

Kardiale Magnetresonanztomografie bei koronarer Herzkrankheit



BERICHTSPLAN

Projekt: D24-02

Version: 1.0

Stand: 19.12.2024

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Kardiale Magnetresonanztomografie bei koronarer Herzkrankheit

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

26.09.2024

Interne Projektnummer

D24-02

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Schlagwörter

Magnetresonanztomografie, Koronararterienerkrankung, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords

Magnetic Resonance Imaging, Coronary Artery Disease, Benefit Assessment, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung.....	4
3 Projektverlauf.....	5
4 Methoden	6
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette in die Untersuchung.....	7
4.1.1 Population	7
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	7
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	7
4.1.4 Studientypen	7
4.1.5 Studiendauer	8
4.1.6 Publikationssprache	8
4.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	8
4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	8
4.2 Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte in die Untersuchung.....	9
4.2.1 Population	9
4.2.2 Indextest und Referenztest	9
4.2.3 Zielgrößen.....	9
4.2.4 Studientypen	9
4.2.5 Studiendauer	10
4.2.6 Publikationssprache	10
4.2.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	10
4.2.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	10
4.3 Informationsbeschaffung.....	11
4.3.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten	11
4.3.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien	11
4.3.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene	13

4.3.4	Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung...	13
4.4	Informationsbewertung und -synthese	14
4.4.1	Darstellung der Einzelstudien.....	14
4.4.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	14
4.4.2.1	Ergebnisse aus RCTs zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette .	14
4.4.2.2	Ergebnisse aus Studien zur diagnostischen Güte	15
4.4.3	Metaanalysen	15
4.4.3.1	Metaanalysen für RCTs zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette	15
4.4.3.2	Metaanalysen für Studien zur diagnostischen Güte	16
4.4.4	Sensitivitätsanalysen	17
4.4.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	17
4.4.6	Aussagen zur Beleglage	18
5	Literatur	20
Anhang A	Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette).....	8
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte).....	10
Tabelle 3: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	19

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACS	Acute coronary Syndrome (akutes Koronarsyndrom)
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
CCS	Chronic coronary Syndrome (chronisches Koronarsyndrom)
CCTA	Coronary computed Tomography Angiography (Computertomografie-Koronarangiografie)
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
FFR	fraktionelle Flussreserve
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HTA	Health Technology Assessment
ICA	Invasive coronary Angiography (invasive Koronarangiografie)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHK	koronare Herzkrankheit
LGE	Late Gadolinium Enhancement
MRT	Magnetresonanztomografie
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
ITT	Intention to treat
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PCI	Percutaneous coronary Intervention (perkutane Koronarintervention)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography (Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie)
SÜ	systematische Übersicht
VTW	Vortestwahrscheinlichkeit

1 Hintergrund

Die kardiale Magnetresonanztomografie (MRT) ist ein multiparametrisches, nicht invasives bildgebendes Verfahren, das frei von ionisierender Strahlung ist [1]. Es kommen hierbei starke Magnetfelder und elektromagnetische Impulse zum Einsatz. Die erzeugten Schnittbilder werden dann mit entsprechender Software ausgewertet [2]. Die kardiale MRT ermöglicht eine Beurteilung des Herzens in Hinsicht auf 3 Aspekte: Sie kann zum einen angewendet werden zur Funktionsdiagnostik (Stress-MRT als ein funktionelles diagnostisches Verfahren). Die Diagnose von Myokardperfusionsdefiziten unter Stress (Gabe von Vasodilatoren) bzw. von Myokardwandbewegungsstörungen unter Stress (Gabe von Dobutamin) als Folge einer belastungsinduzierten Myokardischämie deutet hierbei auf eine koronare Herzkrankheit (KHK) hin [3,4]. Zum anderen kann die MRT angewendet werden zur Beurteilung der Morphologie (Anatomie der Herzmuskulatur; Größe der Herzkavitäten) und Funktion des Herzens (links- bzw. rechtsventrikuläre Funktion; linksventrikuläre Ejektionsfraktion). Schließlich kann die kardiale MRT angewendet werden zur Gewebecharakterisierung des Myokards (infarkt-typisches Narbengewebe, Darstellung durch „Late Gadolinium Enhancement“ [LGE] mittels Kontrastmittel). Indikationsspezifisch erfolgt die kardiale MRT also unter Verwendung von Arzneimitteln zur Steigerung der kardialen Aktivität oder von Kontrastmitteln [1,4-6].

Bei der koronaren Herzkrankheit (KHK) handelt es sich um eine klinisch relevante Arteriosklerose, die mit einer Erkrankung der Wände der Koronararterien bzw. der Herzkranzgefäße einhergeht. Es liegt dabei eine Atherosklerose vor, das heißt, es kommt zu verschiedenartigen Einlagerungen in den Gefäßwänden der Koronararterien [7]. Im Laufe der Erkrankung führt sie aufgrund einer Stenosierung der Koronararterien zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot im Herzmuskel. Personen mit KHK haben ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko [3].

