

Phonokardiografie zum Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit

Addendum zum Projekt E19-09

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The text 'ADDENDUM (POTENZIALBEWERTUNG)' is centered in white on a dark blue segment.

ADDENDUM (POTENZIALBEWERTUNG)

Projekt: E20-05

Version: 1.0

Stand: 22.05.2020

IQWiG-Berichte – Nr. 1959

DOI: 10.60584/E20-05

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Phonokardiografie zum Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit – Addendum zum Projekt E19-09

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

27.02.2020

Interne Projektnummer

E20-05

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/E20-05>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Phonokardiografie zum Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit; Addendum zum Projekt E19-09 [online]. 2020 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/E20-05>.

Schlagwörter

Herzfunktionsprüfungen, Phonokardiographie, Herztöne, Koronararterienkrankung, Potenzialbewertung

Keywords

Heart Function Tests, Phonocardiography, Heart Sounds, Coronary Artery Disease, Assessment of Potential

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Yvonne Zens
- Naomi Fujita-Rohwerder
- Julia Kreis
- Inga Overesch
- Wiebke Sieben
- Andrea Steinzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
Kurzfassung	vii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	2
3 Methoden	3
3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	3
3.2 Informationsbeschaffung	4
3.2.1 Bibliografische Datenbanken	4
3.2.2 Studienregister.....	4
3.2.3 Systematische Übersichten.....	5
3.2.4 Selektion relevanter Studien.....	5
3.3 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse	5
4 Ergebnisse	6
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	6
4.1.1 Bibliografische Datenbanken	6
4.1.2 Studienregister.....	6
4.1.3 Systematische Übersichten.....	8
4.1.4 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	8
4.2 Darstellung der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien mit berichteten Ergebnissen	9
4.3 Darstellung der zusätzlich identifizierten Studien ohne berichtete Ergebnisse ..	14
4.4 Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien	15
4.5 Zusammenfassung	16
5 Fazit	18
6 Literatur	19
Anhang A – Studienlisten	22
A.1 – Liste der gesichteten systematischen Übersichten	22
A.2 – Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	22
Anhang B – Suchstrategien	26
B.1 – Bibliografische Recherche	26
B.2 – Suche in Studienregistern	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Im Rahmen der Potenzialbewertung herangezogene abgeschlossene Studien	1
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	4
Tabelle 3: In Studienregistern zusätzlich identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente.....	7
Tabelle 4: In Studienregistern zusätzlich identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse	7
Tabelle 5: Zusätzlich identifizierte Studien	8
Tabelle 6: Beispiele für Unterschiede in der Ausgestaltung und Anwendung von CADence bzw. CADScor zur Erbringung der Phonokardiografie.....	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselktion.....	6

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AS	Antragsteller
CT	Computertomografie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 27.02.2020 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in Ergänzung des Auftrags E19-09 beauftragt, die Aussagen zum Potenzial (im Sinne des § 137e SGB V) der Methode Phonokardiografie zum Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit (KHK) zu überprüfen.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, für die Phonokardiografie zum Ausschluss einer KHK festzustellen, ob neben den bereits in der Potenzialbewertung E19-09 herangezogenen Unterlagen weitere relevante Studien existieren. Falls dies der Fall war, war zu prüfen, ob unter deren Berücksichtigung die gegenständliche Untersuchungs- oder Behandlungsmethode weiterhin Potenzial bietet. Ferner war zu prüfen, ob neben den bereits in der Potenzialbewertung berücksichtigten Studien weitere Studien laufen, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Methoden

Es wurden prospektive diagnostische Querschnittsstudien der Phase 3 (Anwendungssituation bei unbekanntem Krankheitsstatus) beziehungsweise randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen, die die Methode der Phonokardiografie zum Ausschluss einer KHK im Hinblick auf die diagnostische Güte beziehungsweise im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte untersuchten und nicht bereits im Rahmen der Potenzialbewertung herangezogen worden waren.

Eine systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Database of Systematic Reviews. Die letzte Suche fand am 21.04.2020 statt. Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister und die Sichtung von Referenzlisten. Die Selektion relevanter Studien erfolgte durch 2 Reviewerinnen oder Reviewer unabhängig voneinander.

Die Informationsbewertung sowie Informationssynthese und -analyse orientierten sich an den in den Allgemeinen Methoden des Instituts beschriebenen Grundsätzen.

Ergebnisse

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden keine zusätzlichen Studien zum antragsgegenständlichen Medizinprodukt (CADScor) zur Erbringung der Phonokardiografie (siehe Auftrag E19-09) identifiziert, die den Kriterien für den Studieneinschluss entsprechen. Es wurden jedoch 2 zusätzliche abgeschlossene Studien zur Phonokardiografie mit berichteten Ergebnissen identifiziert. Von diesen wurde 1 (Akay 1992) lediglich formal eingeschlossen, da sie keines der festgelegten Einschlusskriterien nachweislich verletzte, jedoch vor dem Hintergrund des Durchführungszeitpunkts eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die gegenwärtige Versorgung überaus fraglich ist.

Die für die 2. zusätzliche abgeschlossene Studie TURBULENCE berichteten Ergebnisse zur diagnostischen Güte der Phonokardiografie unter Anwendung des Medizinprodukts CADence sind nicht geeignet, darauf ein Potenzial für eine erforderliche Behandlungsalternative zum Ausschluss einer stenosierenden KHK zu begründen. Eventuell könnte die niedrigere Testgüte, die in TURBULENCE im Vergleich zu den potenzialbegründenden Studien AdoptCAD und Dan-NICAD I ermittelt wurde, durch das Studiendesign erklärbar sein, welches eine bessere Evidenzstufe aufweist. Naheliegend ist jedoch, dass Abweichungen in der Ausgestaltung und Anwendung der jeweiligen Produkte die Unterschiede der berichteten Testgüteregebnisse zu CADence im Vergleich zu CADScor begründen. Die Ergebnisse der Informationsbeschaffung führten nicht zu einer Änderung der Einschätzung hinsichtlich des Potenzials für die Phonokardiografie unter Anwendung von CADScor.

Es wurden 1 abgeschlossene Studie (AMBIENCE) und 2 abgebrochene Studien (CADENCE, SM-C103) sowie 1 Studie mit unklarem Status (SOLDIER) ohne berichtete Ergebnisse identifiziert, deren Relevanz für die vorliegende Bewertung nicht abschließend geklärt werden konnte. Selbiges gilt für eine zusätzlich identifizierte laufende Studie (CAD-det-Research-Study). Zu den aktuell laufenden Studien zur Phonokardiografie zum Ausschluss einer KHK (AKUSTIK, Dan-NICAD II und FILTER-SCAD) gibt es keine neuen Informationen und es wird auf die Potenzialbewertung E19-09 verwiesen.

