffbedarf im Herzmuskel (Ischämie)¹. Eine KHK ist durch eine verringerte Versorgung des Herzmuskels und ein erhöhtes Risiko für thrombotische Ereignisse mit einer erhöhten Mortalität, Morbidität sowie mit einer Verschlechterung der Lebensqualität (Angina-Pectoris-Symptome, verminderte Belastungsfähigkeit, KHK-assoziierte psychische Erkrankungen wie Depression oder Angststörungen) verbunden².

Typische Krankheitsbilder der KHK sind Angina Pectoris (stumme, stabile oder instabile), Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen (Störungen der elektrischen Impulsbildung und Erregungsausbreitung) sowie Herzinsuffizienz (unzureichendes Leistungsvolumen des Herzmuskels). Verschiedene klinische Formen einer KHK werden in der Internationalen Statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (engl.: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems [ICD]) als „ischämische Herzkrankheiten“ geführt⁶⁸. Klinisch wird bei der KHK zwischen einer chronischen Erkrankung und akuten koronaren Ereignissen unterschieden.

Die KHK wird meistens durch die Bildung atherosklerotischer Plaques der Koronararterien (Atherom) verursacht⁷². Dies führt zur Verengung einer oder mehrerer das Myokard versorgenden Arterien (Koronarstenose) und bei einer ausgeprägten Koronarstenose zu einer Minderdurchblutung des Myokards. Aufgrund unterschiedlicher Faktoren (Morphologie und Ausbreitung der Stenose, zusätzlicher Befall kleiner Gefäße etc.) kann allerdings ein klar definierter „signifikanter“ Stenosegrad in Bezug auf die Minderdurchblutung nicht definiert werden⁷⁵.

Die Plaque kann reißen und so zu einer hochgradigen Reduktion des Blutflusses oder zu einem kompletten Gefäßverschluss mit einem darauf folgenden Absterben von Teilen des Herzmuskels, d. h. einem Myokardinfarkt, führen. Somit können atherosklerotische Plaques unabhängig vom zugehörigen Stenosegrad und Ischämieausmaß prinzipiell in konsolidierte (stabile) und rupturgefährdete (instabile) unterteilt werden. Als rupturgefährdet und potenziell ursächlich für thromboembolische Koronarereignisse gelten die lipidhaltigen und weniger die verkalkten Plaques^{72, 122}.

Von atherosklerotischen Plaques können verschiedene Koronararterien betroffen sein. Je nach Zahl der betroffenen großen Koronargefäße wird von einer Ein-, Zwei- bzw. Dreigefäßerkrankung gesprochen. Die Koronarstenosen können entsprechend ihrer Lokalisation, ihres Schweregrads oder ihrer Morphologie eingeteilt werden.

2.1.2 Epidemiologie

Die KHK gehört zu den Krankheitsbildern mit großer epidemiologischer Bedeutung. Sie ist die häufigste Todesursache in Deutschland und führt zu einer erheblichen Verringerung der Lebenserwartung. Nach Angaben des Statistischen Bundesamts sterben in Deutschland 2009 insgesamt 135.413 Menschen an KHK, darunter 56.226 an akutem Myokardinfarkt¹⁶⁸. Das Sterbealter beträgt entsprechend 80,1 und 77,3 Jahre¹⁶⁸. Die Sterbeziffer für KHK liegt 2008 bei 134.822 Verstorbenen (164 pro 100.000 Einwohner) und für akuten Myokardinfarkt bei 56.775 Verstorbenen (69 pro 100.000 Einwohner)³¹.

Über die KHK-Morbidität der Gesamtbevölkerung stehen in Deutschland keine umfassenden Daten zur Verfügung. Möglich sind allerdings Aussagen über die jährliche Anzahl vollstationärer Fälle und Morbiditätsziffer (Zahl vollstationärer Fälle pro 100.000 Einwohner). 2008 lassen sich in Deutschland insgesamt 682.764 Krankenhausfälle der KHK, darunter 210.705 Krankenhausfälle der Diagnose „akuter Myokardinfarkt“ zuordnen¹⁶⁸. Die stationäre Morbiditätsziffer liegt bei 829 pro 100.000 Einwohner, davon 256 für akuten Myokardinfarkt³¹.

Die Sterbeziffern für ischämische Herzkrankheiten sind seit 1990 zurückgegangen. Auch die altersstandardisierte Mortalitätsrate für die KHK in Deutschland ist rückläufig, wobei die Abnahme überwiegend auf die Reduktion der Mortalität bei Männern in der Altersgruppe von 50 bis 59 Jahren

zurückzuführen ist. Die altersstandardisierte Sterbeziffer für KHK beträgt 2009 in Deutschland 117 pro 100.000 Einwohner¹⁶⁸.

2.1.3 Behandlung

Die Therapieziele bei der chronischen KHK sind entsprechend der Nationalen Versorgungsleitlinie der Bundesärztekammer, der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften von 2010 zusammengefasst²:

- Steigerung der krankheitsbezogenen Lebensqualität, unter anderem durch die Vermeidung von Angina-Pectoris-Beschwerden, Erhaltung der Belastungsfähigkeit, Verminderung von KHK-assoziierten psychischen Erkrankungen (Depression, Angststörungen),
- Reduktion der kardiovaskulären Morbidität, insbesondere die Vermeidung von Herzinfarkten und der Entwicklung einer Herzinsuffizienz,
- Reduktion der Sterblichkeit.

Die Methoden zur KHK-Behandlung sind nicht-invasive (nicht-medikamentöse und medikamentöse Therapie) sowie invasive Verfahren, wie perkutane koronare Interventionen (engl. percutaneous coronary intervention [PCI]) und Bypassoperationen (engl. Coronary artery bypass graft [CABG]).

Zunächst hat der Patient selbst durch die Umstellung seines Lebensstils die Möglichkeit, den weiteren Verlauf der KHK durch eine Verminderung der Risikofaktoren zu beeinflussen. Die nicht-medikamentösen Therapiemöglichkeiten bilden die Grundlage der Vorbeugungsmaßnahmen für kardiovaskuläre Ereignisse. Hierzu gehören in erster Linie Nikotinabstinenz, Gewichtsreduktion und körperliches Training. Des Weiteren kann durch adäquate (ggf. medikamentöse) Behandlung einer Hyperlipoproteinämie, eines Diabetes mellitus oder einer arteriellen Hypertonie die Progression (Fortschreitung) der Atherosklerose verlangsamt und das kardiovaskuläre Risiko gesenkt werden².

Die wichtigsten bei der Therapie der KHK angewendeten Medikamente sind Nitrate, Beta-Rezeptorenblocker, Kalziumantagonisten, Lipidsenker und Thrombozytenaggregationshemmer². Diese Medikamente haben unterschiedliche Wirkmechanismen: einige senken den myokardialen Sauerstoffverbrauch durch die Verringerung von Kontraktilität bzw. die Reduktion von Vor- und Nachlast oder die Hemmung der Katecholaminwirkung, andere wirken antithrombotisch oder stabilisieren die atheromatischen Plaques². Verschiedene Wirkstoffe, wie Nitrate und Beta-Rezeptorenblocker, können Angina-Pectoris-Beschwerden bei KHK-Patienten reduzieren, während Thrombozytenaggregationshemmer sowie cholesterinsenkende Medikamente die Prognose für zukünftige klinische Ereignisse verbessern².

Die CABG wird Mitte der 60er Jahre als Operationstechnik zum Ersatz der stenosierten Gefäße entwickelt. PCI wird zunächst ausschließlich mittels Ballondilatation seit Ende der 70er Jahre zur Erweiterung von stenosierten Koronargefäßen als schonende Alternative zur CABG eingeführt. Zur Verminderung plötzlicher Gefäßverschlüsse und Restenosen nach Ballondilatationen werden Ende der 90er Jahre künstliche Gefäßstützen entwickelt, sogenannte Stents. Weiterhin wird vor allem durch die Entwicklung von Medikamenten freisetzenden Stents die Verminderung der Restenosierung innerhalb der eingesetzten Stents (In-Stent-Restenose) angestrebt.

2.1.4 Kosten

Auch aus volkswirtschaftlicher Perspektive ist die KHK von besonderer Bedeutung. 2008 verursacht die KHK bei AOK-Pflichtmitgliedern (AOK = Allgemeine Ortskrankenkasse) in Deutschland 66.434 Arbeitsunfähigkeitsfälle und 1.766.592 Arbeitsunfähigkeitstage¹⁶⁸. Im gleichen Jahr werden 682.764 vollstationäre Behandlungsfälle der KHK registriert. 2009 werden in Deutschland 32.584 medizinische und sonstige Rehabilitationsleistungen innerhalb der gesetzlichen Rentenversicherung für KHK abgeschlossen, die stationären Behandlungen zur Rehabilitation dauern dabei im Durchschnitt 23 Pflégetage. 2009 werden von insgesamt 171.129 Rentenzugängen in der gesetzlichen Krankenversicherung wegen verminderter Erwerbsfähigkeit 3.608 mit KHK begründet. Hierbei beträgt das durchschnittliche Zugangsalter für Männer 55,1 und für Frauen 54,1 Jahre¹⁶⁸.

2008 belaufen sich die Kosten der KHK insgesamt auf circa 6,2 Mrd. Euro, davon für akuten Myokardinfarkt circa 1,84 Mrd. Euro. Sie betragen im Durchschnitt circa 80 Euro, davon für akuten Myokardinfarkt circa 20 Euro pro Einwohner¹⁶⁸.

2.1.5 Verfahren zur Diagnose

Zur Auswahl der optimalen Behandlungsoption der KHK-Patienten (vor allem Revaskularisation oder keine Revaskularisation) sind zunächst eine korrekte Diagnostik des Krankheitsausmaßes in Bezug auf die Ausprägung und die Durchblutungsrelevanz der Stenose sowie die Abschätzung des Risikos für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse (vor allem Myokardinfarkt oder kardialer Tod) erforderlich.

Im Rahmen der KHK-Diagnostik stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung, die entweder primär die Koronar Anatomie darstellen (z. B. Koronarangiografie, CT-Koronarangiografie) oder die belastungsinduzierte myokardiale Durchblutung messen (z. B. Belastungs-Elektrokardiogramm [EKG], Myokardperfusionsszintigrafie, Stress-Echokardiografie, kardiale Magnetresonanztomografie). Außerdem gibt es eine dritte Kategorie von Tests, die als Surrogatmarker für die Wahrscheinlichkeit einer KHK und weiterer klinischer Ereignisse dienen können (Biomarker wie Coronary Artery Kalzium-Score und hochsensitives C-reaktives Protein)¹²⁶.

Sowohl Verfahren zur Morphologiedarstellung als auch Tests zur Bewertung der Durchblutungsstörung sind zwar hinsichtlich der weiteren Prognose mit einer Wahrscheinlichkeit für zukünftige unerwünschte klinische Ereignisse assoziiert, von einer genauen Vorhersage sind sie allerdings weit entfernt⁷. Das kann mit der nicht ausreichenden Güte der beiden Testtypen, rupturgefährdete Plaques zu identifizieren, verbunden sein. Es gibt Hinweise, dass der Nachweis und die Quantifizierung solcher Plaqueanteile prognostische Bedeutung hinsichtlich zukünftiger Myokardinfarkte und Todesfälle haben kann⁶.

Eine alleinige morphologische Diagnostik einer Koronarstenose ist wegen des fehlenden Schwellenwerts für einen durchblutungsrelevanten Stenosegrad nur eingeschränkt aussagekräftig – es sei denn, es bezieht sich auf eine hochgradige Stenose (über 70 % des Durchmessers)⁷⁵. Das Belastungs-EKG ist einfach durchführbar, besitzt aber die geringste Aussagekraft. Einige Verfahren zur Überprüfung der Durchblutung (Myokardperfusionsszintigrafie, Stress-Echokardiografie, Magnetresonanztomografie) weisen eine bessere Testgüte auf und erlauben ggf. eine regionale Zuordnung der Ischämie lokalisation. Sie haben allerdings einige Limitationen sowie eine eingeschränkte Verfügbarkeit¹⁶³. Diese Verfahren sind außerdem aufwendig, zum Teil teuer und in der Regel mit einem Risiko für verschiedene Komplikationen behaftet.

Die Frage nach der funktionellen Relevanz einer Koronarstenose lässt sich nach heutigem Standard zuverlässiger durch eine intrakoronare Druckmessung beantworten. Die Darstellung der atherosklerotischen Plaques ist durch eine intravaskuläre Ultraschalluntersuchung gut möglich. Aufgrund des invasiven Charakters sind diese Methoden jedoch nur eingeschränkt einsetzbar.

Eine grundsätzliche Frage im Rahmen der KHK-Diagnostik mit verschiedenen Tests ist, ob ein betroffener Patient zur Verminderung der KHK-Symptome und des Risikos für akute Ereignisse revaskularisiert werden soll. Zu diesem Zweck sowie zur Auswahl des Revaskularisationsverfahrens und ggf. zur unmittelbaren Erfolgskontrolle der Intervention wird standardmäßig eine morphologische Darstellung der Gefäße durch eine (konventionelle) invasive Koronarangiografie durchgeführt.

2.2 Konventionelle invasive Koronarangiografie

2.2.1 Durchführung

Bei einer konventionellen invasiven Koronarangiografie werden alle Koronararterien unter Anwendung von Röntgenstrahlen nach der Injektion eines Kontrastmittels über einen Herzkatheter untersucht. Die Gefäßstrukturen des Herzens werden auf diese Weise auf dem Monitor sichtbar gemacht.

Bei dieser Methode wird in eine Schlagader (meistens die Arteria femoralis in der Leistenbeuge) ein dünner biegsamer Kunststoffschlauch, der als Herzkatheter bezeichnet wird, eingebracht. Je nach Zielarterie kommen verschieden geformte Katheter und Katheter mit unterschiedlichen Außendurchmessern zum Einsatz. Ein Herzkatheter wird unter Röntgenkontrolle über das Gefäßsystem bis zum

Ursprung der Koronararterien (rechte Koronararterie oder linker Hauptstamm) vorgeschoben. Dann wird über den Herzkatheter das Röntgen-Kontrastmittel eingespritzt¹⁵¹.

Durch die konventionelle invasive Koronarangiografie werden morphologische Veränderungen der Koronararterien eingeschätzt. Dafür wird mithilfe des prozentualen Durchmessers der Stenose (Quotient zwischen dem stenosierten Gefäßdurchmesser zum ganzen Gefäßdurchmesser) ein angiografischer Schweregrad einer Stenose ermittelt. Die weitverbreitete angiografische Klassifikation der Läsionen der American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) berücksichtigt mehrere morphologische Charakteristika (je nach Schweregrad die Typen A, B1, B2, C). Die Durchblutung der Koronararterien wird als Koronarperfusion bezeichnet und kann angiografisch nach der Thrombolysis in Myocardial Infarction Study (TIMI)-Klassifikation in vier Grade, von TIMI-0 (keine Perfusion) bis TIMI-III (komplette Perfusion), eingeteilt werden¹⁷⁶.

Im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung können intrakoronare Druckmessung sowie Ultraschall-diagnostik durchgeführt werden. Bei der intrakoronaren Druckmessung besitzt der Herzkatheter entweder selbst einen Mikrodruckwandler an der Spitze bzw. der Herzkatheter wird über einen externen Druckwandler mit einem speziellen Registriergerät verbunden. Es wird dabei die fraktionelle Flussreserve (FFR) berechnet, ein Quotient zwischen dem Druck vor und hinter einer Verengung¹²⁷. Der Einsatz des Druckdrahts erfordert einen besonderen technischen Aufwand sowie die Infusion von gefäßerweiternden Medikamenten; dieser Einsatz erfolgt in Deutschland z. Zt. noch relativ selten. Bei dem intravaskulären Ultraschall wird ein spezieller Katheter mit Schallkopf an der Spitze während der Herzkatheteruntersuchung in das zu untersuchende Gefäß vorgeschoben. Aufgrund des invasiven Charakters ist diese Methodik nur eingeschränkt einsetzbar.

Zusammenfassend liefert die konventionelle invasive Koronarangiografie hauptsächlich eine morphologische Information über das Füllungsbild der Herzkranzgefäße, kann aber ggf. eine gewisse funktionelle Information über das An- und Abflussverhalten des Kontrastmittels geben.

Nach der diagnostischen Koronarangiografie im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung kann bei Bedarf unmittelbar auch eine therapeutische Intervention mittels PCI durchgeführt werden¹²⁷. Die Koronarangiografie ermöglicht dabei auch die unmittelbare Erfolgskontrolle des perkutanen Eingriffs.

2.2.2 Komplikationen und Strahlenexposition

Risiken einer konventionellen invasiven Koronarangiografie bestehen z. B. bei der Punktion der Blutgefäße. Dabei können Hämatome, Nachblutungen, Aneurysmen, Fisteln sowie weitere Haut- und Weichteilverletzungen, Nervenschädigungen und Infektionen entstehen.

Beim Einsatz von Katheter und Führungsdraht kann es außerdem zu Gefäßverletzungen (z. B. Gefäßdissektionen) von der Punktionsstelle entfernt kommen. Eine Thrombenbildung an den in das Gefäß eingebrachten Materialien sowie eine Thrombenablösung durch die Kathetermanipulationen können zu Embolien mit der Folge eines Gefäßverschlusses und somit zu schwerwiegenden Komplikationen, wie Schlaganfall, Herzrhythmusstörungen, Herzinfarkt und Tod führen.

Außerdem kann die Gabe des Kontrastmittels allergische Reaktionen auslösen, die Nieren schädigen (Kontrastmittelneuropathie) oder bei Vorliegen einer vorbestehenden Neigung eine Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) hervorrufen.

Es liegen keine genauen Daten zu Raten einzelner Komplikationen bei der invasiven Koronarangiografie vor. Die gesamte Komplikationsrate beträgt nach den Literaturangaben circa 0,3 %^{15, 89}.

Der Schweregrad von möglichen Komplikationen durch Strahlenexposition kann von der Expositionsdosis abhängig (z. B. bei Hautverbrennungen) oder unabhängig (z. B. bei strahleninduzierten Krebserkrankungen) sein¹⁹⁰. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Komplikationen mit dosisunabhängigem Schweregrad ist trotzdem dosisabhängig. Die genaue Abschätzung des Krebsrisikos auf der Basis der Röntgenexposition ist dabei nur unter Vorbehalt zu verstehen. Unter Strahlenschutzaspekten gilt das Vermeidungsprinzip jeglicher zusätzlicher Strahlenexposition.

Angaben zur effektiven Dosis der Strahlenexposition bei einer invasiven Koronarangiografie variieren in der Literatur zwischen zwei und 16 mSV^{75, 88}. Diese Dosis steigt ggf. durch anschließende PCI.

2.2.3 Indikationen

Bestehende internationale Leitlinien sind relativ zurückhaltend bezüglich eindeutiger Indikationen für eine invasive Koronarangiografie¹²⁷. Eine invasive Koronarangiografie gilt als indiziert, wenn eine hohe Wahrscheinlichkeit besteht, dass Stenosen gefunden werden, die aus prognostischen Gründen revascularisiert werden müssen (d. h. Hauptstammstenose, schwere Dreigefäßerkrankung)¹²⁷. In anderen Fällen kann die Entscheidung von der Symptomatik des Patienten abhängig gemacht werden¹²⁷.

Die Empfehlungen zum Einsatz der konventionellen invasiven Koronarangiografie werden im Folgenden nach der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) 2010² zitiert.

Die diagnostische invasive Koronarangiografie wird empfohlen für:

- Patienten, die ein akutes Koronarsyndrom entwickelt haben,
- Patienten mit unter leitliniengerechter medikamentöser Therapie anhaltender Angina Pectoris,
- Patienten mit pathologischem Ergebnis der nicht-invasiven Untersuchungen, unabhängig von der Schwere der Angina Pectoris,
- Patienten, die einen plötzlichen Herzstillstand oder eine lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmie überlebt haben,
- Patienten mit Symptomen einer chronischen Herzinsuffizienz bei unbekanntem Koronarstatus bzw. bei Verdacht auf Fortschreiten der KHK.

Die diagnostische invasive Koronarangiografie kommt in Betracht für Patienten mit entsprechendem klinischen Risikoprofil und hoher Wahrscheinlichkeit für eine KHK, bei denen nicht-invasive Verfahren keine eindeutigen Ergebnisse ergeben haben oder diese nicht anwendbar sind.

Die diagnostische invasive Koronarangiografie wird nicht empfohlen:

- für Patienten mit einer niedrigen Wahrscheinlichkeit für KHK nach nicht-invasiver Diagnostik,
- für Patienten mit stabiler Angina Pectoris mit gutem Ansprechen auf medikamentöse Behandlung, aber ohne nachweisbare Ischämie,
- nach einer Intervention (CABG oder PCI) ohne wieder aufgetretene Angina Pectoris und ohne nicht-invasiven Ischämienachweis,
- bei fehlender Bereitschaft des Patienten zu einer weiterführenden Therapie (PCI oder CABG),
- bei Patienten mit einer hohen Komorbidität (mehrere Begleiterkrankungen), bei denen das Risiko der Koronarangiografie größer ist als der Nutzen durch die Sicherung der Diagnose.

2.2.4 Anwendungshäufigkeit und Kosten

Am 31.12.2009 existieren in Deutschland 830 Linksherzkathetermessplätze (für Erwachsene und Kinder). 2009 werden insgesamt 864.858 Linksherzkatheteruntersuchungen (meistens Koronarangiografien) erbracht³¹. Im gleichen Jahr werden 310.166 PCI durchgeführt, dabei werden 271.439 Stents eingesetzt. Die Kosten für eine notwendige Herzkatheteruntersuchung liegen zwischen circa 320 und 630 Euro^{61, 69, 192} und werden von den Krankenkassen übernommen.

Dank der Reduktion der Kathetergröße, der Verwendung von Verschlussystemen nach Zugang in der Leistenbeuge oder alternativen Zugangswegen wird eine diagnostische Untersuchung heute in Haupt- oder Belegabteilungen eines Krankenhauses durchgeführt. In der kassenärztlichen kardiologischen Versorgung werden 2008 zur Diagnostik und Therapie am Herzen und an den herznahen Gefäßen 100.167 Linksherzkatheteruntersuchungen und 19.154 Dilatationen erbracht³¹.

2.3 CT-Koronarangiografie

2.3.1 Prinzip

Die CT-Koronarangiografie stützt sich wie die konventionelle invasive Koronarangiografie auf die Anwendung von Röntgenstrahlen, allerdings ohne die Anwendung des Herzkatheters. Die CT-Koronarangiografie erlaubt somit eine nicht-invasive Darstellung des Koronararterienlumens.

Bei einer CT-Koronarangiografie wird mithilfe einer Röntgenröhre sowie eines speziellen Blendensystems ein schmaler Fächerstrahl erzeugt. Dieser Strahl wird innerhalb der Körperschicht des Patienten in Abhängigkeit von den vorhandenen Strukturen verschieden stark geschwächt. Die abgeschwächte Röntgenstrahlung wird von einem Detektor Kranz (im Kreis angeordneten Strahlenempfängern) als Signal empfangen, elektronisch aufbereitet und einem Rechner zur Bilderstellung zugeführt. Während der Signalerfassung (Akquirierung) dreht sich das System aus einer Röhre und Detektoren um die Mitte des kreisförmigen Messfelds. Es werden mehrere Projektionen einer Schicht erzeugt und im Rechner zu einem Bild verarbeitet¹.

Die CT-Untersuchung wird überwiegend im sogenannten Spiralverfahren durchgeführt. Bei diesem Verfahren wird der Patient entlang seiner Längsachse mit konstanter Geschwindigkeit durch die Strahlenebene bewegt; die Strahlenquellendetektoreinheit wird dabei mit konstanter Winkelgeschwindigkeit gedreht.

CT-Untersuchungen des Herzens können nativ (d. h. ohne Kontrastmittelgabe) oder nach intravenöser Kontrastmittelinjektion durchgeführt werden⁶. Verkalkte Plaques, die den stabilen und für thrombotische Ereignisse relevanten Anteil einer Koronarsklerose darstellen, lassen sich bereits in der nativen CT darstellen und quantifizieren (z. B. anhand des Kalzium-Scores). Nicht-kalzifizierte (lipidhaltige und fibröse) Plaques, die als instabil und potenziell ursächlich für thrombotische Ereignisse gelten, lassen sich dagegen nur in der CT-Koronarangiografie mit Kontrastmittelgabe abbilden⁷².

Das Herz ist aufgrund seiner Pumpfunktion ständig in Bewegung, außerdem bewegt sich der Brustkorb wegen der Atemzüge. Um eine gute Bildqualität zu erzielen, soll die Bilderfassung in möglichst kurzer Zeit erfolgen. Atemanhalten und eine regelmäßige Herzfrequenz sind eine dafür ebenfalls hilfreiche Voraussetzung⁶. Zur Reduktion der Herzfrequenz können Betablocker oral (z. B. 50 mg Atenolol) oder intravenös (5 bis 20 mg/min Esmolol) gegeben werden^{62, 72}.

Zunächst wird bei der CT-Untersuchung ein Übersichtsbild über den kompletten Koronarbaum erstellt (große koronare Gefäße bis Herzspitze, etwa 10 bis 12 cm). Dann werden 90 bis 100 ml Kontrastmittel (350 bis 400 mg Iod/ml) mit einem Fluss von 4 bis 6 ml/s injiziert. Direkt vor dem Scan werden außerdem sublingual (unter der Zunge) ein bzw. zwei Hübe Nitroglyzerin zur Erweiterung der Koronararterien gegeben^{62, 72}.

2.3.2 Technische Grundlagen

Die technische Ausstattung der CT-Geräte muss eine räumliche und zeitliche Auflösung zur Darstellung des Herzens ohne Bewegungsartefakte gestatten⁷⁴. Die räumliche Auflösung der CT-Geräte ist umso höher, je dünner die Schichten sind. Die zeitliche Auflösung ist entsprechend höher, je weniger Zeit zur Bildakquirierung nötig ist⁷².

Die Entwicklung der Geräte mit mehreren Detektorzeilen (Mehrzeilen-CT-Geräte) erlaubt die Verbesserung sowohl der räumlichen als auch der zeitlichen Auflösung der CT-Untersuchung. Bereits seit 1994 ist ein CT-Gerät mit zwei simultanen Detektorzeilen kommerziell verfügbar und ab 1998 werden CT-Scanner mit vier simultanen Detektorzeilen produziert. Mit dieser Entwicklung ist es möglich, 1,25 mm dicke Schichten des gesamten Koronararterienbaums in einer Atemanhaltephase von circa 40 s zu akquirieren. Diese technischen Möglichkeiten werden durch die ab 2001 auf dem Markt befindlichen 16-Zeilen-CT-Geräte mit Submillimeterschichten und 20 bis 30 s langer Atemanhaltephase weiter verbessert. Die CT-Geräte mit 64 Zeilen ermöglichen eine weitere Verkürzung der Atemanhaltephase auf 6 bis 10 s, die minimale Schichtdicke beträgt allerdings unverändert 0,5 bis 0,7 mm⁶². Während vor kurzem noch 64-Zeilen-Geräte den „State of the art“ für die Kardio-CT darstellen, stehen inzwischen Systeme mit bis zu 320 Zeilen zur Verfügung⁶.

Die zeitliche Auflösung der CT-Scanner wird ebenfalls durch die Reduktion der Gantry-Rotationszeit (Zeit für eine Rotation des CT-Ringtunnels) verbessert. Aufgrund der stetig steigenden Fliehkräfte bei noch weiterer Erhöhung der Gantry-Geschwindigkeit werden auch andere Wege zur Verbesserung der zeitlichen Auflösung durchdacht. Somit kann die zeitliche Auflösung bei der Verwendung von zwei senkrecht aufeinander stehenden Röntgenröhren (Dual-Source-CT) nochmals um die Hälfte reduziert werden^{62, 72}.

Eine Verbesserung der zeitlichen Auflösung wird auch durch verschiedene Rekonstruktionstechniken erreicht. Bei der Halbscanrekonstruktionstechnik werden beispielsweise zur Bildakquirierung Daten verwendet, die bei einer halben Rotation gewonnen werden. Hierdurch wird die zeitliche Auflösung halbiert⁷².

Bei der multisegmentalen Rekonstruktionstechnik wird ein Bild aus den Daten mehrerer Herzzyklen erstellt. Das Bild wird über die Dauer mehrerer Herzzyklen mit den überlappenden Daten auf einer Achse angefertigt. Die Daten aller Herzzyklen, die in einer Schicht verfügbar sind, werden benutzt, um das Bild dieser Schicht zu erstellen. Je mehr Herzzyklen verwendet werden, desto besser ist die zeitliche Auflösung⁷². Diese Technik soll insbesondere die Qualität der CT-Koronarangiografie bei höheren Herzfrequenzen verbessern, sodass auch bei entsprechenden Kontraindikationen (z. B. schwerem Asthma, Hypotonie, Bradykardie) keine Betablockergabe notwendig ist⁶².

Voraussetzung für die CT-Koronarangiografie ist die simultane Ableitung eines EKG des Patienten und das Vorhandensein eines EKG-gesteuerten Aufnahmemodus am Untersuchungsgerät⁷⁴. Zur Rekonstruktion der Bilder wird ein möglichst schmales zeitliches Intervall im Herzzyklus gewählt und es werden nur die Daten verwendet, die während dieser Phase akquiriert wurden. Die Verknüpfung des Rekonstruktionsintervalls mit dem Zeitintervall innerhalb des Herzzyklus wird als EKG-Gating bezeichnet⁷². Das EKG-Gating kann retrospektiv oder prospektiv erfolgen. Beim retrospektiven EKG-Gating werden die Daten des gewünschten Zeitpunkts im Herzzyklus im Nachhinein zur Bildrekonstruktion herangezogen⁶. Beim prospektiven EKG-Gating wird die Datenaufnahme mithilfe eines EKG im Voraus zu einem bestimmten Zeitpunkt im Herzzyklus des Patienten synchronisiert (dazu ist jedoch grundsätzlich eine rhythmische Herzfrequenz erforderlich)⁶. Das retrospektive EKG-Gating erlaubt somit die Darstellung des Herzens zu verschiedenen Zeitpunkten des Herzzyklus und lässt sich auch bei Patienten mit Arrhythmien anwenden. Beim prospektiven EKG-Gating kann dagegen die Strahlendosis wesentlich reduziert werden (siehe unten).

Die Qualität der CT-Koronarangiografie ist stark abhängig von der Qualität des eingesetzten Untersuchungsgeräts. Es sollten daher heute die Koronarangiografien mit mindestens 64-Zeilen-CT-Geräten durchgeführt werden. Die Untersuchungsmethode unterliegt zudem grundsätzlichen Hindernissen (z. B. röntgenstrahlendichte Veränderungen im Bereich der Koronararterien wie Kalk, operative Clips oder Stents), die die Aussagefähigkeit hinsichtlich der Beurteilung erkrankter bzw. vorbehandelter Koronararterien wesentlich einschränken.

2.3.3 Komplikationen und Strahlenexposition

Die Komplikationsrate bei der CT-Koronarangiografie ist gering und beträgt circa 0,004 %¹¹¹. Es liegen keine genauen Daten zu Raten einzelner Komplikationen vor.

Die Strahlenexposition bei der CT-Untersuchung der Koronargefäße variiert in einem sehr weiten Bereich. Sie ist generell niedriger bei nativen (zur Bestimmung des Kalzium-Scores) und höher bei kontrastmittelverstärkten Aufnahmen. Die effektive Dosis einer nativen CT-Koronarangiografie beträgt etwa 1 bis 3 mSv⁷²; sie kann aber schon mit 0,5 mSv oder weniger angefertigt werden⁶.

Bei fehlenden Maßnahmen zur Reduktion der Strahlendosis können bei kontrastmittelverstärkter CT-Koronarangiografie Effektivdosen von bis zu 30 mSv auftreten⁶. Beim retrospektiven EKG-Gating ist eine kontinuierliche Strahlenapplikation nötig⁷². Bisherige Studien geben beim retrospektiven EKG-Gating einen Dosisbereich von 6,4 bis 14,7 mSv an¹²². Beim prospektiven EKG-Gating ist dagegen eine volle Strahlenapplikation ausschließlich während des im Voraus ausgewählten Rekonstruktionsintervalls nötig⁷². Daher kann die effektive Strahlendosis beim prospektiven EKG-Gating grundsätzlich deutlich niedriger ausfallen, einige Publikationen geben Werte unter 5 mSv an^{75, 88}.

Es werden verschiedene Maßnahmen eingesetzt, um die Strahlenexposition so gering wie möglich zu halten. Auf diesem Gebiet sind in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte erzielt worden⁶.

Alle oben genannten Verfahren zur Verbesserung der zeitlichen Auflösung führen zur Verminderung der Strahlenexposition. An einem 64-Zeilen-CT sind üblicherweise vier Akquisitionsschritte ausreichend, um das Herz vollständig abzubilden. Beim Einsatz eines 320-Zeilen-CT-Geräts kann die Bildakquisition sogar in einem Schritt erfolgen¹²².

Zur Dosisreduktion lässt sich die effektive Strahlendosis durch eine kontinuierliche Modulation des Röhrenstroms, bezeichnet als automatische Expositionskontrolle, je nach Patientengewicht und -körperbau (entsprechend Strahlenschwächung) oder nach vorgegebener Bildqualität (konstantes Kontrast-Rausch-Verhältnis) anpassen. Eine weitere Möglichkeit ist die Herabsetzung der elektrischen Spanne der Röntgenröhre⁷².

Bei stabilem Herzrhythmus besteht an modernen CT-Scannern außerdem die Möglichkeit, den vollen Röhrenstrom nicht während des gesamten Herzzyklus, sondern nur während einer über das EKG ausgewählten Herzphase zu applizieren (EKG-gesteuerte Dosismodulation), was die effektive Dosis um etwa 50 % senken kann^{72, 122}.

Seit Kurzem steht ein weiteres Verfahren zur Dosisreduktion zur Verfügung, die sogenannte Step-and-shoot-Technik. Hierbei erfolgt statt einer kontinuierlichen, spiralförmigen eine schrittweise Bildakquisition unter prospektiver EKG-Triggerung während einer zuvor festgelegten Herzphase (üblicherweise wird die Datenakquisition für die Darstellung der Koronararterien in der Enddiastole durchgeführt)¹²².

Der Einsatz einer CT-Koronarangiografie mit sehr niedriger Strahlenexposition erfordert gleichzeitig eine moderne Scanner-Technologie, entsprechende Expertise der Durchführenden sowie eine sorgfältige Vorbereitung der Patienten. So ist zum Beispiel eine niedrige Herzfrequenz der Patienten Voraussetzung für die Anwendung mehrerer dosisparender Untersuchungsprotokolle⁶.

Mit modernen Systemen unter der Anwendung von Strategien zur erheblichen Reduktion der Strahlendosis ist eine CT-Koronarangiografie mit 2 bis 5 mSv, zum Teil sogar mit Dosen von unter 1,0 mSv, möglich⁶.

2.3.4 Aktuelle Anforderungen

Die Angaben zu aktuellen Anforderungen an eine CT-Koronarangiografie werden im Folgenden aus Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Herzdiagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft von 2009⁷⁴ zusammengefasst.

Technische und apparative Voraussetzungen

Die Zeitauflösung des Systems muss zur Darstellung der Koronararterien ohne Bewegungsartefakte kleiner als 250 ms sein. Eine zeitliche Auflösung von unter 200 ms pro Bild wird dringend empfohlen.

Der CT-Scanner sollte Herzuntersuchungen mit möglichst geringer Strahlenexposition erlauben und über Techniken zur Dosisreduktion verfügen.

Als Nachverarbeitungstechniken müssen die multiplanare (in mehreren Ebenen) Rekonstruktion, die Maximumintensitätsprojektion (nur größte Werte werden zurückgegeben) und das Volumen Rendering (Darstellung des kompletten Koronarbaums) verfügbar sein.

Kontrastmittelgabe

Für die Durchführung kontrastmittelverstärkter CT-Aufnahmen ist die Verwendung eines Kontrastmittelinjektors obligatorisch, mit dem eine Flussrate von mindestens 4 ml/s erreicht werden kann.

Bilderfassung

- Die Schichtdicke sollte so dünn wie möglich gewählt werden, nicht breiter als 1 mm. Die Erfassung/Rekonstruktion der Schichten sollte mit 20 bis 50 % Überlappung erfolgen.
- Das Messfeld sollte der Herzgröße angepasst sein und in der Regel 180 mm nicht überschreiten.
- Das gesamte Koronargefäßsystem muss in einer Atemanhaltephase (empfohlen sind ≤ 20 s) untersucht werden.
- Zur validen Beurteilung der Koronararterien ohne Bewegungsartefakte ist eine Darstellung von Herz und Koronararterien in mindestens einer Herzzyklusphase erforderlich. Dies kann den Einsatz eines Medikaments zur Senkung der Herzfrequenz oder von Verfahren zur segmentierten Bildrekonstruktion erforderlich machen.

2.3.5 Anwendungshäufigkeit und Kosten

Die CT-Koronarangiografie hat sich noch nicht in der Routinediagnostik etabliert, genaue Anwendungszahlen stehen nicht zur Verfügung.

Die CT-Koronarangiografie kostet in Deutschland nach verschiedenen Schätzungen zwischen 100 und 180 Euro^{61, 69, 192}. Die CT-Koronarangiografie gehört bisher nicht zum Leistungsumfang der gesetzlichen Krankenversicherung.

2.4 Notwendigkeit des Vergleichs der CT-Koronarangiografie mit konventioneller invasiver Koronarangiografie bei KHK

Die anatomische Darstellung der Koronararterien und deren Stenosen ist im Rahmen der Auswahl eines Revaskularisationsverfahrens und ggf. der Kontrolle der Durchführung einer PCI unabdingbar. Die konventionelle Koronarangiografie gilt als Goldstandard für die Beurteilung des Stenosegrads und ermöglicht durch Anwendung des Herzkatheters die Diagnostik und Therapie von Koronarstenosen in einer Sitzung. Vor allem deswegen wird für die Auswahl des Revaskularisationsverfahrens und ggf. unmittelbarer Erfolgskontrolle der Intervention standardmäßig die konventionelle Koronarangiografie eingesetzt.

Die Durchführung einer invasiven Koronarangiografie und Revaskularisation ist bei akutem koronarem Syndrom grundsätzlich indiziert. Für Patienten mit chronischer KHK liegen jedoch keine eindeutigen Daten aus aktuellen Studien zum Vorteil der Revaskularisation im Vergleich zur alleinigen optimalen medikamentösen Therapie (mit der Option für eine Revaskularisation beim Nichtansprechen auf diese Therapie) bezüglich zukünftiger thrombotischer Ereignisse vor. Eine Revaskularisation wird bei diesen Patienten eher zur Verbesserung der anginösen Symptomatik eingesetzt.

Zur Auswahl von Patienten mit chronischer KHK für eine Revaskularisation wird üblicherweise die invasive Koronarangiografie eingesetzt. Allerdings werden nur etwa 40 % der Herzkatheteruntersuchungen von einer Koronarintervention gefolgt^{31, 122}. Obwohl die Komplikationsrate bei der invasiven Koronarangiografie als sehr gering eingeschätzt wird, ist der Eingriff dennoch mit dem Risiko ernsthafter Komplikationen verbunden. Somit könnte ein nicht-invasives Verfahren, das das Vorliegen von obstruktiven Koronarstenosen sicher nachweisen bzw. ausschließen kann, bei vielen Patienten eine invasive Koronarangiografie ersetzen¹²².

Durch ein geringeres Komplikationsrisiko im Vergleich zur invasiven Koronarangiografie wird der CT-Koronarangiografie mit der Verbesserung der CT-Systeme und Bildqualität eine zunehmend größere Rolle in der Diagnostik obstruktiver Stenosen zugeschrieben^{6, 122}. Die Testanwendung ist allerdings mit falsch positiven und/oder mit falsch negativen Werten bei einigen Patienten verbunden. Zu bedenken ist dabei, dass nach einer CT-Koronarangiografie eine invasive Koronarangiografie sowohl bei richtig als auch bei falsch positiven Ergebnissen zur Auswahl des Revaskularisationsverfahrens bzw. zum Ausschluss der Erkrankung durchgeführt wird. Bei falsch negativen Ergebnissen erfolgt bei persistierendem (fortbestehendem) klinischem Verdacht eine weitere Abklärung durch andere Testverfahren, wie Myokardperfusionsszintigrafie und/oder invasive Koronarangiografie. Diese Anschlussuntersuchungen sind meistens mit zusätzlicher Strahlenexposition, Kontrastmittel-Applikation und Kosten assoziiert¹²⁷.