Man unterscheidet bei der KHK zwischen einer stabilen, chronischen Form, auch chronisches Koronarsyndrom (CCS) genannt, und dem akuten Koronarsyndrom (ACS); zu den Ereignissen eines ACS zählen hierbei die instabile Angina Pectoris, der Myokardinfarkt oder der plötzliche Herztod. Zielerkrankung der vorliegenden Bewertung ist die stabile, chronische KHK. Die CCS ist in Deutschland die als Einzeldiagnose meistbenannte Todesursache [8,9].

Im frühen Stadium ist eine chronische KHK noch nicht stenosierend und daher asymptomatisch. Mit Fortschreiten der Erkrankung kommt es zu einer zunehmenden Stenose der Koronararterien, die dann zu einer zunehmenden Minderdurchblutung (Ischämie) des Herzmuskels führt. Typisches Leitsymptom einer stenosierenden KHK ist die bei körperlicher Belastung auftretende Angina Pectoris – ein Thoraxschmerz mit Engegefühl. Dieser wird durch den bei Anstrengung erhöhten Sauerstoffbedarf des Herzmuskels ausgelöst, welcher jedoch aufgrund der Stenose nicht mehr ausreichend gedeckt werden kann. Begleitend klagen

Betroffene häufig über Dyspnoen. Die Symptome setzen mit zunehmendem Schweregrad zunächst nur bei schwerer körperlicher Belastung, dann schon bei leichter Belastung, wie normales Gehen oder Ankleiden, und schließlich – bei hohem Schweregrad – auch schon bei geringster körperlicher Belastung oder sogar in Ruhe ein [3]. Laut European-Society-of-Cardiology(ESC)-Leitlinie [7] sind die typischen Beschwerden einer stabilen chronischen KHK bzw. eines CCS nur kurz andauernd und klingen innerhalb weniger Minuten nach Unterbrechen der symptomauslösenden Belastung und / oder bei sublingualer Gabe von Nitroglycerin ab [7]. Hierüber lassen sich CCS und ACS unterscheiden [3,7].

Diagnostik

Stellt sich eine Person mit Beschwerden vor, die denen einer Angina Pectoris ähneln, besteht der Verdacht auf eine KHK als Ursache oder der Verdacht auf Progression einer schon bekannten KHK. Es erfolgt dann zunächst die Basisdiagnostik mit Anamnese, Laborbestimmung und körperlicher Untersuchung. Es werden außerdem ein Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG) sowie eine Ruhe-Echokardiografie durchgeführt. Werden aufgrund der Basisdiagnostik ein ACS und auch andere Ursachen ausgeschlossen, verbleibt die stabile stenosierende KHK als wahrscheinlichste Verdachtsdiagnose. Je nach Vortestwahrscheinlichkeit (VTW), die in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Beschwerdesymptomatik ermittelt wird [10], stehen zur weiterführenden Diagnostik unterschiedliche bildgebende nicht invasive und invasive Verfahren zur Verfügung [3].

Die Wahl des Verfahrens hängt hierbei von der ermittelten VTW für eine stenosierende KHK ab. Weitere Faktoren, die in die Entscheidung für ein Verfahren einfließen, sind die Eignung der Patientinnen und Patienten für ein Verfahren (z. B. Nichteignung aufgrund bestehender Unverträglichkeiten für bestimmte Arzneimittel), die Risiken (z. B. Strahlenexposition) sowie die Geräteausstattung und Expertise vor Ort [3].

Bei einer VTW < 15 % sollte nach anderen Ursachen für die Beschwerden als eine KHK gesucht werden, bei einer VTW > 85 % sollte auf weitere Diagnostik verzichtet und sofort mit der Therapie begonnen werden. Liegt eine mittlere VTW von 15 % bis 85 % vor, kommen laut Nationaler VersorgungsLeitlinie (NVL) „Chronische KHK“ folgende alternative nicht invasive Verfahren infrage:

- als funktionelle Verfahren
 - das Stress-EKG (nur sehr eingeschränkt empfohlen bei niedrig-mittlerer VTW),
 - die Stress-Echokardiografie,
 - die Single-Photon-Emission-Computed-Tomography(SPECT)-Myocardszintigraphy (Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie-Myokardszintigrafie, im Folgenden kurz „kardiale SPECT“ genannt) und

- die kardiale MRT sowie
- als morphologisches Verfahren die Computertomografie-Koronarangiografie (CCTA).

Die CCTA wird hierbei insbesondere bei einer niedrigen mittleren VTW von 15 % bis 50 % empfohlen. Mit Ausnahme der MRT sind alle hier genannten alternativen nicht invasiven diagnostischen Verfahren Leistungen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) [3,11].

Die invasive Koronarangiografie (ICA) mit oder ohne Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR) soll laut NVL nur in bestimmten Fällen bei einer hohen VTW zur Anwendung kommen [3,10]. Als invasives Verfahren birgt sie Risiken von Zwischenfällen wie z. B. von Nachblutungen oder Gefäßverletzungen, zudem werden die Patientinnen und Patienten einer relevanten Strahlendosis ausgesetzt [10]. Daher wird die ICA nur unter bestimmten Bedingungen empfohlen. Die ICA gilt allgemein hin als Referenzstandard bei der Bestimmung der diagnostischen Güte der verschiedenen nicht invasiven Verfahren [3].