Fazit

Nach systematischer Überprüfung und unter Berücksichtigung der dabei identifizierten weiteren abgeschlossenen Studien besitzt die Phonokardiografie zum Ausschluss einer KHK weiterhin Potenzial. Für die Phonokardiografie zum Ausschluss einer KHK unter Anwendung des Medizinprodukts CADence lässt sich jedoch kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten. Ob die weiteren gefundenen abgeschlossenen oder abgebrochenen Studien sowie die Studie mit unklarem Status grundsätzlich geeignet wären, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern, ist derzeit nicht abschließend beurteilbar. Selbiges gilt für die identifizierte zusätzliche laufende Studie.

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 27.02.2020 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag E19-09 (Bewertung des Potenzials der Phonokardiografie zum Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit [KHK]) beauftragt.

Gegenstand der Beauftragung war, die Aussagen zum Potenzial des gemäß § 137e SGB V positiv beschiedenen Antragsgegenstands

- Phonokardiografie zum Ausschluss einer KHK

zu überprüfen.

Die im Rahmen der zugrunde liegenden Potenzialbewertung herangezogenen Studien sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Im Rahmen der Potenzialbewertung herangezogene abgeschlossene Studien

Studie	Referenzen	Studientyp
AdoptCAD	[1-4]	Testgütestudie ^a
Dan-NICAD I	[4-7]	Testgütestudie ^a
<p>a. Bei den für die Bewertung des Potenzials herangezogenen Ergebnissen aus Schmidt 2019 [4] handelt es sich um retrospektive Auswertungen der Ergebnisse von prospektiven Studien. Es handelt sich um Daten zur Optimierung der Testgüte bei bekanntem Krankheitsstatus (Evidenzstufe III gemäß Verfahrensordnung des G-BA [8]).</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Neben diesen abgeschlossenen Studien nannte der AS 4 weitere Studien, für die noch keine Ergebnisse vorlagen. Dabei handelte es sich um 1 abgeschlossene Studie sowie 3 laufende Studien – darunter eine randomisierte kontrollierte Studie (vergleiche Abschnitt 2.3.2 und Kapitel 5 in der Potenzialbewertung E19-09).

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, für die Phonokardiografie zum Ausschluss einer KHK festzustellen, ob neben den bereits in der Potenzialbewertung E19-09 herangezogenen Unterlagen weitere relevante Studien existieren. Falls dies der Fall war, war zu prüfen, ob unter deren Berücksichtigung die gegenständliche Untersuchungs- oder Behandlungsmethode weiterhin Potenzial bietet. Ferner war zu prüfen, ob neben den bereits in der Potenzialbewertung berücksichtigten Studien weitere Studien laufen, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

3 Methoden

3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde geprüft, ob zusätzliche abgeschlossene Studien identifiziert werden können, die die getroffene Einschätzung, dass die gegenständliche Methode Potenzial hat, infrage stellen beziehungsweise ihren Nutzen bereits hinreichend belegen könnten. Zu diesem Zweck wurde nach relevanten prospektiven diagnostischen Querschnittstudien mit zeitversetztem Referenzstandard der Phase 3 (Anwendungssituation bei unbekanntem Krankheitsstatus [9]; Evidenzstufe IIb gemäß Verfahrensordnung des G-BA [VerfO] [8]) zur diagnostischen Güte gesucht, in denen die Auswertungsmethodik und der Grenzwert der Phonokardiografie zur Unterscheidung positiver und negativer Ergebnisse prospektiv festgelegt wurden, sowie nach randomisierten kontrollierten Studien (Evidenzstufe Ib gemäß VerfO) zu patientenrelevanten Endpunkten. Darüber hinaus wurde geprüft, ob zusätzliche laufende Studien (Evidenzstufe Ib und IIb gemäß VerfO) identifiziert werden, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Es ergaben sich die folgenden Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung:

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Population: Patientinnen und Patienten mit Brustschmerzen, bei denen nach Anamnese, körperlicher Untersuchung und Durchführung der Basisdiagnostik die Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK im mittleren Bereich liegt und eine behandlungsbedürftige KHK ausgeschlossen werden soll
E2	Prüfintervention: Phonokardiografie mittels nicht invasiver und röntgenstrahlungsfreier Untersuchungsdurchführung in Ruhe zur Erfassung und Quantifizierung niedrigfrequenter Koronargeräusche mit Bestimmung eines Scorewerts ermittelt aus der Zusammenführung einer vollautomatischen Analyse der akustischen Signale und ggf. personenspezifischer Daten
E3	Vergleichsintervention (in Interventionsstudien) bzw. Referenzstandard (in Testgütestudien): funktionelle oder morphologische Folgediagnostik entsprechend dem medizinischen Standard der KHK-Diagnostik
E4	Zielgrößen (in Testgütestudien) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vierfeldertafel-Daten auf Personenebene zur diagnostischen Güte patientenrelevante Endpunkte (in Interventionsstudien), insbesondere <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität ▪ Morbidität ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität
E5	RCTs, prospektive diagnostische Querschnittstudien mit zeitversetztem Referenzstandard der Phase 3 (Anwendungssituation bei unbekanntem Krankheitsstatus), in denen die Auswertungsmethodik und der Grenzwert der Phonokardiografie zur Unterscheidung positiver und negativer Ergebnisse prospektiv festgelegt wurden
E6	Dokument nicht bereits im Rahmen der Potenzialbewertung herangezogen
E7	Publikationssprache ist Deutsch oder Englisch
E8	Vollpublikation verfügbar ^a oder laufende Studie
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht [10] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [11] oder STARD-Statements [12] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; KHK: koronare Herzkrankheit; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies</p>	

3.2 Informationsbeschaffung

3.2.1 Bibliografische Datenbanken

Die systematische Literaturrecherche wurde in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Studien in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanten Studien sowie mittels Suche in der Datenbank Cochrane Database of Systematic Reviews

3.2.2 Studienregister

Die folgenden Studienregister wurden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

3.2.3 Systematische Übersichten

Relevante systematische Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien gesichtet.

3.2.4 Selektion relevanter Studien

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer wurden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 2) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente wurden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst. Die identifizierten relevanten systematischen Übersichten wurden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien wurden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Auch die Informationen aus Studienregistern wurden von 2 Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet.

3.3 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse

Die Informationsbewertung sowie Informationssynthese und -analyse orientierten sich an den in den Allgemeinen Methoden [13] des Instituts beschriebenen Grundsätzen.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

4.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienelektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt B.1 Die letzte Suche fand am 21.04.2020 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang A.