Die CT-Koronarangiografie kann somit für die Patienten nützlich sein, bei denen die Wahrscheinlichkeit für eine relevante Stenose vor dieser Untersuchung (Prättestwahrscheinlichkeit) einerseits nicht so klein ist, dass automatisch von fehlendem Bedarf an Revaskularisation auszugehen ist, aber andererseits nicht so groß ist, dass nach einer CT-Koronarangiografie automatisch doch noch eine invasive Koronarangiografie durchgeführt werden muss^{126, 127}. Dies bedeutet, dass sich bei niedriger (z. B. asymptomatische Patienten) oder hoher Wahrscheinlichkeit (z. B. Patienten mit akutem Koronarsyndrom) für eine interventionsbedürftige KHK kaum eine diagnostische Zusatzinformation durch die CT-Koronarangiografie ergibt¹²⁶. Die genannte Prättestwahrscheinlichkeit eines Patienten für KHK wird in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, Symptomatik und ggf. Belastungs-EKG mit speziellen Prognoseinstrumenten geschätzt. Die CT-Koronarangiografie wäre somit potenziell nur bei Patienten mit mittlerer Prättestwahrscheinlichkeit für eine KHK hilfreich, indem sie das Vorliegen einer relevanten Stenose noch wahrscheinlicher oder noch unwahrscheinlicher macht¹²⁶. Der genaue Schwellenwert

für diese Wahrscheinlichkeit ist sowohl aus medizinischer als auch aus gesundheitsökonomischer Sicht bisher nicht etabliert.

Über die Identifizierung von Stenosen hinaus, liefern beide der zu vergleichenden diagnostischen Untersuchungen nur unzureichende Informationen über die Durchblutung der betroffenen Gefäße. Es werden somit unterschiedliche und zum Teil voneinander abweichende diagnostische Pfade unter Einbeziehung von diagnostischen Tests für myokardiale Durchblutungsstörungen diskutiert^{75, 99, 160, 163, 197}. Der Stellenwert der beiden Koronarangiografietypen ohne zusätzliche Durchblutungstests bleibt bei der Entscheidung für oder gegen eine nachfolgende Revaskularisation unklar^{75, 197}.

Durch das zu vermutende Potenzial zur Darstellung von nicht-kalzifizierten rupturgefährdeten Plaques wird der CT-Koronarangiografie darüber hinaus ein Vorteil gegenüber der invasiven Koronarangiografie in Bezug auf die Prognose zukünftiger thrombotischer Ereignisse zugeschrieben. Diese Hypothese ist bislang noch nicht systematisch bewertet worden.

Der Vergleich von Wirksamkeit, Nebenwirkungen, Strahlendosis, diagnostischer und prognostischer Güte, Kosten und Kosten-Wirksamkeit von konventioneller invasiver Koronarangiografie versus CT-Koronarangiografie sowie das Auffinden von ethischen, sozialen und juristischen Implikationen auf Basis einer systematischen Übersicht sind die Ziele des vorliegenden HTA-Berichts.

3 Fragestellung

3.1 Medizinische Bewertung

Die medizinische Bewertung soll folgende Fragen beantworten:

Wie sind die medizinische Wirksamkeit, die diagnostische Genauigkeit sowie die prognostische Güte beim Einsatz der CT-Koronarangiografie im Vergleich zu konventioneller invasiver Koronarangiografie bei der Diagnostik der KHK?

3.2 Ökonomische Bewertung

Im ökonomischen Teil wird folgende Fragestellung bearbeitet:

Wie sind die Kosten der CT-Koronarangiografie im Vergleich zu konventioneller invasiver Koronarangiografie in Relation zu medizinischer Wirksamkeit, diagnostischer Genauigkeit oder prognostischer Güte bei der Diagnostik der KHK?

3.3 Ethische, soziale und juristische Bewertung

Die ethische, soziale und juristische Bewertung soll folgende Frage beantworten:

Welche ethischen, sozialen und juristischen Implikationen sind beim Einsatz der CT-Koronarangiografie im Vergleich zu konventioneller invasiver Koronarangiografie bei der Diagnostik der KHK zu beachten?

4 Methodik

4.1 Medizinische Bewertung

Bei der Bewertung von diagnostischen Verfahren soll ebenso wie bei therapeutischen Interventionen vor allem untersucht werden, inwieweit die Mortalität, Morbidität und Lebensqualität der Patienten durch den Einsatz dieser Interventionen beeinflusst werden. Diese Fragestellung lässt sich am glaubwürdigsten mit Studien beantworten, bei denen die Patienten mit unterschiedlichen diagnostischen Verfahren untersucht werden, und überprüft wird, welche Änderungen sich dadurch für die Patienten ergeben. Es werden somit vor allem kontrollierte randomisierte bzw. nicht randomisierte Studien und systematische Übersichten solcher Studien gesucht. Zur Bestimmung der diagnostischen und prognostischen Güte der beiden Verfahren werden auch nicht kontrollierte Studien und systematische Übersichten solcher Studien betrachtet.

4.1.1 Informationsquellen und Recherchestrategie

Die Literaturrecherche wird in medizinischen elektronischen Datenbanken CCMed (CC00), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR93), DAHTA-Datenbank, Deutsches Ärzteblatt (AR96), GMS (GA03), GMS Meetings (GM03), Hogrefe-Verlagsdatenbank (HG05), Karger-Verlagsdatenbank (KR03), Krause & Pachernegg Verlagsdatenbank (KP05), NHS-CRD-DARE-Datenbank (CDAR94), INAHTA-Datenbank, SOMED (SM78), Thieme-Verlagsdatenbank (TV01), Thieme-Verlagsdatenbank PrePrint (TVPP), Cochrane Database - CENTRAL (CCTR93), MEDLINE (ME00), MEDIKAT (MK77), ETHMED (ED93), HECLINET (HN69), CAB Abstracts (CV72), AMED (CB85), NHS-EED-Datenbank (NHSEED), GLOBAL Health (AZ72), IPA (IA70), BIOSIS (BA05), EMBASE (EM47), Derwent Drug Backfile (DH64), EMBASE Alert (EA08), Derwent Drug File (DD83), ISTEPB + ISTEP/ISSHP (II05), SciSearch (IS05) von der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation (DAHTA des DIMDI) nach Abstimmung der Suchstrategie mit den Autoren im Oktober 2010 durchgeführt. Die Literaturrecherche wird auf die Publikationen ab 2006 eingeschränkt, da bereits bei der Überblicksrecherche zum Thema mehrere systematische Übersichten zum Thema ab 2006 identifiziert worden sind. Die Recherchestrategie wird auf die Sprachen Deutsch oder Englisch des Titels oder der Zusammenfassung beschränkt.

Die Literaturrecherche wird nach den geltenden Anforderungen der DAHTA des DIMDI vorgenommen und dokumentiert (Auswahl von Datenbanken, Suchbegriffen, Beschreibung der Suchstrategie und boolesche Verknüpfungen, Anzahl der Zwischenergebnisse). Alle Literaturangaben werden elektronisch gespeichert. Zusätzlich wird eine Handsuche in den Referenzlisten der relevanten Artikel durchgeführt.

Die durchsuchten Datenbanken, die verwendeten Suchstrategien und die Anzahl der jeweiligen Treffer werden detailliert im Anhang aufgelistet.

4.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Um die Nachvollziehbarkeit zu gewährleisten, werden in die Bewertung nach Empfehlung der DAHTA des DIMDI (Kapitel 3 des Handbuchs für die Erstellung von HTA-Berichten⁵⁵) ausschließlich veröffentlichte Daten aufgenommen.

Die Bewertung der Literaturrecherche erfolgt in drei Schritten. In der ersten Sichtung werden ausschließlich die Titel der Literaturstellen analysiert, in der zweiten die Zusammenfassungen und in der dritten die vollständigen Publikationen. Zwei unabhängige und mit dem Vorgehen der evidenzbasierten Medizin vertraute Reviewer sind an der Selektion der relevanten Publikationen beteiligt.

Bei den ersten beiden Sichtungen werden Literaturstellen nur dann aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, wenn mindestens eines der folgenden Merkmale zutrifft:

1. Es handelt sich bei der Publikation nicht um einen Vergleich von CT-Koronarangiografie vs. konventionelle invasive Koronarangiografie bei KHK.
2. Es handelt sich bei der Literaturquelle weder um eine systematische Übersicht von kontrollierten klinischen, diagnostischen bzw. prognostischen Studien noch um eine kontrollierte klinische bzw. prognostische Studie.

Die zur Durchsicht im Volltext ausgewählten Literaturquellen werden bei der DAHTA des DIMDI bestellt.

Bei der dritten Sichtung werden zunächst systematische Übersichten von kontrollierten klinischen, diagnostischen bzw. prognostischen Studien auf Deutsch oder Englisch zum Vergleich von CT-Koronarangiografie vs. konventionelle invasive Koronarangiografie bei Diagnostik der KHK in die vorliegende Analyse einbezogen.

Es werden ausschließlich Informationsquellen mit Daten zu CT-Geräten mit mindestens 64 Zeilen betrachtet. Als Endpunkte werden Mortalität, Morbidität sowie Parameter der diagnostischen und prognostischen Güte berücksichtigt.

Einschlusskriterien für systematische Übersichten von Studien sind:

- Informationsgrundlage: kontrollierte klinische, diagnostische und prognostische Studien.
- Population: Patienten mit Verdacht auf KHK.
- Prüftechnologie: CT-Koronarangiografie (mindestens 64 Zeilen).
- Vergleichstechnologie: konventionelle invasive Koronarangiografie.
- Referenzstandard bei diagnostischen Studien: konventionelle invasive Koronarangiografie, intrakoronare Druckmessung oder intravaskulärer Ultraschall.
- Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Parameter diagnostischer Güte.
- Sprache: Deutsch oder Englisch.

Systematische Übersichten zu speziellen Fragestellungen (Bypass- bzw. In-Stent-Restenosen), Abstracts und Auswertungen auf Segmentbasis werden ausgeschlossen.

Da sich bei der Bewertung auf Basis von systematischen Übersichten keine Daten zur Wirksamkeit sowie zur prognostischen Güte der beiden Verfahren identifizieren lassen, werden anschließend kontrollierte klinische und prognostische Studien auf Deutsch oder Englisch zum Vergleich von CT-Koronarangiografie vs. konventionelle invasive Koronarangiografie bei Diagnostik der KHK zum Einschluss in die Bewertung überprüft. Da sich bei der Bewertung der diagnostischen Güte keine Daten in Bezug auf die für die Durchblutung bzw. für die Prognose zukünftiger thrombotischer Ereignisse identifizieren lassen, werden zusätzlich entsprechende Studien mit dem Referenzstandard intrakoronare Druckmessung oder intravaskulärer Ultraschall selektiert und ggf. in die Bewertung einbezogen.

Einschlusskriterien für Studien sind:

- Informationsgrundlage: kontrollierte klinische, diagnostische und prognostische Studien.
- Population: Patienten mit Verdacht auf KHK.
- Prüftechnologie: CT-Koronarangiografie (mindestens 64 Zeilen).
- Vergleichstechnologie: konventionelle invasive Koronarangiografie.
- Referenzstandard bei diagnostischen Studien: intrakoronare Druckmessung oder intravaskulärer Ultraschall.
- Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Parameter diagnostischer Güte.
- Sprache: Deutsch oder Englisch.

Studien zu speziellen Fragestellungen (Bypass- bzw. In-Stent-Restenosen), Abstracts und Auswertungen auf Segmentbasis werden nicht berücksichtigt.

Neue Studien mit dem Referenzstandard invasive Koronarangiografie werden im Bericht nicht zusätzlich betrachtet, da eine der identifizierten systematischen Übersichten eine aus aktueller Sicht annähernd umfangreiche Einbeziehung der diagnostischen Studien zu dieser Fragestellung bietet.

Zum Vergleich der Röntgenstrahlendosen der beiden Technologien sind keine aktuellen Metaanalysen identifizierbar. Deswegen werden entsprechende aktuelle Daten in den Literaturangaben gesucht und bewertet.

4.1.3 Datenauswertung und Informationssynthese

Zunächst werden die selektierten systematischen Übersichten beschrieben und einer Bewertung des Verzerrungspotenzials in Anlehnung an das Instrument von Oxmann und Guyatt¹⁴⁹ unterzogen. Der gesamte Pool diagnostischer Studien wird mithilfe aller einbezogenen systematischen Übersichten überprüft. Die Studienqualität wird anhand der Angaben (Qualitätskriterien nach Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies included in Systematic Reviews [QUADAS¹⁹⁴]) in den systematischen Übersichten bewertet.

Da keine aktuelle Metaanalyse für mindestens 64-zeilige Geräte vorliegt, wird auf Basis der Daten in den systematischen Übersichten eine eigene quantitative Informationssynthese für 64-zeilige CT-Geräte durchgeführt. Metaanalysen für mindestens 64-zeilige Geräte in den systematischen Übersichten werden zum Vergleich mit der eigenen quantitativen Informationssynthese verwendet.

Bei der Informationssynthese werden zunächst die Ergebnisse der Einzelstudien für Sensitivität, Spezifität, positive Likelihood-Ratio (LR+) und negative Likelihood-Ratio (LR-) auf dem 95%igen Konfidenzintervall (CI) berechnet. Die Heterogenität wird mit dem Cochran's-Q-Test und mit der I²-Statistik überprüft. Anschließend werden die gepoolte Sensitivität, Spezifität, LR+ und LR- auf dem 95%igen CI ggf. im Random-effect-Modell errechnet. Die Nullwerte in den Vierfeldertafeln werden bei der Metaanalyse durch 0,5 ersetzt. Außerdem wird eine ROC-(receiver operating characteristic)-Kurve gezeichnet und die AUC (area under curve) der ROC-Kurve berechnet. Die Metaanalyse wird mithilfe des Programms Meta-DiSc¹⁹⁶ durchgeführt.

Da sich bei der Bewertung aller Studien die Heterogenität als signifikant zwischen den Studien erweist und somit die ermittelten Effektschätzer dieser Metaanalyse nicht als verwendbar einzuschätzen sind, werden für eine „best-evidence“-Metaanalyse ausschließlich methodisch bessere Studien ausgewählt.

Die ausgewählten diagnostischen Studien mit dem Referenzstandard intrakoronare Druckmessung werden methodisch mit dem QUADAS-Instrument¹⁹⁴ unter Verwendung der Instrumentalisierung von Schuetz et al.¹⁵⁹ bewertet. Die Informationssynthese erfolgt qualitativ.

Die zusätzliche Informationssynthese von Daten zur Strahlenexposition erfolgt qualitativ.

Zum Vergleich der ermittelten Ergebnisse werden die Anteile der Patienten mit richtig positiven und mit richtig negativen Diagnosen sowie zur Strahlenexposition in Abhängigkeit von der Prätestwahrscheinlichkeit für fünf Szenarien berechnet: 1) alleinige invasive Koronarangiografie (als Goldstandard der Diagnostik), 2) CT-Koronarangiografie und bei positiven Befunden zusätzlich invasive Koronarangiografie (als Goldstandard der Diagnostik), 3) alleinige invasive Koronarangiografie (intrakoronare Druckmessung als Goldstandard der Diagnostik), 4) alleinige CT-Koronarangiografie (intrakoronare Druckmessung als Goldstandard der Diagnostik) und 5) CT-Koronarangiografie und bei positiven Befunden zusätzlich invasive Koronarangiografie (intrakoronare Druckmessung als Goldstandard der Diagnostik). Es werden die in der medizinischen Bewertung ermittelten Daten zugrunde gelegt.

Die Sensitivität und die Spezifität für CT-Koronarangiografie bezogen auf die invasive Koronarangiografie als Goldstandard der Diagnostik werden aus der „best-evidence“-Metaanalyse genommen. Der Anteil an nicht auswertbaren CT-Koronarangiografien wird ebenfalls in der medizinischen Analyse berechnet. Die Sensitivität und die Spezifität für die invasive Koronarangiografie und für die CT-Koronarangiografie bezogen auf intrakoronare Druckmessung als Goldstandard der Diagnostik stammen aus der Studie von Sarno¹⁵⁸. Um eine partielle Abhängigkeit der beiden Tests abzubilden, werden die Sensitivität und die Spezifität der invasiven Koronarangiografie nach einer CT-Koronarangiografie in Höhe der bei Sarno¹⁵⁸ publizierten Übereinstimmung (Konkordanz) angenommen.

4.2 Gesundheitsökonomische Bewertung

4.2.1 Informationsquellen und Recherchestrategie

Die Literaturrecherche wird in medizinischen, darunter auch gesundheitsökonomisch relevanten, elektronischen Datenbanken (Datenbanken werden bei der medizinischen Bewertung und im Anhang komplett aufgelistet) von der DAHTA des DIMDI nach Abstimmung der Suchstrategie mit den Autoren im Oktober 2010 durchgeführt. Die Recherchestrategie wird auf die Jahre ab 2006 (siehe Methodik der medizinischen Bewertung) sowie auf die Sprachen Deutsch und Englisch beschränkt.

Die Literaturrecherche wird wie bei der medizinischen Bewertung dokumentiert (Auswahl von Datenbanken, Suchbegriffe, Beschreibung der Suchstrategie und der booleschen Verknüpfungen, Anzahl der Zwischenergebnisse). Alle Literaturangaben werden elektronisch gespeichert.

Die von der DAHTA des DIMDI durchsuchten Datenbanken, verwendeten Suchstrategien und die Anzahl der jeweiligen Treffer sind detailliert im Anhang aufgelistet.

4.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Zur Gewährleistung der Nachvollziehbarkeit werden in die Bewertung nach Empfehlung der DAHTA des DIMDI⁵⁵ (Kapitel 3 des Handbuchs für Autoren zur Erstellung von HTA-Berichten) ausschließlich veröffentlichte Daten aufgenommen.

Die Auswertung der Literaturrecherche erfolgt analog zum medizinischen Teil der Arbeit in drei Schritten. In der ersten Sichtung werden die Titel der identifizierten Veröffentlichungen betrachtet, in der zweiten die Zusammenfassungen und anschließend in der dritten die vollständigen Veröffentlichungen. Zwei unabhängige Reviewer sind an der Selektion der relevanten Publikationen beteiligt.

Bei den ersten beiden Sichtungen werden Literaturstellen zu gesundheitsökonomischen Publikationen nur dann aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, wenn mindestens eines der folgenden Merkmale zutrifft:

1. Es handelt sich im Artikel nicht um einen Vergleich von CT-Koronarangiografie vs. invasiver Koronarangiografie bei KHK.
2. Es handelt sich bei der Publikation nicht um eine systematische Übersicht von Studien mit gesundheitsökonomischen Analysen bzw. nicht um eine gesundheitsökonomische Studie bzw. Modellierung.

Bei der dritten Sichtung (Volltexte) werden ausschließlich systematische Übersichten von Studien mit gesundheitsökonomischen Analysen sowie gesundheitsökonomische Studien bzw. Modellierungen für das deutsche Gesundheitssystem mit Annahmen aus systematischen Übersichten klinischer Studien, die CT-Koronarangiografie mit invasiver Koronarangiografie vergleichen, in die Bewertung einbezogen.

Es werden Informationsquellen ausschließlich zu CT-Geräten mit mindestens 64 Zeilen betrachtet. Als Endpunkte werden Kosten und Kosten-Wirksamkeit berücksichtigt.

Die Einschlusskriterien sind:

- Informationsgrundlage: systematische Übersichten von Studien mit gesundheitsökonomischen Analysen oder gesundheitsökonomische Studien mit Annahmen aus systematischen Übersichten klinischer Studien.
- Population: Patienten zur Diagnose der KHK.
- Prüftechnologie: CT-Koronarangiografie (mindestens 64 Zeilen).
- Vergleichstechnologie: konventionelle invasive Koronarangiografie.
- Endpunkte: Kosten, Kosten-Wirksamkeit (pro korrekt diagnostiziertem KHK-Patienten).

Gesundheitsökonomische Bewertungen zu speziellen Fragestellungen (Bypass- bzw. In-Stent-Restosen), Abstracts und Analysen auf Segmentbasis werden ausgeschlossen.

4.2.3 Datenauswertung und Informationssynthese

Die relevanten Angaben zu Fragestellungen, Methodik, Ergebnissen und Schlussfolgerungen aus den einbezogenen gesundheitsökonomischen Studien werden extrahiert und beschrieben. Eine Informationssynthese erfolgt nicht, da nur eine Studie in die Bewertung einbezogen werden kann.

Im Rahmen der gesundheitsökonomischen Analyse zum Vergleich der entstehenden Kosten werden die Gesamtkosten und die Kosten pro richtig positiv diagnostiziertem Patienten in Abhängigkeit von der Prätestwahrscheinlichkeit für fünf Szenarien berechnet: 1) alleinige invasive Koronarangiografie (als Goldstandard der Diagnostik), 2) CT-Koronarangiografie und bei positiven Befunden zusätzlich invasive Koronarangiografie (als Goldstandard der Diagnostik), 3) alleinige invasive Koronarangiografie (intrakoronare Druckmessung als Goldstandard der Diagnostik), 4) alleinige CT-Koronarangiografie

(intrakoronare Druckmessung als Goldstandard der Diagnostik) und 5) CT-Koronarangiografie und bei positiven Befunden zusätzlich invasive Koronarangiografie (intrakoronare Druckmessung als Goldstandard der Diagnostik).

Die getroffenen Annahmen in Bezug auf den Anteil an nicht auswertbaren CT-Koronarangiografien, Sensitivität und Spezifität der CT-Koronarangiografie und der invasiven Koronarangiografie sowie auf die Übereinstimmung zwischen der CT-Koronarangiografie und der invasiven Koronarangiografie werden aus der medizinischen Bewertung entnommen.

Die Kosten werden aus der gesellschaftlichen Perspektive betrachtet und setzen sich aus den direkten Kosten der Untersuchungen (einschließlich Nachfolgeuntersuchungen), Kosten für Komplikationen dieser Untersuchungen, Folgekosten bei der Identifizierung von Patienten als falsch negativ sowie als falsch positiv zusammen.

Die Kosten einer invasiven Koronarangiografie und einer CT-Koronarangiografie werden mithilfe des „Einheitlichen Bewertungsmaßstabs 2011“¹¹⁰ und des „Bundeseinheitlichen Orientierungspunktwerts“ für 2011 errechnet (die Diagnostik in Deutschland erfolgt überwiegend im ambulanten Sektor). Die Komplikationsraten einer invasiven Koronarangiografie und einer CT-Koronarangiografie werden aus den Literaturangaben^{15, 89, 111} für die Raten an schwerwiegenden Komplikationen entnommen. Als Kosten einer schwerwiegenden Komplikation wird der Durchschnitt von den in einem Jahr nach Myokardinfarkt und nach ischämischem Schlaganfall entstehenden Kosten aus der Arbeit von Brüggengjürgen et al.³² verwendet.

Bei der Identifizierung der Patienten als falsch negativ (KHK nicht erkannt) wird der Myokardinfarkt als typische Komplikation betrachtet. Es wird die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Myokardinfarkts innerhalb von zehn Jahren aus Patterson et al.¹⁵⁰ mit einer Diskontierung von 5 % angesetzt. Die Gesamtkosten eines Myokardinfarkts setzen sich aus den medizinischen Kosten und den Kosten eines zweimonatigen Arbeitsausfalls zusammen. Die medizinischen Kosten eines Myokardinfarkts (einschließlich Krankenhausaufenthalt, Rehabilitation, Medikation und ambulante Versorgung in einem Jahr) werden der Arbeit von Brüggengjürgen et al.³² entnommen. Für die Berechnung der Kosten des Arbeitsausfalls wird das jährliche Arbeitnehmerentgelt aus dem „Statistischen Jahrbuch 2010“ des Statistischen Bundesamts¹⁶⁹ zugrunde gelegt.

Bei der Identifizierung der Patienten als falsch positiv wird angenommen, dass bei mehreren Patienten unmittelbar eine unnötige Revaskularisation durchgeführt wird und entsprechende Zusatzkosten entstehen. Als konservative Annahme werden die Kosten einer PCI ohne „komplexe Diagnose“ und ohne Einsatz Medikamente freisetzender Stents zugrunde gelegt. Zur Ermittlung der Kosten einer PCI werden die Bewertungsrelationen aus den Deutschen Fallpauschalen (G-DRG, Version 2011) zu entsprechenden kardiovaskulären Eingriffen angesetzt, dabei werden die Daten sowohl für Haupt- als auch für Belegabteilungen verwendet. Eine durchschnittliche Bewertungsrelation wird mithilfe der Anwendungszahlen des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) für die genannten G-DRG errechnet. Der Basisfallwert wird nach Angaben für Landesbasisfallwerte der Bundesländer für 2011 in Höhe von 3.000 Euro festgelegt.

4.3 Ethische, soziale und juristische Bewertung

Bei der durchgeführten Literaturrecherche (Angaben zu Informationsquellen und Recherchestrategie siehe medizinische Bewertung) wird nach Publikationen mit expliziter Betrachtung von ethischen, sozialen bzw. juristischen Aspekten der Anwendung der CT-Koronarangiografie vs. invasiver Koronarangiografie bei KHK gesucht. Zusätzlich wird eine Handsuche in den Referenzlisten der relevanten Publikationen durchgeführt. Die Auswertung der Literaturrecherche erfolgt aufgrund nur vereinzelt identifizierbarer Quellen in einem Schritt (Titel und Zusammenfassung werden gemeinsam ausgewertet). Einzelne Publikationen werden beschrieben. Die Informationssynthese erfolgt qualitativ.

5 Ergebnisse

5.1 Medizinische Bewertung

5.1.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche ergibt insgesamt 1.913 Treffer zur medizinischen Bewertung. Es werden 1.913 Titel durchgesehen und 1.273 Zusammenfassungen ausgewählt. 148 Publikationen werden zur Durchsicht im Volltext bestellt und zum Einschluss in die Bewertung überprüft (Tabelle 1).

Tabelle 1: Ergebnisse der Literaturrecherche

	N Treffer
Ergebnisse der Literaturrecherche, medizinische Bewertung	1.913
Durchgesehene Titel (1. Sichtung)	1.913
Durchgesehene Zusammenfassungen (2. Sichtung)*	1.273
Ausgewählt zur Durchsicht im Volltext (3. Sichtung)	148
Durch die Literaturrecherche identifizierte Publikationen zu systematischen Übersichten	26
Davon in die Bewertung einbezogene systematische Übersichten	13
Zusätzlich durch die Handsuche einbezogene systematische Übersichten	2
Durch die Literaturrecherche identifizierte Publikationen zu Studien	87
Davon in die Bewertung einbezogene Studien	2

* = Für einige ausgewählte Treffer fehlen Zusammenfassungen.

N = Anzahl.

Von 148 Treffern werden zunächst sechs aus der Bewertung ausgeschlossen: eine nicht zu ermittelnde Publikation (Angaben unvollständig)¹⁴⁵, drei Kommentare^{5, 120, 156}, eine Fallbeschreibung¹⁹¹ und ein Kongressabstract³⁶.

Weiterhin werden 16 Publikationen zu gesundheitsökonomischen Studien (alle entsprechen nicht den genannten Einschlusskriterien) bzw. Modellen^{14, 35, 46, 52, 61, 73, 78, 88, 113, 117, 119, 137-139, 141, 167} aus der medizinischen Bewertung ausgeschlossen.

Die verbleibenden 126 Publikationen werden in 39 Übersichten (Erhebung der Literaturdaten) und 87 Studien (Erhebung der Patientendaten) aufgeteilt.

Selektion der relevanten systematischen Übersichten

Von den 39 Übersichten werden 13 als nicht systematische Übersichten^{27, 28, 107-109, 118, 123, 124, 129, 130, 140, 163, 180} aus der weiteren Bewertung ausgeschlossen. Insgesamt werden durch die Literaturrecherche 26 Publikationen zu systematischen Übersichten identifiziert (Tabelle 2).

Von diesen 26 Publikationen zu systematischen Übersichten werden zehn, davon eine systematische Übersicht¹⁶¹ zum Kalzium-Score und neun systematische Übersichten^{18, 42, 66, 90, 91, 106, 171, 172, 187} zu speziellen Fragestellungen (Bypass bzw. In-Stent-Restenosen), nicht in die Bewertung eingeschlossen.

Bei näherer Betrachtung der zunächst 16 einbezogenen Publikationen zu systematischen Übersichten stellt sich heraus, dass zwei Publikationen von Mowatt^{143, 144} die gleiche Bewertung präsentieren, dass die Übersicht von Springer¹⁶⁶ (Analyse mit Ultraschall als Referenzstandard zur Identifikation von rupturfährdeten Plaques) systematisch nur eine CT-Koronarangiografie aber keine invasive Koronarangiografie zum Studieneinschluss fordert, und dass die Arbeit von Delgado⁶⁰ ausschließlich Studien mit Analysen auf Segmentbasis einbezieht.

Insgesamt werden somit 13 durch die Literaturrecherche identifizierte systematische Übersichten (14 Publikationen)^{20, 24, 65, 80, 92, 112, 133, 143, 144, 159, 170, 173, 186, 188} in die medizinische Bewertung einbezogen. Weitere zwei systematische Übersichten^{3, 54} ab dem Publikationsjahr 2007 werden zusätzlich durch die Handsuche identifiziert und ebenfalls in die Bewertung einbezogen.

Tabelle 2: Identifizierte systematische Übersichten zur diagnostischen Güte

Referenz	Indikation	CTA-Zeilen	Vergleich
Abdulla et al. ³	KHK, Bypass, ISR	64	Inv. KA
Andreini et al. ¹⁸	ISR	4 bis 64	Inv. KA
Athappan et al. ²⁰	AKS	4 bis 64	Inv. KA
Beanlands et al. ²⁴	KHK	16 bis 64	Inv. KA
Carrabba et al. ⁴²	ISR	64	Inv. KA
d'Othee et al. ⁵⁴	KHK	≤ 64	Inv. KA
Delgado et al. ⁶⁰	KHK	16 bis 64	Inv. KA*
Di Tanna et al. ⁶⁵	KHK	≥ 16	Inv. KA
Dijkers et al. ⁶⁶	Bypass	4 bis 64	Inv. KA
Gopalakrishnan et al. ⁸⁰	KHK, Bypass, ISR	16 bis 64	Inv. KA
Hamon et al. ⁹²	KHK	16, 64	Inv. KA
Hamon et al. ⁹¹	Bypass	16 bis 64	Inv. KA
Hamon et al. ⁹⁰	ISR	≥ 16	Inv. KA
Jones et al. ¹⁰⁶	Bypass	8 bis 64	Inv. KA
Khan et al. ¹¹²	KHK, Bypass, ISR	16 bis 64	Inv. KA
Meijer et al. ¹³³	KHK	40 bis 64	Inv. KA
Mowatt et al. ^{143, 144}	KHK, Bypass, ISR	64	Inv. KA
Schuetz et al. ¹⁵⁹	KHK	≥ 12	Inv. KA
Shareghi et al. ¹⁶¹	KHK	4 bis 64	Follow-up
Springer et al. ¹⁶⁶	KHK	4 bis 64	IVUS
Stein et al. ¹⁷⁰	KHK, Bypass, ISR	64	Inv. KA
Sun et al. ¹⁷³	KHK	64	Inv. KA
Sun et al. ¹⁷²	ISR	16 bis 64	Inv. KA
Sun et al. ¹⁷¹	ISR	64	Inv. KA
Vanhoenacker et al. ¹⁸⁸	KHK	4 bis 64	Inv. KA
Vanhoenacker et al. ¹⁸⁶	AKS	4 bis 64	Inv. KA
Vanhoenacker et al. ¹⁸⁷	ISR	≤ 64	Inv. KA

* = Bewertung nur auf Segmentbasis.

AKS = Akutes Koronarsyndrom. CTA = Computertomografische Koronarangiografie. Inv. KA = Invasive Koronarangiografie. ISR = In-Stent-Restenose. IVUS = Intravaskulärer Ultraschall. KHK = Koronare Herzkrankheit.

Selektion der relevanten Studien

Von 87 Studienpublikationen werden 63 aus folgenden Gründen ausgeschlossen: vier Studien nur auf Chinesisch^{47, 125, 155, 189}, fünf kontrollierte Studien^{8, 58, 79, 98, 162} nicht zum Thema des Berichts, zwei nicht kontrollierte Studien^{10, 147} nicht zum Thema des Berichts, vier nicht kontrollierte Studien ohne Bewertung relevanter Endpunkte (keine Bewertung diagnostischer bzw. prognostischer Güte)^{11, 22, 33, 40} sowie 48 nicht kontrollierte diagnostische Studien ohne Angaben zur prognostischen Güte^{13, 16, 17, 19, 21, 23, 26, 29, 30, 34, 39, 41, 43, 45, 48, 50, 53, 56, 57, 59, 63, 64, 67, 70, 71, 81, 83, 94, 97, 101, 102, 104, 116, 121, 128, 132, 153, 158, 164, 165, 174, 175, 177, 178, 182, 185, 193, 195}.

Es verbleiben insgesamt 24 prognostische Studien. Mehrere dieser Studien untersuchen nicht nur den Stellenwert der kritischen Durchmesserstenose, sondern auch der Plaque-Charakteristik für die Prognose verschiedener kardiovaskulärer Ereignisse. Keine der 24 Studien zur prognostischen Güte vergleicht direkt die CT- mit der invasiven Koronarangiografie und somit kann keine dieser Studien in die Bewertung einbezogen werden (Tabelle 3).

Tabelle 3: Identifizierte Studien zur prognostischen Güte

Referenz	CT-Angiografie	Konv. Angiografie	Endpunkte, FU
Abidov et al. ⁴	DS, Plaque	DS (bei 16 % Pts)	MACE, > 2 J
Aldrovandi et al. ¹²	DS, Plaque	Keine	MACE, 24 M
Carrigan et al. ⁴⁴	DS (4 Kateg.)	Keine	MACE, 2,3 J
Choi et al. ⁴⁹	DS, Plaque	Keine	KE, 17 M
Chow et al. ⁵¹	DS, Plaque	Keine	MACE, 16 M
Gaemperli et al. ⁷⁷	DS, Plaque	Keine	KE, 14 M
Hadamitzky et al. ⁸⁴	DS	DS (bei 30 % Pts)	KE, 18 M
Hadamitzky et al. ⁸⁶	DS	Keine	KE, 27,5 M
Hadamitzky et al. ⁸⁵	DS, Plaque	Keine	KE, 33 M
Hay et al. ⁹⁵	DS, Plaque	Keine	KE, 19,9 M
Hoffmann et al. ¹⁰⁰	DS, Plaque	Keine	MACE, 6 M
Kim et al. ¹¹⁴	Risiko, DS	DS (bei 30 % Pts)	MACE, 1 M
Kinohira et al. ¹¹⁵	Plaque	Keine	PCI-Komplikationen, K. A.
Matsumo et al. ¹³¹	Plaque	Keine	KE, 1062 T
Min et al. ¹⁴²	DS, Plaque	Keine	Tod, 15,3 M
Min et al. ¹³⁶	DS, Plaque	Keine	MACE, 22 M
Noda et al. ¹⁴⁶	DS	DS (bei 80 % Pts)	MACE, 10/16 M
Ostrom et al. ¹⁴⁸	DS	Keine	Tod, 78 M
Pundziute et al. ¹⁵⁴	DS, Plaque	Keine	KE, 16 M.
Russo et al. ¹⁵⁷	DS, Plaque	Keine	KE, 31,9 M
van Lingen et al. ¹⁷⁹	DS	DS (bei 30 % Pts)	KE, 37 M
van Werkhoven et al. ¹⁸³	DS	Keine	KE, 672 T
van Werkhoven et al. ¹⁸¹	DS	Keine	KE, 621 T
van Werkhoven et al. ¹⁸⁴	DS	Keine	KE, 670 T

CT = Computertomografie. DS = Durchmesserstenose. FU = Follow-up. J = Jahr. Kateg. = Kategorie. K. A. = Keine Angabe. KE = Kardiovaskuläre Ereignisse. Konv. = Konventionell. MACE = Große kardiovaskuläre Ereignisse. M = Monat. PCI = Perkutane koronare Intervention. Pts = Patienten. T = Tag.

Anschließend werden von allen diagnostischen Studien fünf Studien^{17, 83, 132, 158, 185} zu CT-Koronarangiografie in Bezug auf einen anderen Referenzstandard als invasive Koronarangiografie ausgewählt. Drei dieser Studien untersuchen entweder ausschließlich die CT-Koronarangiografie⁸³, Patienten mit In-Stent-Restenose¹⁷ oder liefern keine Daten zur diagnostischen Güte auf Patientenbasis¹⁸⁵ und werden somit nicht betrachtet. Zwei weitere Studien zur diagnostischen Güte^{132, 158}, beide in Bezug auf funktionell relevante Stenosen (Referenzstandard intrakoronare Druckmessung), werden in die Bewertung einbezogen.

Durch die Handsuche in den Referenzlisten der relevanten Artikel lassen sich keine weiteren relevanten Studien zur prognostischen bzw. diagnostischen Güte identifizieren.

5.1.2 Bewertung der systematischen Übersichten, diagnostische Güte bezogen auf den Referenzstandard invasive Koronarangiografie

Von 15 einbezogenen systematischen Übersichten beinhalten nur zwei Analysen (drei Publikationen)^{92, 143, 144} gleichzeitig Angaben zur Qualitätsbewertung von Studien, zu Vierfeldertafeln von Studiendaten auf Patientenbasis und zur quantitativen Informationssynthese dieser Daten für mindestens 64-zeilige Geräte (Tabelle 4). Allerdings berücksichtigen diese beiden genannten systematischen Übersichten nur bis Oktober bzw. November 2006 publizierte Studien, was den aktuellen Informationsstand zur betrachteten Technologie nicht abdeckt und nicht als Basis für die vorliegende Bewertung dienen kann.

Tabelle 4: Überblick der einbezogenen systematischen Übersichten

Referenz	Recherche	Schwellenwert	Bew. VP	4-F-T (Pat)	Daten für CTA, (Anzahl der Zeilen)
Abdulla et al. ³	04/2007	DS > 50 %	–	N	64
Athappan et al. ²⁰	05/2008	DS > 50 %	–	N	4 bis 64
Beanlands et al. ²⁴	06/2005	Ang.KHK	N	Ja	16, 64
d'Othee et al. ⁵⁴	03/2006	DS > 50 %	N	N	≤ 64
Di Tanna et al. ⁶⁵	03/2007	Obstr.KHK	N	N	16, > 16, ≥ 16
Gopalakrishnan et al. ⁸⁰	08/2006	DS > 50 %	–	N	16, 40 bis 64, 16 bis 64
Hamon et al. ⁹²	10/2006	DS > 50 %	Ja	Ja	16, 64
Khan et al. ¹¹²	Unklar	DS > 50 %	N	N	16, 40, 64
Meijer et al. ¹³³	11/2007	DS > 50 %	N	Ja	40 bis 64
Mowatt et al. ^{143, 144}	11/2006	DS > 50 %	Ja	Ja	64
Schuetz et al. ¹⁵⁹	06/2009	DS ≥ 50 %	Ja	Ja	12 bis 16, > 16, ≥ 12
Stein et al. ¹⁷⁰	11/2007	DS ≥ 50 %	–	Ja	64
Sun et al. ¹⁷³	03/2007	DS ≥ 50 %	–	N	64
Vanhoenacker et al. ¹⁸⁸	05/2006	DS > 50 %	–	N	4, 16, 64
Vanhoenacker et al. ¹⁸⁶	06/2007	DS > 50 %	–	Ja	4-64

4-F-T = Vierfeldertafel. Ang.KHK = Angiografische koronare Herzkrankheit. Bew.VP = Bewertung des Verzerrungspotenzials. DS = Durchmesserstenose. CTA = Computertomografische Koronarangiografie. KHK = Koronare Herzkrankheit. N = Nein. Obstr.KHK = Obstruktive koronare Herzkrankheit. Pat. = Patientenbasis.