Die kardiale MRT stellt ein nicht invasives diagnostisches Verfahren dar. Darüber hinaus birgt sie im Vergleich zu einigen anderen nicht invasiven Verfahren – wie der CCTA oder der SPECT – den methodenimmanenten Vorteil, ganz ohne Strahlenbelastung für die Patientinnen und Patienten durchgeführt werden zu können. Sie dient der Diagnosestellung bei Patientinnen und Patienten, bei denen sich nach der Basisdiagnostik der Verdacht einer chronischen KHK oder der Verdacht der Progression einer chronischen KHK ergibt, jeweils bei mittlerer VTW (15 % bis 85 %).

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung der Diagnostik mittels der kardialen Magnetresonanztomografie (MRT) als Teil einer Diagnosestrategie im Vergleich zu einer Diagnosestrategie ohne Einsatz der kardialen MRT hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Diese Diagnostiken sollen als weiterführende Diagnostik bei Patientinnen und Patienten angewendet werden, bei denen sich nach der Basisdiagnostik der Verdacht einer chronischen KHK oder der Verdacht der Progression einer chronischen KHK ergibt, bei jeweils mittlerer VTW (15 % bis 85 %).

3 Projektverlauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 26.09.2024 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der kardialen Magnetresonanztomografie bei koronarer Herzkrankheit beauftragt.

Die Beauftragung erfolgte aufgrund des Ergebnisses einer Bewertung, die vom IQWiG im Rahmen eines Antrags auf Erprobung gemäß § 137e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuches (SGB V) durchgeführt worden war [12]. Auf Basis der mit dem Antrag eingereichten Unterlagen konnte kein Beleg für den Nutzen der Methode abgeleitet werden, sondern nur das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative. Die Informationsbeschaffung des Antragstellers hatte hierbei aber verschiedene Qualitätsmängel aufgewiesen, sodass nicht sichergestellt war, dass alle potenziell relevanten Studien im Anwendungsgebiet gefunden worden waren. Daher erschien es aufgrund der verfügbaren und erwartbarer weiterer Evidenz sinnvoll, im Rahmen einer Nutzenbewertung die schon existierenden Daten auszuwerten, anstatt eine Erprobungsstudie zu konzipieren (siehe hierzu z. B. auch [13]). Der G-BA schloss sich dieser Einschätzung an und beauftragte als Folge das IQWiG mit der Nutzenbewertung zu D24-02.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Um im Rahmen der Projektbearbeitung einen Eindruck zu gewinnen, wie Patientinnen und Patienten (oder ihre Angehörigen) die Erkrankung erleben, welche Therapieerfahrungen sie gemacht haben und was sie sich von einer Behandlung wünschen, werden Betroffene eingebunden.

Auf Basis des Berichtsplans wird die vorläufige Bewertung vorgenommen. Diese wird in einem Vorbericht veröffentlicht, der zur Anhörung gestellt wird. Im Anschluss an die Anhörung zum Vorbericht erstellt das IQWiG einen Abschlussbericht. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und grundsätzlich 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An selber Stelle wird auch die Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht veröffentlicht.

Der Zeitplan für alle Arbeitsschritte der Berichterstellung für dieses Projekt ist auf der Website des IQWiG dargelegt.

4 Methoden

Diese Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 7.0 [14] erstellt.

Der Nutzen der kardialen MRT kann für die vorliegende Fragestellung auf 2 Wegen bewertet werden.

Zunächst wird die Evidenz auf der Ebene relevanter randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) ausgewertet. Hierbei lässt sich der Nutzen von diagnostischen Verfahren anhand von randomisierten Interventionsstudien der gesamten diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette bewerten (siehe Abschnitt 4.1.4). Das heißt in diesem Fall, dass Patientinnen und Patienten auf verschiedene Diagnosestrategien mit versus ohne kardiale MRT randomisiert werden und die Effekte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte miteinander verglichen werden.

Falls solche RCTs nicht oder in nicht ausreichender Quantität oder Qualität vorliegen – bzw. falls sie aufgrund der Seltenheit der Ereignisse zu patientenrelevanten Endpunkten, wie beispielsweise zur (kardiovaskulären) Mortalität, keine aussagekräftigen Ergebnisse liefern – kann für diese Fragestellung ein Nutzen auch basierend auf der diagnostischen Güte abgeleitet werden (siehe Abschnitt 4.2.4). Als Referenztest wird die ICA verwendet, da diese allgemein hin als Referenzstandard bei der Bestimmung der diagnostischen Güte der verschiedenen nicht invasiven Verfahren angesehen wird. Sie war außerdem der zentrale diagnostische Maßstab, an dem sich die Therapiesteuerung (z. B. hinsichtlich perkutaner Koronarintervention[PCI]-Indikation [3,15]) ausrichtete. Dieses Vorgehen ist möglich, weil das zu prüfende diagnostische Verfahren alternativ zu den anderen, bereits etablierten nicht invasiven diagnostischen Verfahren eingesetzt werden soll und sich die therapeutischen Konsequenzen im Einzelfall nicht unterscheiden.