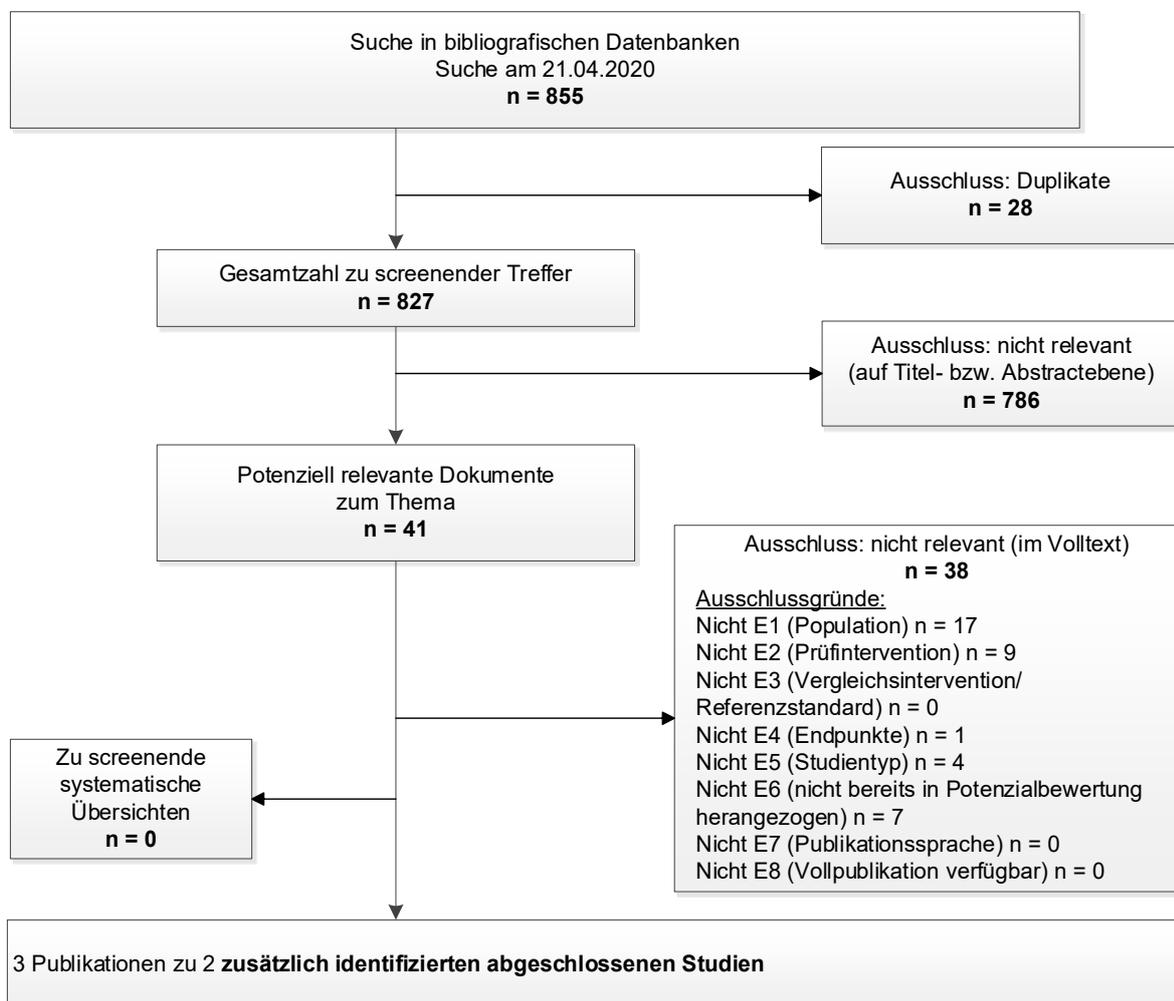


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienelektion

4.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurde folgende relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: In Studienregistern zusätzlich identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
NCT01743040	TURBULENCE ^a	ClinicalTrials.gov [14]	nein ^b
<p>a. Geprüft wurde die Phonokardiografie unter Anwendung des Medizinprodukts CADence. Es handelt sich um eine vom Hersteller AUM Cardiovascular, Inc. gesponserte Studie.</p> <p>b. Gemäß Studienregistereintrag wurden erstmals im Juli 2017 Studienergebnisse zur Verfügung gestellt. Die Ergebnisse der letzten Qualitätskontrolle durch das Register wurden dem Studienverantwortlichen zuletzt im Januar 2020 mit der Bitte um Klärung zur Verfügung gestellt (Stand März 2020).</p>			

In Tabelle 4 sind alle durch die Suche in Studienregistern identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt. Für 4 Studien konnte die Relevanz auf Basis der vorhandenen Informationen nicht abschließend geklärt werden. Eine weitere Studie wurde abgebrochen, bevor 1 Patientin oder 1 Patient rekrutiert wurde.

Da sie jedoch die vorliegende Fragestellung wesentlich betreffen, werden sie in der Tabelle 4 aufgeführt und in Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4 dargestellt.

Tabelle 4: In Studienregistern zusätzlich identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studienregister ID ^a	Studie	Medizinprodukt	Herstellerbeteiligung / Art der Beteiligung	Geplante Fallzahl	Status (ggf. geplantes Studienende)
NCT02515825 [15]	AMBIENCE	CADence	AUM Cardiovascular, Inc. / Sponsor	101 ^b	abgeschlossen (06/2016) ^{b, c}
NCT01584622 [16]	CADENCE	CADence	AUM Cardiovascular, Inc. / Sponsor	0 ^d	abgebrochen (07/2013) ^e
NCT01374555 [17]	SM-C103	CardioSond	SonoMedica, Inc. / Sponsor	107 ^{b, f}	abgebrochen (04/2011) ^b
NCT03116438 [18]	SOLDIER	CADence	–	100	unklar ^g (01/2018)
NCT03914079 [19]	CAD-det-Research-Study	CAD-det	AusculSciences Canada Inc. / Sponsor	2000	laufend (12/2020)
<p>a. Die Studien wurden jeweils in dem Studienregister ClinicalTrials.gov identifiziert.</p> <p>b. Tatsächliche Fallzahl bzw. tatsächlicher Studienabschluss gemäß Studienregistereintrag.</p> <p>c. Gemäß Studienregistereintrag wurden erstmals im Januar 2018 Studienergebnisse zur Verfügung gestellt. Die Ergebnisse der letzten Qualitätskontrolle durch das Register wurden dem Studienverantwortlichen zuletzt im Juni 2019 mit der Bitte um Klärung zur Verfügung gestellt (Stand März 2020).</p> <p>d. Die Studie wurde abgebrochen, bevor 1 Patientin oder 1 Patient rekrutiert wurde, daher 0 Personen. Die geplante Fallzahl belief sich auf N = 480.</p> <p>e. Verwendet wird das Datum der letzten Aktualisierung des Studienregistereintrags.</p> <p>f. Die geplante Fallzahl belief sich auf N = 200.</p> <p>g. Der Status der Studie wird im Studienregister als „unknown“ angegeben, da der Eintrag seit mehr als 2 Jahren nicht aktualisiert wurde. Die Studie wurde zuletzt als „not yet recruiting“ gekennzeichnet, das geplante Studienende lag zum Zeitpunkt der Recherche jedoch bereits in der Vergangenheit.</p>					

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt B.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 21.04.2020 statt.