Hinsichtlich formaler Kriterien der Bewertung nach Oxman-Guyatt¹⁴⁹ bietet aus aktueller Sicht nur eine systematische Übersicht¹⁵⁹ mit der Literaturrecherche bis Juni 2009 eine annähernd umfangreiche Studienidentifikation (Item 2); zwei systematischen Übersichten^{24, 65} mangelt es an genauen Selektionskriterien hinsichtlich des Ausmaßes der Koronarstenose mit entsprechenden Schwellenwertangaben (Item 4). Die Durchführung einer Qualitätsbewertung der Primärstudien (Item 6) wird in sieben systematischen Übersichten nicht erwähnt, in weiteren fünf ist die durchgeführte Qualitätsbewertung für die einzelnen Studien nicht nachvollziehbar. Eine quantitative Informationssynthese von Studiendaten (Item 8) auf Patientenbasis für mindestens 64-zeilige Geräte wird nur bei acht Publikationen präsentiert.

Der gesamte Pool diagnostischer Studien wird mithilfe 15 systematischer Übersichten überprüft und deckt den Publikationszeitraum bis Juni 2009 ab (Tabelle 5). Aus der Tabelle wird ersichtlich, dass die Anzahl von Studien in den letzten Jahren deutlich zunimmt. Insbesondere in der systematischen Übersicht von Schuetz et al.¹⁵⁹ mit der Literaturrecherche bis Juni 2009 zeigt sich ein starker Anstieg der Studienanzahl (quasi Verdoppelung) im Vergleich zu einer Literaturrecherche bis November 2007¹⁷⁰. Anzumerken ist hierbei, dass einige alte Studienartikel durch Nachfolgepublikationen ersetzt werden. In zwei systematischen Übersichten^{20, 186} werden ausschließlich Studien für Patienten mit vermutetem akuten Koronarsyndrom einbezogen, jeweils fünf bzw. neun Studien bei der Literaturrecherche bis Juni 2007 bzw. Mai 2008 (diese Publikationen werden nicht getrennt ausgewertet, da Indikation auch bei anderen systematischen Übersichten mitberücksichtigt wird).

Tabelle 5: Studienpool in den systematischen Übersichten

	Beanlands et al. ²⁴	d'Othee et al. ⁵⁴	Vanhoenacker et al. ¹⁸⁸	Gopalakrishnan et al. ⁸⁰	Hamon et al. ⁹²	Mowatt et al. ^{143, 144}	Sun et al. ¹⁷³	Khan et al. ¹¹²	Di Tanna et al. ⁶⁵	Abdulla et al. ³	Vanhoenacker et al. ¹⁸⁶	Meijer et al. ¹³³	Stein et al. ¹⁷⁰	Athappan et al. ²⁰	Schuetz et al. ¹⁵⁹
Recherche bis	06/2005	03/2006	05/2006	08/2006	10/2006	11/2006	03/2007	Unklar	03/2007	04/2007	06/2007	11/2007	11/2007	05/2008	06/2009
Metaanalyse ⁶	Ja		Ja		Ja	Ja	Ja	Ja		Ja			Ja		
Ref.*\N Studien	4	5	6	9	12	13	15	15	19	18	5*	18	23	9*	44
Raff 2005	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+		+
Leber 2005	+		+	+	+		+	+	+	+		+	+		
Leshka 2005	+	+	+	+	+		+	+	+	+			+		+
Mollet 2005	+	+	+	+	+	+		+	+	+		+	+		+
Pugliese 2006		+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+		+
Ropers 2006a		+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+		+
Schuijf 2006				+	+	+	+	+	+	+			+		+
Nikolaou 2006				+	+	+	+	+	+	+		+	+		+
Fine 2006				+			+					+	+		
Meijboom 2006					+	+			+	+		+	+		+
Scheffel 2006					+		+		+			+	+		+
Mühlenbruch 2006					+		+								
Ehara 2006					+	+	+	+	+	+			+		+
Plass 2006						+	+	+	+	+			+		
Ghostine 2006						+			+	+		+	+		+
Hoffmann 2006						+					+				
Pache 2006						+									
Ropers 2006b						+									
Ong 2006							+	+		+		+			
Meijboom 2007a							+	+	+	+	+	+	+	+	+
Oncel 2007a							+	+	+	+			+		+
Mühlenbruch 2007								+	+	+					
Scheffel 2007								+							+
Hacker 2007									+			+	+		+
Pundziute 2007									+			+	+		
Rubinshtein 2007a									+		+			+	
Sheth 2006										+					
Schlosser 2007										+					
Gallagher 2006											+			+	
Goldstein 2007											+			+	
Herzog 2007a												+	+		+
Shapiro 2007												+			
Weustink 2007												+			+
Herzog 2007b												+			+
Shabestari 2007													+		+
Xiao 2007													+		
Meijboom 2007b													+		
Savino 2006														+	
Rubinshtein 2007b														+	
Cademartiri 2007														+	+

Tabelle 5: Studienpool in den systematischen Übersichten – Fortsetzung

	Beanlands et al. ²⁴	d'Othee et al. ⁵⁴	Vanhoenacker et al. ¹⁸⁸	Gopalakrishnan et al. ⁸⁰	Hamon et al. ⁹²	Mowatt et al. ^{143, 144}	Sun et al. ¹⁷³	Khan et al. ¹¹²	Di Tanna et al. ⁶⁵	Abdulla et al. ³	Vanhoenacker et al. ¹⁸⁶	Meijer et al. ¹³³	Stein et al. ¹⁷⁰	Athappan et al. ²⁰	Schuetz et al. ¹⁵⁹	
Bonello 2008															+	
Gaudio 2008																+
Leschka 2008a																+
Ulimoen 2008																+
Meijboom 2008																+
Johnson 2007																+
Leber 2007																+
Leschka 2008b																+
Ropers 2007																+
Oncel 2007b																+
Alkadhi 2008																+
Brodoefel 2008																+
Scheffel 2008																+
Stolzmann 2008																+
Rixe 2009																+
Miller 2007																+
Bayrak 2008																+
Budoff 2008																+
Hennemann 2008																+
Herzog 2008																+
Marano 2008																+
Maruyama 2008																+
Pundziute 2008																+
Mir-Akbari 2009																+
Dewey 2009																+

* = Literaturverweise nicht eingefügt, da Daten nur aus systematischen Übersichten stammen.

β = Für mindestens 64-zeilige Geräte. + = Studie eingeschlossen. Fett-markiert = Angaben zu Vierfeldertafeln aus den Einzelstudien vorliegend. Grau schattiert = Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien vorliegend.

N = Anzahl. Ref. = Referenzen.

Die Studienqualität wird anhand der Angaben in drei systematischen Übersichten (vier Publikationen)^{92, 143, 144, 159} bewertet (Tabelle 6) und deckt die Studien (wie die Literaturrecherche) im Publikationszeitraum bis Juni 2009 ab. In allen systematischen Übersichten werden QUADAS-Qualitätskriterien (Items 1 bis 14) eingesetzt. In Mowatt et al.^{143, 144} werden Kriterien zur Berichtsqualität (Items 2, 8 und 9) nicht betrachtet, dafür drei zusätzliche zum Trennpunkt, Untersuchervariabilität und Subgruppenpräsentation (Items Z1, Z2 und Z3) verwendet.

Es zeichnet sich keine Diskrepanz zwischen den systematischen Übersichten bei der Bewertung der Items 6 und 7 ab, da Patienten in den Studien (entsprechend den Einschlusskriterien) unabhängig von den Ergebnissen des Indextests den gleichen Referenztest erhalten und dieser nicht den Indextest beinhaltet. Die Berichtsqualität (Items 2, 8 und 9) wird in zwei systematischen Übersichten je nach entsprechenden Anforderungen zum Teil unterschiedlich betrachtet. Einige Unterschiede bei der Bewertung des Items 1 können durch explizite Gütekriterien zur Population (Prävalenz der Krankheit nicht mehr als 70 %, keine Patienten mit bekannter KHK) von Schuetz et al.¹⁵⁹ erklärt werden. Eine quantitative Analyse der invasiven Koronarangiografie ist ein zusätzliches Kriterium von Schuetz et al.¹⁵⁹ bei Item 3 und möglicherweise ein Grund für eine Herunterstufung von einigen Studien. Auch bei Item 4

werden mehrere Studien von Schuetz et al.¹⁵⁹ heruntergestuft, da der Zeitraum zwischen Index- und Referenztest von sechs Monaten auf 14 Tage im Vergleich zu Mowatt et al.^{143, 144} herabgesetzt wird. Unterschiede bei der Bewertung des Item 5 zur partiellen Verifikation sind nicht nachvollziehbar, möglicherweise etwas stringenter Kriterien von Schuetz et al.¹⁵⁹. Items 10 und 11 zur gegenseitigen Verblindung des Index- und des Referenztests werden für keine Studie negativ beantwortet. Das gleiche gilt für Item 14 zur Beschreibung der Studienabbrecher. Bei Item 13 zur Beschreibung der nicht interpretierbaren bzw. unklaren Ergebnisse sollen zusätzlich noch bei Schuetz et al.¹⁵⁹ solche Ergebnisse für Segmentbasis auf Patientenbasis berücksichtigt werden. Bei Item 12 zeichnet sich bei Schuetz et al.¹⁵⁹ eine von den anderen Arbeiten abweichende Sichtweise ab, wonach das Vorliegen der klinischen Daten bei der Interpretation des Indextests in der Praxis als obligat betrachtet wird.

Tabelle 6: Methodische Bewertung der Studien in den systematischen Übersichten

Referenzen\ Items (QUADAS)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Z1	Z2	Z3
Raff 2005	NJJ	J-J	JJJ	JJN	JJ?	JJJ	JJJ	J-J	J-N	JJJ	JJJ	JJN	NJN	JJJ	-J-	-N-	-J-
Leber 2005	N--	J--	J--	J--	J--	J--	J--	J--	J--	J--	J--	J--	N--	J--	---	---	---
Leshka 2005	N-N	J-J	J-N	J-N	J-?	J-J	J-J	J-J	J-N	J-J	J-J	J-N	J-J	J-?	---	---	---
Mollet 2005	NJN	J-J	JJJ	JJJ	JJJ	JJJ	JJJ	J-N	J-J	JJJ	JJJ	J??	JJJ	JJJ	-J-	-J-	-N-
Pugliese 2006	NNN	J-J	JJJ	JJN	JJJ	JJJ	JJJ	J-J	J-J	JJJ	JJJ	J??	JNJ	JJJ	-J-	-J-	-J-
Ropers 2006a	NJJ	J-J	JJJ	?JJ	JJJ	JJJ	JJJ	J-J	J-N	JJJ	J??	JJN	JJJ	JJJ	-J-	-N-	-N-
Schuijf 2006	NJN	N-?	JJN	?JN	JJN	JJJ	JJJ	J-J	J-N	JJJ	JJJ	J??	JJN	JJJ	-J-	-N-	-J-
Nikolaou 2006	NJN	J-J	JJJ	JJN	JJN	JJJ	JJJ	J-N	J-J	JJJ	JJJ	JJN	JJJ	JJJ	-J-	-J-	-J-
Meijboom 2006	JNJ	J-J	JJJ	JJN	JJN	JJJ	JJJ	J-N	J-J	JJJ	JJJ	J??	JNN	JJJ	-J-	-J-	-J-
Scheffel 2006	N-J	J-J	J-N	J-N	J-N	J-J	J-J	J-J	J-N	J-?	J-J	J-?	J-?	J-J	---	---	---
Mühlenbruch 2006	N--	J--	J--	J--	J--	J--	J--	J--	J--	J--	J--	J--	J--	J--	---	---	---
Ehara 2006	NJN	J-N	JJJ	?JN	JJN	JJJ	JJJ	J-J	J-N	JJJ	JJJ	JJN	JJJ	JJJ	-J-	-J-	-J-
Plass 2006	-N-	---	-J-	-?-	-J-	-J-	-J-	---	---	-J-	-?-	-J-	-J-	-J-	-J-	-J-	-N-
Ghostine 2006	-NJ	--J	-JJ	-J?	-J?	-JJ	-JJ	--J	--J	-JJ	-JJ	-JN	-J?	-JJ	-J-	-N-	-J-
Hoffmann 2006	-N-	---	-J-	-J-	-J-	-J-	-J-	---	---	-J-	-?-	-J-	-N-	-J-	-J-	-J-	-J-
Pache 2006	-N-	---	-J-	-J-	-J-	-J-	-J-	---	---	-J-	-?-	-?-	-J-	-J-	-J-	-N-	-J-
Ropers 2006b	-N-	---	-J-	-J-	-J-	-J-	-J-	---	---	-J-	-?-	-J-	-J-	-J-	-J-	-N-	-J-
Meijboom 2007	--N	--J	--J	--J	--?	--J	--J	--N	--J	--J	--J	--?	--J	--J	---	---	---
Oncel 2007a	--N	--J	--N	--J	--J	--J	--J	--J	--N	--J	--J	--?	--J	--J	---	---	---
Scheffel 2007	--J	--J	--N	--N	--?	--J	--J	--J	--N	--J	--J	--?	--J	--J	---	---	---
Hacker 2007	--N	--J	--J	--N	--?	--J	--J	--N	--J	--J	--J	--?	--N	--J	---	---	---
Herzog 2007a	--J	--J	--J	--J	--?	--J	--J	--N	--N	--?	--J	--N	--J	--J	---	---	---
Weustink 2007	--N	--J	--J	--N	--J	--J	--J	--J	--J	--J	--J	--?	--J	--J	---	---	---
Herzog 2007b	--J	--J	--J	--?	--?	--J	--J	--N	--N	--J	--J	--N	--?	--J	---	---	---
Shabestari 2007	--N	--J	--J	--N	--?	--J	--J	--J	--J	--J	--?	--?	--J	--J	---	---	---
Cademartiri 2007	--J	--J	--J	--J	--?	--J	--J	--N	--N	--J	--J	--?	--J	--J	---	---	---
Gaudio 2008	--J	--J	--J	--J	--?	--J	--J	--J	--J	--J	--J	--?	--J	--J	---	---	---
Leschka 2008a	--N	--J	--N	--N	--J	--J	--J	--J	--N	--J	--J	--?	--J	--J	---	---	---
Ulimoen 2008	--N	--J	--J	--J	--J	--J	--J	--J	--N	--J	--J	--N	--?	--J	---	---	---
Meijboom 2008	--J	--J	--J	--J	--N	--J	--J	--J	--J	--J	--J	--?	--J	--J	---	---	---
Johnson 2007	--N	--J	--J	--?	--N	--J	--J	--N	--N	--J	--J	--N	--N	--J	---	---	---
Leber 2007	--J	--J	--J	--J	--J	--J	--J	--J	--N	--?	--?	--?	--J	--J	---	---	---
Leschka 2008b	--N	--J	--N	--N	--J	--J	--J	--J	--N	--J	--J	--N	--J	--J	---	---	---
Ropers 2007	--J	--J	--J	--J	--J	--J	--J	--J	--N	--J	--?	--N	--J	--J	---	---	---
Oncel 2007b	--J	--J	--J	--J	--J	--J	--J	--J	--N	--J	--J	--?	--N	--J	---	---	---
Alkadhi 2008	--J	--J	--N	--N	--J	--J	--J	--J	--N	--J	--J	--N	--J	--J	---	---	---
Brodoefel 2008	--N	--J	--J	--J	--J	--J	--J	--J	--J	--J	--J	--N	--?	--J	---	---	---
Scheffel 2008	--J	--J	--J	--J	--?	--J	--J	--J	--J	--J	--J	--?	--J	--J	---	---	---
Stolzmann 2008	--N	--J	--J	--J	--?	--J	--J	--J	--J	--J	--J	--N	--N	--J	---	---	---
Rixe 2009	--J	--J	--J	--J	--J	--J	--J	--J	--N	--J	--?	--N	--J	--J	---	---	---
Miller 2007	--N	--J	--J	--N	--J	--J	--J	--J	--J	--J	--J	--N	--J	--J	---	---	---
Bayrak 2008	--N	--J	--J	--N	--J	--J	--J	--N	--J	--?	--J	--?	--N	--J	---	---	---
Budoff 2008	--J	--J	--J	--?	--J	--J	--J	--J	--N	--J	--J	--N	--J	--J	---	---	---
Hennemann 2008	--N	--J	--N	--J	--J	--J	--J	--N	--N	--?	--J	--?	--J	--J	---	---	---

Tabelle 6: Methodische Bewertung der Studien in den systematischen Übersichten – Fortsetzung

Referenzen/ Items (QUADAS)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Z1	Z2	Z3
Herzog 2008	--J	--J	--J	--?	--?	--J	--J	--J	--J	--?	--J	--?	--J	--J	---	---	---
Marano 2008	--J	--J	--J	--J	--J	--J	--J	--J	--N	--J	--J	--J	--J	--J	---	---	---
Maruyama 2008	--N	--J	--J	--N	--J	--J	--J	--J	--N	--?	--?	--?	--J	--J	---	---	---
Pundziute 2008	--N	--J	--N	--N	--?	--J	--J	--N	--N	--J	--J	--?	--J	--J	---	---	---
Mir-Akbari 2009	--N	--J	--N	--N	--J	--J	--J	--J	--N	--J	--J	--N	--J	--J	---	---	---
Dewey 2009	--J	--J	--J	--J	--J	--J	--J	--J	--J	--J	--J	--?	--J	--J	---	---	---

* = Literaturverweise nicht eingefügt, da Daten nur aus systematischen Übersichten stammen. J = Ja. N = Nein. ? = Unklar. Z = Zusätzliche Items nach Mowatt et al.

Die Reihenfolge der methodischen Bewertung innerhalb der Itemspalten: 1. Itemspalte, Hamon et al., 2. Itemspalte, Mowatt et al., 3. Itemspalte, Schuetz et al.

Da in der Arbeit mit der Recherche bis Juni 2009¹⁵⁹ die Metaanalyse nicht nur 64-zeilige sondern auch alle über 16-zeiligen Geräte einschließt, wird eine eigene quantitative Informationssynthese für 64-zeilige Geräte durchgeführt. Metaanalysen auf Patientenbasis für mindestens 64-zeilige Geräte in acht systematischen Übersichten (neun Publikationen)^{3, 24, 92, 112, 143, 144, 170, 173, 188} werden als Vergleich mit der eigenen quantitativen Informationssynthese verwendet (Tabelle 7).

Tabelle 7: Ergebnisse der Metaanalysen auf Patientenbasis für mindestens 64-zeilige Geräte

Referenz	Sens	Spez	LR+	LR-
Abdulla et al. ³	97,5 %	91 %	7,3	0,5
Beanlands et al. ²⁴	97 %	94 %	–	–
Hamon et al. ⁹²	97 %	90 %	7,49	0,06
Khan et al. ¹¹²	89 %	96 %	22,3	0,1
Mowatt et al. ^{143, 144}	99 % 99 % (A)	89 % 91 % (A)	9,3	0,02
Stein et al. ¹⁷⁰	98 %	88 %	8,0	0,03
Sun et al. ¹⁷³	97 %	88 %	–	–
Vanhoenacker et al. ¹⁸⁸	99 %	93 %	–	–

A = Ohne Publikationen ausschließlich als Abstract. LR+ = Positive Likelihood-Ratio. LR- = Negative Likelihood-Ratio. Sens = Sensitivität. Spez = Spezifität.

Für die eigene quantitative Informationssynthese werden nur die Daten von in die systematische Übersicht von Schuetz et al.¹⁵⁹ einbezogenen Studien verwendet und die Vierfeldertafeln der Ergebnisse für mindestens 64-zeilige Geräte auf Patientenbasis rekonstruiert (Tabelle 8). Es wird davon ausgegangen, dass die Studienidentifikation bei Schuetz et al.¹⁵⁹ vollständig ist, da offensichtlich sechs in vorherigen Übersichten betrachtete aber bei Schuetz et al.¹⁵⁹ nicht eingeschlossene Studienartikel durch Nachfolgepublikationen ersetzt worden sind. Damit werden die Daten dieser sechs Studienartikel nicht separat in die Informationssynthese einbezogen.

Bei der Überprüfung der aus der systematischen Übersicht von Schuetz et al.¹⁵⁹ extrahierten Daten zu Vierfeldertafeln mit den entsprechenden Angaben in sechs weiteren systematischen Übersichten werden Diskrepanzen mit zwei Übersichten für jeweils drei Studien identifiziert (insgesamt lediglich fünf Studien, da eine Studie überlappend in beiden Übersichten betrachtet wird). Bei Schuetz et al.¹⁵⁹ stimmen die Angaben zu drei Studien mit den sonst publizierten Angaben für diese Studien überein, bei der vierten Studie entsprechen die Angaben einer aktuelleren Publikation. Die Angaben für die fünfte Studie (Scheffel 2007) werden nur in zwei systematischen Übersichten außer bei Schuetz et al.¹⁵⁹ präsentiert und weichen in allen drei Publikationen geringfügig voneinander ab.

Tabelle 8: Angaben zu Vierfeldertafeln von in Schuetz et al. eingeschlossenen Studien

Referenzen*	N-Total	A(BQ)	A(nBQ)	N-Ein	RP	RN	FP	FN
Raff 2005	70	0	0	70	38	27	3	2
Leshka 2005	67	0	0	67	47	20	0	0
Mollet 2005	52	0	1	51	38	12	1	0
Pugliese 2006	35	0	0	35	25	9	1	0
Ropers 2006a	84	3	0	81	25	50	5	1
Schuijf 2006	61	1	0	60	29	28	1	2
Nikolaou 2006	72	4	0	68	38	23	6	1
Meijboom 2006	70	0	0	70	18	48	4	0
Scheffel 2006	30	0	0	30	14	15	0	1
Ehara 2006	69	2	0	67	59	6	1	1
Ghostine 2006	66	0	0	66	28	35	2	1
Meijboom 2007	104	0	0	104	88	12	4	0
Oncel 2007a	80	0	0	80	62	18	0	0
Scheffel 2007	50	0	0	50	13	35	2	0
Hacker 2007	30	0	0	30	19	9	1	1
Herzog 2007a	109	0	54	55	19	30	6	0
Weustink 2007	100	0	0	100	76	20	3	1
Herzog 2007b	40	0	0	40	16	23	1	0
Shabestari 2007	143	0	5	138	104	20	10	4
Cademartiri 2007	72	0	0	72	20	51	1	0
Gaudio 2008	72	2	3	67	16	48	2	1
Leschka 2008a	114	0	0	114	69	35	8	2
Ulimoen 2008	60	10	2	48	32	6	6	4
Meijboom 2008	371	0	11	360	244	73	41	2
Johnson 2007	35	0	0	35	17	16	2	0
Leber 2007	90	2	0	88	20	60	7	1
Leschka 2008b	74	0	0	74	35	33	5	1
Ropers 2007	100	0	0	100	41	47	11	1
Oncel 2007b	15	0	0	15	8	5	1	1
Alkadhi 2008	150	0	0	150	57	79	12	2
Brodoefel 2008	101	0	1	100	73	22	5	0
Scheffel 2008	120	0	0	120	66	50	4	0
Stolzmann 2008	104	0	4	100	55	43	2	0
Rixe 2009	76	0	0	76	40	30	6	0
Miller 2007	316	0	25	291	139	115	13	24
Bayrak 2008	100	0	0	100	64	32	4	0
Budoff 2008	245	3	15	227	52	142	30	3
Hennemann 2008	40	0	0	40	28	12	0	0
Herzog 2008	30	0	0	30	18	10	2	0
Marano 2008	66	3	0	63	33	25	2	3
Maruyama 2008	173	26	0	147	75	65	5	2
Pundziute 2008	103	3	0	100	53	42	4	1
Mir-Akbari 2009	101	29	0	72	41	20	11	10
Dewey 2009	30	0	1	29	11	17	1	0

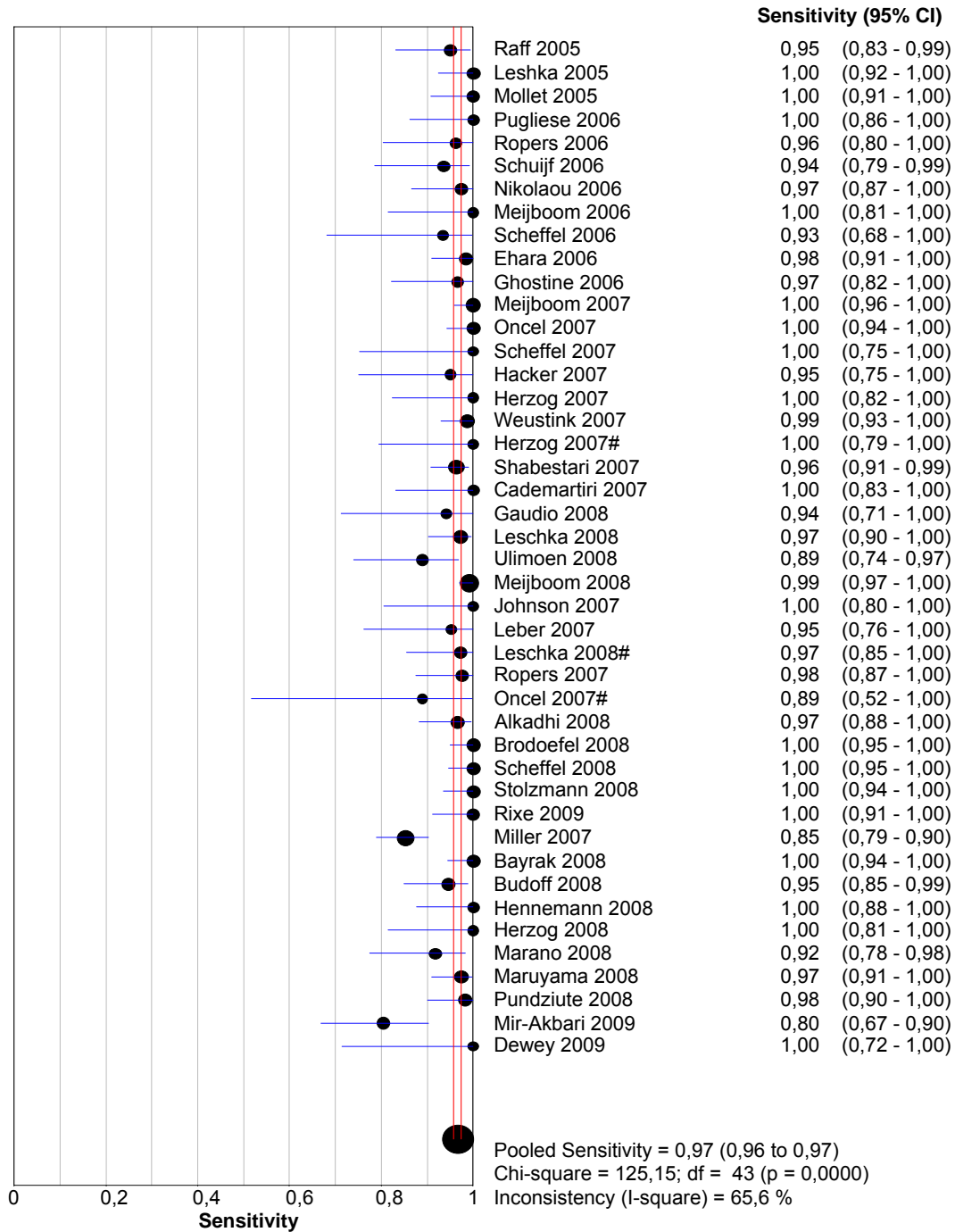
* = Literaturverweise nicht eingefügt, da Daten nur aus systematischen Übersichten stammen.

A(BQ) = Ausgeschlossen wegen Bildqualität. A(nBQ) = Ausgeschlossen nicht wegen Bildqualität. FN = Falsch negativ. FP = Falsch positiv. N-Ein = Anzahl ausgewerteter Patienten. N-Total = Gesamtanzahl der untersuchten Patienten. RN = Richtig negativ. RP = Richtig positiv.

In die Metaanalyse werden zunächst die Daten aus allen 44 Studien für 64-zeilige CT-Geräte einbezogen. Die errechneten I²-Werte bei der Berechnung der gepoolten Sensitivität, Spezifität, LR+ und LR- betragen entsprechend 66 %, 68 %, 68 % und 60 % (Abbildung 1, Abbildung 2, Abbildung 3 und Abbildung 4). Die Heterogenität erweist sich als signifikant zwischen den Studien, somit können die

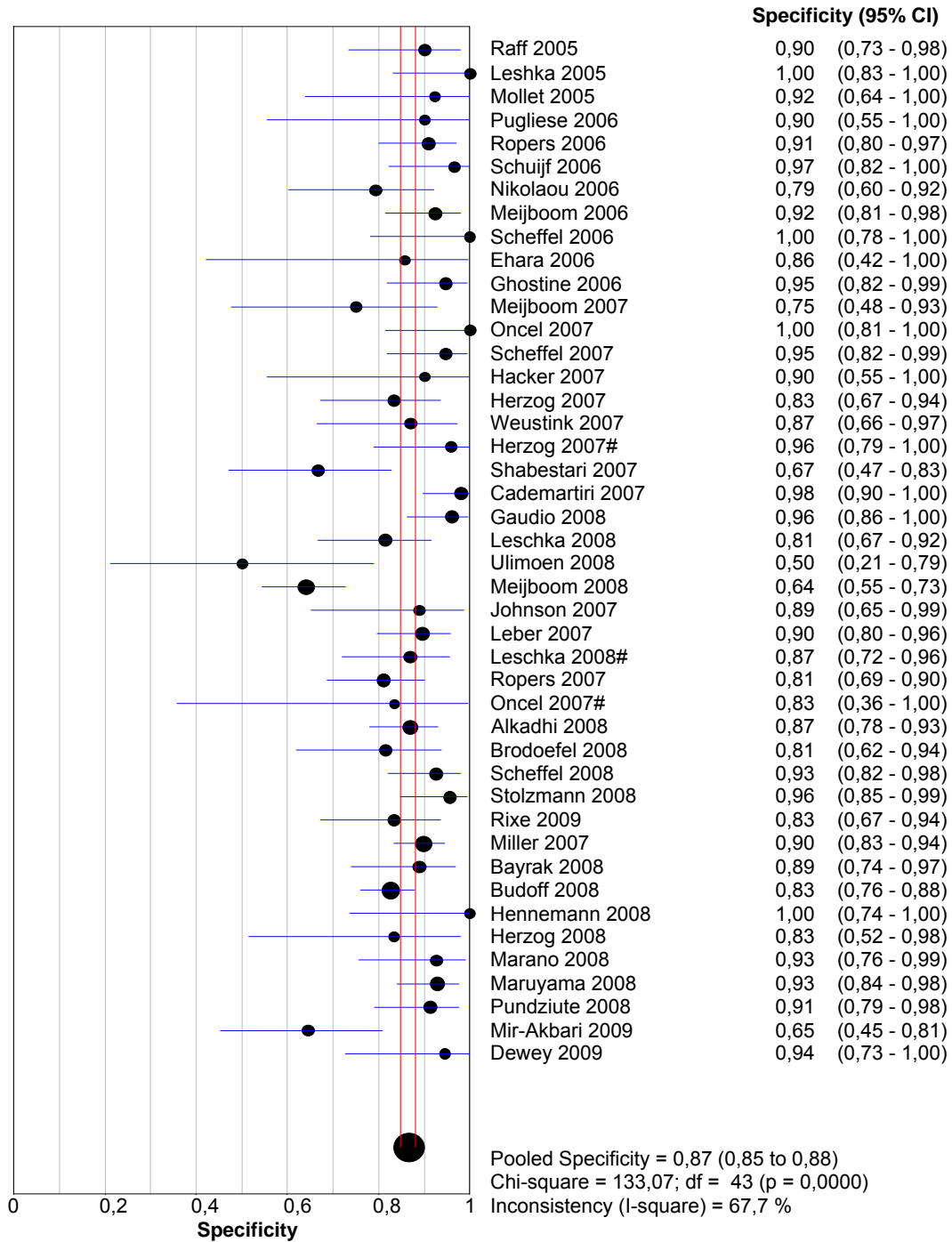
ermittelten Effektschätzer dieser Metaanalyse nicht als verwendbar betrachtet werden. Die AUC der ROC-Kurve beträgt $0,975 \pm 0,007$ und der Q^* -Wert = $0,93 \pm 0,01$ (jeweils Mittelwert \pm Standardfehler; Abbildung 5). Der Anteil nicht auswertbarer CT-Koronarangiografien in den 20 Studien mit entsprechenden Angaben beträgt 3,6 %.

Die Sensitivität und die Spezifität von sieben Studien bei insgesamt 473 Patienten mit akutem Koronarsyndrom zeigen sich in der systematischen Übersicht von Schuetz et al.¹⁵⁹ nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zu entsprechenden Ergebnissen für alle Studien, obwohl die durchschnittliche Spezifität etwas niedriger liegt.



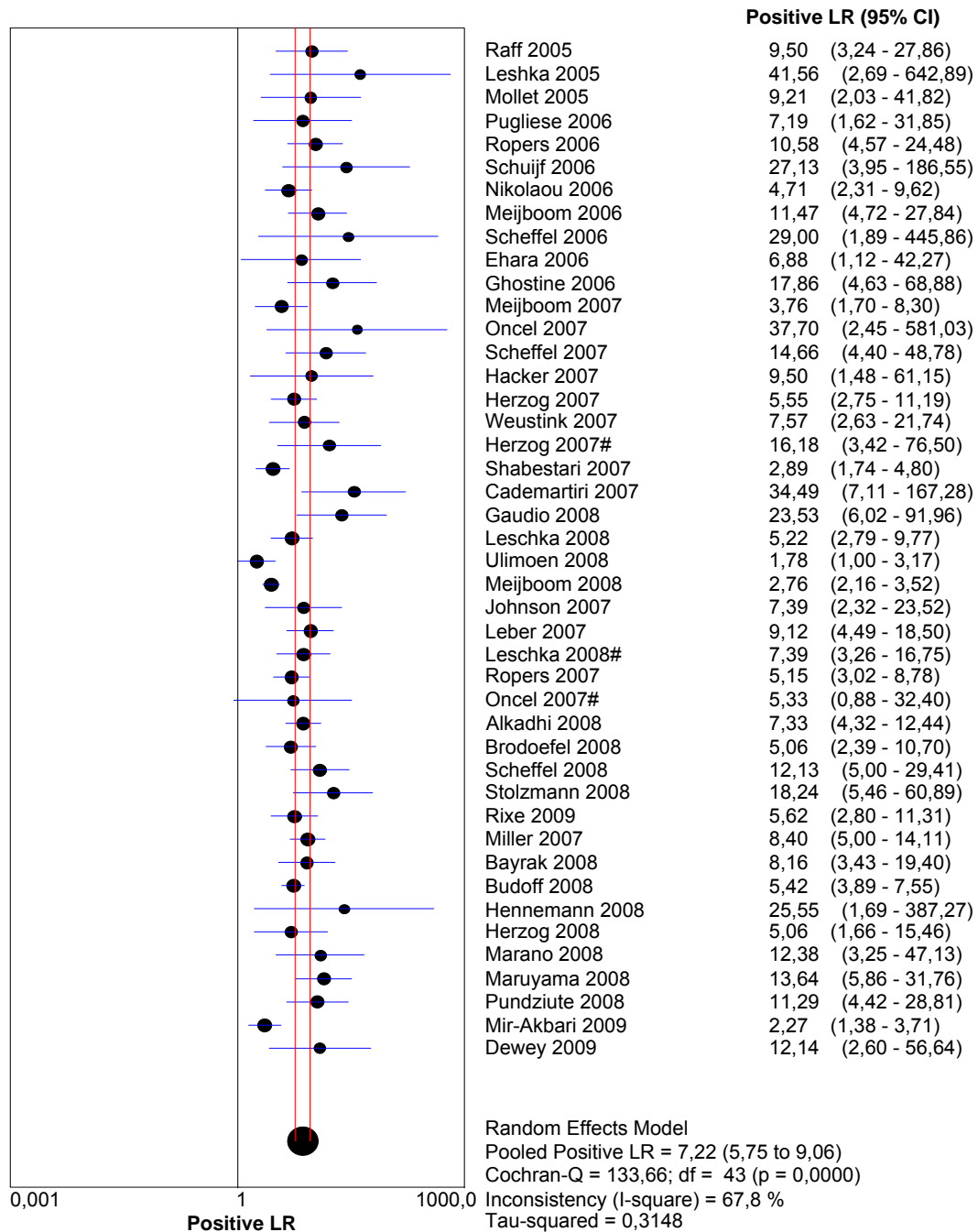
CI = Konfidenzintervall. CT = Computertomografie.

Abbildung 1: Sensitivität der 64-zeiligen CT-Koronarangiografie, Metaanalyse



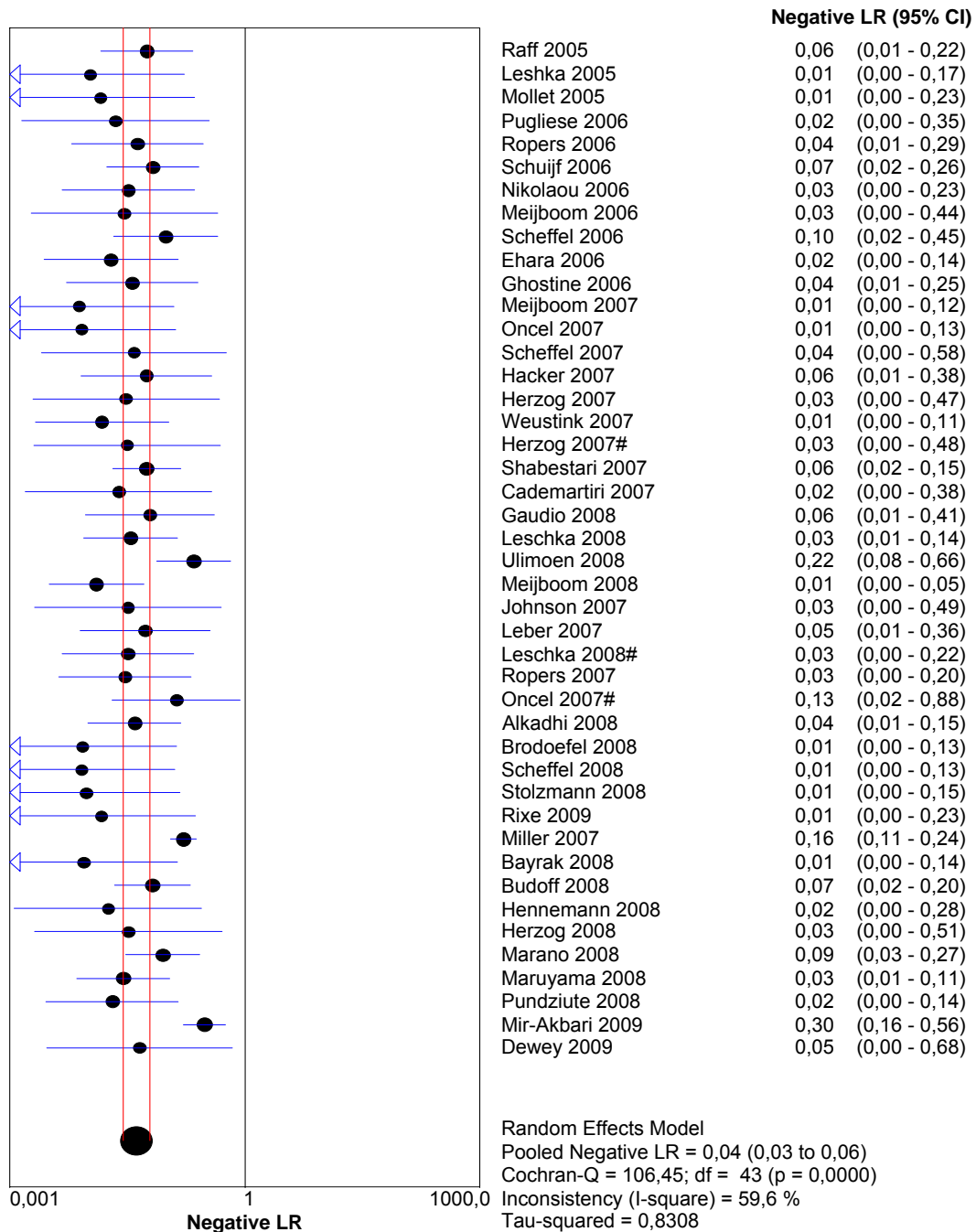
CI = Konfidenzintervall. CT = Computertomografie.