Hierzu werden prospektive Kohortenstudien herangezogen, die die diagnostische Güte sowohl der kardialen MRT als auch die eines anderen nicht invasiven diagnostischen Verfahrens bewerten. Dabei bilden die kardiale MRT und das alternative nicht invasive diagnostische Verfahren jeweils einen Indextest. Die Notwendigkeit für die Untersuchung von 2 Indextests innerhalb einer Studie ergibt sich daraus, dass die kardiale MRT ihren Nutzen im Vergleich zu den bereits in der Versorgung befindlichen diagnostischen Verfahren zeigen soll. Der Referenztest ist für beide Verfahren die ICA, gegebenenfalls mit Messung der FFR. Da die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in diesen Studien jeweils alle 3 diagnostischen Verfahren erhalten, kann auf diese Weise die diagnostische Güte der kardialen MRT und die des alternativen nicht invasiven diagnostischen Verfahrens miteinander verglichen werden.

Es ist hinreichend, wenn gegenüber 1 der laut NVL infrage kommenden alternativen diagnostischen Verfahren ein Nutzen gezeigt werden kann. Sobald diese Situation eintritt,

wird die Bewertung beendet. Deswegen ist geplant, in der Bewertung hierzu zunächst 1 alternatives diagnostisches Verfahren als Vergleichsintervention zu wählen.

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette in die Untersuchung

4.1.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit Patientinnen und Patienten aufgenommen, bei denen sich nach der Basisdiagnostik der Verdacht einer chronischen KHK oder der Verdacht der Progression einer chronischen KHK ergibt, jeweils bei mittlerer VTW von 15 % bis 85 %.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Als Prüfindervention gelten diagnostische Strategien mit Anwendung einer kardialen MRT. Als Vergleichsinterventionen werden diagnostische Strategien ohne Anwendung einer kardialen MRT betrachtet. Die als Vergleich verwendeten Verfahren zählen zum Leistungsumfang der GKV.

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende Kategorien patientenrelevanter Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
- Morbidität (z. B. nicht tödlicher Myokardinfarkt, Angina Pectoris, instabile Angina Pectoris oder Gesundheitszustand)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen

Als weiterer Endpunkt wird die Strahlenbelastung betrachtet.

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle in Abschnitt 4.1.2 genannten Interventionen und alle in 4.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

4.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

4.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette)

Einschlusskriterien	
E1a	Patientinnen und Patienten, bei denen sich nach der Basisdiagnostik der Verdacht einer chronischen KHK oder der Verdacht der Progression einer chronischen KHK ergibt, jeweils bei mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit (15 % bis 85 %) (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2a	Prüfintervention: diagnostische Strategie unter Anwendung der kardialen MRT (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3a	Vergleichsintervention: diagnostische Strategie ohne Einsatz einer kardialen MRT unter Anwendung anderer diagnostischer Verfahren (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4a	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5a	Studientyp: RCTs
E6a	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7a	Vollpublikation verfügbar ^a
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [16] oder STARD-Statements [17] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; KHK: koronare Herzkrankheit; MRT: Magnetresonanztomografie; RCT: Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies	

4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien E1a (Population), E2a (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3a (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und

Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1a, E2a und E3a bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

4.2 Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte in die Untersuchung

4.2.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit Patientinnen und Patienten aufgenommen, bei denen sich nach der Basisdiagnostik der Verdacht einer chronischen KHK oder der Verdacht der Progression einer chronischen KHK ergibt, jeweils bei mittlerer VTW (15 % bis 85 %).

4.2.2 Indextest und Referenztest

Der Indextest ist die kardiale MRT.

Da in der Bewertung die Frage untersucht werden soll, ob die diagnostische Güte der kardialen MRT mit der diagnostischen Güte anderer nicht invasiver diagnostischer Verfahren vergleichbar (und somit jeder Test hinreichend konkordant zur ICA) ist, gelten die alternativen nicht invasiven diagnostischen Verfahren, die zum Leistungsumfang der GKV zählen (SPECT, CCTA, Stress-Echokardiografie oder Stress-EKG), als weitere Indextests.

Einzuschließende Studien müssen daher neben der kardialen MRT als dem hier zu bewertenden Indextest noch mindestens ein weiteres nicht invasives diagnostisches Verfahren als weiteren Indextest untersuchen.

Nicht eingeschlossen werden Studien, die nur die kardiale MRT als Indextest untersuchen und somit keinen Vergleich erlauben zu den anderen in der Versorgung genutzten nicht invasiven diagnostischen Verfahren.

Den Referenztest bildet die ICA (gegebenenfalls mit Messung der FFR).

4.2.3 Zielgrößen

Eingeschlossen werden solche Studien, aus denen die diagnostische Güte der kardialen MRT sowie der eines weiteren Indextests berechnet werden kann. Grundlage für die Berechnung der diagnostischen Güte sind personenbezogene Vierfeldertafel-Daten.