4.1.3 Systematische Übersichten

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden keine systematische Übersichten identifiziert (siehe Abbildung 1).

4.1.4 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die durch die Informationsbeschaffung im Rahmen des Addendums zusätzlich identifizierten Studien sind in Tabelle 5 dargestellt. Es wurden keine zusätzlichen Studien zum antragsgegenständlichen Medizinprodukt zur Erbringung der Phonokardiografie (siehe Auftrag E19-09) identifiziert, die den Kriterien für den Studieneinschluss (siehe Tabelle 2) entsprechen. Insgesamt wurden 3 Dokumente zu 1 Studie (TURBULENCE) zur diagnostischen Güte der Phonokardiografie unter Anwendung des Medizinprodukts CADence herangezogen. Darüber hinaus wurde 1 Studie formal eingeschlossen (Akay 1992 [20]). Neben 1 laufenden Studie, wurden darüber hinaus 1 abgeschlossene Studie und 2 abgebrochene Studien sowie 1 Studie mit unklarem Status ohne berichtete Ergebnisse identifiziert.

Eine inhaltliche Beschreibung der zusätzlich identifizierten Studien folgt in den Abschnitten 4.2 bis 4.4.

Tabelle 5: Zusätzlich identifizierte Studien

Studie	Dokumente	Studientyp	Status (ggf. geplantes Studienende)
Zusätzlich identifizierte abgeschlossene Studien			
TURBULENCE	Vollpublikation [21], Registereintrag [14], „Letter“ [22]	Testgütestudie ^a	abgeschlossen, Ergebnisse veröffentlicht
Akay 1992	Vollpublikation [20]	Testgütestudie ^a	abgeschlossen, Ergebnisse veröffentlicht
Zusätzlich identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse			
AMBIENCE	Registereintrag [15]	Testgütestudie ^a	abgeschlossen (06/2016) ^b
CADENCE	Registereintrag [16]	Testgütestudie ^a	abgebrochen (07/2013) ^c
SM-C103	Registereintrag [17]	Testgütestudie ^a	abgebrochen (04/2011) ^b
SOLDIER	Registereintrag [18]	Testgütestudie ^a	unklar (01/2018)
Zusätzlich identifizierte laufende Studien			
CAD-det- Research-Study	Registereintrag [19]	Testgütestudie ^a	laufend (12/2020)
a. Es liegen keine Informationen vor, die im direkten Widerspruch zur Konkretisierung des geforderten Studientyps gemäß E5 in Tabelle 2 stehen. b. tatsächlicher Studienabschluss gemäß Studienregistereintrag c. Datum der letzten Aktualisierung des Studienregistereintrags			

4.2 Darstellung der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien mit berichteten Ergebnissen

Die Informationsbeschaffung identifizierte 2 zusätzliche abgeschlossene Studien mit berichteten Ergebnissen: Akay 1992 [20] sowie TURBULENCE [14,21,22].

Die Studie Akay 1992 wurde lediglich formal eingeschlossen, da sie keines der festgelegten Einschlusskriterien nachweislich verletzte, sie jedoch aufgrund des Alters keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Potenzials der Phonokardiografie zum Ausschluss einer KHK liefern konnte. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Studie auf die gegenwärtige Versorgung ist überaus fraglich, da angenommen werden kann, dass insbesondere hinsichtlich der Mikrofon- als auch Informationsverarbeitungstechnologie infolge von Weiterentwicklungen erhebliche Unterschiede bestehen.

Die zusätzlich identifizierte relevante abgeschlossene Studie TURBULENCE wird im Folgenden dargestellt.

Studiendesign und Studienpopulation

Bei der Studie TURBULENCE handelt es sich um eine herstellergesponserte multizentrische prospektive Querschnittsstudie, die in der Zeit von 06/2013 bis 11/2015 an 21 Studienzentren in den Vereinigten Staaten von Amerika durchgeführt wurde¹ [21]. Ziel der Studie war es, die Nichtunterlegenheit der diagnostischen Güte der Phonokardiografie im Vergleich zu der einer funktionellen nuklearmedizinischen Untersuchung zu prüfen, jeweils ermittelt anhand des Referenzstandards einer CT-Koronarangiografie und / oder invasiver Koronarangiografie. Für die vorliegende Bewertung war dabei nur die Auswertung der diagnostischen Güte der Phonokardiografie relevant.

In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 22 Jahren, mit Brustschmerzsyndrom und mit 2 oder mehr vorliegenden von 6 definierten Risikofaktoren² für KHK und daher bestehender klinischer Indikation für eine nicht invasive funktionelle nuklearmedizinische Untersuchung.

Ausschlusskriterien waren u. a. das Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms oder einer bekannten signifikanten KHK operationalisiert als vorherige Revaskularisation mittels Bypass oder Stent beziehungsweise mittels EKG nachgewiesenem transmuralem Myokardinfarkt („Q-wave infarction“); implantierte/s/r Herzklappe, Spenderherz oder mechanisches Herz beziehungsweise Herzschrittmacher; Erkrankungen, die im Thorax Geräusche verursachen, wie moderate bis schwere Herzklappenerkrankungen, Asthma oder chronisch obstruktive

¹ Abweichend davon wird im Studienregistereintrag [14] 02/2013 als Studienbeginn angegeben und dargestellt, dass 24 Studienzentren beteiligt waren.

² Dyslipidämie, Bluthochdruck, Übergewicht, Tabakkonsum, Diabetes mellitus sowie Herzerkrankung [14] beziehungsweise KHK [21] bei Familienmitgliedern 1. oder 2. Grades.

Lungenerkrankung; Kontraindikationen für eine CT-Koronarangiografie sowie vorhandene Narben in bestimmten Bereichen des Thorax [21].

Dem Studienregistereintrag [14] ist zu entnehmen, dass insgesamt 1054 Patientinnen und Patienten in die Studie aufgenommen wurden. In der Ergebnispublikation [21] werden 1013 Personen genannt. Bei diesen Personen wurde jeweils eine Phonokardiografie durchgeführt („AD Completed“, vgl. Abbildung 2 der Publikation).