Abbildung 2: Spezifität der 64-zeiligen CT-Koronarangiografie, Metaanalyse



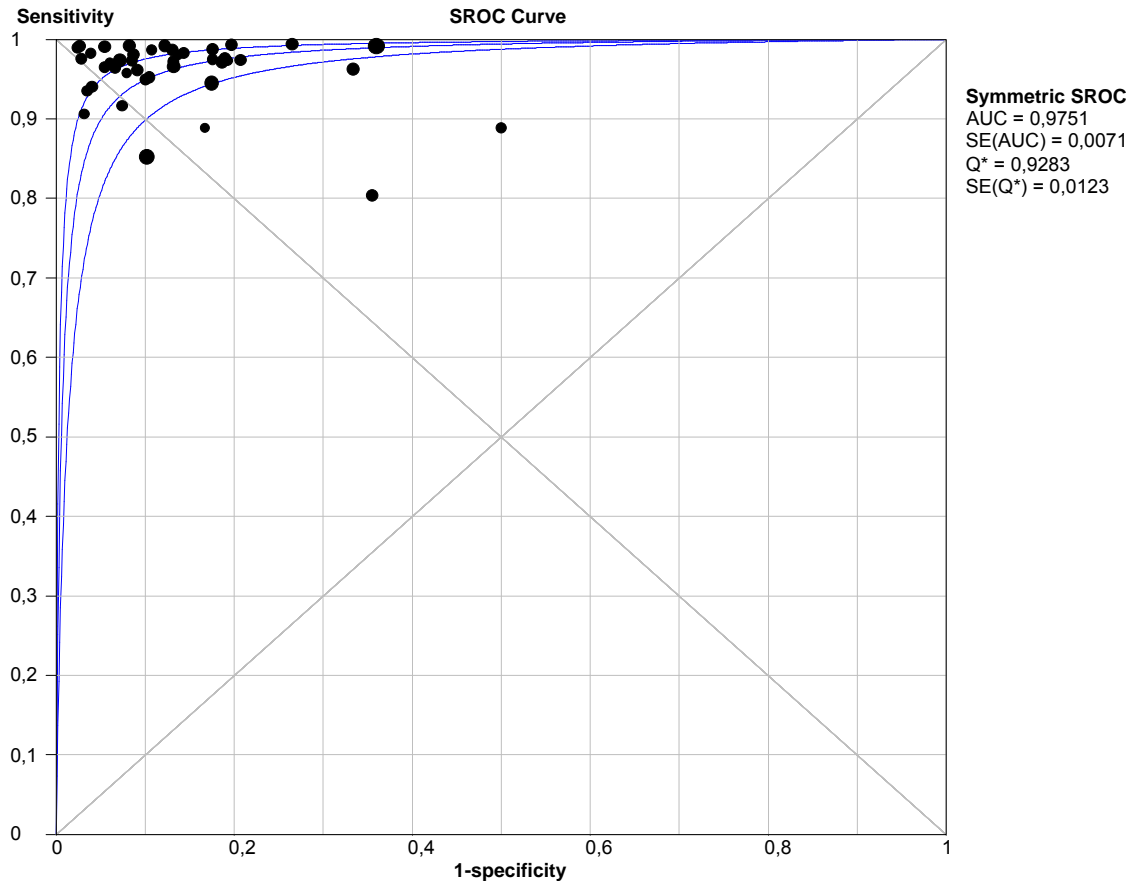
CI = Konfidenzintervall. CT = Computertomografie. LR = Likelihood-Ratio.

Abbildung 3: Positive Likelihood-Ratio der 64-zeiligen CT-Koronarangiografie, Metaanalyse



CI = Konfidenzintervall. CT = Computertomografie. LR = Likelihood-Ratio.

Abbildung 4: Negative Likelihood-Ratio der 64-zeiligen CT-Koronarangiografie, Metaanalyse

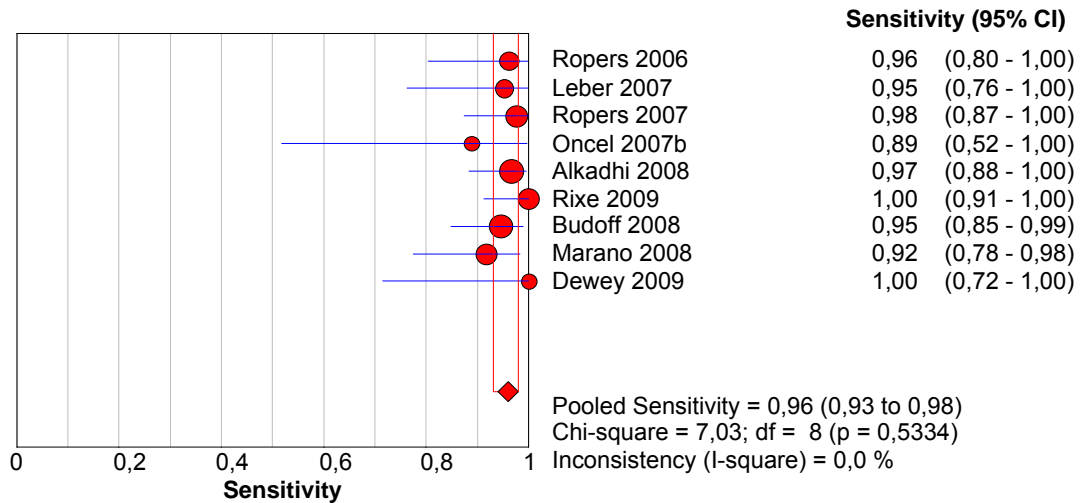


AUC = Fläche unter der „Summary Receiver Operating Characteristic“ Kurve. CT = Computertomografie. SE = Standardfehler. SROC = Summary Receiver Operating Characteristic.

Abbildung 5: AUC der ROC-Kurve der 64-zeiligen CT-Koronarangiografie, Metaanalyse

Für eine „best-evidence“-Metaanalyse werden ausschließlich methodisch bessere Studien ausgewählt. Als Kriterien zur Auswahl dienen die positiven Angaben in Item 1 und Item 5 der Studienqualitätsbewertung von Schuetz et al.¹⁵⁹ nach QUADAS (siehe oben). Es werden dabei nur noch neun Studien mit einer Prävalenz der Krankheit unter 70 %, mit untersuchten Patienten ausschließlich ohne bekannte KHK (Item 1) und mit vermiedener partieller Verifikation (Item 5) für die Analyse ausgewählt.

Die ausgerechneten I^2 -Werte bei der Berechnung der gepoolten Sensitivität, Spezifität, LR+ und LR- betragen jeweils 0 %. Die Heterogenität erweist sich entsprechend als nicht signifikant zwischen den Studien. Die gepoolte Sensitivität in der „best-evidence“-Metaanalyse beträgt 0,96 % (95 % CI: 93 % bis 0,98 %, Abbildung 6), die Spezifität 0,86 % (95 % CI: 83 % bis 0,89 %, Abbildung 7), die LR+ 6,38 (95 % CI: 5,18 bis 7,87; Abbildung 8) und die LR- 0,06 (95 % CI: 0,03 bis 0,10; Abbildung 9). Die AUC der ROC-Kurve liegt bei $0,962 \pm 0,023$ und der Q^* -Wert bei $0,91 \pm 0,03$; jeweils Mittelwert \pm Standardfehler; Abbildung 10).

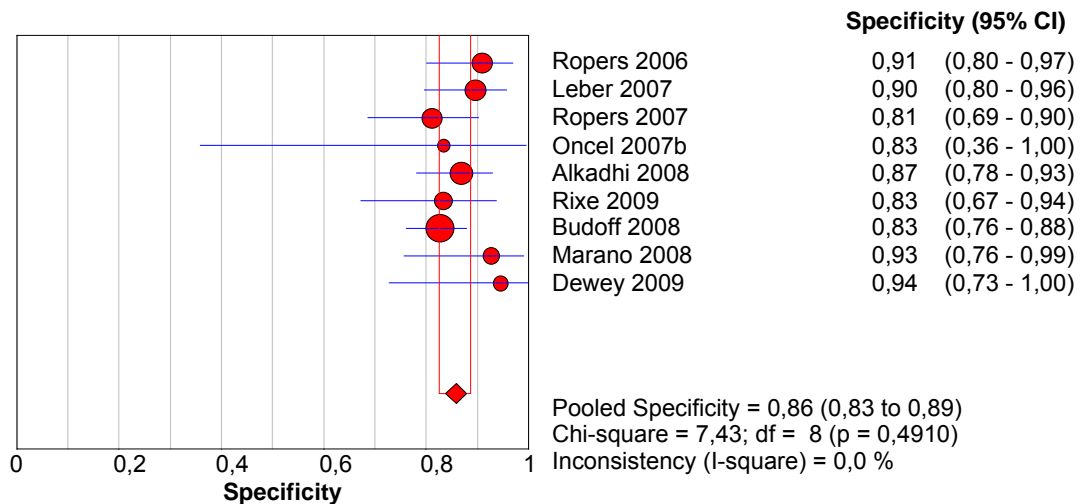


Analysis Options:

Add 1/2 to all cells of the studies with zero
Filter ON (Q1 = 3 Q5 = 3)

CI = Konfidenzintervall. CT = Computertomografie.

Abbildung 6: Sensitivität der 64-zeiligen CT-Koronarangiografie, „best-evidence“-Metaanalyse

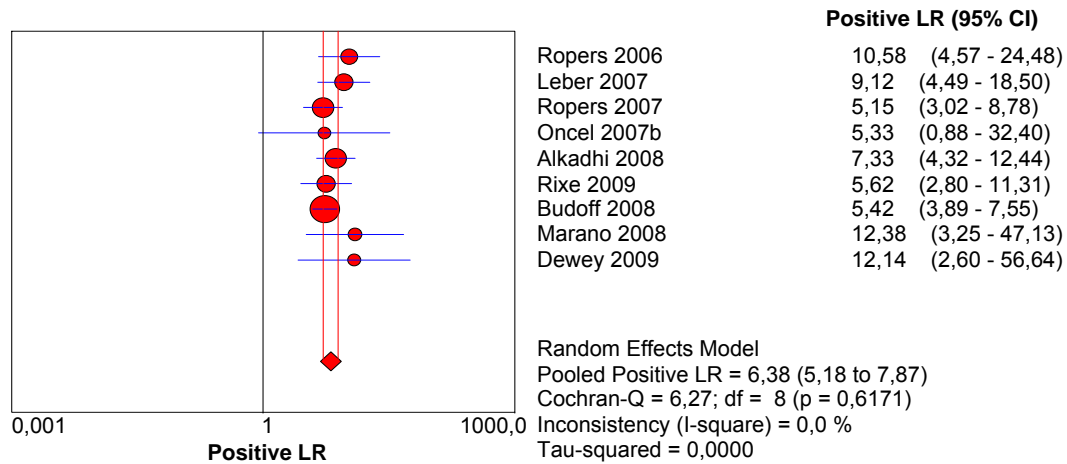


Analysis Options:

Add 1/2 to all cells of the studies with zero
Filter ON (Q1 = 3 Q5 = 3)

CI = Konfidenzintervall. CT = Computertomografie.

Abbildung 7: Spezifität der 64-zeiligen CT-Koronarangiografie, „best-evidence“-Metaanalyse

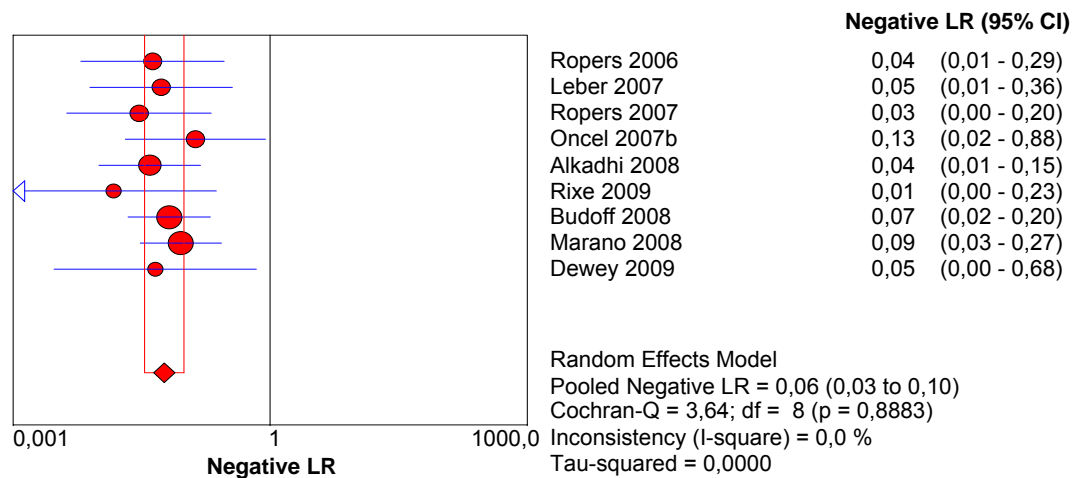


Analysis Options:

Add 1/2 to all cells of the studies with zero
 Filter ON (Q1 = 3 Q5 = 3)

CI = Konfidenzintervall. CT = Computertomografie. LR = Likelihood-Ratio.

Abbildung 8: Positive Likelihood-Ratio der 64-zeiligen CT-Koronarangiografie, „best-evidence“-Metaanalyse

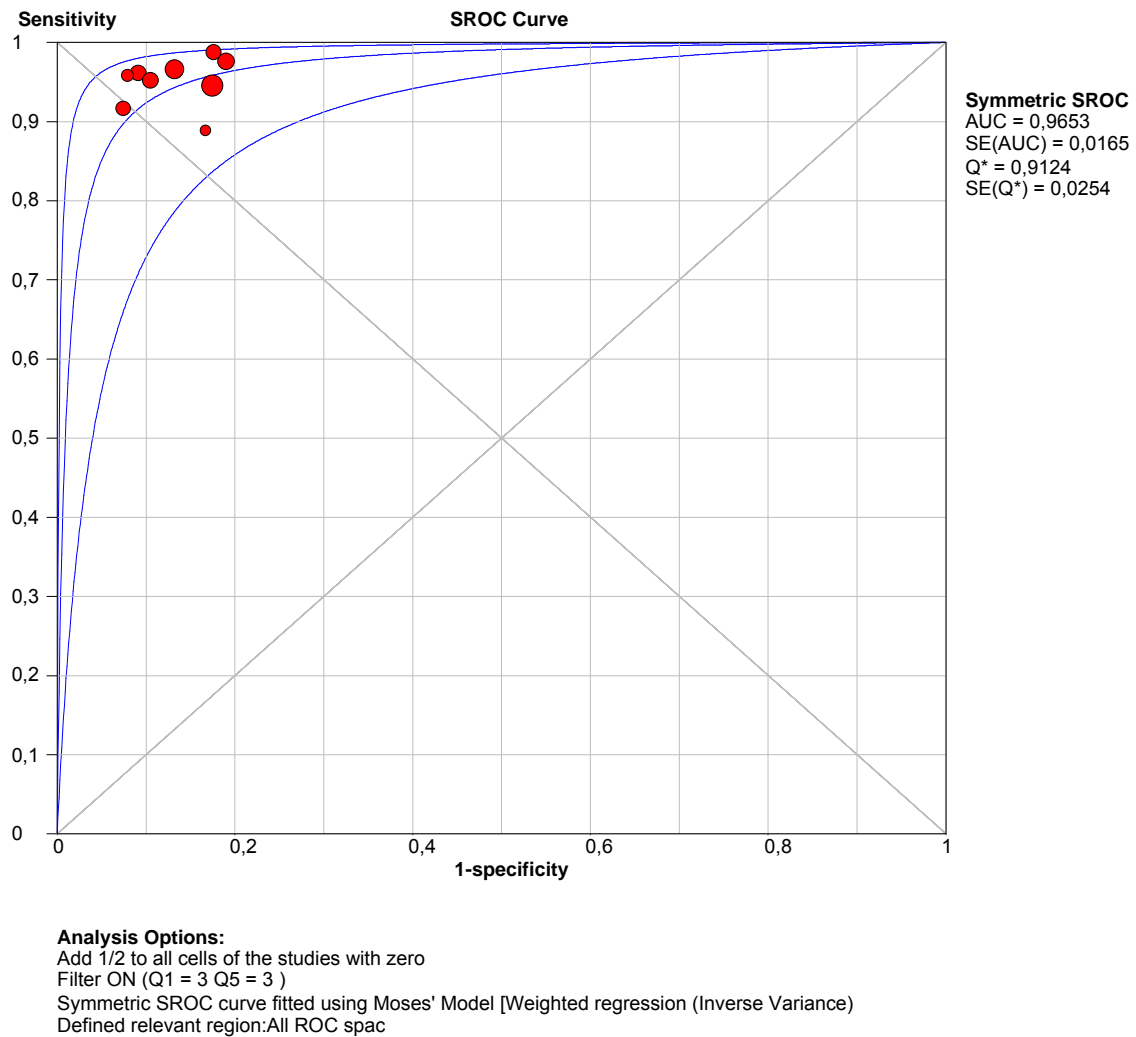


Analysis Options:

Add 1/2 to all cells of the studies with zero
 Filter ON (Q1 = 3 Q5 = 3)

CI = Konfidenzintervall. CT = Computertomografie. LR = Likelihood-Ratio.

Abbildung 9: Negative Likelihood-Ratio der 64-zeiligen CT-Koronarangiografie, „best-evidence“-Metaanalyse



AUC = Fläche unter der „Summary Receiver Operating Characteristic“ Kurve. CT = Computertomografie. SE = Standardfehler. SROC = Summary Receiver Operating Characteristic.

Abbildung 10: AUC der ROC-Kurve der 64-zeiligen CT-Koronarangiografie, „best-evidence“-Metaanalyse

Die verbrauchte durchschnittliche Kontrastmittelmenge für mehr als 16-zeilige Geräte laut Angaben aus 43 Studien bei Schuetz et al.¹⁵⁹ beträgt 31,3 g; die durchschnittliche effektive Strahlendosis liegt laut entsprechenden Angaben aus den 29 Studien mit retrospektivem EKG-Gating bei 13,0 mSv. Eine vergleichende Metaanalyse der beiden Technologien zur Kontrastmittelmenge und zur Röntgenstrahlendosis wird in der Arbeit von Schuetz et al.¹⁵⁹ nicht durchgeführt.

5.1.3 Bewertung der Studien, diagnostische Güte bezogen auf den Referenzstandard intrakoronare Druckmessung

Zwei Studien, eine prospektive¹⁵⁸ und eine retrospektive¹³², werden zur diagnostischen Güte der CT-Koronarangiografie und der invasiven Koronarangiografie bezogen auf den Referenzstandard intrakoronare Druckmessung identifiziert (Tabelle 9). Bei Sarno et al.¹⁵⁸ werden die Daten für 81 Patienten (davon 20 mit bekannter KHK) im Rahmen der diagnostischen Abklärung von Thoraxschmerzen ausgewertet. Für weitere sieben Patienten ist die CT-Koronarangiografie nicht interpretierbar. Bei Meijboom et al.¹³² werden konsekutiv die Daten von 79 Patienten mit stabiler Angina Pectoris in die Bewertung einbezogen, die durch CT-Koronarangiografie und die invasive Koronarangiografie sowie einer Messung der FFR wegen einzelner diskreter Läsionen untersucht worden sind. Insgesamt werden

17 von 105 infrage kommenden Segmenten überwiegend wegen nicht interpretierbarer CT-Koronarangiografie ausgeschlossen.

Bei Sarno et al.¹⁵⁸ wird bei allen und bei Meijboom et al.¹³² bei circa der Hälfte der Patienten die CT-Koronarangiografie mit einem 64-Zeilen-Gerät mit dem Kontrastmittel Iomeprol nach Betablockergabe bei einer Pulsfrequenz > 65/Min durchgeführt. Bei der anderen Hälfte der Patienten in der Studie von Meijboom et al.¹³² kommt die CT-Koronarangiografie mit Dual-Source-CT-Geräten mit dem Kontrastmittel Ultravist ohne Betablockergabe zur Anwendung. Die Bewertung erfolgt visuell, bei Meijboom et al.¹³² auch quantitativ als Durchschnitt der Messungen von zwei Gutachtern, ohne Kenntnis der Resultate der invasiven Koronarangiografie (keine explizite Hinweise in den Publikationen auf fehlende Kenntnis der Ergebnisse der intrakoronaren Druckmessung). Die Ergebnisse werden bei einer Durchmesserstenose von über 50 % als positiv eingestuft.

Eine invasive Koronarangiografie wird konventionell in den beiden Studien durchgeführt: bei Sarno et al.¹⁵⁸ im Durchschnitt 26 Tage nach der CT-Koronarangiografie; bei Meijboom et al.¹³² fehlen diesbezügliche Angaben. Die Bewertung erfolgt bei Sarno et al.¹⁵⁸ visuell, ohne Kenntnis der Ergebnisse der intrakoronaren Druckmessung und bei Meijboom et al.¹³² visuell und quantitativ; ohne Kenntnis der klinischen Daten (keine expliziten Hinweise hinsichtlich intrakoronarer Druckmessung). Die Ergebnisse sind bei einer Durchmesserstenose von über 50 % positiv.

Die FFR wird in den beiden Studien im Rahmen der konventionellen Koronarangiografie nach einer Adenosin-Gabe gemessen. Bei Sarno et al.¹⁵⁸ wird ein Durchschnitt von zwei Messungen zur Beurteilung verwendet. Es finden sich in den Publikationen keine Angaben hinsichtlich fehlender Kenntnis der Resultate der CT- und der invasiven Koronarangiografien. Eine KHK wird bei einer FFR bis zu 0,75 als funktionell relevant angesehen.

Tabelle 9: Studienüberblick zur diagnostischen Güte der CT-Koronarangiografie und der invasiven Koronarangiografien bezogen auf den Referenzstandard intrakoronare Druckmessung

Publikation	Indikation	CT-KA	Inv.KA	FFR
Meijboom et al. ¹³²	79 Patienten mit einzelnen diskreten Läsionen nach CT-KA und inv.KA mit FFR-Daten (Prävalenz KHK = 20 %; 16/79). 17/105 Segmente ausgeschlossen, 16 wegen nicht interpretierbarer CT-KA und 1 wegen Inv.KA.	64-Zeilen (n = 38) mit Betablockergabe bei Pulsfrequenz > 65/Min, mit Kontrastmittel Iomeprol; oder 2-Quellen-CT (n = 40) mit Kontrastmittel Ultravist; Bewertung visuell und quantitativ (Durchschnitt von 2 Gutachtern) und ohne Kenntnis der inv.KA; positiv bei DS ≥ 50 %.	Konventionell, Bewertung visuell und quantitativ; Bewertung ohne Kenntnisnahme der klinischen Daten; positiv bei DS ≥ 50 %.	Nach Adenosin-Gabe; Diagnose bei FFR ≤ 0,75.
Sarno et al. ¹⁵⁸	61 Patienten mit Verdacht auf KHK, 20 Patienten mit bekannter KHK (Prävalenz KHK = 37 %; 30/81); weitere 7 Patienten wegen nicht interpretierbarer CT-KA ausgeschlossen.	64-Zeilen; Zeilendicke 0,75 mm; Betablockergabe bei Pulsfrequenz > 65/Min. Kontrastmittel Iomeprol; Bewertung ohne Kenntnisnahme der inv.KA; positiv bei DS ≥ 50 %.	Konventionell, ca. 26 Tage nach CT-KA; Bewertung ohne Kenntnisnahme der FFR; positiv bei DS ≥ 50 %.	Nach Adenosin-Gabe; Durchschnitt von 2 Messungen; ca. 26 Tage nach CT-KA; Diagnose bei FFR ≤ 0,75.

CT = Computertomografie. CT-KA = Computertomografische Koronarangiografie. DS = Durchmesserstenose. FFR = Fraktionale Flussreserve. Inv.KA = Invasive Koronarangiografie. KHK = Koronare Herzkrankheit.

Die entsprechende methodische Bewertung der Studien nach QUADAS unter Verwendung der Instrumentalisierung von Schuetz et al.¹⁵⁹ wird in Tabelle 10 präsentiert. Hinsichtlich des Verzerrungspotenzials sind insbesondere Aspekte der Patientenrepräsentativität und Unklarheiten wegen fehlender Verblindung einzelner Auswertungen von Bedeutung.

Tabelle 10: Methodische Bewertung der Studien zur diagnostischen Güte der CT-Koronarangiografie und der invasiven Koronarangiografien bezogen auf den Referenzstandard intrakoronare Druckmessung

Items (QUADAS)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Meijboom et al. ¹³²	N	J	J	?	J	J	J	J	N	?	?	?	N	J
Sarno et al. ¹⁵⁸	N	J	J	N	J	J	J	J	J	?	?	?	N	J

CT = Computertomografie. J = Ja. N = Nein. QUADAS = Name Bewertungsinstrument. ? = Unklar.

Die ermittelten Durchschnittswerte für die Sensitivität beim Vergleich CT-Koronarangiografie vs. invasive Koronarangiografie bezogen auf den Referenzstandard intrakoronare Druckmessung betragen 50 % bis 94 % vs. 63 % bis 69 %, für die Spezifität 40 % bis 75 % vs. 60 % bis 75 %, für die LR+ 1,6 bis 2,3 vs. 2,0 bis 2,6 und für die LR- 0,2 bis 0,7 vs. 0,4 bis 0,6 (Tabelle 11). Es werden keine Unterschiede in Parametern der diagnostischen Güte zwischen den beiden untersuchten Koronarangiografietypen berichtet. Die Ergebnisse der Studie von Sarno et al.¹⁵⁸ sind als glaubwürdiger zu betrachten, da die Studie im Gegensatz zu Meijboom et al.¹³² prospektiv ist und nicht im Nachhinein Patienten ohne Stenosen ausschließt. Somit beträgt beim Vergleich CT-Koronarangiografie vs. invasive Koronarangiografie bezogen auf den Referenzstandard intrakoronare Druckmessung die Sensitivität 80 % (95 % CI: 61 % bis 92 %) vs. 67 % (95 % CI: 51 % bis 78 %), die Spezifität 67 % (95 % CI: 47 % bis 83 %) vs. 75 % (95 % CI: 60 % bis 86 %), die durchschnittliche LR+ 2,3 vs. 2,6 und die durchschnittliche LR- 0,3 vs. 0,4.

Tabelle 11: Angaben zu Vierfeldertafeln von Studien zur diagnostischen Güte der CT-Koronarangiografie und der invasiven Koronarangiografien bezogen auf den Referenzstandard intrakoronare Druckmessung

	N		RP	RN	FP	FN	Sensitivität (95 % CI)	Spezifität (95 % CI)	LR+	LR-
Meijboom et al. ¹³²	79	CTA	15	29	44	1	94 (82–100)	40 (29–51)	1,6*	0,2*
		QCTA	8	55	18	8	50 (26–75)	75 (65–85)	2,0*	0,7*
		InvKA	10	44	29	6	63 (39–86)	60 (49–72)	1,6*	0,6*
		QInvKA	11	49	24	5	69 (46–91)	67 (56–78)	2,1*	0,5*
Sarno et al. ¹⁵⁸	81	CTA	24	33	18	6	80 (61–92)	65 (51–78)	2,3	0,3
		InvKA	20	38	13	10	67 (47–83)	75 (60–86)	2,6	0,4

* = eigene Berechnungen.

CI = Konfidenzintervall. CT = Computertomografie. CTA = Computertomografische Koronarangiografie. FN = Falsch negativ. FP = Falsch positiv. InvKA = Invasive Koronarangiografie. LR+ = Positive Likelihood-Ratio. LR- = Negative Likelihood-Ratio. N = Patientenanzahl. QCTA = Quantitative computertomografische Koronarangiografie. QInvKA = Quantitative invasive Koronarangiografie. RN = Richtig negativ. RP = Richtig positiv.

5.1.4 Informationssynthese

Medizinische Wirksamkeit und prognostische Güte

Es liegen keine Studien zur medizinischen Wirksamkeit und zur prognostischen Güte beim Einsatz der CT-Koronarangiografie im Vergleich zu konventioneller invasiver Koronarangiografie bei der Diagnostik der KHK vor.

Diagnostische Güte bezogen auf den Referenzstandard invasive Koronarangiografie

Zur Ermittlung der diagnostischen Güte der CT-Koronarangiografie bezogen auf den Referenzstandard invasive Koronarangiografie (Identifikation von obstruktiven Stenosen) werden 15 systematische Übersichten mit Daten aus 44 Studien mit mindestens 64-zeiligen Geräten ausgewertet. Die durch die „best-evidence“-Metaanalyse (Metaanalyse der neun methodisch besseren Studien) ermittelte Sensitivität für CT-Koronarangiografie in Bezug auf den Referenzstandard invasive Koronarangiografie beträgt 96 % (95 % CI: 93 % bis 98 %), die Spezifität 86 % (95 % CI: 83 % bis 89 %), die LR+ 6,38 (95 % CI: 5,18 bis 7,87) und die LR- 0,06 (95 % CI: 0,03 bis 0,10). Die AUC der ROC-Kurve liegt bei 0,962 ± 0,023 und der Q*-Wert bei 0,91 ± 0,03 (jeweils Mittelwert ± Standardfehler).

Diagnostische Güte bezogen auf den Referenzstandard intrakoronare Druckmessung

Für den Vergleich CT-Koronarangiografie vs. invasive Koronarangiografie bezogen auf den Referenzstandard intrakoronare Druckmessung (Identifikation von funktionell relevanten Stenosen) sind nur Daten aus einer einzigen Studie verwertbar. Die Sensitivität beim Vergleich CT-Koronarangiografie vs. invasive Koronarangiografie bezogen auf den Referenzstandard intrakoronare Druckmessung beträgt 80 % (61 % bis 92 %) vs. 67 % (51 % bis 78 %), die Spezifität 67 % (47 % bis 83 %) vs. 75 % (60 % bis 86 %), die durchschnittliche LR+ 2,3 vs. 2,6 und die durchschnittliche LR- 0,3 vs. 0,4.

Parameter der diagnostischen Güte der invasiven Koronarangiografie und der CT-Koronarangiografie zur Ermittlung der Patientenanteile mit richtig positiven und richtig negativen Diagnosen sowie zur Strahlendosis in Abhängigkeit von der Prätestwahrscheinlichkeit sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Parameter der diagnostischen Güte der invasiven Koronarangiografie und der CT-Koronarangiografie zur Ermittlung der Patientenanteile mit richtig positiven und richtig negativen Diagnosen in Abhängigkeit von der Prätestwahrscheinlichkeit

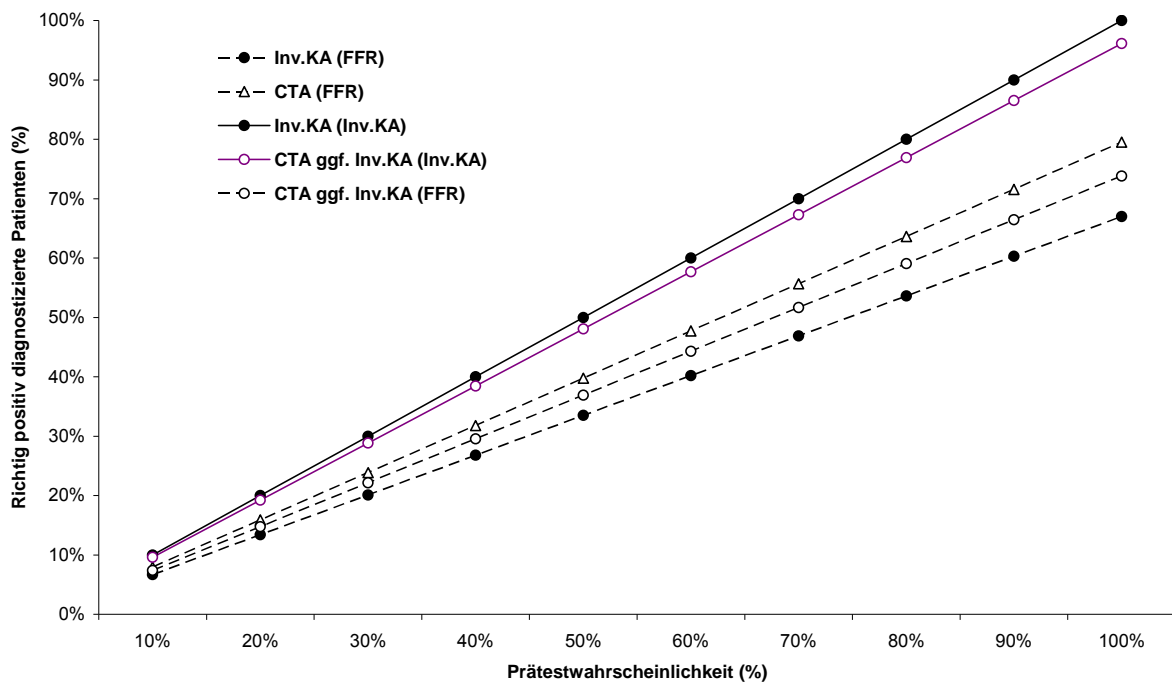
Parameter	Werte	Quelle
Anteil an nicht auswertbaren CT-KA	3,6 %	Medizinische Analyse
Sensitivität der CT-KA bezogen auf den Referenzstandard invasive KA	96 %	„Best-evidence“-Metaanalyse
Spezifität der CT-KA bezogen auf den Referenzstandard invasive KA	86 %	„Best-evidence“-Metaanalyse
Sensitivität der CT-KA bezogen auf den Referenzstandard intrakoronare Druckmessung	80 %	Sarno et al. ¹⁵⁸
Spezifität der CT-KA bezogen auf den Referenzstandard intrakoronare Druckmessung	65 %	Sarno et al. ¹⁵⁸
Sensitivität der invasiven KA bezogen auf den Referenzstandard intrakoronare Druckmessung	67 %	Sarno et al. ¹⁵⁸
Spezifität der invasiven KA bezogen auf den Referenzstandard intrakoronare Druckmessung	75 %	Sarno et al. ¹⁵⁸
Übereinstimmung der invasiven KA und der CT-KA	92,6 %	Sarno et al. ¹⁵⁸

CT = Computertomografie. CT-KA = Computertomografische Koronarangiografie. KA = Koronarangiografie.

Vergleich der diagnostischen Güte bezogen auf den Referenzstandard invasive Koronarangiografie vs. auf den Referenzstandard intrakoronare Druckmessung

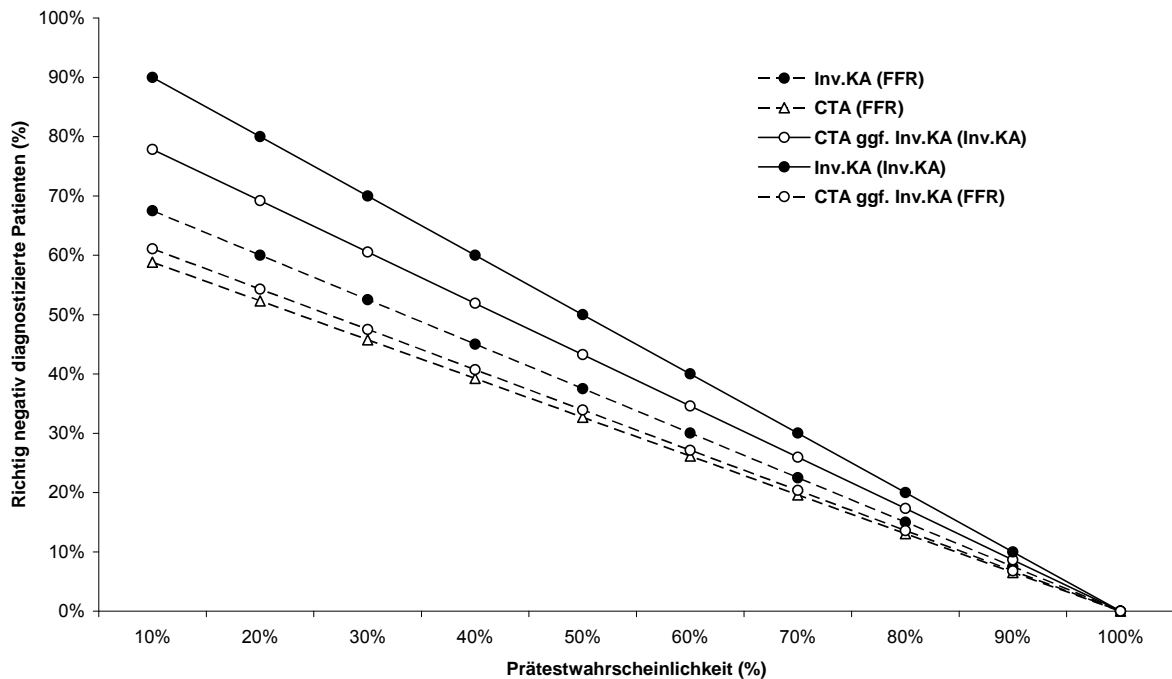
Wegen niedriger Sensitivität der CT-Koronarangiografie und der invasiven Koronarangiografie bezogen auf den Referenzstandard intrakoronare Druckmessung (funktionelle Relevanz der Stenosen) sind die Anteile der als richtig positiv diagnostizierten Patienten deutlich niedriger im Vergleich zur Diagnostik mit diesen Tests bezogen auf den Referenzstandard invasive Koronarangiografie (Stenosegrad; Abbildung 11). Auch die Anteile der als richtig negativ diagnostizierten Patienten bei der CT- und der invasiven Koronarangiografie bezogen auf den Referenzstandard intrakoronare Druckmessung sind niedriger im Vergleich zur Diagnostik mit diesen Verfahren bezogen auf den Referenzstandard invasive Koronarangiografie (Abbildung 12).

Insgesamt werden bei der CT- und der invasiven Koronarangiografie bezogen auf den Referenzstandard intrakoronare Druckmessung (funktionell relevante Stenosen) lediglich bis 80 % der Patienten korrekt eingestuft, deutlich weniger als im Vergleich zur Diagnostik bezogen auf den Referenzstandard invasive Koronarangiografie (über 50%ige Durchmesserstenose; Abbildung 13).



CT = Computertomografie. CTA = Computertomografische Koronarangiografie. FFR = Fraktionelle Flussreserve. Inv.KA = Invasive Koronarangiografie. In Klammern – Referenzstandard.