4.2.4 Studientypen

In die vorliegende Untersuchung fließen prospektive diagnostische Kohortenstudien ein. Dabei ist ein konsekutiver Einschluss der Patientinnen und Patienten und die Dokumentation fehlender Werte notwendig.

4.2.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

4.2.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.2.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte)

Einschlusskriterien	
E1b	Patientinnen und Patienten, bei denen sich nach der Basisdiagnostik der Verdacht einer chronischen KHK oder der Verdacht der Progression einer chronischen KHK ergibt, jeweils bei mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit (15 % bis 85 %) (siehe auch Abschnitt 4.2.1)
E2b	Indextest: kardiale MRT (siehe auch Abschnitt 4.2.2)
E3b	Vergleichsintervention: weitere Indextests; Untersuchung von mindestens 1 weiteren nicht invasiven diagnostischen Verfahren (siehe auch Abschnitt 4.2.2)
E4b	Referenzstandard: ICA, gegebenenfalls mit FFR (siehe auch Abschnitt 4.2.2)
E5b	Vierfeldertafel-Daten zur diagnostischen Güte (siehe auch Abschnitt 4.2.3)
E6b	Studientyp: prospektiv geplante Kohortenstudien
E7b	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E8b	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des STARD- [17] oder STROBE-Statements [18] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>FFR: fraktionale Flussreserve; ICA: invasive Koronarangiografie, KHK: koronare Herzkrankheit; MRT: Magnetresonanztomografie; STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</p>	

4.2.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien E1b (Population), E2b (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie), E3b (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) sowie E4b (Referenzstandard) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1b, E2b, E3b und E4b bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen,

wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

4.3 Informationsbeschaffung

4.3.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung des Berichtsplans erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), der International Health Technology Assessment (HTA) Database, sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Die Suche fand am 13.09.2024 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es wird geprüft, ob mindestens 1 hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage verwendet werden kann (im Folgenden: Basis-SÜ). Dafür erfolgt eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht(en). Kann mindestens eine diesbezüglich hochwertige und aktuelle Basis-SÜ identifiziert werden, werden die zugrunde liegenden Studien beziehungsweise Dokumente von 1 Person auf ihre Relevanz für die vorliegende Bewertung geprüft und das Ergebnis von einer 2. Person überprüft. Bewertungen der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktion werden nicht übernommen.

Die finale Entscheidung, ob und wenn ja welche systematische(n) Übersicht(en) als Basis-SÜ herangezogen werden, erfolgt nach Fertigstellung des Berichtplans anhand der darin festgelegten Kriterien. In jedem Fall werden die Referenzlisten der identifizierten systematischen Übersichten hinsichtlich relevanter Primärstudien gesichtet (siehe Abschnitt 4.3.2).

4.3.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt.

Für den Fall, dass mindestens eine systematische Übersicht als Basis-SÜ für die Informationsbeschaffung verwendet werden kann (siehe Abschnitt 4.3.1), wird diese für die Informationsbeschaffung von Studien für den von der Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen. Dieser Teil der Informationsbeschaffung wird ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum.

Für den Fall, dass keine Basis-SÜ identifiziert werden kann, findet eine systematische Recherche für den gesamten relevanten Zeitraum statt (siehe 4.3.3).

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Aufgrund der separaten Suche in ClinicalTrials.gov werden aus dem Suchergebnis des International Clinical Trials Registry Platform Search Portal Einträge dieses Registers entfernt.

- Herstelleranfragen

Die Herstelleranfragen ermöglichen den Überblick über alle von Herstellern durchgeführten Studien unabhängig vom Publikationsstatus. Für potenziell relevante Studien aus den Herstellerangaben werden vollständige Studienunterlagen (i. d. R. vollständige Studienberichte) angefordert und in die Bewertung einbezogen. Alle Informationen zur Methodik und zu Ergebnissen, die in die Nutzenbewertung eingehen, werden im Bericht des IQWiG veröffentlicht. Angefragt werden folgende Hersteller:

 - Siemens Healthineers
 - General Electric
 - Philips
 - Canon
 - Fujifilm Holdings

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- durch den G-BA übermittelte Dokumente
- Anwendung weiterer Suchtechniken

- Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörung zum Vorbericht
- Autorenanfragen

4.3.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene

Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Die Suchen wurden auf das Publikationsdatum ab Januar 2015 eingeschränkt. Die MEDLINE-Suchstrategie enthält Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien.

Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Es ist keine zeitliche Einschränkung vorgesehen. Sollte die Informationsbeschaffung auf Grundlage einer Basis-SÜ erfolgen, wird eine entsprechende zeitliche Einschränkung in Betracht gezogen (siehe Abschnitt 4.3.2).

Mit den Suchstrategien werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare (MEDLINE) und Editorials (MEDLINE, Embase), da diese i. d. R. keine Studien enthalten [19], sowie Conference Abstract und Conference Review (Embase). Außerdem enthalten die Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien (MEDLINE, Embase). In der Embase-Suche werden MEDLINE-Datensätze und in der Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials Einträge aus Studienregistern ausgeschlossen.