Die Autorinnen und Autoren berichten, dass 228 Personen die Studie vor der abschließenden Diagnostik³ mittels CT-Koronarangiografie und ggf. sich anschließender invasiver Koronarangiografie beziehungsweise direkt mittels invasiver Koronarangiografie verließen. Hiervon verließen 121 Personen die Studie freiwillig („voluntary withdrawal“), 66 Personen werden mit „Lost to Follow-up“ angegeben, in 40 Fällen entschied der „Investigator“, die Person aus der Studie zu nehmen, und 1 Person verstarb.

Von den verbleibenden 785 Patientinnen und Patienten wurden weitere 22 Personen von der Analyse ausgeschlossen: aufgrund nicht aussagekräftiger („inconclusive“) Phonokardiografieergebnisse (n = 11), nicht vorhandener Phonokardiografiedaten (n = 5) oder einer sogenannten nicht diagnostischen CT-Koronarangiografie (n = 5). Die berichteten Ergebnisse zur Sensitivität und Spezifität beziehen sich somit auf 763 Patientinnen und Patienten (Nichtberücksichtigungsanteil von wenigstens 25 % und höchstens 28 %).

Für diese 413 männlichen und 350 weiblichen Personen wird das durchschnittliche Alter mit einem Mittelwert von 59,0 (Standardabweichung 10,2) Jahren angegeben. Es werden keine Daten zur Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, bspw. mittels Diamond Forrester Score, präsentiert. Die Autorinnen und Autoren halten jedoch fest, dass es sich bei den eingeschlossenen Personen vorrangig um solche mit einem niedrigen bis mittleren Risiko für atherosklerotische Ereignisse handelte. Unter Hinzuziehung der dokumentierten Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Charakterisierung der ausgewerteten Population jeweils im Vergleich zu den für die vorausgegangene Potenzialbewertung herangezogenen Studien AdoptCAD und Dan-NICAD I, kann jedoch angenommen werden, dass die für die vorliegende Bewertung interessierende Population mit mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK in TURBULENCE ausreichend repräsentiert ist.

Zur Erbringung der Phonokardiografie kam CADence des Herstellers AUM Cardiovascular, Inc. (Northfield, MN) zum Einsatz [21]. Hierzu gehört ein handgehaltener Sensor („handheld sensor device“), eine Broschüre zur patientenspezifischen Identifikation („patient-specific identification booklet“) sowie ein cloud- beziehungsweise serverbasierter Remote-Verarbeitungsalgorithmus („remote server-based processing algorithm“). Bei jeder jeweils in Rückenlage befindlichen Person wurden in ruhiger Umgebung 3 Aufnahmen an 4 Positionen

³ nach erfolgter funktioneller nuklearmedizinischer Untersuchung

der Brustwand erhoben. Die Auswertung der Phonokardiografiedaten erfolgte nach Abschluss der Datenerhebung und zeigte im Ergebnis eine Klassifizierung in positiv, negativ oder unklar für eine signifikante KHK („positive, negative, or inconclusive for significant CAD“) an. Zwar wird somit kein Scorewert wie er als Kernmerkmal der Methode vorgeschlagen war (siehe Abschnitt 2.1.2 in der Potenzialbewertung E19-09) beschrieben. Da allerdings auch ein solcher Scorewert letztendlich der Klassifizierung von Patientinnen und Patienten dienen würde, wird hierin keine Verletzung der festgelegten Kriterien für den Studieneinschluss gesehen. Den im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifizierten Unterlagen [14,21,22] sind insgesamt keine Informationen zu entnehmen, die dagegensprechen, dass das studiengegenständliche Medizinprodukt den Kernmerkmalen der Methode gemäß der Potenzialbewertung entspricht. Vor dem Hintergrund der gefundenen Studienergebnisse (siehe unten), sehen die Autoren der Ergebnispublikation als mögliches Einsatzgebiet die Triage-Konstellation, also den Ausschluss einer KHK und infolgedessen die Vermeidung weiterführender nicht invasiver Diagnostik. Die Autoren berichten, dass das Studienpersonal vor Einschluss der 1. Patientin beziehungsweise des 1. Patienten in der Anwendung des Medizinprodukts geschult wurde.

Nach Durchführung der Phonokardiografie (die keine Relevanz für die weitere diagnostische Abklärung hatte) erfolgte die weiterführende Diagnostik hinsichtlich des Vorliegens einer KHK. Patientinnen und Patienten mit einem unauffälligen Ergebnis in der funktionellen nuklearmedizinischen Untersuchung wurden anschließend mittels CT-Koronarangiografie untersucht, während diejenigen mit auffälligen Ergebnissen direkt mit einer invasiven Koronarangiografie untersucht und bewertet wurden. Bei unauffälligem CT-Koronarangiografieergebnis erfolgte die Bewertung hinsichtlich des Vorliegens einer KHK anhand dieser Diagnostik, andernfalls wurden diejenigen Patientinnen und Patienten mit auffälligem Ergebnis anschließend mittels invasiver Koronarangiografie abschließend untersucht und bewertet. Das Vorliegen einer KHK wird ohne Bezug zu einer Diagnosemethode angegeben und wie folgt definiert: eine Stenosierung von $\geq 70\%$ in einer Hauptkoronararterie, eine Stenosierung von $\geq 70\%$ in Ramus marginalis obtusus oder Ramus intermedius, sofern der Gefäßdurchmesser $> 2,5$ Millimeter betrug, oder jegliche Stenosierung von $\geq 50\%$ in der linken Hauptstammarterie. Diese Vorgehensweise zur Bestimmung des Vorliegens bzw. Nichtvorliegens einer stenosierenden KHK wird im Rahmen der vorliegenden Bewertung als geeignet angesehen, um die diagnostische Güte der Phonokardiografie zu ermitteln.