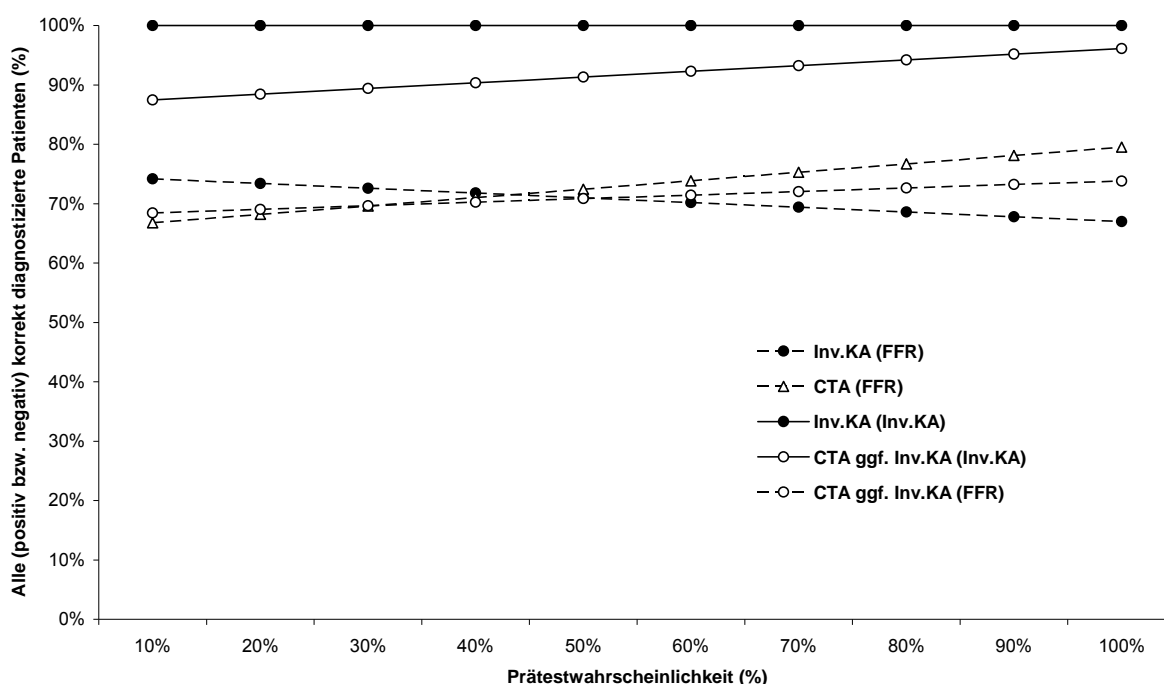
Abbildung 11: Anteil richtig positiv diagnostizierter Patienten bei CT-Koronarangiografie und invasiver Koronarangiografie in Abhängigkeit von der Prätestwahrscheinlichkeit



CT = Computertomografie. CTA = Computertomografische Koronarangiografie. FFR = Fraktionelle Flussreserve. Inv.KA = Invasive Koronarangiografie.

In Klammern – Referenzstandard.

Abbildung 12: Anteil richtig negativ diagnostizierter Patienten bei CT-Koronarangiografie und invasiver Koronarangiografie in Abhängigkeit von der Prätestwahrscheinlichkeit



CT = Computertomografie. CTA = Computertomografische Koronarangiografie. FFR = Fraktionelle Flussreserve. Inv.KA = Invasive Koronarangiografie.

In Klammern – Referenzstandard.

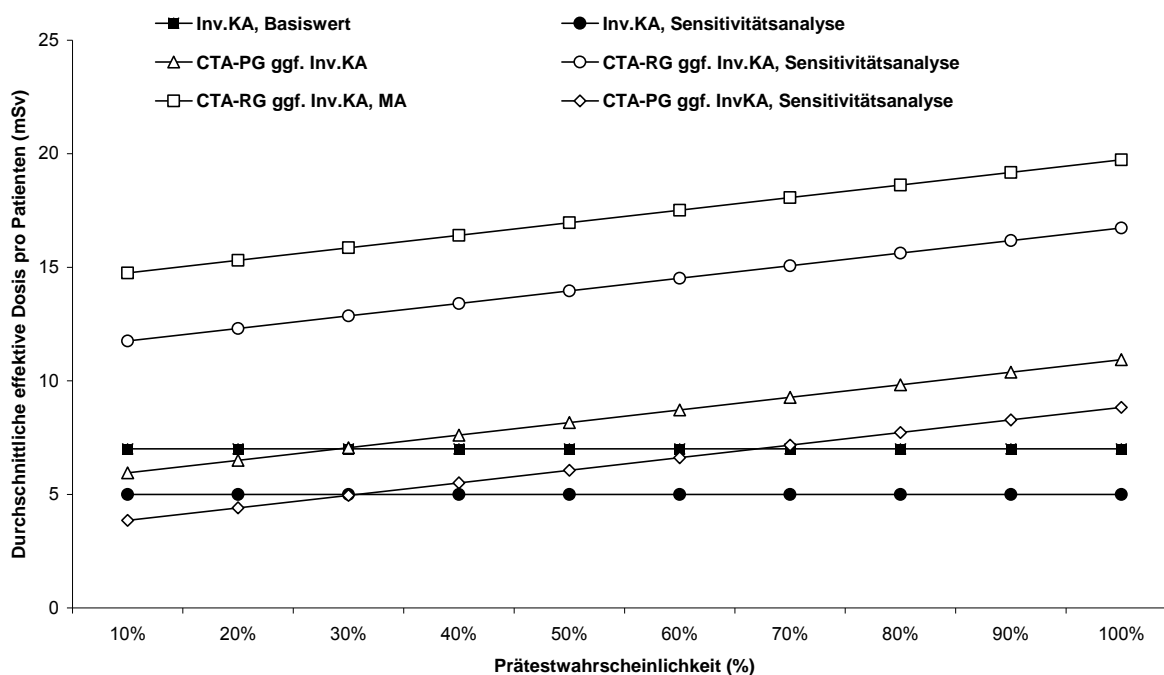
Abbildung 13: Anteil als richtig (positiv oder negativ) diagnostizierter Patienten bei CT-Koronarangiografie und invasiver Koronarangiografie in Abhängigkeit von der Prättestwahrscheinlichkeit

Kontrastmittelmenge und Strahlendosis

Eine vergleichende Metaanalyse der CT-Koronarangiografie und der invasiven Koronarangiografie zur Kontrastmittelmenge und zur Strahlendosis wird in der systematischen Übersicht von Schuetz et al.¹⁵⁹ nicht durchgeführt. Die verbrauchte durchschnittliche Kontrastmittelmenge für mehr als 16-zeilige CT-Koronarangiografie-Geräte beträgt bei Schuetz et al.¹⁵⁹ laut Angaben aus 43 Studien im Durchschnitt 31,3 g. Die durchschnittliche effektive Strahlendosis für mehr als 16-zeilige CT-Koronarangiografie-Geräte mit retrospektivem EKG-Gating liegt bei Schuetz et al.¹⁵⁹ gemäß den Angaben aus 29 Studien bei 13,0 mSv, wobei hier auch Studien ohne Anwendung aktueller Methoden zur Dosisreduktion berücksichtigt werden.

Zur Abbildung der effektiven Strahlendosis der invasiven Koronarangiografie und der CT-Koronarangiografie in Abhängigkeit von der Prättestwahrscheinlichkeit werden auch die bei Halpern et al.⁸⁸ zitierten Werte einbezogen, 7 mSv (in der Sensitivitätsanalyse 5 mSv) für die invasive Koronarangiografie, 10 mSv für die CT-Koronarangiografie mit retrospektivem EKG-Gating (als Sensitivitätsanalyse) und 4,2 mSv für die CT-Koronarangiografie mit prospektivem EKG-Gating. Zur Sensitivitätsanalyse für die CT-Koronarangiografie mit prospektivem EKG-Gating werden auch die Ergebnisse von Herzog et al.⁹⁷ in Höhe von 2,1 mSv berücksichtigt.

Bei der Betrachtung der Strategie mit CT-Koronarangiografie und anschließender invasiver Koronarangiografie nach positiven Testergebnissen im Rahmen der Identifikation von Patienten mit obstruktiven Stenosen zeigt sich eine Steigerung der durchschnittlichen effektiven Dosis pro Patienten bei steigender Prättestwahrscheinlichkeit für KHK. Die durchschnittliche effektive Dosis der CT-Koronarangiografie mit prospektivem EKG-Gating ähnelt der durchschnittlichen effektiven Dosis der invasiven Koronarangiografie und ist bei der Prättestwahrscheinlichkeit für KHK unter 30 % (auch in der Sensitivitätsanalyse) im Durchschnitt niedriger als die durchschnittliche effektive Dosis der invasiven Koronarangiografie (Abbildung 14).



CT = Computertomografie. CTA = Computertomografische Koronarangiografie. Inv.KA = Invasive Koronarangiografie. MA = Meta-analyse. PG = Prospektives EKG-Gating. RG = Retrospektives EKG-Gating.

Abbildung 14: Effektive Dosis bei CT-Koronarangiografie und bei invasiver Koronarangiografie in Abhängigkeit von der Prätestwahrscheinlichkeit

5.2 Gesundheitsökonomische Bewertung

5.2.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche ergibt insgesamt 97 Treffer zur gesundheitsökonomischen Bewertung. Es werden 23 Treffer zur Durchsicht im Volltext ausgewählt (Tabelle 13).

Tabelle 13: Ergebnisse der Literaturrecherche

	N Treffer
Ergebnisse der Literaturrecherche, gesundheitsökonomische Bewertung	97
Durchgesehene Titel (1. Sichtung)	97
Durchgesehene Zusammenfassungen (2. Sichtung)*	34
Ausgewählt zur Durchsicht im Volltext (3. Sichtung)	23
In die Bewertung einbezogene Publikationen	1

* = Für einige ausgewählte Treffer fehlen Zusammenfassungen. N = Anzahl.

Nach Durchsicht im Volltext wird nur eine Publikation⁶¹ in die Bewertung einbezogen. Weitere 22 Treffer werden aus folgenden Gründen ausgeschlossen: eine nicht zu ermittelnde Publikation¹⁴⁵ (Angaben unvollständig), eine Veröffentlichung⁷⁶ ist ein Kommentar, eine Studie⁷⁹ bezieht sich nicht auf das Thema des Berichts, eine Publikation ist auf Spanisch¹³⁴, zehn sind gesundheitsökonomische Studien^{35, 46, 52, 73, 135, 137-139, 141, 167} mit Annahmen nicht aus systematischen Übersichten klinischer Studien und acht sind gesundheitsökonomische Studien^{14, 78, 87, 88, 113, 117, 119, 144} mit Annahmen aus systematischen Übersichten, die sich nicht auf das deutsche Gesundheitssystem beziehen.

5.2.2 Bewertung der Studie

Dewey und Hamm⁶¹

Fragestellung

Die Analyse von Dewey und Hamm⁶¹ bewertet die Kosten-Wirksamkeit verschiedener Verfahren zur Diagnose von Patienten mit KHK für Deutschland.

Methodik

Das gesundheitsökonomische Modell von Dewey und Hamm⁶¹ zur Kosten-Wirksamkeit verschiedener Verfahren bei der Diagnose einer KHK für Deutschland richtet sich auf die Identifikation von symptomatischen Patienten mit mindestens 50%igen (obstruktiven) Koronarstenosen. Neben CT-Koronarangiografie und invasiver Koronarangiografie werden auch Elektronenstrahl-CT, Dobutamin-Stress-Magnetresonanztomografie, Dobutamin-Stress-Echokardiografie und Belastungs-EKG betrachtet (im vorliegenden Bericht nicht berücksichtigt).

Bei der Modellierung werden hypothetische Patientengruppen mit verschiedenen Prätestwahrscheinlichkeiten von 10 % bis 100 % (Schritt: 10 %) für KHK betrachtet. Die Prätestwahrscheinlichkeit von Patienten für KHK wird in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter und Thoraxschmerzen-Symptomatik geschätzt. Der konstruierte Entscheidungsbaum sieht eine weitere Therapie nur bei positiven Ergebnissen der invasiven Koronarangiografie vor. Bei positiven oder nicht auswertbaren Ergebnissen der CT-Koronarangiografie (und auch anderer Verfahren) wird zur endgültigen KHK-Diagnose eine invasive Koronarangiografie vorgesehen. Bei negativen Ergebnissen aller untersuchten Verfahren wird keine Therapie durchgeführt.

Annahmen zur Sensitivität, Spezifität und zum Anteil der nicht auswertbaren Untersuchungen beim Einsatz der CT-Koronarangiografie werden aus den Ergebnissen einer eigenen Metaanalyse von zwölf Studien entnommen (für andere Verfahren aus den bereits publizierten Metaanalysen), dabei werden die Berechnungen auf Patientebasis aus den Studien mit dem Einsatz von mindestens zwölfzeiligen Geräten verwendet. Somit wird die invasive Koronarangiografie als Goldstandard mit einer Sensitivität und einer Spezifität von jeweils 100 % und fehlenden nicht auswertbaren Untersuchungen betrachtet. Die angenommene Sensitivität und Spezifität für die CT-Koronarangiografie betragen entsprechend 95,6 % (95 % CI: 93,5 % bis 97,2 %) und 78,8 % (95 % CI: 73,9 % bis 83,2 %), der Anteil nicht auswertbarer Untersuchungen beläuft sich auf 1,15 %. Die angenommenen Komplikationsraten für CT-Koronarangiografie und für invasive Koronarangiografie werden aus der Literatur (darunter der Qualitätsreport 2001 der Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung) entnommen und liegen jeweils bei 0,004 % bzw. 1,5 %.

Es werden bei der Modellierung für die gesamtwirtschaftliche Perspektive anfallende direkte und indirekte Kosten betrachtet. Für die Berechnung der Kosten einer Untersuchung werden Erstattungsbeträge mithilfe der Abrechnungsziffern aus dem „Einheitlichen Bewertungsmaßstab EBM 2000plus“ und einem Punktwert von 5,11 Cent berechnet und zu den erstattungsfähigen Kontrastmittelkosten in Höhe von 51,26 Cent (100 ml) addiert. Die angewendeten Abrechnungsziffern für die invasive Koronarangiografie sind 01520 und 34291, für die CT-Koronarangiografie 34330, 34345 sowie der Durchschnitt aus den Werten der Abrechnungsziffern 24211 und 24212. Insgesamt werden die Kosten einer invasiven Koronarangiografie in Höhe von 630,99 Euro und die Kosten einer CT-Koronarangiografie in Höhe von 175,69 Euro eingesetzt.

Als Komplikation einer Untersuchung wird ein Herzinfarkt mit entsprechenden Kosten der Krankenhausbehandlung, der Rehabilitation und des Arbeitsausfalls betrachtet. Für die Berechnung der Kosten der Krankenhausbehandlung werden die Fallpauschalen F41Z bzw. F42Z der G-DRG mit einem Basisfallwert von 2.999,81 Euro und Bewertungsrelationen von jeweils 1,776 und 1,237 eingesetzt. Damit belaufen sich die Kosten der Krankenhausbehandlung auf 6.210,48 Euro und 4.325,65 Euro, im Durchschnitt 5.268,07 Euro. Die Kosten einer Rehabilitation werden entsprechend der Publikation von Tegtbur et al. von 2001 mit 3.000 Euro angesetzt. Unter Annahme eines zweimonatigen Arbeitsausfalls betragen die entsprechenden Kosten nach Daten der Organisation für wirtschaftliche Entwicklung und Zusammenarbeit (OECD) gemäß dem Bruttoinlandsprodukt pro Einwohner 3.474 Euro. Somit werden die Folgekosten eines Herzinfarkts im Durchschnitt auf 11.742,07 Euro geschätzt.

Außerdem werden die Folgekosten einer nicht diagnostizierten KHK (falsch negative Tests) berechnet. Hier werden ebenfalls die Kosten einer KHK mit einer Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Herzinfarkts von 25 % in einer Nachbeobachtungszeit von zehn Jahren zugrunde gelegt. Eine jährliche Diskontierung der Kosten wird in Höhe von 5 % angesetzt.

Eine Kosten-Wirksamkeits-Relation wird in Bezug auf den Anteil der korrekt diagnostizierten Patienten mit obstruktiver Koronarstenose (richtig positiv) bezogen auf die untersuchte Population berechnet. Der Anteil der korrekt identifizierten Patienten ohne obstruktive Koronarstenose (richtig negativ) wird bei der Wirksamkeit nicht berücksichtigt, die Komplikationen von nicht diagnostizierten Patienten mit obstruktiver Koronarstenose (falsch negativ) werden allerdings im Rahmen der Kostenberechnung erfasst.

Zusätzlich wird eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Bei der Sensitivitätsanalyse werden Parameter der diagnostischen Güte, Kosten der invasiven Koronarangiografie sowie Kosten und Raten einer Komplikation nach invasiver Koronarangiografie variiert. Anschließend wird eine Break-even-Punkt-Analyse zur Abschätzung des Zeitraums bis zum Ausgleich der Anschaffungskosten aus Perspektive der Leistungserbringer durchgeführt (Ergebnisse werden im vorliegenden Bericht wegen der abweichenden Perspektive nicht präsentiert).

Ergebnisse

Die invasive Koronarangiografie als Goldstandard der Diagnostik einer KHK mit über 50%igen Koronarstenosen weist einen Vorteil im Vergleich zu einer CT-Koronarangiografie hinsichtlich des Anteils von richtig positiv diagnostizierten Patienten auf. Dieser Anteil ist direkt proportional zu Sensitivität, Spezifität und zum Anteil nicht auswertbarer Untersuchungen bei der CT-Koronarangiografie und steigt in absoluten Zahlen mit Zunahme der Prätestwahrscheinlichkeit. Die Gesamtkosten pro Patienten steigen ebenfalls mit zunehmender Prätestwahrscheinlichkeit (Daten hierzu werden in der Publikation nicht präsentiert). Die errechnete Kosten-Wirksamkeitsrelation im Hinblick auf den Anteil richtig positiv diagnostizierter Patienten sinkt dagegen im Modell überproportional stark bei Zunahme der eingesetzten Prätestwahrscheinlichkeit.

Die Kurven für eine invasive Koronarangiografie und für eine CT-Koronarangiografie überschneiden sich bei der 60%igen Prätestwahrscheinlichkeit mit Gesamtkosten von circa 1.345 Euro pro richtig positiv diagnostiziertem Patienten. In den Populationen mit 10%iger bis einschließlich 50%iger Prätestwahrscheinlichkeit für KHK ist die CT-Koronarangiografie mit entsprechenden Gesamtkosten von 4.435 bis 1.469 Euro pro korrekt diagnostiziertem Patienten mit obstruktiver Koronarstenose eine kostengünstigere Alternative. Die invasive Koronarangiografie ist kostengünstiger bei einer Prätestwahrscheinlichkeit für KHK von 70 % bis 100 %, die entsprechenden Gesamtkosten pro korrekt diagnostiziertem Patienten mit obstruktiver Koronarstenose betragen 1.153 bis 807 Euro.

In der Sensitivitätsanalyse (hier Angaben ausschließlich zum Vergleich mit allen anderen untersuchten Tests) bleibt die CT-Koronarangiografie die kostengünstigste Alternative bei der maximalen bzw. minimalen Vorhersagegenauigkeit im Rahmen der 95%igen CI in den Populationen bis zu 50%iger bzw. 60%iger Prätestwahrscheinlichkeit für KHK und bei Gesamtkosten einer Komplikation nach invasiver Koronarangiografie in Höhe von 5.000 bzw. 15.000 Euro in den Populationen mit bis zu 60%iger bzw. 70%iger Prätestwahrscheinlichkeit. Bei den Kosten der invasiven Koronarangiografie in Höhe von 500 bzw. 750 Euro ist dieses diagnostische Verfahren kostengünstiger im Vergleich zur CT-Koronarangiografie in den Populationen jeweils ab 50%iger bzw. 80%iger Prätestwahrscheinlichkeit für KHK. Bei Komplikationsraten nach invasiver Koronarangiografie von 0,5 % bzw. 2 % bleibt die invasive Koronarangiografie unverändert kostengünstiger ab 50%iger Prätestwahrscheinlichkeit.

Schlussfolgerungen

In den Populationen bis einschließlich 50%iger Prätestwahrscheinlichkeit für KHK ist die CT-Koronarangiografie kostengünstiger im Vergleich zur invasiven Koronarangiografie bei der Identifikation von Patienten mit obstruktiver Koronarstenose. In den Populationen ab einer 70%igen Prätestwahrscheinlichkeit für KHK ist die invasive Koronarangiografie die kostengünstigere Alternative.

5.2.3 Gesundheitsökonomische Modellierung

Die bei der gesundheitsökonomischen Modellierung angewendeten Annahmen zu Kosten und Komplikationsraten sind in Tabelle 14 dargestellt. Die verwendeten Fallpauschalen-Bewertungsrelationen für eine PCI mit entsprechenden Anwendungsraten sind in Tabelle 15 abgebildet.

Tabelle 14: Parameter zur Ermittlung von Gesamtkosten der invasiven Koronarangiografie und der CT-Koronarangiografie in Abhängigkeit von der Prätestwahrscheinlichkeit

Parameter	Werte	Quelle
Kosten einer inv.KA	406,03 Euro	EBM 2011 ¹¹⁰ (Nr.: 1520 und 34291); Punktwert 3,5048 Cent
Kosten einer CT-KA	92,79 Euro	EBM 2011 ¹¹⁰ (Nr.: 34330, 34345, Durchschnitt 24211 und 24212); Punktwert 3,5048 Cent
Komplikationsrate nach CT-KA	0,004 %	Katayama 1990 ¹¹¹
Komplikationsrate nach inv.KA	0,3 %	Hamm 2008 ⁸⁹ , Ammann 2003 ¹⁵
Kosten einer Komplikation nach CT-KA oder inv.KA	14.488 Euro	Durchschnitt von 1-Jahres-Kosten für MI und ischämischen Schlaganfall, Brüggjenjürgen 2007 ³²
Rate an MI bei FN-Pt. nach 10 Jahren	20 %	Patterson 1995 ¹⁵⁰
Medizinische Kosten des MI (Krankenhaus- und Rehabilitationskosten)	11.241 Euro	Brüggjenjürgen 2007 ³² (1-Jahres-Kosten)
Kosten des 2-monatigen Arbeitsausfalls nach MI	5.690 Euro	Statistisches Jahrbuch 2010 ¹⁶⁹ (Arbeitnehmerentgelt pro Jahr)
Gesamtkosten des MI	16.931 Euro	
Zusatzkosten einer PCI (ohne Kosten einer KA)	3.281 Euro	G-DRG 2011 ¹⁰³ (F56A, F56B, F58A, F58B, jeweils entsprechend Anwendungshäufigkeit, Bewertungsrelation im gewichteten Durchschnitt 1,23; Basisfallwert 3.000 Euro)

CT = Computertomografie. FN-Pt. = Falsch negative Patienten. CT-KA = Computertomografische Koronarangiografie. G-DRG = German Diagnosis-related Groups. EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab. InEK = Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus gGmbH. Inv.KA = Invasive Koronarangiografie. MI = Myokardinfarkt. PCI = Perkutane koronare Intervention.

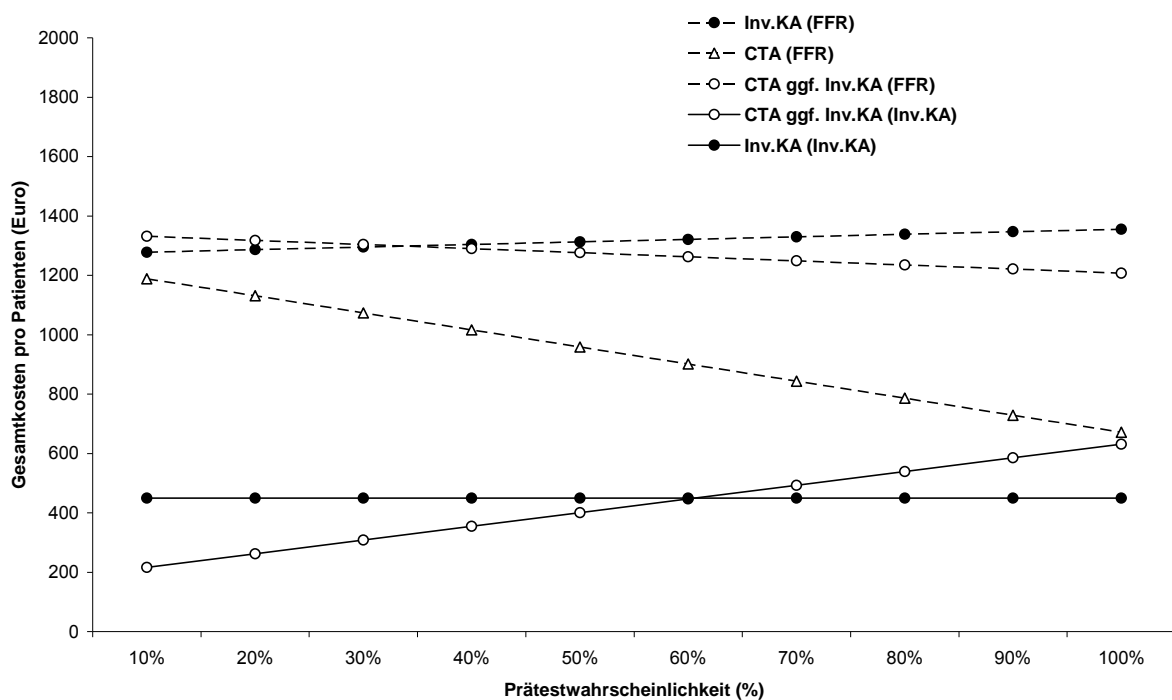
Tabelle 15: Fallpauschalen-Bewertungsrelationen und -Anwendungsraten für eine perkutane koronare Intervention (ohne Einsatz von Medikamenten freisetzenden Stents)

DRG	Bezeichnung	HA	BO	%
F56A	Perkutane Koronarangioplastie mit hochkomplexer Intervention, mit äußerst schweren CC	1,795	1,593	10,0 %
F56B	Perkutane Koronarangioplastie mit hochkomplexer Intervention, ohne äußerst schwere CC, oder Kryoplastie	1,341	1,143	61,6 %
F58A	Perkutane Koronarangioplastie mit äußerst schweren CC	1,257	1,022	17,1 %
F58B	Perkutane Koronarangioplastie ohne äußerst schwere CC	0,971	0,798	11,4 %

BO = Belegoperation. CC = Komplikationen. DRG = Fallpauschale. HA = Hauptabteilung.

Bei der alleinigen Betrachtung der invasiven Koronarangiografie und der CT-Koronarangiografie bezogen auf den Referenzstandard invasive Koronarangiografie (Identifikation von obstruktiven Koronarstenosen) zeigen sich steigende Gesamtkosten der primären Diagnostik durch die CT-Koronarangiografie pro Patienten in Abhängigkeit von der Prätestwahrscheinlichkeit für KHK mit einer Überschneidung der Kurven für anfallende Gesamtkosten pro Patienten für beide Diagnostikverfahren bei circa 60%iger Prätestwahrscheinlichkeit für KHK (Abbildung 15). Die Kurven für die Gesamtkosten der invasiven Koronarangiografie und der CT-Koronarangiografie pro richtig positiv diagnostiziertem Patienten verlaufen beinahe exponentiell und überschneiden sich bei circa 60%iger Prätestwahrscheinlichkeit für KHK (Abbildung 16). Bei niedrigerer Prätestwahrscheinlichkeit für KHK ist die CT-Koronarangiografie und bei höherer Prätestwahrscheinlichkeit für KHK die invasive Koronarangiografie mit weniger Kosten pro richtig positiv diagnostiziertem Patienten verbunden. Bei Betrachtung der Subpopulation mit einer Prätestwahrscheinlichkeit unter 60 % beträgt die Durchschnittsprävalenz für KHK 30 %, woraus sich eine durchschnittliche Ersparnis in Höhe von 428 Euro (1.498 Euro minus 1.070 Euro) pro richtig positiv diagnostiziertem Patienten ergibt.

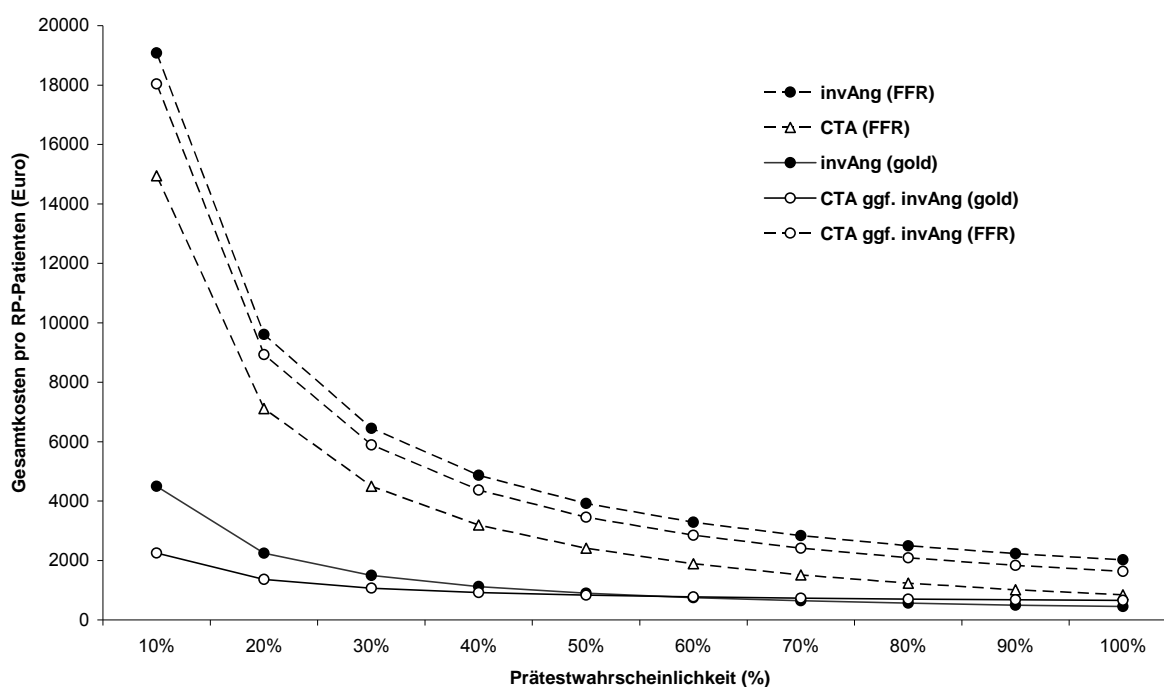
Bei der Betrachtung der invasiven Koronarangiografie und der CT-Koronarangiografie bezogen auf den Referenzstandard intrakoronare Druckmessung (Identifikation von funktionell relevanten Stenosen) ändert sich das Gesamtbild erheblich (Abbildung 15, Abbildung 16). Es ist eine erhebliche Zunahme der Gesamtkosten pro richtig positiv diagnostiziertem Patienten für die beiden Koronarangiografiertypen zu verzeichnen. Die Kurven für Gesamtkosten pro richtig positiv diagnostiziertem Patienten verlaufen für alle Szenarien im Hinblick auf die intrakoronare Druckmessung ähnlich. Der Kostenunterschied zwischen den Szenarien bezogen auf den Referenzstandard invasive Koronarangiografie und auf den Referenzstandard intrakoronare Druckmessung ist insbesondere im Bereich der niedrigen Prätestwahrscheinlichkeit für KHK stark ausgeprägt. Bei Erhöhung der Sensitivität bzw. der Spezifität der Diagnostikverfahren bezogen auf den Referenzstandard intrakoronare Druckmessung in der Sensitivitätsanalyse nähern sich diese Kurven jeweils den Kurven in Bezug auf den Referenzstandard invasive Koronarangiografie. Das Gleiche erfolgt bei Senkung der anfallenden Zusatzkosten bei falsch positiv diagnostizierten Patienten.



CT = Computertomografie. CTA = Computertomografische Koronarangiografie. FFR = Fraktionelle Flussreserve. Inv.KA = Invasive Koronarangiografie.

In Klammern – Referenzstandard.

Abbildung 15: Durch die CT-Koronarangiografie und invasive Koronarangiografie anfallenden Gesamtkosten pro Patienten in Abhängigkeit von der Prätestwahrscheinlichkeit



CTA = Computertomografische Koronarangiografie. FFR = Fraktionelle Flussreserve. Inv.KA = Invasive Koronarangiografie. RP = Richtig positiv.

In Klammern – Referenzstandard.

Abbildung 16: Gesamtkosten pro richtig positiv diagnostiziertem Patienten durch die CT-Koronarangiografie bzw. invasive Koronarangiografie in Abhängigkeit von der Prätestwahrscheinlichkeit

5.3 Ethische, soziale und juristische Bewertung

5.3.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche ergibt 28 Treffer zur ethischen, sozialen und juristischen Bewertung. Es wird ein Treffer¹⁹⁰ zur Durchsicht im Volltext ausgewählt. Durch die Handsuche wird eine weitere relevante Publikation⁹³ identifiziert (Tabelle 16).

Tabelle 16: Ergebnisse der Literaturrecherche; ethische, soziale und juristische Bewertung

	N Treffer
Ergebnisse der Literaturrecherche, ethische, soziale und juristische Bewertung	28
Durchgesehene Titel und Zusammenfassungen (1. Sichtung)	28
Ausgewählt zur Durchsicht im Volltext (2. Sichtung)	1
Durch die Handsuche identifizierte Publikationen	1
Insgesamt in die Bewertung einbezogene Publikationen	2

N = Anzahl.

5.3.2 Bewertung der Publikationen

Wann et al. Ethical considerations in CT angiography.¹⁹⁰

Die Arbeit von Wann et al.¹⁹⁰ befasst sich mit ethischen Überlegungen bei Anwendung der CT-Angiografie. Die ethischen Gesichtspunkte werden im Rahmen der drei ethischen Prinzipien Wohltat, Autonomie und Gerechtigkeit betrachtet.

- Das Prinzip der Wohltat fordert von den Ärzten (in diesem Fall Radiologen und Kardiologen) immer im besten Interesse der Patienten und nicht für ihren eigenen Nutzen oder den Nutzen Dritter zu handeln.
- Das Prinzip der Autonomie verlangt von den Ärzten, das Recht der Patienten auf Selbstbestimmung zu wahren und die Patientenwünsche bei der Auswahl der Behandlungsabläufe einzubeziehen.
- Das Prinzip der Gerechtigkeit leitet die Ärzte an, den Patienten nur die ihnen zustehende Therapie zukommen zu lassen und zu gewährleisten, dass dabei alle Patienten gerecht behandelt und dass die medizinischen Ressourcen fair verteilt werden.

Die Betrachtung der ethischen Gesichtspunkte wird im Artikel in vier Haupt- und zwei Nebenabschnitte gegliedert.

1. Kompetenz und technische Qualität – Berufsautonomie und externe Regulation

Das Prinzip der Wohltat fordert, dass die bildgebende Technologie nur durchgeführt werden darf, wenn:

- ein entsprechend ausgebildeter Mediziner die Sicherheit der Anwendung und Akkuratheit der Ergebnisinterpretation gewährleisten kann;
- das Untersuchungsprozedere einen maximalen diagnostischen Gewinn bei minimalem Patientenrisiko und Strahlenexposition ermöglicht;
- die Diagnostik nur zum Nutzen des Patienten und nicht zum Nutzen der Ärzte bzw. dritter Personen durchgeführt wird;
- die Indikationsstellung zur Untersuchung angemessen ist sowie die Anwendung dem Allgemeinzustand des Patienten und der Notwendigkeit für die Diagnostik und Therapieentscheidung entspricht.

Ärztliche Tätigkeit nach diesen Erfordernissen kann zu Kostenzunahme und Senkung des Patientenzugangs zu einer Technologie führen. Die entsprechenden gesundheitspolitischen Regularien können ebenfalls den Zugang von Patienten zu bestimmten Technologien beschränken und auch die Patientenautonomie mindern. Unter solchen Umständen können verschiedene ethische Prinzipien miteinander kollidieren. Das Prinzip der Gerechtigkeit unterstützt einen gleichen Zugang zur Behandlung für alle Patienten und bedingt eine Ressourcenverteilung nach der Notwendigkeit und nicht nach Patientenwunsch oder den Wünschen anderer Gruppen (Ärzte, Krankenhäuser, Versicherungen etc.).

2. Selbstüberweisungen

In Bezug auf Selbstüberweisungen wird im Artikel postuliert, dass Kardiologen häufig eigene CT-Geräte in der Praxis betreiben und dass sie Patienten nicht zu Radiologen überweisen. Dies kann einerseits zu einem Interessenkonflikt führen, indem die Diagnostik nicht lediglich zum Wohl des Patienten, sondern aus finanziellen Anreizen heraus eingesetzt werden kann. Andererseits kann die Integration von diagnostischen Geräten in die kardiologische Praxis durch die Familiarität, durch die Wahrung der Verantwortung oder Kenntnisse der Patientenvorgeschichte und durch die Laborwerte gewisse Vorteile für den Patienten und den Behandlungsablauf bringen.

Die Radiologen argumentieren, dass sie die Diagnostik nur nach Anforderung anderer Ärzte durchführen und schätzen sich deshalb als relativ unabhängig von Selbstüberweisungen ein. Die Diagnostik beim Radiologen ist jedoch ebenfalls nicht frei von Interessenkonflikten, da diese Fachärzte unnötige Prozeduren nicht immer ablehnen und auch ergänzende bildgebende Verfahren empfehlen können, die ihnen wiederum zusätzliche Einnahmen bescheren würden.

Aus den oben genannten Gründen ist daher eine Selbstüberweisung bei beiden Ärzteguppen möglich. Entscheidend bei der Diagnostik ist die vorhandene oder fehlende Notwendigkeit für hochwertige medizinische Versorgung.

Verschiedene Vorschläge zur Verringerung der Gefahren der Selbstüberweisung werden in der Publikation beschrieben, darunter die Verwendung evidenzbasierter Leitlinien, Qualitätsprüfungen von Ärzten und Laboratorien, periodische Fallkonferenzen, Aufsicht, Austausch mit anderen Leistungsanbietern, komplette Transparenz und Besprechung der Alternativen mit dem Patienten, einschließlich der Möglichkeit Zweitmeinungen einzuholen.

3. Richtige Indikationsstellung

Die richtige Indikationsstellung bei den bildgebenden diagnostischen Verfahren ist nicht leicht einzuschätzen, da die zugrunde liegende Evidenz häufig stärker limitiert ist als z. B. bei Medikamenten. Hier wird die Angemessenheit der Diagnostikanwendung eingeschätzt und dafür werden spezielle Kriterien erarbeitet. So wird der Einsatz einer CT-Angiografie auch ohne starke Evidenz nicht automatisch als unethisch betrachtet, wenn dieser Einsatz in bestimmten Grenzen und zum maximalen Nutzen des Patienten erfolgt. Die Beachtung folgender Punkte kann nach Meinung der Autoren helfen, eine entsprechende Entscheidung zu legitimieren:

1. Identifikation einer Patientengruppe, zu denen Informationen in Leitlinien nicht ausreichend vorhanden sind, aber ein logischer Vorteil durch die CT-Koronarangiografie besteht,
2. Durchführung einer Nutzen-/Risiko-Abwägung der CT-Koronarangiografie gegenüber anderen akzeptierten diagnostischen Strategien,
3. fortlaufende kritische Überprüfung der Ergebnisse verschiedener Diagnosestrategien innerhalb der Fachgemeinde, einschließlich Aufsicht und Austausch mit anderen Leistungserbringern.

4. Zufällige Befunde

Ethische Prinzipien können miteinander kollidieren, auch in Bezug auf mögliche unterschiedliche Beurteilungen und Vorgehen bei zufälligen Diagnosebefunden durch die CT-Angiografie, wie z. B. bei Knoten in der Lunge.

Ein klarer Vorteil für den Patienten würde sich ergeben, wenn sich unerwartet krankhafte Veränderungen diagnostizieren und daraufhin mit einem Vorteil für den Patienten behandeln ließen. In anderen Fällen ist die Erkrankung möglicherweise nicht behandelbar, die Entdeckung verursacht zusätzliche Angst und führt möglicherweise sogar zu Schädigungen durch weitere Untersuchungen und Behandlungen. Eine Nötigung der Patienten zu weiteren Untersuchungen und Behandlungen mit ungewissem Nutzen kann zum Verlust von Patientenautonomie und zur Fehlallokation der vorhandenen Ressourcen führen.

Solche Schwierigkeiten können sich beim Zufallsbefund Lungenknoten durch die CT-Koronarangiografie ergeben. Bei der Diagnose des Lungenkrebses wird der Nutzen der CT-Technologie zur Lebensverlängerung oder Linderung der Beschwerden bisher als nicht bewiesen angesehen; die CT-Koronarangiografie kann somit zu weiteren möglicherweise unnötigen und schädlichen Untersuchungen führen.

Weitere Probleme können sich aus der unterschiedlichen CT-Koronarangiografie-Auswertungspraxis zwischen Kardiologen und Radiologen ergeben. Radiologen sind eher gewohnt, das komplette CT-Bild auszuwerten und stoßen dabei möglicherweise häufiger auf zufällige Begleitbefunde, was nicht immer automatisch zugunsten des Patienten sein muss (z. B. Entdeckung von unbehandelbaren Lungenveränderungen). Kardiologen hingegen fokussieren eher auf die Gefäße, sodass ihnen möglicherweise Begleiterkrankungen des Patienten entgehen, deren Behandlung dem Patienten einen Vorteil gebracht hätte (z. B. Entdeckung behandelbarer Lungenveränderungen). Einige Kardiologen und Radiologen interpretieren daher die Bilder der CT-Koronarangiografie gemeinsam.