4.3.4 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Datenbanken

Duplikate werden mit Hilfe des Literaturverwaltungsprogrammes EndNote entfernt. Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1 bzw. Tabelle 2) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst. Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen.

Die Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen werden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- Studienregister,

- durch den G-BA übermittelte Dokumente.

Die Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

4.4 Informationsbewertung und -synthese

4.4.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht beschrieben.

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten 4.4.3 bis 4.4.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

4.4.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

4.4.2.1 Ergebnisse aus RCTs zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

A: Kriterien für die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung

- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wird das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wird bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, gilt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

4.4.2.2 Ergebnisse aus Studien zur diagnostischen Güte

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit der Primärstudien zur diagnostischen Güte erfolgt auf Basis des QUADAS-2-Instruments [20]. Das Verzerrungspotenzial von Primärstudien zur diagnostischen Güte wird als niedrig oder hoch eingestuft.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials einer Primärstudie als hoch führt nicht zum Ausschluss aus der Bewertung der diagnostischen Güte. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

4.4.3 Metaanalysen

4.4.3.1 Metaanalysen für RCTs zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots dargestellt. Die Heterogenität zwischen den Studien wird mithilfe des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [21] untersucht. Es wird außerdem untersucht, welche Faktoren eine vorhandene Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.5). Falls vorhandene Heterogenität durch solche Faktoren zumindest zum Teil erklärt werden kann, so wird der Studienpool nach diesen Faktoren aufgespaltet und die weiteren Berechnungen erfolgen in den getrennten Studienpools.

Bei statistisch nachgewiesener (unerklärter) Heterogenität, ist eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll und es erfolgt eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse.

In Abhängigkeit von der Anzahl der Studien wird zur Durchführung von Metaanalysen folgendes Standardvorgehen gewählt sofern keine klaren Gründe dagegensprechen:

- 2 Studien: Anwendung des Modells mit festem Effekt, und zwar mithilfe der inversen Varianzmethode bei stetigen Daten bzw. der Mantel-Haenszel-Methode bei binären Daten [24].
- 3 bis 4 Studien: Anwendung des Modells mit zufälligen Effekten, und zwar – für die Effektmaße SMD, Odds Ratio, relatives Risiko und Hazard Ratio – mithilfe einer bayesschen Metaanalyse mit nicht informativen A-Priori-Verteilungen für den Behandlungseffekt und informativen A-Priori-Verteilungen für den Heterogenitätsparameter τ gemäß Lilienthal et al. [23]. Zudem erfolgt ein Abgleich mit einer qualitativen Zusammenfassung der Studienergebnisse. Für sonstige Effektmaße ist projektspezifisch zu entscheiden, ob die Methode nach Knapp-Hartung, eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse oder ein anderes Verfahren anzuwenden ist.
- 5 Studien und mehr: Anwendung des Modells mit zufälligen Effekten, und zwar mithilfe der Knapp-Hartung-Methode. Zunächst werden gepoolte Effekte nach der Methode von Knapp-Hartung – mit und ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur – sowie der Paule-Mandel-Methode zur Schätzung des Heterogenitätsparameters τ [25] und gepoolte Effekte nach der Methode von DerSimonian-Laird berechnet. Es wird geprüft, ob das Konfidenzintervall nach Knapp-Hartung (ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur) schmaler ist als das nach DerSimonian-Laird. In diesem Fall wird die Effektschätzung nach Knapp-Hartung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur, ansonsten ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur weiterverwendet. Im Anschluss wird geprüft, ob diese Effektschätzung informativ ist. Als informativ wird die Schätzung dann bezeichnet, falls das Konfidenzintervall (des gemeinsamen Effekts) in der Vereinigung der Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. In diesem Fall wird diese Effektschätzung (nach Knapp-Hartung) zur finalen Bewertung herangezogen. Ansonsten wird eine gemeinsame Effektschätzung als nicht sinnvoll erachtet und es erfolgt eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse.

Bei 4 oder mehr Studien wird das Prädiktionsintervall im Forest Plot mit dargestellt.

4.4.3.2 Metaanalysen für Studien zur diagnostischen Güte

Neben den RCTs zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette können für die Bewertung auch Testgütestudien herangezogen werden. Bei diesen muss die diagnostische Güte des zu prüfenden nicht invasiven diagnostischen Verfahrens (Indextest 1 / kardiale MRT) mit der diagnostischen Güte eines alternativen etablierten (nicht invasiven) diagnostischen Verfahrens (Indextest 2) in Bezug auf den Referenztest verglichen werden.

Die Punktschätzungen und dazugehörigen univariaten 95 %-Konfidenzintervalle [28] aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Dabei werden 2

nebeneinander platzierte Forest Plots für die Sensitivität und die Spezifität gemeinsam mit den Einträgen der Vierfeldertafeln der Einzelstudien dargestellt. Außerdem wird, sofern die dafür nötigen Anforderungen erfüllt sind, für die Testgütekriterien Sensitivität und Spezifität eine bivariate Metaanalyse für jeden betrachteten Indextest durchgeführt [29]. Die Schätzung der Modellparameter erfolgt über ein generalisiertes lineares gemischtes Modell [30,31].