Bei der Studie TURBULENCE handelt es sich um eine prospektive diagnostische Querschnittstudie zur diagnostischen Güte in der Anwendungssituation bei unbekanntem Krankheitsstatus, die der Evidenzstufe IIb zuzuordnen ist. In den verfügbaren Unterlagen fehlen Informationen zur Bildung der untersuchten Stichprobe, bspw. ob es sich um einen konsekutiven Einschluss von Personen handelte. Des Weiteren finden sich keine expliziten Angaben zu einer prospektiven Festlegung des Cut-offs zur Unterscheidung der Phonokardiografieergebnisse in positiv, negativ bzw. unklar. Die Abbildung einer Receiver-Operating-Characteristics(ROC)-Kurve zeigt, dass Sensitivität und Spezifität für eine Vielzahl möglicher Cut-off-Werte bestimmt

wurden. Die Beschreibung der Berechnungen für die erforderliche Studiengröße unter Berücksichtigung einer Nichtunterlegenheitsschwelle (siehe [21]) legen jedoch nahe, dass der Cut-off prospektiv festgelegt wurde. Insofern wird nicht davon ausgegangen, dass sich die berichteten Werte für Sensitivität und Spezifität aus einer optimierten Wahl des Cut-offs ergeben haben. Demgegenüber könnte jedoch der hohe Anteil nicht berücksichtigter Personen in der Analyse (siehe oben: Nichtberücksichtigungsanteil von wenigstens 25 % und höchstens 28 %) zu einer systematischen Verzerrung der berichteten Ergebnisse zur Testgüte geführt haben.

Ergebnisse zur Testgüte

In Bezug auf den Referenzstandard CT-Koronarangiografie und ggf. / oder invasive Koronarangiografie und unter Verwendung der oben beschriebenen Operationalisierung für das Vorliegen einer KHK wird für die Phonokardiografie eine Sensitivität von 78 % (95 %-KI: [70 %; 86 %]) und eine Spezifität von 35 % (95 %-KI: [32 %; 39 %]) berichtet. Darüber hinaus berichten die Autorinnen und Autoren, dass sich unter Verwendung eines durchgängigen Cut-offs für den Stenosegrad von ≥ 50 % anstelle von ≥ 70 % beziehungsweise ≥ 50 % je nach betroffenem/n Koronargefäß/-en vergleichbare Werte zur diagnostischen Güte ergaben („similar results“ [21]). Da hierfür keine Daten präsentiert werden, kann deren Einschätzung nicht nachvollzogen werden und somit nicht abschließend beurteilt werden, ob die für den Referenzstandard gewählte Operationalisierung für das Vorliegen einer KHK ggf. Auswirkungen auf die diagnostische Güte hat.

Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Die für die Studie TURBULENCE berichteten Ergebnisse zur diagnostischen Güte der Phonokardiografie unter Anwendung von CADence wären angesichts der ermittelten Sensitivität von 78 % (95 %-KI: [70 %; 86 %]) nicht geeignet, darauf ein Potenzial für eine erforderliche Behandlungsalternative zum Ausschluss einer stenosierenden KHK zu begründen. Die potenzialbegründenden Studien in E19-09 hatten im Vergleich dazu Sensitivitäten von 98,3 % (95 %-KI: [90,8 %; 100 %]; AdoptCAD) bzw. 85,0 % (95 %-KI: [78,3 %; 90,2 %]; Dan-NICAD I) ermittelt.

Insofern stellt sich die Frage, worauf diese Heterogenität der Ergebnisse zurückzuführen sein könnte und welche Bedeutung dies für das in E19-09 ausgesprochene Potenzial hat.

Die Studien unterscheiden sich hinsichtlich ihres methodischen Designs. Im Fall von TURBULENCE handelt es sich um eine prospektive diagnostische Querschnittstudie mit zeitversetztem Referenzstandard der Phase 3 (unbekannter Krankheitsstatus, Evidenzstufe IIb) mit präspezifizierter Auswertungsmethodik. Demgegenüber handelte es sich bei den potenzialbegründenden Daten aus AdoptCAD und Dan-NICAD I jeweils eindeutig um solche zur Optimierung der Testgüte bei bekanntem Krankheitsstatus (Evidenzstufe III), sodass davon ausgegangen werden muss, dass die Testgüte eher überschätzt wurde. Folglich ist es möglich, dass die für TURBULENCE berichteten vergleichsweise schlechteren Testgüteregebnisse darauf zurückzuführen sind, dass diese gegenüber den optimierten Daten aus AdoptCAD und

Dan-NICAD I die tatsächliche Leistung der Phonokardiografie zum Ausschluss einer KHK weniger überschätzen.

Andererseits weisen die Studien jedoch weitere Unterschiede auf. Zwar bestehen hinsichtlich der Population und des Referenzstandards keine offenkundigen Unterschiede, die unterschiedliche Ergebnisse begründen könnten. Allerdings wurden in beiden Studien unterschiedliche Medizinprodukte eingesetzt. In diesem Zusammenhang liegen zwar keine Informationen vor, die dagegensprechen, dass das studiengegenständliche Medizinprodukt CADence den in E19-09 vorgeschlagenen Kernmerkmalen der Methode entspricht. Unabhängig davon bestehen aber Unterschiede in der Ausgestaltung und Anwendung der jeweiligen Produkte. Diese sind in der nachfolgenden Tabelle 6 beispielhaft aufgelistet.

Tabelle 6: Beispiele für Unterschiede in der Ausgestaltung und Anwendung von CADence bzw. CADScor zur Erbringung der Phonokardiografie

Unterschied	CADence	CADScor [23]
Durchführung	Auflegen des Geräts durch den Arzt oder die Ärztin (mit Feedbackfunktion für das Vorliegen eines ausreichenden Hautkontakts und adäquaten Signals mit minimalem Hintergrundgeräusch) [23]	Fixierung des Geräts mittels Patch
	Messung an 4 Positionen der Brustwand [21]	Messung an 1 Position (parasternal im 4. Intercostalraum links)
	jeweils 3 Aufzeichnungen [21] für jeweils 30 Sekunden [24]	4 Aufzeichnungen für jeweils 8 Sekunden
	Anweisung, den Atem während der Messung anzuhalten, nicht genannt	Anweisung, den Atem während der Messung anzuhalten
Auswertung	keine Berücksichtigung der Intensität des 4. Herztons [24]	Berücksichtigung der Intensität des 4. Herztons [24]
	Berücksichtigung von personenspezifischen Daten nicht genannt	Berücksichtigung von personenspezifischen Daten

Der Hersteller von CADScor gibt selber im Erprobungsantrag an, dass die Ansätze ähnlich, aber die Verfahren nicht vergleichbar seien: In Abschnitt III.1f dokumentiert der Antragsteller (AS), dass „vergleichbare Produkte mit CE-Kennzeichnung [...] nicht bekannt [sind]. An dieser Stelle sei der Vollständigkeit halber erwähnt, dass es in ähnliche Richtung gehende Entwicklungsansätze im weitesten Sinne gibt. Zahlreiche Arbeitsgruppen weltweit sind mit der Auswertung und diagnostischen Nutzbarmachung von Koronargeräuschen beschäftigt.“. Hinsichtlich der in Rede stehenden Studie TURBULENCE und dem dort zur Anwendung gekommenen Medizinprodukt begründete der AS deren Ausschluss mit „Bewertung: Ähnlicher Ansatz, [...] Volltextanalyse: Ausschluss: Technisch nicht vergleichbares Verfahren“ (siehe Seite 34 des Erprobungsantrags). Auch in einer vom AS mit dem Erprobungsantrag eingereichten narrativen Übersicht von Thomas 2016 [24] wird beschrieben, dass die Geräuscherfassung und die Verarbeitung derselben zwischen den Phonokardiographiesystemen ähnlich seien, wobei jedes System spezifische herstellergebundene Komponenten enthalte, die

jeweils einzigartige Leistungsdaten mit sich brächten und eine Verallgemeinerung zwischen den Systemen ausschließen würden. Des Weiteren halten die Autoren der Studie TURBULENCE fest, dass suboptimales Design oder Leistungsfähigkeit jeder einzelner der Komponenten des Medizinprodukts die diagnostische Güte beeinflussen könnte [21].