Die Durchführung diagnostischer Tests mit unnötiger Strahlenexposition lediglich zur Absicherung aus Angst vor Behandlungsfehlern ist nicht im Sinn des Patienten und kollidiert sowohl mit dem ethischen Prinzip der Wohlfahrt als auch mit dem der Gerechtigkeit, da außerdem eine Ressourcenvergeudung verursacht wird.

Werbung

Zur Minimierung der ethischen Problematik sollte die – in Amerika erlaubte – Werbung für CT-Koronarangiografie informativ sein, Alternativen aufzeigen und auf professionelle Hilfestellungen zu Verfahrensauswahl hinweisen. Die Werbung sollte aus ethischer Sicht ausschließlich den Patientenutzen fördern.

Kosten

In Bezug auf die Kosten muss beim Einsatz der CT-Koronarangiografie als teurem Verfahren bedacht werden, inwieweit bei begrenzten Ressourcen die Kosten der Untersuchung des einen Patienten die Behandlungsmöglichkeiten für andere Patienten einschränkt. Grundsätzlich kann der Wunsch eines autonomen Patienten und des Arztes nach einer bestimmten Diagnostik mit dem Prinzip der Gerechtigkeit kollidieren.

Evidenzbasierte Medizin und der überlegte Einsatz von begrenzten Ressourcen sind Teile eines Lösungsansatzes. Da die Kosten von medizinischen Behandlungen sich immer weiter ausweiten, steigt die zur Kostenübernahme geforderte Evidenz für neue Technologien an.

Im Konflikt zwischen dem Wunsch nach unbeschränkten medizinischen Leistungen und den limitierten Ressourcen müssen die Ärzte verstärkte Anstrengungen unternehmen, ausufernde diagnostische Tests zu verringern, neue Technologien richtig anzuwenden und die Kosten-Effizienz der Versorgung zu steigern.

Schlussfolgerungen

Trotz mehrerer genannter Schwierigkeiten sollten im Vordergrund der Technologieanwendung aus ethischen Gesichtspunkten die Fragen stehen, was am besten für den Patienten ist, was dessen Wünsche sind und wie medizinische Ressourcen fair in der Gesellschaft verteilt werden können. Diese Anstrengungen sollten sowohl von den Ärzten (Kardiologen und Radiologen) als von Regierungen, Industrie und anderen Akteuren im Gesundheitswesen erfolgen.

Haramati et al Ethical trials to determine the risks and benefits of radiation exposure from coronary CT angiography⁹³

Die Arbeit von Haramati et al.⁹³ befasst sich mit den ethischen Implikationen der CT-Koronarangiografie in Bezug auf die Bestrahlungsexposition insbesondere bei der Anwendung innerhalb von Studien.

Um ethisch akzeptabel zu sein, muss innerhalb der Forschung das Risiko durch den erwarteten Nutzen gerechtfertigt scheinen, wobei das Risiko von den Studienteilnehmern getragen wird, der Nutzen der Studie hingegen nicht immer den einzelnen Studienteilnehmern sondern der Gesellschaft als Ganzes zugutekommen kann. Den Nutzen der CT-Koronarangiografie anhand von harten Endpunkten, wie Tod oder Herzinfarkt, zu messen, kann schwieriger als bei therapeutischen Interventionen sein.

Bestrahlungsrisiken

Trotz der relativ hohen Strahlendosen und mangelnden Daten zu ihren Konsequenzen hat die Anwendung der CT-Untersuchungen Einzug in die Routineversorgung erhalten. Bestehende ethische Standards geben vor, dass eine neue Technologie vor deren breiter Anwendung eine ausführliche Evaluation im Forschungssektor zu durchlaufen hat.

Kardiale Bildgebung

Von der CT-Koronarangiografie wird ein Nutzen in Bezug auf die Untersuchung der Patienten im Rahmen der KHK-Diagnostik erwartet. Die Durchführung einer CT-Koronarangiografie beinhaltet jedoch mehrere Risiken wie Strahlenexposition, Betablocker sowie Kontrastmittel.

Die Vergleichsalternative, invasive Koronarangiografie, umfasst ebenfalls verschiedene Risiken durch Strahlenexposition und Kontrastmittelgabe sowie selten Risiken für arterielle Verletzungen, Schlaganfall oder Herzinfarkt.

Auch bei alternativen Methoden, wie der Stresstestung, können neben ionisierender Bestrahlung auch andere Nebenwirkungen auftreten, wie Herzprobleme durch die Belastungstests, Blutdruckerhöhung und selten auch Herzinfarkt.

Keiner dieser diagnostischen Tests kann eindeutig Patienten mit KHK identifizieren. Das primäre Ziel dieser Tests ist allerdings die Auswahl der Behandlung, die das Risiko für klinische Ereignisse, wie Myokardinfarkt und Tod, reduziert.

Bekanntes und Unbekanntes

Die Bestimmung des Risikoanstiegs für bestrahlungsinduzierte Tumoren ist aus mehreren Gründen erschwert. Die gängige wissenschaftliche Einschätzung geht davon aus, dass neben dem gut dokumentierten erhöhten Lebenszeitrisko für verschiedene Krebsarten bei einer Strahlendosis von 50 mSV auch bei niedrigeren Strahlendosen von einem erhöhten Krebsrisiko auszugehen ist.

Eine Strahlendosis durch die CT-Koronarangiografie liegt mit den geschätzten 10 bis 13 mSV über der einer invasiven Angiografie mit circa 6 mSV und 100-mal über der eines normalen Röntgenbilds des Brustkorbs. Dennoch ergeben sich bei der schnellen Verbesserung der Technik der CT-Koronarangiografie zunehmend Möglichkeiten, die Strahlendosis deutlich zu reduzieren.

Ethische Implikationen

Wegen der Kumulation der Strahlendosis muss davon ausgegangen werden, dass viele Patienten bei Betrachtung des gesamten Krankheitsverlaufs im Rahmen der Erforschung der bildgebenden Verfahren einer Strahlenexposition ausgesetzt sind, die mit einer Risikoerhöhung für Krebserkrankungen einhergeht.

Es ist ethisch bedenklich, dass Studienteilnehmer einer Strahlenexposition ausgesetzt werden, die möglicherweise nicht direkt mit einem Nutzen für diese Patienten verbunden ist. Wenn die Ergebnisse einer CT-Koronarangiografie keinen direkten Einfluss auf das Behandlungsvorgehen haben, ist der Nutzen für die Patienten als ungewiss einzustufen.

Der Nutzen für die Gesellschaft und für zukünftige Patienten kann allerdings relevant sein. Da die KHK zu den häufigsten Todesursachen zählt, hat jede Änderung im Behandlungsmanagement enorme klinische und ökonomische Auswirkungen. Direkte Vergleiche mit bestehenden Diagnosemethoden sind daher erforderlich, um Stärken und Schwächen zu ermitteln sowie weiteren Forschungsbedarf zu identifizieren.

Bisher ist unklar, welche Patienten ausgewählt werden sollen, um eine CT-Koronarangiografie zu erhalten. Das Screening von Personen ist mit einem unnötigen Risiko der Strahlenexposition verbunden. Die klinische Bedeutung positiver Ergebnisse der CT-Koronarangiografie ist auch unklar. Durch positive Ergebnisse resultiert das Risiko, dass das Verfahren bei Patienten angewendet wird, die eher nicht davon profitieren, sondern ggf. eher durch die Diagnose eines klinisch unbedeutenden pathologischen Befundes (Pseudoerkrankung) unnötig belastet werden.

Empfehlung

Eine Orientierung zu randomisierten prospektiven multizentrischen Studien mit Minimierung der Strahlendosis, aber mit ausreichender statistischer Power zur Erkennung der Unterschiede in den klinischen Ereignissen der Patienten, ist anzustreben.

6 Diskussion

6.1 Medizinische Bewertung

6.1.1 Methodische Aspekte

Die vorliegende Evidenz zum Vergleich von CT-Koronarangiografie vs. invasive Koronarangiografie bei der KHK-Diagnostik wird aus den durch die systematische Literaturrecherche identifizierten systematischen Übersichten und diagnostischen Studien zusammengefasst. Deswegen muss an dieser Stelle auf die methodischen Aspekte der durchgeführten Recherche, der berücksichtigten systematischen Übersichten, den der ermittelten Evidenz zugrunde liegenden diagnostischen Primärstudien und der quantitativen Informationssynthese der Ergebnisse dieser Studien eingegangen werden.

Literaturrecherche und Auswahl der Informationsquellen

Für den vorliegenden HTA-Bericht wird eine systematische Recherche mit einer breit angelegten Suchstrategie in den wichtigsten medizinischen Datenbanken sowie eine Handsuche in den Referenzlisten der relevanten Artikel durchgeführt. Es kann daher mit hoher Sicherheit von der Auffindung aller ab 2006 publizierten relevanten Informationsquellen ausgegangen werden.

Trotzdem können keine kontrollierten klinischen Studien sowie keine prognostischen Studien zum Vergleich von CT-Koronarangiografie vs. invasive Koronarangiografie bei der Diagnostik der KHK identifiziert werden. Ein systematischer Fehler, der durch die Nichtpublikation relevanter Studien entstanden sein könnte (sogenannter Publikationsbias), ist allerdings nicht auszuschließen.

Es werden 15 systematische Übersichten von diagnostischen Studien gefunden, dabei alle mit invasiver Koronarangiografie als Goldstandard. Die Auflistung der in diese Übersichten einbezogenen Studien zeigt, dass die Anzahl der Studienpublikationen drastisch wächst. Nur eine systematische Übersicht¹⁵⁹ mit der Literaturrecherche bis Juni 2009 bietet aus aktueller Sicht eine annähernd umfangreiche Einbeziehung der diagnostischen Studien zur Identifikation bzw. Ausschluss von Patienten mit obstruktiven Koronarstenosen. Einzelne Studien zu dieser Fragestellung werden im Bericht entsprechend den Einschlusskriterien nicht betrachtet; sie würden allerdings die ermittelten Parameter der diagnostischen Güte kaum beeinflussen.

Da in den identifizierten systematischen Übersichten keine Studien zur diagnostischen Güte der beiden Verfahren in Bezug auf die funktionell relevanten bzw. prognoserelevanten Stenosen der koronaren Arterien (Referenzstandard z. B. intrakoronare Druckmessung oder intravaskulärer Ultraschall) betrachtet werden, werden zusätzlich die entsprechenden Primärstudien in die Analyse einbezogen. Nur zwei Studien^{132, 158} zu dieser Fragestellung, beide mit intrakoronarer Druckmessung als Referenzstandard, entsprechen jedoch den Einschlusskriterien. Drei weitere Studien erfüllen nicht die Einschlusskriterien, da sie entweder ausschließlich die CT-Koronarangiografie⁸³ bzw. Patienten mit In-Stent-Restenose¹⁷ betrachten oder keine Daten zur diagnostischen Güte auf Patientenbasis¹⁸⁵ liefern.

Systematische Übersichten

Systematische Übersichten werden im vorliegenden Bericht zur Bewertung der diagnostischen Güte der CT-Koronarangiografie mit invasiver Koronarangiografie als Goldstandard einbezogen. Methodisch hochwertige systematische Übersichten sollen alle relevanten Studien identifizieren, das Verzerrungspotenzial dieser Studien abschätzen und eine Informationssynthese mit adäquaten Methoden durchführen. Ein weiteres Kriterium ist das Vorliegen der Studiendaten auf Patientenbasis zu den Vierfeldertafeln für mindestens 64-zeilige Geräte. Nur zwei systematische Übersichten (drei Publikationen)^{92, 143, 144} beinhalten alle erforderlichen Angaben; allerdings decken diese systematischen Übersichten vom Recherchezeitraum aus nicht den aktuellen Informationsstand zum Vergleich der zu bewertenden Technologien ab und können daher nicht als Basis für die vorliegende Bewertung verwendet werden.

Was die Identifikation der relevanten diagnostischen Studien in den einbezogenen systematischen Übersichten betrifft, kann insgesamt von einem relativ sicheren Studienpool bis Juni 2009 ausgegangen werden. Dies kann durch eine gute Recherchestrategie in den meisten systematischen Übersichten, eine Überlappung des identifizierten Studienpools und eine fehlende Identifikation von in diesen Übersichten nicht berücksichtigten relevanten diagnostischen Studien durch die Recherche des vorliegenden Berichts (Recherchezeitraum ab 2006) begründet werden.

Mangelhaft ist in allen bis auf drei systematischen Übersichten (vier Publikationen)^{92, 143, 144, 159} die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studien. Die Studienqualität wird somit nur anhand der Angaben in diesen drei systematischen Übersichten bewertet. Für einige Items in der Bewertung nach den QUADAS-Kriterien¹⁹⁴ zeichnet sich keine Diskrepanz zwischen den systematischen Übersichten ab, andere Items werden entsprechend der jeweiligen Anforderungen in den systematischen Übersichten zum Teil unterschiedlich betrachtet. Über die Hälfte der Studien kann allerdings wegen des veralteten Recherchezeitraums der Übersichten nur auf der Basis der aktuelleren Übersicht von Schuetz et al.¹⁵⁹ ausgewertet werden.

Die in den systematischen Übersichten durchgeführten quantitativen Informationssynthesen sind für den vorliegenden Bericht ebenfalls kaum relevant, da sie entweder wegen der Zeiträume der Literaturrecherche (bis 2006) nicht den aktuellen Informationsstand zum Vergleich der zu bewertenden Technologien für mindestens 64-zeilige Geräte abdecken oder alle über 16-zeilige Geräte einschließen. Es wird daher im Bericht eine eigene quantitative Informationssynthese durchgeführt.

Primäre Studien

Es werden keine kontrollierten Studien zu Fragestellungen des Berichts identifiziert. Solche Studien, insbesondere randomisierte, wären von großer Bedeutung, da sie mit niedrigerem Verzerrungspotenzial als nicht kontrollierte Studien behaftet sind.

Die Bewertung der Qualität diagnostischer Studien (nicht kontrollierte Studien) erfolgt im vorliegenden Bericht mithilfe des QUADAS-Instruments (insgesamt 14 Items).

Drei Items dieses Instruments widmen sich ausschließlich der Berichtsqualität der Studien in Bezug auf die Beschreibung der Population (Item 2), des Indextests (Item 8) und des Referenzstandards (Item 9); die Berichtsqualität der einbezogenen Studien ist oft mangelhaft.

Das in der Studie einbezogene Patientenspektrum wird mit Item 1 des QUADAS-Instruments bewertet. Dieses soll die Population widerspiegeln, an der der zu untersuchende Test im realen Leben angewendet werden soll. Um diesbezügliche Verzerrungen zu vermeiden, sollen die Stichprobe von Untersuchten nach dem Zufallsprinzip ausgewählt sowie keine Patienten mit vorab bekannter Krankheit in die Studie eingeschlossen werden. Das ist allerdings bei vielen Studien nicht der Fall (Potenzial für Spektrum- und Selektionsbias), was die Aussagekraft der ermittelten Ergebnisse einschränkt.

Das Item 3 des QUADAS-Instruments bewertet die Güte des eingesetzten Referenzstandards. Die invasive Koronarangiografie ist ein zuverlässiger Referenzstandard zur Identifikation von Koronarstenosen, scheint allerdings zur Beurteilung der Durchblutung in den Gefäßen sowie der prognostischen Relevanz dieser Stenosen weniger geeignet zu sein. Die intrakoronare Druckmessung bewertet zuverlässig die Durchblutung in den Gefäßen (direkte Verbindung zur Definition der KHK), ist allerdings nur eingeschränkt aussagekräftig in Bezug auf die Prognose. Studienergebnisse für beide Referenzstandards werden somit im vorliegenden Bericht gegenübergestellt.

Um eine Änderung im Krankheitsstatus zwischen Indextest und Referenztest zu vermeiden, soll das entsprechende Zeitintervall ausreichend kurz sein (Item 4 des QUADAS-Instruments). Der notwendige Zeitraum zwischen den beiden Tests wird in den systematischen Übersichten mit sechs Monaten^{143, 144} bzw. zwei Wochen¹⁵⁹ angenommen; die letztere Eingrenzung ist somit etwas stringenter.

Da Patienten in den Studien (entsprechend den Einschlusskriterien) unabhängig von den Ergebnissen des Indextests den gleichen Indextest nicht beinhaltenden Referenztest erhalten (Item 6 und Item 7 des QUADAS-Instruments), kann die Verzerrung der Ergebnisse durch einen differenziellen Verifikationsbias und durch einen Inkorporationsbias ausgeschlossen werden. Dagegen ist eine Verzerrung der Ergebnisse durch die Anwendung des Referenztests bei selektiertem Patientenanteil der Studie (partieller Verifikationsbias, Item 5 des QUADAS-Instruments) für mehrere Studien nicht auszuschließen; diesbezügliche Unterschiede bei der Bewertung in den systematischen Übersichten sind nicht nachvollziehbar.

Items zur gegenseitigen Verblindung des Index- und Referenztests (Beurteilung der Ergebnisse eines Tests ohne Kenntnis der Ergebnisse des anderen Tests, Items 10 und 11 des QUADAS-Instruments) werden für keine Studie negativ beantwortet. Oft bleibt dieser Aspekt der Studie fraglich, da die Autoren diesbezügliche Angaben nicht präsentieren (da sie diese möglicherweise für selbstverständlich halten). Bei Studien mit intrakoronarer Druckmessung als Referenzstandard ist auch eine gegenseitige Ver-

blindung bei der Beurteilung beider Indextests von Bedeutung, was sich allerdings im QUADAS-Instrument nicht abbildet.

Beim Item 12 des QUADAS-Instruments zum Vorliegen der klinischen Daten bei der Interpretation der CT-Koronarangiografie zeichnet sich in den systematischen Übersichten eine unterschiedliche Sichtweise ab, wonach das Vorliegen dieser Daten als negativ oder als positiv betrachtet wird. Solche Daten stehen bei der Interpretation der CT-Koronarangiografie üblicherweise zur Verfügung; sie können allerdings die entsprechende Bildinterpretation beeinflussen.

Patienten mit nicht interpretierbaren bzw. unklaren Ergebnissen der CT-Koronarangiografie erfordern eine weitere Diagnostik und sind somit bei der Betrachtung des Patientenmanagements relevant. Das Item 13 des QUADAS-Instruments bewertet die entsprechende Berichtsqualität der Studie. Die genauen diesbezüglichen Angaben sind vor allem für die externe Übertragbarkeit der Ergebnisse von Bedeutung.

Das Item 14 des QUADAS-Instruments zur Beschreibung der Studienabbrecher betrifft (entsprechend dieser Formulierung) lediglich die Berichtsqualität der Studienpublikation in Bezug auf die Studienabbrecher und nicht die Implikationen für das Verzerrungspotenzial. Das Item wird für keine Studie negativ beantwortet. Eine selektive Ablehnung der invasiven Koronarangiografie bei Patienten mit negativer CT-Koronarangiografie und eine dadurch entstehende Beeinflussung der diagnostischen Güte wären allerdings zu erwarten.

Bei der „best-evidence“-Metaanalyse zeigt sich bei mehreren ausprobierten Varianten, dass nur die Auswahl von Studien mit vermindertem Selektionsbias und partiellem Verifikationsbias zur Beseitigung der Heterogenität der Studienergebnisse führt.

Informationssynthese

Die quantitative Informationssynthese wird im vorliegenden Bericht nur zur Bewertung der diagnostischen Güte der CT-Koronarangiografie mit invasiver Koronarangiografie als Goldstandard eingesetzt. Zur Bewertung der diagnostischen Güte der beiden Verfahren in Bezug auf die funktionell relevanten Stenosen der koronaren Arterien (Referenzstandard intrakoronare Druckmessung) wird eine qualitative Informationssynthese der Ergebnisse der zwei einbezogenen Studien durchgeführt, da eine der Studien¹³² sehr starke Mängel in Bezug auf die Patientenrepräsentativität und eine fehlende Verblindung der Auswertungen aufweist.

Die Validität der durchgeführten quantitativen Informationssynthese hängt in erster Linie von der Validität der einzelnen diagnostischen Studien ab. Allerdings kann die Kombination von Ergebnissen der Studien mit etwas unterschiedlichen Populationen und Technologiemodifikationen die kombinierten Effektschätzer ebenfalls entsprechend beeinflussen.

Die ausgerechneten I^2 -Werte bei der Berechnung der gepoolten Parameter der diagnostischen Güte (Sensitivität, Spezifität, LR+ und LR-) aus allen 44 Studien betragen jeweils mindestens 60 %, dabei erweist sich die Heterogenität als signifikant zwischen den Studien. Es lässt sich spekulieren, ob die fehlende Validität der Ergebnisse einiger einbezogener Studien, etwas unterschiedliche Studienpopulationen bzw. Technologiemodifikationen in den Studien, Zufall bzw. eine Kombination dieser Aspekte dafür verantwortlich sind. Der Ausschluss von Studien mit KHK-Prävalenz von über 70 %, Einbeziehung von Patienten mit bekannter KHK und Gefahr für partielle Verifikation führt zur Beseitigung der statistischen Heterogenität mit I^2 -Werten von 0 %.

In Bezug auf die verbrauchte Kontrastmittelmenge sowie die Strahlendosis liefern die einbezogenen systematischen Übersichten ausschließlich Angaben für die CT-Koronarangiografie (insgesamt für alle mehr als 16-zeiligen Geräte), wobei auch Studien ohne Anwendung aktueller Methoden zur Dosisreduktion berücksichtigt werden.

Zur Abbildung der effektiven Dosis der invasiven Koronarangiografie und der CT-Koronarangiografie mit retrospektivem sowie mit prospektivem EKG-Gating werden auch die in der Arbeit von Halpern⁸⁸ zitierten Werte einbezogen, die allerdings nicht aus einer systematischen Übersicht stammen und somit mit entsprechendem Verzerrungspotenzial behaftet sind.

6.1.2 Interpretation der Ergebnisse

Medizinische Wirksamkeit und prognostische Güte

Im Rahmen der Diagnostik der KHK ist für die Auswahl weiterer Therapieverfahren vor allem die Relevanz von morphologischen Gefäßveränderungen für die Versorgung des Herzmuskels mit Sauerstoff (Ischämie) sowie für die zukünftigen kardiovaskulären Ereignisse (Prognose) von Bedeutung. Diese Aspekte lassen sich am besten durch die Bewertung der medizinischen Wirksamkeit mithilfe von kontrollierten Studien oder weniger zuverlässig durch die Bewertung der prognostischen und diagnostischen Güte beantworten.

Die medizinische Wirksamkeit und die prognostische Güte beim Einsatz der CT-Koronarangiografie im Vergleich zu invasiver Koronarangiografie bei der Diagnostik der KHK kann aus heutiger Datenlage auf zuverlässiger Evidenzebene nicht beurteilt werden, da entsprechende Studien fehlen. Somit können keine belastbaren Aussagen zum Vergleich der beiden diagnostischen Verfahren in Bezug auf die Prognose getroffen werden. Dieser Aspekt wäre von besonderer Bedeutung, da die Testauswahl mit weiterem Management und klinischen Outcomes verbunden ist. Kontrollierte klinische Studien, insbesondere mit einer Aufteilung der Patienten in die Studiengruppen nach dem Zufallsprinzip, können zu dieser Fragestellung entsprechende Information liefern und sind insofern erforderlich.

Ohne belastbare Vergleichsdaten der beiden Koronarangiografiertypen zur Prognose (durch Identifikation von rupturgefährdeten Plaques) scheint die Auswahl zwischen den beiden Tests für die weitere Behandlung von Patienten mit hohem Risiko für schwere koronare Ereignisse ohne Ischämie kaum relevant zu sein, da eine alleinige optimale medikamentöse Therapie angewendet werden kann. Eine Revaskularisation wird dann nur bei den Patienten mit Ischämie zur Verbesserung der anginösen Symptomatik eingesetzt.

Diagnostische Güte bezogen auf den Referenzstandard invasive Koronarangiografie

Die vorliegende Bewertung zeigt mit der Sensitivität im Bereich von 93 % bis 98 % und Spezifität im Bereich von 83 % bis 89 % relativ hohe Werte für die diagnostische Güte der CT-Koronarangiografie mit mindestens 64-zeiligen Geräten zur Identifikation bzw. zum Ausschluss von obstruktiven Koronarstenosen in Bezug auf den Referenzstandard invasive Koronarangiografie als Goldstandard. Die Eingrenzung für mindestens 64-zeilige Geräte ist insofern wichtig, da in einigen Analysen deutliche Unterschiede in der Spezifität zwischen diesen und den niedrigerzeiligen Modellen festgestellt worden sind^{92, 188} und heute in Deutschland CT-Koronarangiografien nur noch mit mindestens 64-Zeilen-CT-Geräten durchgeführt werden.

Im Vergleich zu anderen publizierten Metaanalysen für mindestens 64-zeilige Geräte liegt die in der „best-evidence“-Metaanalyse errechnete durchschnittliche Sensitivität mit 96 % knapp unter den in sieben dieser Übersichten (acht Publikationen)^{3, 24, 92, 143, 144, 170, 173, 188} ermittelten Werten von 97 % bis 99 %. Mit 86 % ist die errechnete durchschnittliche Spezifität niedriger als in diesen sieben systematischen Übersichten ermittelten Werten von 88 % bis 94 %. Dieser Unterschied liegt wahrscheinlich an der Betrachtung von mehreren neueren, in den alten Übersichten nicht abgebildeten Studien, die anscheinend methodisch besser sind und vermutlich eine etwas realistischere diagnostische Güte darstellen. Der Unterschied liegt sicherlich nicht an der Auswahl von methodisch besseren Studien (nach Items 1 und 5 des QUADAS-Instruments) und Beseitigung der Heterogenität in der „best-evidence“-Metaanalyse, da diese jeweils nur zu einer Senkung von einem Prozent gegenüber den Werten für die Metaanalyse von allen Studien führt. Die Metaanalyse von Khan et al.¹¹² zeigt im Vergleich zu allen anderen Übersichten deutlich unterschiedliche Werte für die diagnostische Güte der CT-Koronarangiografie in Bezug auf den Referenzstandard invasive Koronarangiografie, niedrige Sensitivität (89 %) und hohe Spezifität (96 %). Das liegt wahrscheinlich daran, dass trotz entsprechender Angaben zur Auswertung auf Patientebasis die Auswertung auf Segmentbasis präsentiert wird.

Die gepoolten Ergebnisse für die LR+ zwischen 5,18 und 7,87 (Trennschärfe für Diagnosestellung bei positiven Testergebnissen) sind in Anlehnung an Jaeschke¹⁰⁵ als „hohe diagnostische Evidenz“ und die Ergebnisse für die LR- zwischen 0,03 und 0,10 (Trennschärfe für Diagnosestellung bei negativen Testergebnissen) als „überzeugende diagnostische Evidenz“ zu betrachten. Diese Ergebnisse unterscheiden sich nicht wesentlich von den ermittelten Werten aus den anderen systematischen Übersichten (Ausnahme wiederum Khan et al.¹¹²). Somit ist die CT-Koronarangiografie mit mindestens 64-zeiligen Geräten als zuverlässiger Test zur Vermeidung einer unangemessenen invasiven Diagnostik

bei Patienten ohne obstruktiver Koronarstenosen anzusehen. Eine weitere Ischämiediagnostik wäre in diesem Fall lediglich bei Patienten mit weiter bestehenden KHK-Beschwerden notwendig. Es ist außerdem zu berücksichtigen, dass aufgrund nicht auswertbarer CT-Koronarangiografien circa 3,6 % der Patienten trotzdem noch mit einer invasiven Koronarangiografie untersucht werden (der genannte Patientenanteil entspricht auch den relativ aktuell erhobenen Daten von Stacul et al.¹⁶⁷).

Die CT-Koronarangiografie wäre bei Patienten mit mittlerer Prätestwahrscheinlichkeit für KHK als Vorschalttest vor der invasiven Koronarangiografie sinnvoll, da bei Patienten mit hoher Prätestwahrscheinlichkeit von der Durchführung einer invasiven Koronarangiografie und bei Patienten mit niedriger Prätestwahrscheinlichkeit von fehlendem Bedarf an anschließender Revaskularisation auszugehen ist. Die genauen Schwellenwerte für diese Wahrscheinlichkeiten können durch die vorliegenden Daten nicht festgestellt werden.

Eine alleinige Diagnostik einer Koronarstenose ohne Überprüfung der Relevanz für die Durchblutung ist allerdings nur eingeschränkt aussagekräftig, da sie lediglich indirekt auf eine vorliegende Durchblutungsstörung hinweisen kann. Ausnahme sind möglicherweise hochgradige Stenosen; getrennte Daten in der einzigen aktuellen Metaanalyse (Schuetz et al.¹⁵⁹) für diese Stenosen fehlen jedoch.

Diagnostische Güte bezogen auf den Referenzstandard intrakoronare Druckmessung

Zur Identifikation von Patienten mit bzw. ohne funktionell relevante Koronarstenosen (bezogen auf den Referenzstandard intrakoronare Druckmessung) scheinen sowohl die CT-Koronarangiografie als auch die invasive Koronarangiografie mit einer durchschnittlichen Sensitivität von jeweils 80 % vs. 67 % und einer durchschnittlichen Spezifität von jeweils 67 % vs. 75 % nicht zuverlässig zu sein und sind angesichts der ermittelten Likelihood-Ratios nur als „schwache diagnostische Evidenz“ zu betrachten. Die errechneten 95%igen CI für Sensitivität und Spezifität sind ziemlich breit, übersteigen aber kaum 90 %. Da dazu nur zwei methodisch nicht einwandfreie Studien vorliegen, sind diese Ergebnisse nur mit entsprechender Vorsicht zu betrachten. Trotzdem sind diese Daten als Warnung von einem übermäßigen Einsatz der Koronarangiografien ohne Durchblutungsdiagnostik zu bewerten. Einige der Erklärungen für die beobachtete Diskrepanz sind: diffuse Stenosen erschweren die Bestimmung des Referenzdiameters für die Koronarangiografie, unklare Größe des durch das Gefäß zu versorgenden Myokards und Ausmaß der kollateralen Gefäße¹⁵⁸.

Kontrastmittelmenge und Strahlendosis

Die Kontrastmittelmenge ist in Bezug auf allergische Reaktionen, Kontrastmittelnephropathie und Hyperthyreose von Bedeutung. Daten aus einer aktuellen Metaanalyse zur Kontrastmittelmenge beim Vergleich der CT-Koronarangiografie und der invasiven Koronarangiografie fehlen. Die verbrauchte durchschnittliche Kontrastmittelmenge für mehr als 16-zeilige CT-Koronarangiografie-Geräte beträgt bei Schuetz et al.¹⁵⁹ laut Angaben aus 43 Studien im Durchschnitt 31,3 g. Nach Angaben aus nicht systematischen Übersichten ist die nötige Kontrastmittelmenge für die beiden CT-Koronarangiografiertypen vergleichbar^{9, 127}, somit sind keine relevanten Unterschiede im Risiko für diese Komplikationen zu vermuten.

Die Ergebnisse einer aktuellen vergleichenden Metaanalyse der CT-Koronarangiografie und der invasiven Koronarangiografie zur Strahlendosis liegen ebenfalls nicht vor. Die bei Schuetz¹⁵⁹ errechnete durchschnittliche effektive Strahlendosis für mehr als 16-zeilige CT-Koronarangiografie mit retrospektivem EKG-Gating liegt mit 13,0 mSv höher als aktuell beobachtete Werte von 10 mSv⁸⁸, da in Schuetz et al.¹⁵⁹ auch Studien ohne Anwendung aktueller Methoden zur Dosisreduktion berücksichtigt werden. Das spiegelt die raschen Entwicklungen bei der CT-Koronarangiografie, insbesondere hinsichtlich der Reduktion der Strahlendosis wider und zeigt, dass eine bloße Datenzusammenfassung aller Studien in solchen Fällen unkorrekt ist. Insbesondere durch den Einsatz des prospektiven EKG-Gatings wird eine Halbierung der effektiven Strahlendosis einer CT-Koronarangiografie ermöglicht.

Bei der Betrachtung der Strategie mit CT-Koronarangiografie und anschließender invasiver Koronarangiografie nach positiven Testergebnissen im Rahmen der Identifikation des Ausschlusses von obstruktiven Koronarstenosen zeigt sich die Steigerung der durchschnittlichen effektiven Strahlendosis bei steigender Prätestwahrscheinlichkeit für KHK, da die Anzahl positiver Ergebnisse einer CT-Koronarangiografie und die Notwendigkeit einer weiteren Untersuchung durch die invasive Koronarangiografie zunimmt. Nur die effektive Strahlendosis der CT-Koronarangiografie mit prospektivem EKG-Gating ähnelt der effektiven Strahlendosis der invasiven Koronarangiografie und scheint bei niedriger Prätest-

wahrscheinlichkeit für KHK (bis ca. 30 %) im Durchschnitt geringer als die durchschnittliche effektive Strahlendosis der invasiven Koronarangiografie zu sein. Die ermittelten Kurven für die durchschnittliche effektive Strahlendosis der CT-Koronarangiografie mit prospektivem EKG-Gating sollen vorsichtig interpretiert werden, da die Daten aus nicht systematischen Übersichten stammen und eine mögliche schlechtere diagnostische Güte im Vergleich zum retrospektiven EKG-Gating (mit Notwendigkeit zusätzlicher invasiver Koronarangiografien) wegen fehlender getrennter Daten für die beiden CT-Koronarangiografientypen nicht berücksichtigt wird.

6.2 Ökonomische Bewertung

6.2.1 Methodische Aspekte

Die gesundheitsökonomische Bewertung zum Vergleich von CT-Koronarangiografie vs. invasive Koronarangiografie bei der Diagnostik der KHK stützt sich auf die durch die systematische Literaturrecherche identifizierten Literaturquellen und auf eine eigene gesundheitsökonomische Modellierung. Deswegen muss an dieser Stelle auf die methodischen Aspekte der durchgeführten Recherche und der gesundheitsökonomischen Modellierungen eingegangen werden.

Literaturrecherche und Auswahl der Informationsquellen

Für den vorliegenden HTA-Bericht wird eine systematische Literaturrecherche nach publizierten Studien und gesundheitsökonomischen Modellierungen mit einer breit angelegten Suchstrategie in den wichtigsten medizinischen und gesundheitsökonomischen Datenbanken sowie eine Handsuche in den Referenzlisten der relevanten Artikel durchgeführt. Es kann mit hoher Sicherheit von der Auffindung aller ab 2006 publizierten relevanten Informationsquellen ausgegangen werden. Ein systematischer Fehler, der durch die Nichtpublikation von relevanten Analysen entstanden sein könnte (Publikationsbias), ist allerdings nicht auszuschließen.

Etwa die Hälfte der zunächst identifizierten gesundheitsökonomischen Bewertungen weisen Annahmen nicht aus Metaanalysen klinischer Studien auf, was die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Studien einschränkt und den Ausschluss aus der vorliegenden Bewertung begründet. Die Verwendung der klinischen Annahmen aus einer aktuellen Metaanalyse statt aus einzelnen Studien ermöglicht bei der gesundheitsökonomischen Modellierung einen aus medizinischer Sicht höheren Evidenzgrad (höhere Zuverlässigkeit) für die ermittelten Ergebnisse.

Nur eine gesundheitsökonomische Analyse mit den zum Einschluss in die vorliegende Bewertung erforderlichen Annahmen zu Sensitivität und Spezifität aus einer Metaanalyse bezieht sich auf das deutsche Gesundheitssystem. Die Einbeziehung dieser Analyse in die Bewertung vermeidet Probleme der Übertragbarkeit aus den auf andere Gesundheitssysteme ausgerichteten gesundheitsökonomischen Analysen.

Da keine gesundheitsökonomischen Analysen zur diagnostischen Güte der beiden Verfahren in Bezug auf die funktionell relevanten Stenosen der koronaren Arterien (Referenzstandard intrakoronare Druckmessung) identifiziert werden, wird dieser Aspekt ausschließlich im Rahmen einer eigenen gesundheitsökonomischen Modellierung untersucht.

Gesundheitsökonomische Modellierung

Die Vorteile von gesundheitsökonomischen Modellierungen liegen in der Möglichkeit der Zusammenführung klinischer Evidenz aus verschiedenen Quellen sowie in der Anwendung von aktuellen auf das jeweilige Gesundheitssystem bezogenen Ressourcenverbräuchen und Kostengrößen. Damit lassen sich Probleme der einzelnen gesundheitsökonomischen Studien, wie die fragliche Übertragbarkeit, zum großen Teil vermeiden. Die in den gesundheitsökonomischen Modellierungen ermittelten Ergebnisse sind von der Modellstruktur abhängig. Je realitätsnäher die getroffenen Annahmen im jeweilig analysierten Gesundheitskontext sind und je plausibler das Modell ist, desto präziser sind die Modellaussagen für das entsprechende Gesundheitssystem.

Bei den beiden Modellierungen werden hypothetische Patientengruppen mit verschiedenen Prätestwahrscheinlichkeiten für KHK betrachtet und somit die Problematik der Krankheitsprävalenz bei der Bewertung des Nutzens eines diagnostischen Tests berücksichtigt. Die genannte Prätestwahrscheinlichkeit wird nach einer etablierten Methode (von Diamond und Forrester) geschätzt.

Das Modell von Dewey und Hamm⁶¹ richtet sich nur auf die Identifikation von symptomatischen Patienten mit mindestens 50%igen Koronarstenosen, die eigene Analyse auch auf die von Patienten mit funktionell relevanten Stenosen. Das Problem des Referenzstandards wird im entsprechenden Abschnitt der medizinischen Bewertung behandelt.

Die beiden gesundheitsökonomischen Modellierungen werden mit überwiegend aus den Metaanalysen ermittelten klinischen Annahmen sowie mit Kostendaten aus Deutschland durchgeführt.

Im Gegensatz zur publizierten gesundheitsökonomischen Bewertung⁶¹ sind die in der eigenen Modellierung angewendeten klinischen Annahmen zur Sensitivität, Spezifität und zum Anteil der nicht auswertbaren CT-Koronarangiografien aktueller. Außerdem entstehen diese Annahmen aus der Metaanalyse der durch die systematische Literaturrecherche identifizierten methodisch besseren Studien. Die methodischen Aspekte der diagnostischen Studien und entsprechende methodische Limitationen sind bereits bei der Diskussion der medizinischen Bewertung beschrieben worden.

Parameter der diagnostischen Güte beider Verfahren in Bezug auf die funktionell relevanten Stenosen stammen dagegen aus einer kleinen Einzelstudie¹⁵⁸ und die Komplikationsraten (einschließlich der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Myokardinfarkts innerhalb von zehn Jahren) aus einer nicht systematischen Bewertung¹⁵⁰, was die Aussagekraft der Analyse einschränkt.

Die Kosten einer invasiven Koronarangiografie und einer CT-Koronarangiografie werden mithilfe des EBM 2011¹¹⁰ und des „Bundeseinheitlichen Orientierungspunktwerts“ für 2011 errechnet, da die Diagnostik in Deutschland überwiegend im ambulanten Sektor erfolgt. Die Erstattungskosten sollten relativ gut die aus der gesellschaftlichen Perspektive anfallenden Kosten widerspiegeln.

Die Kostendaten zu schwerwiegenden Komplikationen stammen aus der Analyse von Brüggengjürgen et al.³² und reflektieren annähernd das aktuelle Kostengeschehen in Deutschland. Die angewendete Diskontierungsrate von 5 % für die Kosten der Komplikationen (Myokardinfarkte) in zehn Jahren wird in der Literatur unterschiedlich diskutiert, aber grundsätzlich bei vielen Analysen eingesetzt.

Für die Berechnung der Kosten des Arbeitsausfalls werden die Daten aus dem „Statistischen Jahrbuch 2010“ des Statistischen Bundesamts¹⁶⁹ zugrunde gelegt. Dieser Ansatz kann allerdings die tatsächlichen Kosten etwas überschätzen, da von einer Vollbeschäftigung und einem durchschnittlichen Arbeitnehmerentgelt ausgegangen wird.