Falls die bivariate Metaanalyse präzise Schätzungen liefert, so werden bei diagnostischen Studien die beobachteten Paare aus Sensitivität und Spezifität zweidimensional grafisch dargestellt. Des Weiteren werden die aus der bivariaten Metaanalyse gewonnenen Schätzungen für die Erwartungswerte als gepoolte Paare der Sensitivität und der Spezifität mit den dazugehörigen 95 %-Konfidenzregionen dargestellt [32]. Hierbei genügt es, wenn die MRT eine mindestens vergleichbare Testgüte im Vergleich zum alternativen nicht invasiven diagnostischen Verfahren aufweist.

Der Algorithmus zum Schätzen der Parameter im bivariaten Modell kann zu unpräzisen Schätzungen führen, das heißt zu Schätzungen mit zu großen Standardfehlern und entsprechenden Konfidenzregionen. Auch kann der Algorithmus gegebenenfalls keine Schätzungen liefern, wenn das Maximum-Likelihood-Verfahren nicht konvergiert. In beiden Fällen fehlen brauchbare Schätzungen. Die Gründe hierfür können beispielsweise sein, dass zu wenige Studien vorliegen oder dass einzelne Studien extreme Werte aufweisen. Sind die resultierenden Schätzungen unpräzise, werden die Ergebnisse der bivariaten Metaanalysen in der Regel nicht dargestellt. In diesem Fall wird auf univariate Metaanalysen für Sensitivität und Spezifität zurückgegriffen.

Das Vorliegen von Heterogenität wird anhand von 95 %-Prädiktionsregionen, Sensitivitäts- sowie Subgruppenanalysen untersucht.

4.4.4 Sensitivitätsanalysen

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt 4.4.6).

4.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede

zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Alter,
- Geschlecht,
- Gewicht (BMI),
- Vortestwahrscheinlichkeit einer KHK.

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt 4.4.6).

4.4.6 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens oder (höheren) Schadens getroffen. Dabei sind 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 3 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 3: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			gemeinsame Effektschätzung sinnvoll	gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll		
			Metaanalyse statistisch signifikant	konkludente Effekte ^a		
			deutlich	mäßig	nein	
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a. Unter konkludenten Effekten wird eine Datensituation verstanden, in der es möglich ist, einen Effekt im Sinne der Fragestellung abzuleiten, obwohl eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich ist (siehe Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden [14]).						

Abschließend erfolgt eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens. In diese übergreifende Bewertung wird auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publication Bias oder Outcome Reporting Bias einbezogen.

In der Bewertung wird jeweils ein höherer oder geringerer Nutzen oder Schaden der kardialen MRT im Vergleich zu alternativen diagnostischen Verfahren bewertet. Wenn endpunktübergreifend nicht mindestens ein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen oder Schaden der kardialen MRT gezeigt werden kann, wird ein vergleichbarer Nutzen der kardialen MRT gegenüber den anderen diagnostischen Verfahren überprüft. Falls kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden bzw. für einen vergleichbaren Nutzen ableitbar ist, wird eine Aussage zum Potenzial der Behandlungsmethode getroffen und es werden ggf. Eckpunkte einer Erprobungsstudie formuliert.

5 Literatur

1. Mayr A, Reiter G, Beitzke D. [Cardiac magnetic resonance imaging : Trends and developments]. *Radiologe* 2020; 60(12): 1142-1152. <https://doi.org/10.1007/s00117-020-00766-3>.
2. Stoltzfus MT, Capodarco MD, Anamika F et al. Cardiac MRI: An Overview of Physical Principles With Highlights of Clinical Applications and Technological Advancements. *Cureus* 2024; 16(3): e55519. <https://doi.org/10.7759/cureus.55519>.
3. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK; Langfassung; Version 7.0 [online]. 2024 [Zugriff: 24.10.2024]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/khk/pdf/khk-vers7-0.pdf>.
4. Korosoglou G, Giusca S, Gitsioudis G et al. Cardiac magnetic resonance and computed tomography angiography for clinical imaging of stable coronary artery disease. Diagnostic classification and risk stratification. *Front Physiol* 2014; 5: 291. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00291>.
5. Grothues F, Moon JC, Bellenger NG et al. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *Am Heart J* 2004; 147(2): 218-223. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2003.10.005>.
6. Grothues F, Smith GC, Moon JC et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 2002; 90(1): 29-34. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)02381-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)02381-0).
7. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rosello X. ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2024; 45(36): 3415-3537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>.
8. Statistisches Bundesamt (Destatis), Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung (WZB), Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (BiB). Datenreport 2021; ein Sozialbericht für die Bundesrepublik Deutschland, Gesamtausgabe [online]. 2021 [Zugriff: 25.02.2022]. URL: https://www.destatis.de/DE/Service/Statistik-Campus/Datenreport/Downloads/datenreport-2021.pdf?__blob=publicationFile.
9. Statistisches Bundesamt. Sterbefälle (absolut, Sterbeziffer, Ränge, Anteile) für die 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen (ab 1998) [online]. 2024 [Zugriff: 10.10.2024]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/isgbe.archiv?p_indnr=516&p_archiv_id=5786824&p_sprache=D&p_action=A.

10. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. Bundesqualitätsbericht 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 15.10.2024]. URL: https://igtig.org/downloads/berichte/2023/IQTIG_Bundesqualitaetsbericht-2023_2023-11-08.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bewertung der Methode Computertomographie-Koronarangiographie zur Diagnosestellung bei Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf eine chronische koronare Herzkrankheit (§ 135 SGB V) [online]. 2024 [Zugriff: 11.10.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/258/>.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Konkretisierung des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Bewertung der kardialen Magnetresonanztomographie bei koronarer Herzerkrankung [online]. 2024 [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10857/2024-09-26_IQWiG-Beauftragung_Kardio-MRT-KHK_Konkretisierung.pdf.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. CT- oder MRT-Diagnostik bei Verdacht auf chronische koronare Herzkrankheit; eine Evidenzkartierung; Arbeitspapier [online]. 2020 [Zugriff: 25.10.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/GA20-01_Herz-CT-oder-MRT-bei-Verdacht-auf-KHK_Arbeitspapier_V1-0.pdf.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
15. Schomig A, Mehilli J, de Waha A et al. A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(11): 894-904. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.051>.
16. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869. <https://doi.org/10.1136/bmj.c869>.
17. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: The STARD Initiative. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): 40-44. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00010>.
18. Von Elm E, Altman DG, Egger M et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010>.

19. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. *Res Synth Methods* 2020; 11(5): 617-626. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1425>.
20. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155(8): 529-536. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>.
21. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
22. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1): 25-27.
23. Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Synth Methods* 2024; 15(2): 275-287. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1685>.
24. Schulz A, Schürmann C, Skipka G, Bender R. Performing meta-analyses with very few studies. In: Evangelou E, Veroniki A (Ed). *Meta-Research: Methods and Protocols*. New York: Humana Press; 2022. S. 91-102.
25. Veroniki AA, Jackson D, Bender R et al. Methods to calculate uncertainty in the estimated overall effect size from a random-effects meta-analysis. *Res Synth Methods* 2019; 10(1): 23-43. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1319>.
26. IntHout J, Ioannidis JP, Borm GF. The Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman method for random effects meta-analysis is straightforward and considerably outperforms the standard DerSimonian-Laird method. *BMC Med Res Methodol* 2014; 14: 25. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-25>.
27. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1: Cochrane Methods): 25-27. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD201501>.
28. Leemis LM, Trivedi KS. A comparison of approximate interval estimators for the Bernoulli parameter. *Am Stat* 1996; 50(1): 63-68. <https://doi.org/10.2307/2685046>.
29. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW et al. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(10): 982-990. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.02.022>.

30. Chu H, Cole SR. Bivariate meta-analysis of sensitivity and specificity with sparse data: a generalized linear mixed model approach. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(12): 1331-1332; author reply 1332-1333. <https://doi.org/10.1016/j.ijclinepi.2006.06.011>.
31. Menke J. Bivariate random-effects meta-analysis of sensitivity and specificity with SAS PROC GLIMMIX. *Methods Inf Med* 2010; 49(1): 54-64. <https://doi.org/10.3414/ME09-01-0001>.
32. Hotelling H. The generalization of student's ratio. *Ann Math Stat* 1931; 2(3): 360-378.
33. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

Anhang A Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to September 12, 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [33] – High specificity strategy (adaptiert)

#	Searches
1	exp Coronary Disease/
2	(coronary* adj1 (artery* or heart*) adj1 disease*).ti,ab.
3	(coronary* adj3 (stenos* or lesion*)).ti,ab.
4	or/1-3
5	exp magnetic resonance imaging/
6	((magnetic* adj1 resonance*) or mri).ti,ab.
7	or/5-6
8	and/4,7
9	cochrane database of systematic reviews.jn.
10	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
11	(meta analysis or systematic review).pt.
12	or/9-11
13	12 not (exp animals/ not humans.sh.)
14	and/8,13
15	14 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
16	..l/ 15 yr=2015-Current

2. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	"Coronary Disease"[mhe]
2	(coronary* AND (artery* OR heart*) AND disease*)[Title] OR (coronary* AND (artery* OR heart*) AND disease*)[abs]
3	(coronary*AND (stenos* OR lesion*)) [Title] OR (coronary*AND (stenos* OR lesion*)) [abs]
4	#3 OR #2 OR #1
5	"Magnetic Resonance Imaging"[mhe]
6	((magnetic* AND resonance*) OR mri)[Title] OR ((magnetic* AND resonance*) OR mri)[abs]
7	#6 OR #5
8	#7 AND #4
9	(*) FROM 2015 TO 2024
10	#9 AND #8