Daher ist es möglich, dass Abweichungen in der Ausgestaltung und Anwendung der jeweiligen Produkte die Unterschiede der berichteten Testgüteregebnisse zu CADence im Vergleich zu CADScor erklären.

Während angesichts der Ergebnisse der systematischen Recherche für die Phonokardiografie zum Ausschluss einer KHK unter Anwendung von CADence kein Potenzial abgeleitet werden kann, bleibt bei unveränderter Datenlage das Potenzial für die Phonokardiografie unter Anwendung von CADScor bestehen.

4.3 Darstellung der zusätzlich identifizierten Studien ohne berichtete Ergebnisse

Die zusätzlich identifizierten Studien ohne berichtete Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

AMBIENCE

Bei der Studie **AMBIENCE** (NCT02515825) handelt es sich um eine prospektive multizentrische Studie in den Vereinigten Staaten von Amerika, die gemäß Studienregistereintrag [15] die Übereinstimmung („percent positive agreement“) der Phonokardiografie unter Anwendung von CADence mit dem Referenzstandard Koronarangiografie untersuchte. In die Studie eingeschlossen wurden 101 Patientinnen und Patienten, die eine klinische Indikation zur Koronarangiografie aufwiesen. Die Studie wurde im Juni 2016 abgeschlossen und die Ergebnisse sind bisher nicht veröffentlicht (siehe Tabelle 4). Mangels weiterführender Angaben zum Referenzstandard sowie fehlender Dokumentation von Ein- bzw. Ausschlusskriterien, die eine genauere Charakterisierung der Population ermöglichen könnte, ist unklar, ob die Fragestellung der vorliegenden Bewertung in dieser Studie ausreichend abgebildet ist.

CADENCE

Die Studie **CADENCE** (NCT01584622) [16] hatte zum Ziel, die diagnostische Güte der Phonokardiografie unter Anwendung von CADence zum Referenzstandard Koronarangiografie zu prüfen. Es war geplant, 480 Patientinnen und Patienten in die Studie einzuschließen. Sie wurde jedoch abgebrochen, bevor 1 Patientin oder 1 Patient rekrutiert wurde (siehe Tabelle 4). Vor diesem Hintergrund erfolgte keine weitere Würdigung dieser Studie.

SM-C103

Bei der Studie **SM-C103** (NCT01374555) [17] handelt es sich um eine prospektive monozentrische Studie in den Vereinigten Staaten von Amerika, die die diagnostische Güte der Phonokardiografie unter Anwendung von CardioSond zum Referenzstandard CT-Koronarangiografie untersuchte. In die Studie sollten 200 Patientinnen und Patienten eingeschlossen

werden, die einer CT-Koronarangiografie zugewiesen wurden und ein Mindestalter von 20 Jahren aufwiesen. Personen mit einer bestehenden KHK konnten an der Studie teilnehmen, sodass u. a. deshalb fraglich ist, ob die Studie SM-C103 ausreichend die Population der vorliegenden Fragestellung abbildet. Angaben zu etwaigen geplanten Subgruppenanalysen, die dieses Patientencharakteristikum betreffen, sind nicht dokumentiert. Die Studie wurde im April 2011 bei einem Stand von 107 rekrutierten Patientinnen und Patienten abgebrochen und die Ergebnisse zu den bis dahin eingeschlossenen Personen sind bisher nicht veröffentlicht (siehe Tabelle 4). Der Studienregistereintrag enthält im Zusammenhang mit dem Abbruch der Studie einen Hinweis auf „inkonsistente Daten“, ohne dass dies jedoch näher erläutert wird („inconsistent data taken from Phase I cohort“).

SOLDIER

Die im April 2017 registrierte 1-armige Studie **SOLDIER** (NCT03116438) [18] soll die diagnostische Güte der Phonokardiografie unter Anwendung von CADence zum Referenzstandard Koronarangiografie an 100 Veteraninnen und Veteranen in den Vereinigten Staaten von Amerika prüfen. Gemäß den Angaben im Studienregister wird die Phonokardiografie in diesem Zusammenhang als mögliche Alternative zur funktionellen nuklearmedizinischen Untersuchung betrachtet. Dies lässt vermuten, dass es sich bei den untersuchten Patientinnen und Patienten um solche mit einer mittleren Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK handelt. Vor dem Hintergrund des gewählten Referenzstandards („standard coronary angiography“) und den in diesem Zusammenhang fehlenden entsprechend konkretisierenden Details bezüglich der einzuschließenden Population, bleibt letztlich jedoch unklar, ob die Population der vorliegenden Fragestellung ausreichend abgebildet ist. Darüber hinaus fehlen konkretisierende Angaben zum Studiendesign, die eine Beurteilung des Studiendesigns erlauben würden. Ebenfalls unklar ist der Status der Studie (siehe Tabelle 4).

Da für die Studien AMBIENCE, SM-C103 und SOLDIER weder vollständige Informationen noch Ergebnisse vorliegen, kann die Relevanz dieser Studien zum jetzigen Zeitpunkt nicht abschließend geklärt werden.

4.4 Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien

Die zusätzlich identifizierte laufende Studie wird im Folgenden dargestellt.