Zur Ermittlung der Kosten für PCI werden die G-DRG 2011 zugrunde gelegt. Die Kostenparameter in den G-DRG werden insgesamt aus circa 200 repräsentativen Krankenhäusern zusammengefasst, die an der Kalkulation zur Weiterentwicklung des G-DRG-Systems teilnehmen. Diese Kosten repräsentieren nur eine Annäherung an die in der Realität anfallenden Kosten, die von Klinik zu Klinik und von Fall zu Fall unterschiedlich ausfallen können.

Da mehrere Faktoren, u. a. die Akzeptanz der Produkte, die Dynamik der Märkte und die vorherrschenden Erstattungsprinzipien des Gesundheitssystems, die Kostenentwicklung der Interventionen beeinflussen, sollten Ergebnisse der vorliegenden gesundheitsökonomischen Analyse nur als eine regionale und zeitliche Momentaufnahme betrachtet werden. Der Vorteil des angewendeten ressourcenbezogenen Simulationsmodells liegt in der Möglichkeit schnellerer Anpassung bei den Kostenberechnungen an aktuelle Gegebenheiten (Preise, Veränderungen der Ressourcenverbräuche durch Lernkurveneffekte usw.). Die Durchführung einer eigenen Modellierung entsprechend dem Ressourcenverbrauch wird auch von der GRADE-(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Arbeitsgruppe empfohlen⁸².

6.2.2 Interpretation der Ergebnisse

Entsprechend der medizinischen Bewertung wären bei der gesundheitsökonomischen Analyse zum Vergleich CT-Koronarangiografie und invasive Koronarangiografie im Rahmen der Diagnostik der KHK die zusätzlichen Kosten pro vermiedenem kardiovaskulären Ereignis bzw. pro gewonnenem qualitätsadjustierten Lebensjahr von primärer Relevanz. Zur Beantwortung dieser Fragen fehlen allerdings die entsprechenden kontrollierten Studien. Mit den in den diagnostischen Studien und in der vorliegenden Modellierung verwendeten Kosten pro richtig positiv diagnostiziertem Patienten lässt sich die Fragestellung nur annähernd beantworten.

Beim Vergleich der Koronarangiografien bezogen auf die Identifikation bzw. den Ausschluss von obstruktiven Koronarstenosen überschneiden sich die Kurven für die anfallenden Gesamtkosten pro Patienten bei CT-Koronarangiografie und invasiver Koronarangiografie sowie die anfallenden Gesamtkosten pro richtig positiv diagnostiziertem Patienten bei circa 60%iger Prätestwahrscheinlichkeit für KHK. Bei einer Prätestwahrscheinlichkeit für KHK bis einschließlich 50 % zeigt sich die CT-Koronarangiografie und bei einer Prätestwahrscheinlichkeit für KHK ab 70 % die invasive Koronarangiografie kostengünstiger pro korrekt diagnostiziertem Patienten mit obstruktiver (über 50%iger) Stenose. Somit ergibt sich beim Einsatz der CT-Koronarangiografie bei den Patienten mit einer Wahrscheinlichkeit für KHK bis 60 % (Durchschnittsprävalenz für KHK von 30 %) eine Ersparnis in Höhe von 428 Euro pro korrekt diagnostiziertem Patienten mit obstruktiver Stenose. Die CT-Koronarangiografie wäre somit aus gesundheitsökonomischer Sicht als Vorschaltetest für eine invasive Koronarangiografie bei Patienten bis einschließlich 50%iger Prätestwahrscheinlichkeit für KHK empfehlenswert.

Die durch die vorliegende Modellierung ermittelte Überschneidung von anfallenden Gesamtkosten pro korrekt diagnostiziertem Patienten mit obstruktiver Stenose bei circa 60%iger Prätestwahrscheinlichkeit für KHK findet sich auch in der beschriebenen Analyse von Dewey und Hamm⁶¹; in der Studie von Stacul et al.¹⁶⁷ liegt dieser Wert dagegen bei 86 %. In der Analyse von Halpern⁸⁸ fehlen die Angaben zu anfallenden Gesamtkosten pro richtig positiv diagnostiziertem Patienten; die Kurven für die anfallenden Gesamtkosten pro Patienten überschneiden sich bei circa 85%iger Prätestwahrscheinlichkeit für KHK, also deutlich höher als in der vorliegenden Analyse. Diese Diskrepanzen sind vor allem durch unterschiedliche Annahmen zur diagnostischen Güte der zu vergleichenden Tests und der anfallenden Kosten zu erklären. Im Unterschied zu der genannten Analyse wird die vorliegende gesundheitsökonomische Modellierung mit den durch die Metaanalyse aktueller Studien ermittelten klinischen Annahmen sowie mit den Kostendaten aus Deutschland durchgeführt.

Bei der Betrachtung der beiden Koronarangiografietypen bezogen auf die Identifikation bzw. den Ausschluss von funktionell relevanten Stenosen (Referenzstandard intrakoronare Druckmessung) ändert sich das Bild durch den Abfall der Sensitivität, der Spezifität und der entsprechenden Zusatzkosten erheblich, insbesondere durch die Revaskularisationskosten bei falsch positiven Patienten und die Senkung des Anteils an richtig positiv diagnostizierten Patienten. Die Zunahme der Gesamtkosten pro Patienten sowie die Zunahme der Gesamtkosten pro richtig positiv diagnostiziertem Patienten zur Identifikation von funktionell relevanten Koronarstenosen im Vergleich zu obstruktiven Koronarstenosen ist insbesondere im Bereich einer niedrigen Prätestwahrscheinlichkeit für KHK hoch. Da die Datenlage zu diesem Aspekt gering ist (Parameter der diagnostischen Güte stammen aus einer kleinen Einzelstudie), sollten die Ergebnisse vorsichtig betrachtet werden. Es ist von einem übermäßigen Kostenverbrauch beim Einsatz der jeweiligen Koronarangiografietypen zur Identifikation bzw. zum Ausschluss funktionell relevanter Koronarstenosen auszugehen.

6.3 Ethische, soziale und juristische Bewertung

6.3.1 Methodische Aspekte

Es wird durch die Literaturrecherche und die Handsuche jeweils eine relevante Publikation primär zu ethischen, aber auch zu sozialen und juristischen Aspekten beim Einsatz der CT-Koronarangiografie bzw. invasiver Koronarangiografie zur Diagnostik der KHK identifiziert. Daher muss in der Diskussion auf die methodischen Aspekte der Literaturrecherche eingegangen werden.

Die breit angelegte systematische Recherche beinhaltet eine Vielzahl an Datenbanken, die auch ethische, soziale und juristische Aspekte zum Einsatz der jeweiligen Technologie abbilden. Alle Zeitschriften der früheren Datenbank Bioethicsline[®] mit ethischen Publikationen sind mittlerweile in MEDLINE integriert und die Schlüsselwörter teilweise in den entsprechenden Thesaurus übernommen. Auch alle anderen beim DIMDI vorhandenen relevanten Datenbanken, wie EMBASE, SOMED, SciSearch und ETHMED, werden bei der Recherche mit einem speziellen Selektionsfilter des DIMDI durchsucht und in eine gesonderte RefMan-Datei zur Bearbeitung überspielt.

Da jedoch letztlich zur Bewertung ethischer, sozialer und juristischer Aspekte im Gegensatz zur medizinischen Bewertung keine entsprechend etablierten Suchvorgänge existieren, ist nicht auszuschließen, dass über die gefundenen Treffer hinaus weitere Literaturquellen existieren, die über die Recherche

nicht identifiziert werden. Die ergänzende Handsuche in den Referenzen identifiziert zumindest eine weitere relevante Literaturquelle.

6.3.2 Interpretation der Ergebnisse

Beide Publikationen befassen sich vorrangig mit ethischen aber auch mit sozialen und juristischen Aspekten in Bezug auf die Anwendungen strahlenexponierender Diagnoseverfahren am Beispiel der CT-Koronarangiografie und den entsprechenden Vergleichstechnologien.

Die Publikation von Wann et al.¹⁹⁰ entspricht mit ihrer Analyse nach den drei ethischen Prinzipien Wohltat, Autonomie und Gerechtigkeit im Wesentlichen dem Vier-Prinzipien-Modell der ethisch-moralischen Bewertung medizinischen Handelns nach Beauchamp und Childress²⁵ (Autonomie, Nicht-Schaden, Wohltun und Gerechtigkeit). Die Zusammenfassung der beiden Prinzipien Wohltun und Nicht-Schaden in der Publikation von Wann et al.¹⁹⁰ scheint insofern nachvollziehbar, da die unter Wohltat aufgeführte Verpflichtung, Nutzen und Schaden abzuwägen, bereits das Nicht-Schaden beinhaltet. Insgesamt ist von einer Übertragbarkeit der bei Wann et al.¹⁹⁰ genannten ethisch-moralischen Prinzipien auf den deutschen Raum auszugehen.

Obwohl die Analyse möglicher ethischer Implikationen der CT-Koronarangiografie in der Publikation von Wann et al.¹⁹⁰ im amerikanischen Raum angesiedelt ist, ist die Diskussion der notwendigen Kompetenz und der technischen Qualität der Diagnosestellung, der möglichen Interessenkonflikte bei Selbstüberweisungen, der Angemessenheit der Indikationsstellung sowie der fairen Verteilung medizinischer Ressourcen innerhalb der Gesellschaft relativ gut auf die deutsche Gesundheitslandschaft zu übertragen. Anpreisende, irreführende oder vergleichende Werbung ist in Deutschland laut § 27 der Berufsordnung für Ärzte in Deutschland verboten³⁸. Die auf amerikanische Verhältnisse zugeschnittenen Forderungen, dass entsprechende Werbung informativ sein, Alternativen aufzeigen, auf professionelle Hilfestellungen zur Verfahrensauswahl hinweisen und sich am Patientennutzen orientieren müssen, sind allerdings auch für die immer wieder aufflammenden ethischen und juristischen Diskussionen über erlaubte Information und berufswidrige Werbung in Deutschland relevant.

Bei der Diskussion um die Integration von ethischen Fragestellungen in HTA wird bereits durch Heitmann⁹⁶ den diagnostischen Technologien ein potenzielles Risiko für ethisch-moralische Implikationen zugeschrieben. Hierbei ist im Einklang mit Wann et al.¹⁹⁰ hervorzuheben, dass durch die diagnostischen Verfahren „Personen“ zu „Patienten“ gewandelt werden, was weitreichende Folgen hervorrufen kann. Aus diesem Grund sollte bei der Betrachtung von ethisch-moralischen Implikationen der Anwendung diagnostischer Verfahren innerhalb von HTA zumindest die Sicherheit der Diagnosestellung und das Nutzen-Schadenverhältnis inklusive möglicher stigmatisierender Folgen einer Diagnosestellung betrachtet werden^{96, 152}.

Die Arbeit von Haramati et al.⁹³ beschäftigt sich ausführlich mit den ethischen Implikationen der Strahlenexposition durch CT-Koronarangiografie innerhalb von Studien. Auch diese Untersuchungen beziehen sich auf den amerikanischen Raum. In Deutschland werden allerdings die gleichen ethischen Aspekte durch das entsprechende Genehmigungsverfahren der zuständigen Ethikkommissionen zur Anwendung von ionisierender Strahlung aufgegriffen³⁷. Bei der Genehmigung einer entsprechenden Studie müssen die im Rahmen der Erforschung der bildgebenden Verfahren auftretende Strahlenexposition und die damit möglicherweise einhergehende Risikoerhöhung für Krebserkrankungen mit dem erwarteten Erkenntnisgewinn abgewogen werden.

Die von Haramati⁹³ abgeleitete Schlussfolgerung, dass die Durchführung von prospektiven randomisierten Studien mit der Ausschöpfung aller Möglichkeiten zur Minimierung der Strahlendosis und ausreichender statistischer Trennschärfe (Power) zur Erkennung von Unterschieden zwischen den Diagnoseverfahren, anzustreben ist, kann sicherlich auch für Deutschland übernommen werden.

Über die Erkenntnisse der beiden genannten Publikationen hinaus sollte bei strahlenexponierenden Untersuchungen sowohl bei der Anwendung innerhalb von Studien als auch in der Routineversorgung besonderes Augenmerk auf eine transparente Darlegung des möglichen Nutzens, aber auch des Schadens im Rahmen der informierten Einwilligung der Patienten gelegt und dies entsprechend dokumentiert werden.

Aus der Zusammenschau der Publikationen lassen sich in Bezug auf ethische, soziale oder juristische Aspekte einige mögliche Implikationen insbesondere bei Nicht-Beachtung entsprechender ethisch-moralischer Standards ableiten: Unter- bzw. Überversorgung, unnötige Komplikationen, Verängstigung und Stigmatisierung der Patienten, Einschränkung der Selbstbestimmung, ungleicher Zugang zur medizinischen Versorgung und ungerechte Ressourcenverteilung sowie juristische Auseinandersetzungen.

Es finden sich in diesen Quellen keine Hinweise zu Unterschieden zwischen der CT-Koronarangiografie und der invasiven Koronarangiografie bezüglich ethischer, sozialer oder juristischer Implikationen, die über die Auswirkungen einer unterschiedlichen diagnostischen Güte hinausgehen. Je nach Festlegung des gültigen Referenzstandards ergeben sich unterschiedliche Auswirkungen in Bezug auf eine unterlassene oder überflüssige Diagnostik und damit verbundene Konsequenzen.

7 Beantwortung der Fragestellung

7.1 Medizinische Bewertung

Die medizinische Wirksamkeit und die prognostische Güte der CT-Koronarangiografie im Vergleich zu invasiver Koronarangiografie bei der Diagnostik der KHK sind unklar (da entsprechende Studien fehlen).

Die diagnostische Güte der CT-Koronarangiografie mit mindestens 64-zeiligen Geräten zur Identifikation bzw. zum Ausschluss von obstruktiven Stenosen ist in Bezug auf den Referenzstandard invasive Koronarangiografie als Goldstandard der Diagnostik mit einer Sensitivität von 93 % bis 98 % und Spezifität von 83 % bis 89 % recht hoch. Das Wahrscheinlichkeitsverhältnis (Trennschärfe) für eine richtige gegenüber einer falschen Diagnosestellung bei positiven Testergebnissen ist als „hohe diagnostische Evidenz“ und das entsprechende Verhältnis bei negativen Testergebnissen als „überzeugende diagnostische Evidenz“ zu betrachten. Aufgrund nicht auswertbarer CT-Koronarangiografien werden circa 3,6 % der Patienten trotzdem noch mittels invasiver Koronarangiografie untersucht.

Die diagnostische Güte der CT-Koronarangiografie mit mindestens 64-zeiligen Geräten und der invasiven Koronarangiografie zur Identifikation bzw. zum Ausschluss von funktionell relevanten Stenosen sind niedrig und angesichts der ermittelten Wahrscheinlichkeitsverhältnisse für eine richtige gegenüber einer falschen Diagnosestellung sowohl bei positiven als auch bei negativen Testergebnissen nur als „schwache diagnostische Evidenz“ einzuschätzen.

Die verbrauchte durchschnittliche Kontrastmittelmenge beträgt im Durchschnitt ca. 31,3 g. Die durchschnittliche effektive Strahlendosis für CT-Geräte mit retrospektivem EKG-Gating liegt bei 13,0 mSv. Die effektive Strahlendosis bei der invasiven Koronarangiografie und bei der CT-Koronarangiografie mit prospektivem EKG-Gating ist im Vergleich zur CT-Koronarangiografie mit retrospektivem EKG-Gating im Durchschnitt niedriger (ca. 5 bis 7 mSv vs. 2 bis 4 mSv; Daten stammen aus nicht systematischen Übersichten). Bei der Betrachtung der Strategie mit CT-Koronarangiografie und anschließender invasiver Koronarangiografie bei positivem Befund zeigt sich eine Steigerung der durchschnittlichen effektiven Strahlendosis bei steigender Prätestwahrscheinlichkeit für KHK. Verglichen mit invasiver Koronarangiografie ist die durchschnittliche effektive Strahlendosis bei der CT-Koronarangiografie mit prospektivem EKG-Gating relativ ähnlich.

7.2 Ökonomische Bewertung

Die Kostenrelation der CT-Koronarangiografie im Vergleich zu invasiver Koronarangiografie in Bezug auf die medizinische Wirksamkeit sowie die prognostische Güte bei der Diagnostik der KHK sind unklar (da entsprechende Studien fehlen).

Beim Vergleich der CT-Koronarangiografie und der invasiven Koronarangiografie zur Identifikation von obstruktiven Stenosen zeigt sich, dass bei der Prätestwahrscheinlichkeit für KHK bis einschließlich 50 % die CT-Koronarangiografie und bei der Prätestwahrscheinlichkeit für KHK ab 70 % die invasive Koronarangiografie kostengünstiger pro richtig positiv diagnostiziertem Patienten ist.

Bei der Betrachtung der beiden Koronarangiografietypen bezogen auf die Identifikation von funktionell relevanten Stenosen ändert sich das Bild im Vergleich zur Identifikation von obstruktiven Stenosen mit erheblicher Kostenzunahme pro richtig positiv diagnostiziertem Patienten, insbesondere im Bereich der niedrigen Prätestwahrscheinlichkeit für KHK.

7.3 Ethische, soziale und juristische Bewertung

Die Anwendung der CT-Koronarangiografie bzw. der invasiven Koronarangiografie zur KHK-Diagnostik birgt ethische, soziale sowie juristische Implikationen, die bei Nichtbeachtung der ethisch-moralischen Prinzipien Wohltat, Autonomie und Gerechtigkeit entstehen können. Mögliche Implikationen sind: Unter- bzw. Überversorgung, unnötige Komplikationen, Verängstigung und Stigmatisierung der Patienten, Einschränkung der Selbstbestimmung, ungleicher Zugang zur medizinischen Versorgung und ungerechte Ressourcenverteilung sowie juristische Auseinandersetzungen. Es finden sich keine Hinweise zu Unterschieden der CT-Koronarangiografie und der invasiven Koronarangiografie, die über Auswirkungen verschiedener diagnostischer Güte hinausgehen.

8 Schlussfolgerungen

Zum Ausschluss von obstruktiven Stenosen im Rahmen der KHK-Diagnostik ist die CT-Koronarangiografie mit mindestens 64-zeiligen Geräten bei Patienten mit mittlerer Prätestwahrscheinlichkeit für KHK als Vorschaltetest zur Vermeidung einer unangemessenen invasiven Koronarangiografie aus medizinischer Sicht, dabei bis einschließlich 50%iger Prätestwahrscheinlichkeit für KHK auch aus gesundheitsökonomischer Sicht zu empfehlen.

Zur Identifikation bzw. zum Ausschluss der funktionell relevanten Stenosen im Rahmen der KHK-Diagnostik sowohl aus medizinischer als auch aus gesundheitsökonomischer Sicht ist weder die CT-Koronarangiografie mit mindestens 64-zeiligen Geräten noch die invasive Koronarangiografie als alleiniges diagnostisches Verfahren zu empfehlen.

Die Entscheidung über die klinische Relevanz der Identifikation von obstruktiven Stenosen bzw. der funktionell relevanten Stenosen obliegt nicht dem vorliegenden Bericht und soll durch die Fachgemeinschaft festgelegt werden.

Um potenzielle negative ethische, soziale und juristische Implikationen bei der Anwendung von CT-Koronarangiografie und invasiver Koronarangiografie zur KHK-Diagnostik zu minimieren, sollen die ethisch-moralischen Prinzipien Wohltat, Autonomie und Gerechtigkeit beachtet werden.

9 Literaturverzeichnis

1. N. N. Pschyrembel. *Klinisches Wörterbuch*, 261 ed. Walter de Gruyter GmbH & Co. Berlin, 2007.
2. N. N. Nationale VersorgungsLeitlinie "Chronische KHK". www.versorgungsleitlinien.de/themen/khk/pdf/nvl_khk_lang.pdf (13.09.2010).
3. Abdulla J, Abildstrom SZ, Gotzsche O, Christensen E, Kober L, Torp-Pedersen C. 64-multislice detector computed tomography coronary angiography as potential alternative to conventional coronary angiography: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2007; 28(24): 3042-3050.
4. Abidov A, Gallagher MJ, Chinnaiyan KM, Mehta LS, Wegner JH, Raff GL. Clinical effectiveness of coronary computed tomographic angiography in the triage of patients to cardiac catheterization and revascularization after inconclusive stress testing: results of a 2-year prospective trial. *Journal of nuclear cardiology: official publication of the American Society of Nuclear Cardiology* 2009; 16(5): 701-713.
5. Achenbach S. Assessing the prognostic value of coronary computed tomography angiography. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 52([16]): 1344-1346.
6. Achenbach S. Die Rolle der Kardio-CT im klinischen Alltag - Update 2010 [Role of cardiac CT-angiography in clinical routine--an update 2010]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2010; 135(39): 1918-1922.
7. Achenbach S, Möhlenkamp S. Erhebliches Potenzial (Leserbrief). *Deutsches Ärzteblatt* 2010; 107(48): A2395.
8. Achenbach S, Ropers U, Kuettner A, Anders K, Pflederer T, Komatsu S, Bautz W, Daniel WG, Ropers D. Randomized comparison of 64-slice single- and dual-source computed tomography coronary angiography for the detection of coronary artery disease. *JACC. Cardiovascular imaging* 2008; 1(2): 177-186.
9. Achenbach S, Rost C, Ropers D, Pflederer T, von Erffa J, Daniel WG. Nichtinvasive Koronarangiographie: aktueller Stand und Perspektiven [Non-invasive coronary angiography: current status and perspectives]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2007; 132(14): 750-756.
10. Adams GL, Trimble MA, Brosnan RB, Russo CA, Rusband D, Honeycutt EF, Shaw LK, Hurwitz LM, Turkington TG, Hanson MW, Pagnanelli RA, Borges-Neto S. Evaluation of combined cardiac positron emission tomography and coronary computed tomography angiography for the detection of coronary artery disease. *Nuclear medicine communications* 2008; 29(7): 593-598.
11. Aldrovandi A, Cademartiri F, Menozzi A, Ugo F, Lina D, Maffei E, Palumbo A, Fusaro M, Crisi G, Ardissino D. Evaluation of coronary atherosclerosis by multislice computed tomography in patients with acute myocardial infarction and without significant coronary artery stenosis: a comparative study with quantitative coronary angiography. *Circulation: Cardiovascular imaging* 2008; 1(3): 205-211.
12. Aldrovandi A, Maffei E, Palumbo A, Seitun S, Martini C, Brambilla V, Zuccarelli A, Tarantini G, Weustink AC, Mollet NR, Ruffini L, Crisi G, Ardissino D, De Feyter PJ, Krestin GP, Cademartiri F. Prognostic value of computed tomography coronary angiography in patients with suspected coronary artery disease: a 24-month follow-up study. *European radiology* 2009; 19(7): 1653-1660.
13. Alessandri N, Di Matteo A, Rondoni G, Petrassi M, Tufani F, Ferrari R, Laghi A. Heart imaging: the accuracy of the 64-MSCT in the detection of coronary artery disease. *European review for medical and pharmacological sciences* 2009; 13(3): 163-171.
14. Amemiya S, Takao H. Computed tomographic coronary angiography for diagnosing stable coronary artery disease: a cost-utility and cost-effectiveness analysis. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society* 2009; 73(7): 1263-1270.
15. Ammann P, Brunner-La Rocca HP, Angehrn W, Roelli H, Sagmeister M, Rickli MD H. Procedural complications following diagnostic coronary angiography are related to the operator's experience and the catheter size. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2003; 59(1): 13-18.

16. Andreini D, Pontone G, Ballerini G, Quaglia C, Nobili E, Magini A, Bertella E, Pepi M. Feasibility and diagnostic accuracy of 16-slice multidetector computed tomography coronary angiography in 500 consecutive patients: critical role of heart rate. *The international journal of cardiovascular imaging* 2007; 23(6): 789-801.
17. Andreini D, Pontone G, Bartorelli AL, Trabattoni D, Mushtaq S, Bertella E, Annoni A, Formenti A, Cortinovis S, Montorsi P, Veglia F, Ballerini G, Pepi M. Comparison of feasibility and diagnostic accuracy of 64-slice multidetector computed tomographic coronary angiography versus invasive coronary angiography versus intravascular ultrasound for evaluation of in-stent restenosis. *The American journal of cardiology* 2009; 103(10): 1349-1358.
18. Andreini D, Pontone G, Mushtaq S, Pepi M, Bartorelli AL. Multidetector computed tomography coronary angiography for the assessment of coronary in-stent restenosis. *The American journal of cardiology* 2010; 105(5): 645-655.
19. Arnoldi E, Ramos-Duran I, Abro JA, Zwerner PL, Nikolaou K, Reiser MF, Costello P, Schoepf UJ. CT-Angiographie der Koronarien mit prospektivem EKG-Triggern: Hohe diagnostische Genauigkeit bei niedriger Strahlendosis [Coronary CT angiography using prospective ECG triggering: high diagnostic accuracy with low radiation dose]. *Der Radiologe* 2010; 50(6): 500-506.
20. Athappan G, Habib M, Ponniah T, Jeyaseelan L. Multi-detector computerized tomography angiography for evaluation of acute chest pain – a meta analysis and systematic review of literature. *International journal of cardiology* 2010; 141(2): 132-140.
21. Auguadro C, Manfredi M, Scalise F, Mustica T, Vanoli E, Khouri T, Specchia G. Multislice computed tomography for the evaluation of coronary bypass grafts and native coronary arteries: comparison with traditional angiography. *Journal of cardiovascular medicine* 2009; 10(6): 454-460.
22. Bachar GN, Atar E, Fuchs S, Dror D, Kornowski R. Prevalence and clinical predictors of atherosclerotic coronary artery disease in asymptomatic patients undergoing coronary multidetector computed tomography. *Coronary artery disease* 2007; 18(5): 353-360.
23. Bayrak F, Guneysu T, Gemici G, Sevinc D, Mutlu B, Aytacilar S, Degertekin M. Diagnostic performance of 64-slice computed tomography coronary angiography to detect significant coronary artery stenosis. *Acta Cardiologica* 2008; 63(1): 11-17.
24. Beanlands RS, Chow BJ, Dick A, Friedrich MG, Gulenchyn KY, Kiess M, Leong-Poi H, Miller RM, Nichol G, Freeman M, Bogaty P, Honos G, Hudon G, Wisenberg G, van Berkum J, Williams K, Yoshinaga K, Graham J, Canadian Cardiovascular Society, Canadian Association of Radiologists, Canadian Association of Nuclear Medicine, Canadian Nuclear Cardiology Society, Canadian Society of Cardiac Magnetic Resonance. CCS/CAR/CANM/CNCS/CanSCMR joint position statement on advanced noninvasive cardiac imaging using positron emission tomography, magnetic resonance imaging and multidetector computed tomographic angiography in the diagnosis and evaluation of ischemic heart disease—executive summary. *The Canadian journal of cardiology* 2007; 23(2): 107-119.
25. Beauchamp T, Childress J: *Principles Of Biomedical Ethics*. New York, 2001.
26. Bedi HS, Gill JA, Bakshi SS. Can we perform coronary artery bypass grafting on the basis of computed tomographic angiography alone? A comparison with conventional coronary angiography. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2008; 33(4): 633-638.
27. Berman DS, Abidov A, Hachamovitch R, Min JK, Slomka PJ, Germano G, Shaw LJ. Comparative roles of cardiac CT and nuclear cardiology in assessment of the patient with suspected coronary artery disease. *Journal of Invasive Cardiology* 2009; 21(7): 352-358.
28. Bluemke DA, Achenbach S, Budoff M, Gerber TC, Gersh B, Hillis LD, Hundley WG, Manning WJ, Printz BF, Stuber M, Woodard PK. Noninvasive coronary artery imaging: magnetic resonance angiography and multidetector computed tomography angiography: a scientific statement from the American heart association committee on cardiovascular imaging and intervention of the council on cardiovascular radiology and intervention, and the councils on clinical cardiology and cardiovascular disease in the young. *Circulation* 2008; 118(5): 586-606.

29. Bonello L, Armero S, Jacquier A, Com O, Sarran A, Sbragia P, Panuel M, Arques S, Paganelli F. Non-invasive coronary angiography for patients with acute atypical chest pain discharged after negative screening including maximal negative treadmill stress test. A prospective study. *International journal of cardiology* 2009; 134([1]): 140-143.
30. Bordeleau E, Lamonde A, Prenovault J, Belblidia A, Cote G, Lesperance J, Soulez G, Chartrand-Lefebvre C. Accuracy and rate of coronary artery segment visualization with CT angiography for the non-invasive detection of coronary artery stenoses. *The international journal of cardiovascular imaging* 2007; 23(6): 771-780.
31. Bruckenberg E. 22. Herzbericht 2009. www.bruckenberg.de (14.09.2010).
32. Brüggjenjürgen B, Lindgren P, Ehlken B, Rupprecht HJ, Willich S. Long-term cost-effectiveness of clopidogrel in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation in Germany. *The European Journal of Health Economics* 2007; 8(1): 51-57.
33. Brunner H, Froehner S, Brunn J, Wagner M, Gietzen FH, Kerber S, Schmitt R. Klinische Wertigkeit der Dual-Source-Computertomographie (DSCT) in der Primaerdiagnostik der koronaren Herzkrankheit [Clinical value of dual source computerized tomography in primary diagnosis of coronary heart disease]. *Roentgenpraxis; Zeitschrift fuer radiologische Technik* 2008; 56(5): 155-163.
34. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, Scherer M, Bellinger R, Martin A, Benton R, Delago A, Min JK. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 52(21): 1724-1732.
35. Budoff MJ, Karwasky R, Ahmadi N, Nasserian C, Pratt F, Stephens J, Chang WW, Flores FR, Rizzo JA, Gunnarsson CL, McKay CR. Cost-effectiveness of multidetector computed tomography compared with myocardial perfusion imaging as gatekeeper to invasive coronary angiography in asymptomatic firefighters with positive treadmill tests. *Journal of cardiovascular computed tomography* 2009; 3(5): 323-330.
36. Budoff MJ, Liu ST, Chow D, DeFrance T, Flores F, Gebow D, Hsieh BJ, Nasir K, Ahmadi N. Cardiac CTA versus Standard of Care Strategies to Evaluate Patients With Potential Coronary Artery Disease: Effect on Long Term Clinical Outcomes. *Circulation* 2009; 120([18, Suppl. 2]): 316.
37. Bundesamt für Strahlenschutz. Hinweise zum Antrag auf Genehmigung zur Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung am Menschen in der medizinischen Forschung nach § 23 StrlSchV13. Bundesamt für Strahlenschutz 2011. 2011.
38. Bundesärztekammer. (Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte, Fassung der Beschlüsse des 114. Deutschen Ärztetages 2011 in Kiel. www.bundesaerztekammer.de/downloads/MBO_08_20111.pdf (10.10.2011).
39. Busch S, Nikolaou K, Johnson T, Rist C, Knez A, Reiser M, Becker C. Quantifizierung von Stenosen der Koronararterien: 64-Zeilen-CT-Angiographie und Dual Source vs. Herzkatheter [Quantification of coronary artery stenoses: comparison of 64-slice and dual source CT angiography with cardiac catheterization]. *Der Radiologe* 2007; 47(4): 295-300.
40. Butler J, Shapiro M, Reiber J, Sheth T, Ferencik M, Kurtz EG, Nichols J, Pena A, Cury RC, Brady TJ, Hoffmann U. Extent and distribution of coronary artery disease: a comparative study of invasive versus noninvasive angiography with computed angiography. *American heart journal* 2007; 153(3): 378-384.
41. Cademartiri F, Schuijf JD, Pugliese F, Mollet NR, Jukema JW, Maffei E, Kroft LJ, Palumbo A, Ardissino D, Serruys PW, Krestin GP, van der Wall EE, De Feyter PJ, Bax JJ. Usefulness of 64-slice multislice computed tomography coronary angiography to assess in-stent restenosis. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 49(22): 2204-2210.

42. Carrabba N, Schuijff JD, de Graaf FR, Parodi G, Maffei E, Valenti R, Palumbo A, Weustink AC, Mollet NR, Accetta G, Cademartiri F, Antonucci D, Bax JJ. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography for the detection of in-stent restenosis: a meta-analysis. *Journal of nuclear cardiology official publication of the American Society of Nuclear Cardiology* 2010; 17(3): 470-478.
43. Carrascosa P, Capunay C, Deviggiano A, Goldsmit A, Tajer C, Bettinotti M, Carrascosa J, Ivanc TB, Fallahi A, Garcia MJ. Accuracy of low-dose prospectively gated axial coronary CT angiography for the assessment of coronary artery stenosis in patients with stable heart rate. *Journal of cardiovascular computed tomography* 2010; 4(3): 197-205.
44. Carrigan TP, Nair D, Schoenhagen P, Curtin RJ, Popovic ZB, Halliburton S, Kuzmiak S, White RD, Flamm SD, Desai MY. Prognostic utility of 64-slice computed tomography in patients with suspected but no documented coronary artery disease. *European Heart Journal* 2009; 30(3): 362-371.
45. Cazalas G, Sarran A, Amabile N, Chaumoitre K, Marciano-Chagnaud S, Jacquier A, Paganelli F, Panuel M. Comparaison du scanner 64-detecteurs et de la coronarographie dans la detection des stenoses coronariennes chez des patients porteurs d'angor stable et de syndrome coronaire aigu a bas risques [Comparison of 64 MDCT coronary CTA and coronary angiography in the detection of coronary artery stenosis in low risk patients with stable angina and acute coronary syndrome]. *Journal de radiologie* 2009; 90(9 Pt 1): 1055-1066.
46. Chang AM, Shofer FS, Weiner MG, Synnestvedt MB, Litt HI, Baxt WG, Hollander JE. Actual financial comparison of four strategies to evaluate patients with potential acute coronary syndromes. *Academic emergency medicine: official journal of the Society for Academic Emergency Medicine* 2008; 15(7): 649-655.
47. Chen BX, Ma FY, Wen ZY, Luo W, Zhao XZ, Kang F, Zhou QH, Ruan JH. Diagnostic value of 128-slice CT coronary angiography in comparison with invasive coronary angiography. *Zhonghua xin xue guan bing za zhi [Chinese journal of cardiovascular diseases]* 2008; 36(3): 223-228.
48. Chen Y, Han P, Liang B, Liang H, Lei Z, Tian Z, Feng G, Xiao J. Comparative study on 16-slice CT coronary angiography vs conventional coronary angiography--a report of 38 cases. *Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical sciences = Hua zhong ke ji da xue xue bao. Yi xue Ying De wen ban = Huazhong keji daxue xuebao. Yixue Yingdewen ban* 2008; 28(1): 110-113.
49. Choi EK, Choi SI, Rivera JJ, Nasir K, Chang SA, Chun EJ, Kim HK, Choi DJ, Blumenthal RS, Chang HJ. Coronary computed tomography angiography as a screening tool for the detection of occult coronary artery disease in asymptomatic individuals. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 52(5): 357-365.
50. Chow BJ, Abraham A, Wells GA, Chen L, Ruddy TD, Yam Y, Govas N, Galbraith PD, Dennie C, Beanlands RS. Diagnostic accuracy and impact of computed tomographic coronary angiography on utilization of invasive coronary angiography. *Circulation: Cardiovascular imaging* 2009; 2(1): 16-23.
51. Chow BJ, Wells GA, Chen L, Yam Y, Galiwango P, Abraham A, Sheth T, Dennie C, Beanlands RS, Ruddy TD. Prognostic value of 64-slice cardiac computed tomography severity of coronary artery disease, coronary atherosclerosis, and left ventricular ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 55(10): 1017-1028.
52. Cole JH, Chunn VM, Morrow JA, Buckley RS, Phillips GM. Cost implications of initial computed tomography angiography as opposed to catheterization in patients with mildly abnormal or equivocal myocardial perfusion scans. *Journal of cardiovascular computed tomography* 2007; 1(1): 21-26.
53. Coles DR, Wilde P, Oberhoff M, Rogers CA, Karsch KR, Baumbach A. Multislice computed tomography coronary angiography in patients admitted with a suspected acute coronary syndrome. *The international journal of cardiovascular imaging* 2007; 23(5): 603-614.
54. d'Othee BJ, Siebert U, Cury R, Jadvar H, Dunn EJ, Hoffmann U. A systematic review on diagnostic accuracy of CT-based detection of significant coronary artery disease. *Eur J Radiol.* 2008; 65(3): 449-461.

55. DAHTA des DIMDI. Handbuch für Autoren zur Erstellung von HTA-Berichten. Köln, Deutschland, 2008.
56. Das KM, El-Menyar AA, Salam AM, Singh R, Dabdoob WA, Albinali HA, Al Suwaidi J. Contrast-enhanced 64-section coronary multidetector CT angiography versus conventional coronary angiography for stent assessment. *Radiology* 2007; 245(2): 424-432.
57. de Graaf FR, Schuijf JD, van Velzen JE, Boogers MJ, Kroft LJ, de Roos A, Reiber JH, Sieders A, Spano F, Jukema JW, Schalij MJ, van der Wall EE, Bax JJ. Diagnostic accuracy of 320-row multidetector computed tomography coronary angiography to noninvasively assess in-stent restenosis. *Investigative radiology* 2010; 45(6): 331-340.
58. Deetjen A, Moellmann S, Conradi G, Rolf A, Schmermund A, Hamm CW, Dill T. Use of automatic exposure control in multislice computed tomography of the coronaries: comparison of 16-slice and 64-slice scanner data with conventional coronary angiography. *Heart (British Cardiac Society)* 2007; 93(9): 1040-1043.
59. Deetjen AG, Conradi G, Moellmann S, Ekinici O, Weber M, Nef H, Moellmann H, Hamm CW, Dill T. Diagnostic value of the 16-detector row multislice spiral computed tomography for the detection of coronary artery stenosis in comparison to invasive coronary angiography. *Clinical cardiology* 2007; 30(3): 118-123.
60. Delgado K, Williams M. Diagnostic accuracy for coronary artery disease of multislice CT scanners in comparison to conventional coronary angiography: an integrative literature review. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 2010; 22(9): 496-503.
61. Dewey M, Hamm B. Cost effectiveness of coronary angiography and calcium scoring using CT and stress MRI for diagnosis of coronary artery disease. *European radiology* 2007; 17(5): 1301-1309.
62. Dewey M, Hamm B. CT-Koronarangiografie: Untersuchungstechnik, klinische Ergebnisse und Ausblick in zukünftige Entwicklungen [CT coronary angiography: examination technique, clinical results, and outlook on future developments]. *RoeFo: Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 2007; 179(3): 246-260.
63. Dewey M, Vavere AL, Arbab-Zadeh A, Miller JM, Sara L, Cox C, Gottlieb I, Yoshioka K, Paul N, Hoe J, de Roos A, Lardo AC, Lima JA, Clouse ME. Patient characteristics as predictors of image quality and diagnostic accuracy of MDCT compared with conventional coronary angiography for detecting coronary artery stenoses: CORE-64 Multicenter International Trial. *AJR. American journal of roentgenology* 2010; 194(1): 93-102.
64. Dewey M, Zimmermann E, Deissenrieder F, Laule M, Duebel HP, Schlattmann P, Knebel F, Rutsch W, Hamm B. Noninvasive coronary angiography by 320-row computed tomography with lower radiation exposure and maintained diagnostic accuracy: comparison of results with cardiac catheterization in a head-to-head pilot investigation. *Circulation* 2009; 120(10): 867-875.
65. Di Tanna GL, Berti E, Stivanello E, Cademartiri F, Achenbach S, Camerlingo MD, Grilli R. Informative value of clinical research on multislice computed tomography in the diagnosis of coronary artery disease: A systematic review. *International journal of cardiology* 2008; 130(3): 386-404.
66. Dijkers R, van der Zaag-Loonen HJ, Willems TP, Post WJ, Oudkerk M. Is there an indication for computed tomography and magnetic resonance imaging in the evaluation of coronary artery bypass grafts? *Journal of computer assisted tomography* 2009; 33(3): 317-327.
67. Dijkers R, Willems TP, Piers LH, de Jonge GJ, Tio RA, van der Zaag-Loonen HJ, van Ooijen PM, Zijlstra F, Oudkerk M. Coronary revascularization treatment based on dual-source computed tomography. *European radiology* 2008; 18(9): 1800-1808.
68. DIMDI. ICD-10-GM; International Classification of Diseases, 10. Version; German Modification. www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icd10/ls-icdhtml.htm (14.07.2010).
69. Dorenkamp M, Bonaventura K, Sohns C, Becker CR, Leber AW. Direct costs and cost-effectiveness of dual-source computed tomography and invasive coronary angiography in patients with an intermediate pretest likelihood for coronary artery disease. *Heart* 2011.

70. Ehara M, Kawai M, Surmely JF, Matsubara T, Terashima M, Tsuchikane E, Kinoshita Y, Ito T, Takeda Y, Nasu K, Tanaka N, Murata A, Fujita H, Sato K, Kodama A, Katoh O, Suzuki T. Diagnostic accuracy of coronary in-stent restenosis using 64-slice computed tomography: comparison with invasive coronary angiography. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 49(9): 951-959.
71. Fang XM, Chen HW, Hu XY, Bao J, Chen Y, Yang ZY, Buckley O, Wu XQ. Dual-source CT coronary angiography without heart rate or rhythm control in comparison with conventional coronary angiography. *The international journal of cardiovascular imaging* 2010; 26(3): 323-331.
72. Faucheron N, Reimer P. Koronare Herzcomputertomographie [Coronary heart-CT]. *Radiologe* 2008; 48(7): 681-693.
73. Fazel P, Peterman MA, Schussler JM. Three-year outcomes and cost analysis in patients receiving 64-slice computed tomographic coronary angiography for chest pain. *The American journal of cardiology* 2009; 104(4): 498-500.
74. Fischbach R, Miller S, Beer M, Lotz J, Kivelitz D. Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Herzdiagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft für den Einsatz der Computertomografie und Magnetresonanztomografie in der Herzdiagnostik. Teil 1 – Computertomografie [Recommendations of the Heart Diagnosis Working Group of the German Roentgen Society for use of computerized tomography and magnetic resonance tomography in heart diagnosis. 1 – Computerized tomography]. *Rofo* 2009; 181(7): 700-706.
75. Flachskampf F, Hagendorff A. Koronare Herzkrankheit: der Ischämienachweis ist der Angelpunkt der Diagnostik. *Deutsches Ärzteblatt* 2010; 107(34-35): C1423-C1425.
76. Fleet S. Cost analysis of initial computed tomography angiography vs cardiac catheterization. *Journal of cardiovascular computed tomography* 2007; 1([2]): 124.
77. Gaemperli O, Valenta I, Schepis T, Husmann L, Scheffel H, Desbiolles L, Leschka S, Alkadhi H, Kaufmann PA. Coronary 64-slice CT angiography predicts outcome in patients with known or suspected coronary artery disease. *European radiology* 2008; 18(6): 1162-1173.
78. Genders TS, Meijboom WB, Meijs MF, Schuijf JD, Mollet NR, Weustink AC, Pugliese F, Bax JJ, Cramer MJ, Krestin GP, De Feyter PJ, Hunink MG. CT coronary angiography in patients suspected of having coronary artery disease: decision making from various perspectives in the face of uncertainty. *Radiology* 2009; 253(3): 734-744.
79. Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW, Ross MA, O'Neil BJ, Raff GL. A randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 49(8): 863-871.
80. Gopalakrishnan P, Wilson GT, Tak T. Accuracy of multislice computed tomography coronary angiography: a pooled estimate. *Cardiology in review* 2008; 16(4): 189-196.
81. Gouya H, Varenne O, Trinquart L, Touze E, Vignaux O, Spaulding C, Mas JL, Sablayrolles JL. Coronary artery stenosis in high-risk patients: 64-section CT and coronary angiography – prospective study and analysis of discordance. *Radiology* 2009; 252(2): 377-385.
82. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008; 336(7654): 1170-1173.
83. Hacker M, Jakobs T, Hack N, Nikolaou K, Becker C, von Ziegler F, Knez A, Koenig A, Klaus V, Reiser M, Hahn K, Tiling R. Sixty-four slice spiral CT angiography does not predict the functional relevance of coronary artery stenoses in patients with stable angina. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2007; 34(1): 4-10.
84. Hadamitzky M, Freissmuth B, Meyer T, Hein F, Kastrati A, Martinoff S, Schoemig A, Hausleiter J. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *JACC: Cardiovascular imaging* 2009; 2(4): 404-411.

85. Hadamitzky M, Hein F, Meyer T, Bischoff B, Martinoff S, Schoemig A, Hausleiter J. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography in diabetic patients without known coronary artery disease. *Diabetes care* 2010; 33(6): 1358-1363.
86. Hadamitzky M, Meyer T, Hein F, Bischoff B, Martinoff S, Schoemig A, Hausleiter J. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography in asymptomatic patients. *The American journal of cardiology* 2010; 105(12): 1746-1751.
87. Halpern EJ, Fischman D, Savage MP, Koka AR, DeCaro M, Levin DC. Decision analytic model for evaluation of suspected coronary disease with stress testing and coronary CT angiography. *Academic radiology* 2010; 17(5): 577-586.
88. Halpern EJ, Savage MP, Fischman DL, Levin DC. Cost-effectiveness of coronary CT angiography in evaluation of patients without symptoms who have positive stress test results. *American journal of roentgenology* 2010; 194(5): 1257-1262.
89. Hamm CW, Albrecht A, Bonzel T, Kelm M, Lange H, Schächinger V, Terres W, Voelker W. Diagnostische Herzkatheteruntersuchung. *Clinical Research in Cardiology* 2008; 97(8): 475-512.
90. Hamon M, Champ-Rigot L, Morello R, Riddell JW, Hamon M. Diagnostic accuracy of in-stent coronary restenosis detection with multislice spiral computed tomography: a meta-analysis. *European radiology* 2008; 18(2): 217-225.
91. Hamon M, Lepage O, Malagutti P, Riddell JW, Morello R, Agostini D, Hamon M. Diagnostic performance of 16- and 64-section spiral CT for coronary artery bypass graft assessment: meta-analysis. *Radiology* 2008; 247(3): 679-686.
92. Hamon M, Morello R, Riddell JW, Hamon M. Coronary arteries: diagnostic performance of 16-versus 64-section spiral CT compared with invasive coronary angiography – meta-analysis. *Radiology* 2007; 245(3): 720-731.
93. Haramati LB. Ethical trials to determine the risks and benefits of radiation exposure from coronary CT angiography. *J Am Coll. Radiol.* 2008; 5(10): 1073-1076.
94. Hausleiter J, Meyer T, Hadamitzky M, Zankl M, Gerein P, Doerrler K, Kastrati A, Martinoff S, Schoemig A. Non-invasive coronary computed tomographic angiography for patients with suspected coronary artery disease: the Coronary Angiography by Computed Tomography with the Use of a Submillimeter resolution (CACTUS) trial. *European Heart Journal* 2007; 28(24): 3034-3041.
95. Hay CS, Morse RJ, Morgan-Hughes GJ, Gosling O, Shaw SR, Roobottom CA. Prognostic value of coronary multidetector CT angiography in patients with an intermediate probability of significant coronary heart disease. *The British journal of radiology* 2010; 83(988): 327-330.
96. Heitman E. Ethical Issues in Technology Assessment: Conceptual Categories and Procedural Considerations. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 1998; 14(03): 544-566.
97. Herzog BA, Wyss CA, Husmann L, Gaemperli O, Valenta I, Treyer V, Landmesser U, Kaufmann PA. First head-to-head comparison of effective radiation dose from low-dose 64-slice CT with prospective ECG-triggering versus invasive coronary angiography. *Heart (British Cardiac Society)* 2009; 95(20): 1656-1661.
98. Hoe J, Toh KH. First experience with 320-row multidetector CT coronary angiography scanning with prospective electrocardiogram gating to reduce radiation dose. *Journal of cardiovascular computed tomography* 2009; 3(4): 257-261.
99. Hoffmann M, Klass O, Brunner H. Diagnostik der koronaren Herzkrankheit – aktueller Stand der CT. *Der Nuklearmediziner* 2010; 33: 105-112.
100. Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, Nichols JH, Rogers IS, Seneviratne SK, Truong QA, Cury RC, Abbara S, Shapiro MD, Moloo J, Butler J, Ferencik M, Lee H, Jang IK, Parry BA, Brown DF, Udelson JE, Achenbach S, Brady TJ, Nagurney JT. Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain: the ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 53(18): 1642-1650.

101. Hong YJ, Kim SJ, Lee SM, Min PK, Yoon YW, Lee BK, Kim TH. Low-dose coronary computed tomography angiography using prospective ECG-triggering compared to invasive coronary angiography. *The international journal of cardiovascular imaging* 2010; 27: 425-431.
102. Husmann L, Gaemperli O, Schepis T, Scheffel H, Valenta I, Hoefflinghaus T, Stolzmann P, Desbiolles L, Herzog BA, Leschka S, Marincek B, Alkadhi H, Kaufmann PA. Accuracy of quantitative coronary angiography with computed tomography and its dependency on plaque composition: plaque composition and accuracy of cardiac CT. *The international journal of cardiovascular imaging* 2008; 24(8): 895-904.
103. InEK, Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus gGmbH. G-DRG-2011. www.g-drg.de (05.09.2011).
104. Jabara R, Chronos N, Klein L, Eisenberg S, Allen R, Bradford S, Frohwein S. Comparison of multi-detector 64-slice computed tomographic angiography to coronary angiography to assess the patency of coronary artery bypass grafts. *The American journal of cardiology* 2007; 99(11): 1529-1534.
105. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL, for the Evidence-Based Medicine Working Group, Guyatt G, Bass E, Brill-Edwards P, Browman G, Cook D, Farkouh M, Gerstein H, Haynes B, Hayward R, Holbrook A, Jaeschke R, Juniper E, Lee H, Levine M, Moyer V, Nishikawa J, Oxman A, Patel A, Philbrick J, Richardson WS, Sauve S, Sackett D, Sinclair J, Trout KS, Tugwell P, Tunis S, Walter S, Wilson M. Users' Guides to the Medical Literature. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 1994; 271(9): 703-707.
106. Jones CM, Athanasiou T, Dunne N, Kirby J, Aziz O, Haq A, Rao C, Constantinides V, Purkayastha S, Darzi A. Multi-detector computed tomography in coronary artery bypass graft assessment: a meta-analysis. *The Annals of thoracic surgery* 2007; 83(1): 341-348.
107. Jones CM, Chin KY, Hamady M, Yang GZ, Darzi A, Athanasiou T. Coronary stent assessment with 64-slice multislice computed tomography: a literature review. *Seminars in ultrasound, CT, and MR* 2008; 29(3): 214-222.
108. Jones CM, Chin KY, Yang GZ, Hamady M, Darzi A, Athanasiou T. Coronary artery bypass graft imaging with 64-slice multislice computed tomography: literature review. *Seminars in ultrasound, CT, and MR* 2008; 29(3): 204-213.
109. Kapoor D, Thompson RC. Diagnostic accuracy of CT coronary angiography. *Cardiology clinics* 2009; 27(4): 563-571.
110. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab 2011. www.kbv.de/ebm2011/EBMGesamt.htm (05.09.2011).
111. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* 1990; 175(3): 621-628.
112. Khan R, Rawal S, Eisenberg MJ. Transitioning from 16-slice to 64-slice multidetector computed tomography for the assessment of coronary artery disease: are we really making progress? *The Canadian journal of cardiology* 2009; 25(9): 533-542.
113. Khare RK, Courtney DM, Powell ES, Venkatesh AK, Lee TA. Sixty-four-slice computed tomography of the coronary arteries: cost-effectiveness analysis of patients presenting to the emergency department with low-risk chest pain. *Academic emergency medicine: official journal of the Society for Academic Emergency Medicine* 2008; 15(7): 623-632.
114. Kim J, Lee H, Song S, Park J, Jae H, Lee W, Shin S, Jung S, Kwak Y, Suh G, Park J. Efficacy and safety of the computed tomography coronary angiography based approach for patients with acute chest pain at an emergency department: one month clinical follow-up study. *Journal of Korean medical science* 2010; 25(3): 466-471.
115. Kinohira Y, Akutsu Y, Li HL, Hamazaki Y, Sakurai M, Saiki Y, Kodama Y, Nishimura H, Yamana H, Shinozuka A, Gokan T, Katagiri T. Coronary arterial plaque characterized by multislice computed tomography predicts complications following coronary intervention. *International heart journal* 2007; 48(1): 25-33.

116. Korenstein D, McGinn T. Evidence-based medicine: the accuracy of CT angiography for coronary artery disease. *The Mount Sinai journal of medicine, New York* 2009; 76(4): 415-418.
117. Kreisz FP, Merlin T, Moss J, Atherton J, Hiller JE, Gericke CA. The pre-test risk stratified cost-effectiveness of 64-slice computed tomography coronary angiography in the detection of significant obstructive coronary artery disease in patients otherwise referred to invasive coronary angiography. *Heart, lung & circulation* 2009; 18(3): 200-207.
118. Labounty T, Moscucci M, Kazerooni EA. Coronary computed tomography angiography for the diagnosis of coronary artery disease. *Journal of Clinical Outcomes Management* 2007; 14(8): 447-456.
119. Ladapo JA, Jaffer FA, Hoffmann U, Thomson CC, Bamberg F, Dec W, Cutler DM, Weinstein MC, Gazelle GS. Clinical outcomes and cost-effectiveness of coronary computed tomography angiography in the evaluation of patients with chest pain. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 54(25): 2409-2422.
120. Lauer MS. Review: 64-slice computed tomography coronary angiography accurately diagnoses coronary artery disease. *ACP journal club* 2008; 149(4): 13.
121. Leber AW, Johnson T, Becker A, von Ziegler F, Tittus J, Nikolaou K, Reiser M, Steinbeck G, Becker CR, Knez A. Diagnostic accuracy of dual-source multi-slice CT-coronary angiography in patients with an intermediate pretest likelihood for coronary artery disease. *European Heart Journal* 2007; 28(19): 2354-2360.
122. Lehmkuhl L, Grothoff M, Nitzsche S, Thiele H, Schuler G, Mohr FW, Gutberlet M. Computertomographie des Herzens [Cardiac computed tomography]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2009; 134(19): 993-997.
123. Leschka S, Feuchtner G, Goetti R, Alkadhi H. Computed tomography of the coronary arteries in diagnosis. *Expert Opinion on Medical Diagnostics* 2010; 4(2): 171-183.
124. Lin FY, Zentko SE, Min JK. The prognostic value of cardiac computed tomographic angiography. *Cardiology clinics* 2009; 27(4): 573-585.
125. Ma ES, Yang ZG, Zhang L, He Y, Guo YK, Dong ZH. Accuracy of 64-slice multi-detector row CT angiography in the diagnosis of coronary artery lesions. *Sichuan da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Sichuan University. Medical science edition* 2009; 40(2): 307-310.
126. Maeder MT, Zellweger MJ. Diagnostik der koronaren Herzkrankheit – Teil 1: Generelles Testprinzip [Diagnosis of coronary artery disease – Part 1: General approach]. *Schweizerische Rundschau für Medizin - Praxis* 2009; 98(19): 1059-1066.
127. Maeder MT, Zellweger MJ. Diagnostik der koronaren Herzkrankheit – Teil 4: Computertomographie und Koronarangiographie [Diagnosis of coronary artery disease – part 4: Computed tomography and coronary angiography]. *Praxis* 2009; 98(19): 1083-1090.
128. Maffei E, Palumbo A, Martini C, Meijboom W, Tedeschi C, Spagnolo P, Zuccarelli A, Weustink A, Torri T, Mollet N, Seitun S, Krestin GP, Cademartiri F. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography in a large population of patients without revascularisation: registry data and review of multicentre trials. *La Radiologia medica* 2010; 115(3): 368-384.
129. Mark DB, Berman DS, Budoff MJ, Carr JJ, Gerber TC, Hecht HS, Hlatky MA, Hodgson JM, Lauer MS, Miller JM, Morin RL, Mukherjee D, Poon M, Rubin GD, Schwartz RS, American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 expert consensus document on coronary computed tomographic angiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 55(23): 2663-2699.
130. Mark DB, Berman DS, Budoff MJ, Carr JJ, Gerber TC, Hecht HS, Hlatky MA, Hodgson JM, Lauer MS, Miller JM, Morin RL, Mukherjee D, Poon M, Rubin GD, Schwartz RS, American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 expert consensus document on coronary computed tomographic angiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010; 121(22): 2509-2543.

131. Matsumoto N, Sato Y, Yoda S, Nakano Y, Kunimasa T, Matsuo S, Komatsu S, Saito S, Hirayama A. Prognostic value of non-obstructive CT low-dense coronary artery plaques detected by multislice computed tomography. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society* 2007; 71(12): 1898-1903.
132. Meijboom WB, van Mieghem CA, van Pelt N, Weustink A, Pugliese F, Mollet NR, Boersma E, Regar E, van Geuns RJ, de Jaegere PJ, Serruys PW, Krestin GP, De Feyter PJ. Comprehensive assessment of coronary artery stenoses: computed tomography coronary angiography versus conventional coronary angiography and correlation with fractional flow reserve in patients with stable angina. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 52(8): 636-643.
133. Meijer AB, O YL, Geleijns J, Kroft LJ. Meta-analysis of 40- and 64-MDCT angiography for assessing coronary artery stenosis. *American journal of roentgenology* 2008; 191(6): 1667-1675.
134. Mendez L, Portero RV, de Labry Lima AO, Mochon LG, Epstein D, Carvajal AC, Tamayo CB. Multi-slice computerised tomography coronary angiography in detecting coronary stenosis: meta-analysis and economic report. www.juntadeandalucia.es/opencms/opencms/system/bodies/contenidos/publicaciones/pubcsalud/2008/pubcsalud_2548/coronariografia_multicorte.pdf (18.08.2011).
135. Menon M, Lesser JR, Hara H, Birkett R, Knickelbine T, Longe T, Flygenring B, Henry J, Schwartz R. Multidetector CT coronary angiography for patient triage to invasive coronary angiography: Performance and cost in ambulatory patients with equivocal or suspected inaccurate noninvasive stress tests. *Catheterization and cardiovascular interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2009; 73(4): 497-502.
136. Min JK, Feignoux J, Treutenaere J, Laperche T, Sablayrolles J. The prognostic value of multidetector coronary CT angiography for the prediction of major adverse cardiovascular events: a multicenter observational cohort study. *The international journal of cardiovascular imaging* 2010; 26(6): 721-728.
137. Min JK, Kang N, Shaw LJ, Devereux RB, Robinson M, Lin F, Legorreta AP, Gilmore A. Costs and clinical outcomes after coronary multidetector CT angiography in patients without known coronary artery disease: comparison to myocardial perfusion SPECT. *Radiology* 2008; 249(1): 62-70.
138. Min JK, Robinson M, Shaw LJ, Lin F, Legorreta AP, Gilmore A. Differences in episode-based care costs for multidetector computed tomographic coronary angiography versus myocardial perfusion imaging for the diagnosis of coronary artery disease. *Journal of medical economics* 2008; 11(2): 327-340.
139. Min JK, Shaw LJ, Berman DS. Cost-effective applications of cardiac computed tomography in coronary artery disease. *Expert review of cardiovascular therapy* 2008; 6(1): 43-55.
140. Min JK, Shaw LJ, Berman DS. The present state of coronary computed tomography angiography a process in evolution. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 55(10): 957-965.
141. Min JK, Shaw LJ, Berman DS, Gilmore A, Kang N. Costs and clinical outcomes in individuals without known coronary artery disease undergoing coronary computed tomographic angiography from an analysis of Medicare category III transaction codes. *The American journal of cardiology* 2008; 102(6): 672-678.
142. Min JK, Shaw LJ, Devereux RB, Okin PM, Weinsaft JW, Russo DJ, Lippolis NJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 50(12): 1161-1170.
143. Mowatt G, Cook JA, Hillis GS, Walker S, Fraser C, Jia X, Waugh N. 64-Slice computed tomography angiography in the diagnosis and assessment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Heart (British Cardiac Society)* 2008; 94(11): 1386-1393.
144. Mowatt G, Cummins E, Waugh N, Walker S, Cook J, Jia X, Hillis GS, Fraser C. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of 64-slice or higher computed tomography angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of coronary artery disease. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2008; 12(17): 143.

145. Mowatt G, Cummins E, Waugh N, Walker S, Cook J, Jia X, Hillis GS, Fraser C. The clinical and cost-effectiveness of computed tomography as an alternative to angiography in investigation of coronary artery disease (Structured abstract). Institute of Applied Health Sciences (IAHS) 2008.
146. Noda M, Takagi A, Kuwatsuru R, Mitsuhashi N, Kasanuki H. Prognostic significance of multiple-detector computed tomography in conjunction with TIMI risk score for patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart and vessels* 2008; 23(3): 161-166.
147. Okabe T, Mintz GS, Weigold WG, Roswell R, Joshi S, Lee SY, Lee B, Steinberg DH, Roy P, Slottow TL, Kaneshige K, Torguson R, Xue Z, Satler LF, Kent KM, Pichard AD, Weissman NJ, Lindsay J, Waksman R. The predictive value of computed tomography calcium scores: a comparison with quantitative volumetric intravascular ultrasound. *Cardiovascular revascularization medicine: including molecular interventions* 2009; 10(1): 30-35.
148. Ostrom MP, Gopal A, Ahmadi N, Nasir K, Yang E, Kakadiaris I, Flores F, Mao SS, Budoff MJ. Mortality incidence and the severity of coronary atherosclerosis assessed by computed tomography angiography. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 52(16): 1335-1343.
149. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(11): 1271-1278.
150. Patterson RE, Eisner RL, Horowitz SF. Comparison of Cost-Effectiveness and Utility of Exercise ECG, Single Photon Emission Computed Tomography, Positron Emission Tomography, and Coronary Angiography for Diagnosis of Coronary Artery Disease. *Circulation* 1995; 91(1): 54-65.
151. Perleth M. Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit. Systematische Übersichten zur medizinischen Effektivität. In: Perleth M and Kochs G (Eds). *Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit. Schriftenreihe des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information, Band 10.* Baden-Baden, 1999.
152. Perleth P, Busse R, Gerhardus A, Gibis B, Lühmann D: *Health Technology Assessment. Konzepte, Methoden, Praxis für Wissenschaft und Entscheidungsfindung, 1 Auflage* Berlin, 2008.
153. Piers LH, Dijkers R, Willems TP, de Smet BJ, Oudkerk M, Zijlstra F, Tio RA. Computed tomographic angiography or conventional coronary angiography in therapeutic decision-making. *European Heart Journal* 2008; 29(23): 2902-2907.
154. Pundziute G, Schuijf JD, Jukema JW, Boersma E, de Roos A, van der Wall EE, Bax JJ. Prognostic value of multislice computed tomography coronary angiography in patients with known or suspected coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 49(1): 62-70.
155. Qin J, Zhu KS, Liu LY, Chen JW, Chen XZ, Shan H. Initial application of coronary images from 320-slice dynamic volume MDCT. *Zhonghua yi xue za zhi* 2010; 90(7): 478-481.
156. Rassi A. Prognostic utility of coronary computed tomography angiography: are we looking at the correct outcomes and making appropriate comparisons? *JACC: Cardiovascular imaging* 2009; 2(7): 914.
157. Russo V, Zavalloni A, Bacchi Reggiani ML, Buttazzi K, Gostoli V, Bartolini S, Fattori R. Incremental prognostic value of coronary CT angiography in patients with suspected coronary artery disease. *Circulation: Cardiovascular imaging* 2010; 3(4): 351-359.
158. Sarno G, Decraemer I, Vanhoenacker PK, De Bruyne B, Hamilos M, Cuisset T, Wyffels E, Bartunek J, Heyndrickx GR, Wijns W. On the inappropriateness of noninvasive multidetector computed tomography coronary angiography to trigger coronary revascularization: a comparison with invasive angiography. *JACC: Cardiovascular interventions* 2009; 2(6): 550-557.
159. Schuetz GM, Zacharopoulou NM, Schlattmann P, Dewey M. Meta-analysis: noninvasive coronary angiography using computed tomography versus magnetic resonance imaging. *Annals of internal medicine* 2010; 152(3): 167-177.
160. Schuijf JD, Bax JJ. CT angiography: an alternative to nuclear perfusion imaging? *Heart* 2008; 94(3): 255-257.

161. Shareghi S, Ahmadi N, Young E, Gopal A, Liu ST, Budoff MJ. Prognostic significance of zero coronary calcium scores on cardiac computed tomography. *Journal of cardiovascular computed tomography* 2007; 1(3): 155-159.
162. Shaw LJ, Berman DS, Hendel RC, Borges Neto S, Min JK, Callister TQ. Prognosis by coronary computed tomographic angiography: matched comparison with myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *Journal of cardiovascular computed tomography* 2008; 2(2): 93-101.
163. Silber S, Richartz BM. Evidenzbasierter Einsatz von Kardio-MR und Kardio-CT in der Primärdiagnostik der stabilen koronaren Herzkrankheit unter besonderer Berücksichtigung des Disease-Management-Programms (DMP) KHK und der Nationalen Versorgungsleitlinie [Evidence-based application of cardiac magnetic resonance and cardiac computed tomography for primary diagnosis of stable coronary artery disease with special attention to disease management programs and the German national medical care guidelines]. *Herz* 2007; 32(2): 139-158.
164. Sirol M, Sanz J, Henry P, Rymer R, Leber A. Evaluation of 64-slice MDCT in the real world of cardiology: a comparison with conventional coronary angiography. *Archives of cardiovascular diseases* 2009; 102(5): 433-439.
165. Sosnowski M, Pysz P, Gola A, Szymanski L, Tendera M. Coronary artery visualization using a 64-row multi-slice computed tomography in unselected patients with definite or suspected coronary artery disease: a comparison with invasive coronary angiography. *Cardiology journal* 2009; 16(5): 413-417.
166. Springer I, Dewey M. Comparison of multislice computed tomography with intravascular ultrasound for detection and characterization of coronary artery plaques: a systematic review. *European journal of radiology* 2009; 71(2): 275-282.
167. Stacul F, Sironi D, Grisi G, Belgrano M, Salvi A, Cova M. 64-Slice CT coronary angiography versus conventional coronary angiography: activity-based cost analysis. *La Radiologia medica* 2009; 114(2): 239-252.
168. Statistisches Bundesamt. Gesundheitsberichterstattung für Deutschland (28.12.2010).
169. Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch 2010 (05.09.2011).
170. Stein PD, Yaekoub AY, Matta F, Sostman HD. 64-slice CT for diagnosis of coronary artery disease: a systematic review. *The American journal of medicine* 2008; 121(8): 715-725.
171. Sun Z, Almutairi AM. Diagnostic accuracy of 64 multislice CT angiography in the assessment of coronary in-stent restenosis: a meta-analysis. *European journal of radiology* 2010; 73(2): 266-273.
172. Sun Z, Davidson R, Lin CH. Multi-detector row CT angiography in the assessment of coronary in-stent restenosis: a systematic review. *European journal of radiology* 2009; 69(3): 489-495.
173. Sun Z, Lin C, Davidson R, Dong C, Liao Y. Diagnostic value of 64-slice CT angiography in coronary artery disease: a systematic review. *European journal of radiology* 2008; 67(1): 78-84.
174. Tan KT, Reed D, Howe J, Challenor V, Gibson M, McGann G. CT vs conventional angiography in unselected patients with suspected coronary heart disease. *International journal of cardiology* 2007; 121([1]): 125-126.
175. Tedeschi C, Ratti G, De Rosa R, Sacco M, Borrelli F, Tammaro P, Covino G, Montemarano E, Cademartiri F, Runza G, Midiri M, Pepe R, Tuccillo B, Capogrosso P. Usefulness of multislice computed tomography to assess patency of coronary artery stents versus conventional coronary angiography. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.)* 2008; 9(5): 485-492.
176. The TIMI Study Group. The Thrombolysis Myocardial Infarction (TIMI) Trial. Phase I findings. *The New England Journal of Medicine* 1985; 312: 932-936.
177. Ugolini P, Pressacco J, Lesperance J, Berry C, L'allier PL, Ibrahim R, Gregoire J, Ouellet R, Heinonen T, Levesque S, Guertin MC, Tardif JC. Evaluation of coronary atheroma by 64-slice multidetector computed tomography: Comparison with intravascular ultrasound and angiography. *The Canadian journal of cardiology* 2009; 25(11): 641-647.

178. Valgeirsdottir IR, Haraldsdottir S, Scheving SS, Gudjonsdottir J, Sigurdsson AF, Gudnason T, Eyjolfsson K, Jonsdottir B, Andersen K. Greiningarhaefni 64 sneida toevusneidmyndataekni til samanburdar vid hefðbundna kransaedapraedingu [Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography compared with coronary angiography]. *Laeknabladid* 2008; 94(3): 199-205.
179. van Lingen R, Kakani N, Veitch A, Manghat NE, Roobottom CA, Morgan-Hughes GJ. Prognostic and accuracy data of multidetector CT coronary angiography in an established clinical service. *Clinical radiology* 2009; 64(6): 601-607.
180. van Werkhoven JM, Bax JJ, Nucifora G, Jukema JW, Kroft LJ, de Roos A, Schuijf JD. The value of multi-slice-computed tomography coronary angiography for risk stratification. *Journal of nuclear cardiology: official publication of the American Society of Nuclear Cardiology* 2009; 16(6): 970-980.
181. van Werkhoven JM, Gaemperli O, Schuijf JD, Jukema JW, Kroft LJ, Leschka S, Alkadhi H, Valenta I, Pundziute G, de Roos A, van der Wall EE, Kaufmann PA, Bax JJ. Multislice computed tomography coronary angiography for risk stratification in patients with an intermediate pretest likelihood. *Heart (British Cardiac Society)* 2009; 95(19): 1607-1611.
182. van Werkhoven JM, Heijenbrok MW, Schuijf JD, Jukema JW, Boogers MM, van der Wall EE, Schreur JH, Bax JJ. Diagnostic accuracy of 64-slice multislice computed tomographic coronary angiography in patients with an intermediate pretest likelihood for coronary artery disease. *The American journal of cardiology* 2010; 105(3): 302-305.
183. van Werkhoven JM, Schuijf JD, Gaemperli O, Jukema JW, Boersma E, Wijns W, Stolzmann P, Alkadhi H, Valenta I, Stokkel MP, Kroft LJ, de Roos A, Pundziute G, Scholte A, van der Wall EE, Kaufmann PA, Bax JJ. Prognostic value of multislice computed tomography and gated single-photon emission computed tomography in patients with suspected coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 53(7): 623-632.
184. van Werkhoven JM, Schuijf JD, Gaemperli O, Jukema JW, Kroft LJ, Boersma E, Pazhenkottil A, Valenta I, Pundziute G, de Roos A, van der Wall EE, Kaufmann PA, Bax JJ. Incremental prognostic value of multi-slice computed tomography coronary angiography over coronary artery calcium scoring in patients with suspected coronary artery disease. *European Heart Journal* 2009; 30(21): 2622-2629.
185. van Werkhoven JM, Schuijf JD, Jukema JW, Pundziute G, de Roos A, Schaliij MJ, van der Wall EE, Bax JJ. Comparison of non-invasive multi-slice computed tomography coronary angiography versus invasive coronary angiography and fractional flow reserve for the evaluation of men with known coronary artery disease. *The American journal of cardiology* 2009; 104(5): 653-656.
186. Vanhoenacker PK, Decramer I, Bladt O, Sarno G, Bevernage C, Wijns W. Detection of non-ST-elevation myocardial infarction and unstable angina in the acute setting: meta-analysis of diagnostic performance of multi-detector computed tomographic angiography. *BMC cardiovascular disorders* 2007; 7: 39.
187. Vanhoenacker PK, Decramer I, Bladt O, Sarno G, van Hul E, Wijns W, Dwamena BA. Multi-detector computed tomography angiography for assessment of in-stent restenosis: meta-analysis of diagnostic performance. *BMC medical imaging* 2008; 8: 14.
188. Vanhoenacker PK, Heijenbrok-Kal MH, van Heste R, Decramer I, van Hoe LR, Wijns W, Hunink MG. Diagnostic performance of multidetector CT angiography for assessment of coronary artery disease: meta-analysis. *Radiology* 2007; 244(2): 419-428.
189. Wang X, Cheng Z, Wu L, Wu D, Chao B, Liu C. 64-slices spiral CT angiography and selective coronary angiography for the coronary artery: a comparative study. *Journal of Shandong University (Health Sciences)* 2007; 45(10): 1042-1045.
190. Wann S, Nassef AL, Jeffrey J, Messer JV, Wilke NM, Duerinckx AJ, Blankenship JC, Rosenberg MK, Dembo DH. Ethical considerations in CT angiography. *The international journal of cardiovascular imaging* 2007; 23(3): 379-388.
191. Weinstock M, Rutkin B, Makaryus AN. CT angiography versus invasive angiography for the diagnosis of total occlusion. *The international journal of cardiovascular imaging* 2010; 26(2): 121-122.
192. Weissenböck H. Gesundheitsökonomie in der kardiovaskulären Bildgebung. *Radiologe* 2006; 46(9): 795-797.

193. Weustink AC, Nieman K, Pugliese F, Mollet NR, Meijboom WB, Meijboom BW, van Mieghem C, ten Kate GJ, Cademartiri F, Krestin GP, De Feyter PJ. Diagnostic accuracy of computed tomography angiography in patients after bypass grafting: comparison with invasive coronary angiography. *JACC: Cardiovascular imaging* 2009; 2(7): 816-824.
194. Whiting P, Rutjes A, Reitsma J, Bossuyt P, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology* 2003; 3(1): 25.
195. Xu Y, Tang L, Zhu X, Xu H, Tang J, Yang Z, Wang L, Wang D. Comparison of dual-source CT coronary angiography and conventional coronary angiography for detecting coronary artery disease. *The international journal of cardiovascular imaging* 2010; 26 Suppl 1: 75-81.
196. Zamora J, Abaira V, Muriel A, Khan K, Coomarasamy A. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Med Res Methodol.* 2006; 6: 31.
197. Zylka-Menhorn V, Bischoff A. Bildgebende Verfahren in der Kardiologie: Der Diagnosepfad des Patienten bestimmt die Technik. *Deutsches Ärzteblatt* 2008; 106(46): A2448-A2452.

10 Anhang

Tabelle 17: Suchstrategie und Trefferanzahl

	S-No	Hits	Search Expression
C=	1	–	ZT00; CC00; CDSR93; DAHTA; AR96; GA03; GM03; HN69; HG05; KR03; KP05; MK77; CDAR94; INAHTA; SM78; TVPP; TV01; CCTR93; ED93; ME60; NHSEED; CV72; CB85; AZ72; IA70; EM47; BA26; DH64; EA08; DD83; II78; IS74*
C=	2	–	CC00; CDSR93; DAHTA; AR96; GA03; GM03; HG05; KR03; KP05; CDAR94; INAHTA; SM78; TVPP; TV01; CCTR93; ME00; MK77; ED93; HN69; CV72; CB85; NHSEED; AZ72; IA70; BA05; EM47; DH64; EA08; DD83; II05; IS05*
	3	476653	CT=TOMOGRAPHY, X-RAY COMPUTED
	4	13248	CT=TOMOGRAPHY, SPIRAL COMPUTED
	5	488075	3 TO 4
	6	88802	CT=CORONARY ANGIOGRAPHY
	7	7477	5 AND 6
	8	199581	CT D MYOCARDIAL ISCHEMIA
	9	2859	7 AND 8
	10	1848	FT=COMPUTE? TOMOGRAPH? # # # # # CORONARY ARTER###
	11	1	FT=COMPUTE? TOMOGRAPH? # # # # # KORONAR####ARTERI##
	12	2297	FT=##CT # # # # # CORONARY ARTER###
	13	21	FT=##CT # # # # # KORONAR####ARTERI##
	14	3574	10 TO 13
	15	21565	FT=KORONAR####ANGIOGRA?
	16	11029	FT=ANGIOGRA? # # # # # CORONARY ARTER###
	17	74	FT=ANGIOGRA? # # # # # KORONAR####ARTERI##
	18	31326	15 TO 17
	19	1082	14 AND 18
	20	3522	9 OR 19
	21	2243	20 AND PY>2006
	22	1913	check duplicates: unique in s=21
	23	18696905	CT=HUMANS
	24	29978716	FT=(HUMAN# OR HOMINID## OR PATIENT# OR MALE OR MAN OR MEN OR FEMALE OR WOMAN OR WOMEN)
	25	4434510	CTG=MENSCH
	26	14563280	FT=(MENSCH## OR PATIENT## OR PERSON## OR LEUTE OR MANN OR MÄNNER OR MAENNER OR FRAU OR FRAUEN OR MÄNNLICH## OR MAENNLICH## OR WEIBLICH##)
	27	30338717	23 TO 26
	28	1892	22 AND 27
	29	488980	CT D ECONOMICS
	30	159567	CTG D ÖKONOMIE
	31	145170	CT D SOCIOECONOMICS
	32	76719	CT D MODELS, ECONOMIC
	33	892498	CT D ECONOMIC ASPECT
	34	483062	CT D ECONOMICS, MEDICAL
	35	481825	CT D HEALTH ECONOMICS
	36	669768	CT D COST?
	37	89406	CTG D KOSTEN?
	38	964019	CT D EFFICIENCY?
	39	156929	CT D COST ANALYSIS
	40	1817046	FT=(ECONOMI? OR OEKONOMI?)

Tabelle 17: Suchstrategie und Trefferanzahl – Fortsetzung

S-No	Hits	Search Expression
41	2448	FT=GESUNDHEITSOEKONOMIE
42	978702	FT=EFFICIENC?
43	57719	FT=ECONOMIC EVALUATION?
44	13658	FT=HEALTH CARE FINANCING?
45	179492	FT=(COST? ? BENEFIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
46	19623	FT=(COST? ? UTILIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
47	158690	FT=(COST? ? EFFECTIVENESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
48	62207	FT=(COST? ? EVALUATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
49	30172	FT=(COST? ? EFFICIENC? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
50	134947	FT=(COST? ? CONTROL? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
51	6431	FT=(COST? ? MINIMI#ATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
52	29368	FT=(COST? ? ILLNESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
53	208967	FT=(COST? ? ANALYS? AND (STUD? OR TRIAL?))
54	29296	FT=(KOSTEN? ? NUTZEN? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
55	81	FT=(KOSTEN? ? NUTZWERT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
56	684	FT=(KOSTEN? ? WIRKSAMKEIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
57	685	FT=(KOSTEN? ? EFFEKTIVIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
58	1205	FT=(KOSTEN? ? EFFIZIENZ? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
59	11317	FT=(KOSTEN? ? ANALYSE?) AND STUDIE?
60	0	CT=PHARMACOOECONOMICS
61	65612	FT=(PHARMACOOECONOMIC? OR PHARMACOOEKONOMI?)
62	4057973	29 TO 61
63	229378	CT D ETHICS
64	36129	CT D MORALS
65	57156	CT D INFORMED CONSENT
66	27230	CT=MORALITY
67	10777	CT=SOCIAL JUSTICE
68	7824	CT=JUSTICE
69	129738	CT=HEALTH SERVICES ACCESSIBILITY
70	26020	CT=HEALTH CARE ACCESS
71	5974	CT=FREEDOM
72	6798	CT=ALTRUISM
73	22705	CT=HUMAN RIGHTS
74	348759	FT=ETHIC?
75	26167	FT=BIOETHIC?
76	31135	FT=HUMAN RIGHT?
77	64758	FT=MORAL?
78	35202	FT=JUSTICE
79	52031	FT=AUTONOMY
80	4554	FT=BENEFICENC?
81	64867	FT=ETHIK?
82	10958	FT=ETHISCH?
83	5293	FT=MENSCHENRECHT?

Tabelle 17: Suchstrategie und Trefferanzahl – Fortsetzung

	S-No	Hits	Search Expression
	84	210547	FT=RECHT? OR FT=JURI?
	85	217874	FT=SOZIAL?
	86	2658990	FT=SOCIAL?
	87	3346951	63 TO 86
	88	97	22 AND 62
	89	28	22 AND 87

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) 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.