Bei der **CAD-det-Research-Study** (NCT03914079) [19] handelt es sich um eine prospektive multizentrische Beobachtungsstudie in Kanada. Ziel der im April 2019 gestarteten Studie ist es, die Phonokardiografie unter Anwendung von CAD-det zur Identifikation von Patientinnen und Patienten mit KHK zu untersuchen. Bis zu 2000 Patientinnen und Patienten in einem Alter ab 19 Jahren, mit Verdacht auf oder mit bereits bestehender KHK sowie einer Indikation zur Abklärung mittels CT-Koronarangiografie oder invasiver Koronarangiografie sollen in die Studie eingeschlossen werden. Weiterführende Informationen zur Charakterisierung der Population sind nicht dokumentiert. Da auch Personen mit einer bestehenden KHK an der Studie teilnehmen können, ist insbesondere deshalb fraglich, ob die CAD-det-Research-Study

ausreichend die Population der vorliegenden Fragestellung abbildet. Angaben zu etwaigen geplanten Subgruppenanalysen, die dieses Patientencharakteristikum betreffen, sind nicht dokumentiert. Zudem stellt sich die Frage, ob das studiengegenständliche Medizinprodukt CAD-det den Kernmerkmalen der Methode gemäß der Potenzialbewertung entspricht. Gemäß Studienregistereintrag sollen hierfür sowohl akustische als auch elektrische Signale herangezogen werden. Dabei bleibt unklar, ob die elektrischen Signale für eine Unterscheidung von Personen mit beziehungsweise ohne Notwendigkeit einer weiterführenden Diagnostik herangezogen werden sollen. Während die Berücksichtigung von elektrischen Signalen bei einem geplanten Endpunkt explizit dokumentiert wird, ist dies für einen anderen Endpunkt nicht der Fall. Darüber hinaus fehlen konkretisierende Angaben zum Studiendesign, die eine Beurteilung des Studiendesigns erlauben würden: v. a. ist fraglich, ob die Auswertungsmethodik und der Grenzwert der Phonokardiografie zur Unterscheidung positiver und negativer Ergebnisse prospektiv festgelegt wurden oder die Studie vielmehr im Sinne einer Entwicklungsstudie dazu dienen soll, diese festzulegen. Als geplanter Studienabschluss ist Dezember 2020 angegeben.

Da für die CAD-det-Research-Study relevante Fragen hinsichtlich Population, Intervention und Studiendesign bestehen und noch keine Ergebnisse vorliegen, kann die Relevanz dieser Studie zum jetzigen Zeitpunkt nicht abschließend geklärt werden. Es erscheint jedoch eher fraglich, dass diese Studie relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode liefern könnte.

Zu den aktuell laufenden Studien zur Phonokardiografie zum Ausschluss einer KHK (AKUSTIK / DRKS00016986 [25]; Dan-NICAD II / NCT03481712 [26] und FILTER-SCAD / NCT04121949 [27]) gibt es darüber hinaus keine neuen Informationen und es wird auf die Potenzialbewertung E19-09 verwiesen.

4.5 Zusammenfassung

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden keine zusätzlichen Studien zum antragsgegenständlichen Medizinprodukt (CADScor) zur Erbringung der Phonokardiografie (siehe Auftrag E19-09) identifiziert, die den Kriterien für den Studieneinschluss entsprechen. Es wurden jedoch 2 zusätzliche abgeschlossene Studien zur Phonokardiografie mit berichteten Ergebnissen identifiziert. Von diesen wurde 1 (Akay 1992) lediglich formal eingeschlossen, da sie keines der festgelegten Einschlusskriterien nachweislich verletzte, jedoch vor dem Hintergrund des Durchführungszeitpunkts eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die gegenwärtige Versorgung überaus fraglich ist.

Die für die 2. zusätzliche abgeschlossene Studie TURBULENCE berichteten Ergebnisse zur diagnostischen Güte der Phonokardiografie unter Anwendung des Medizinprodukts CADence sind nicht geeignet, darauf ein Potenzial für eine erforderliche Behandlungsalternative zum Ausschluss einer stenosierenden KHK zu begründen. Eventuell könnte die niedrigere Testgüte, die in TURBULENCE im Vergleich zu den potenzialbegründenden Studien AdoptCAD und Dan-NICAD I ermittelt wurde, durch das Studiendesign erklärbar sein, welches eine bessere Evidenzstufe aufweist. Naheliegend ist jedoch, dass Abweichungen in der Ausgestaltung und

Anwendung der jeweiligen Produkte die Unterschiede der berichteten Testgüteregebnisse zu CADence im Vergleich zu CADScor begründen. Die Ergebnisse der Informationsbeschaffung führten nicht zu einer Änderung der Einschätzung hinsichtlich des Potenzials für die Phonokardiografie unter Anwendung von CADScor.

Es wurden 1 abgeschlossene Studie (AMBIENCE) und 2 abgebrochene Studien (CADENCE, SM-C103) sowie 1 Studie mit unklarem Status (SOLDIER) ohne berichtete Ergebnisse identifiziert, deren Relevanz für die vorliegende Bewertung nicht abschließend geklärt werden konnte. Selbiges gilt für eine zusätzlich identifizierte laufende Studie (CAD-det-Research-Study). Zu den aktuell laufenden Studien zur Phonokardiografie zum Ausschluss einer KHK (AKUSTIK, Dan-NICAD II und FILTER-SCAD) gibt es keine neuen Informationen und es wird auf die Potenzialbewertung E19-09 verwiesen.

5 Fazit

Nach systematischer Überprüfung und unter Berücksichtigung der dabei identifizierten weiteren abgeschlossenen Studien besitzt die Phonokardiografie zum Ausschluss einer KHK weiterhin Potenzial. Für die Phonokardiografie zum Ausschluss einer KHK unter Anwendung des Medizinprodukts CADence lässt sich jedoch kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten. Ob die weiteren gefundenen abgeschlossenen oder abgebrochenen Studien sowie die Studie mit unklarem Status grundsätzlich geeignet wären, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern, ist derzeit nicht abschließend beurteilbar. Selbiges gilt für die identifizierte zusätzliche laufende Studie.

6 Literatur

1. Acarix. Data acquisition for optimization of coronary artery disease (CAD) algorithm: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.08.2019 [Zugriff: 11.11.2019]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01564628>.
2. Acarix. Data acquisition for optimization of coronary artery disease (CAD) algorithm: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.08.2019 [Zugriff: 11.11.2019]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01564628>.
3. Winther S, Schmidt SE, Holm NR, Toft E, Struijk JJ, Botker HE et al. Diagnosing coronary artery disease by sound analysis from coronary stenosis induced turbulent blood flow: diagnostic performance in patients with stable angina pectoris. *Int J Cardiovasc Imaging* 2016; 32(2): 235-245.
4. Schmidt SE, Winther S, Larsen BS, Groenhoej MH, Nissen L, Westra J et al. Coronary artery disease risk reclassification by a new acoustic-based score. *Int J Cardiovasc Imaging* 2019; 35(11): 2019-2028.
5. University of Aarhus. Dan-NICAD: Danish Study of Non-Invasive Diagnostic Testing in Coronary Artery Disease; study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.05..2016 [Zugriff: 11.11.2019]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02264717>.
6. Nissen L, Winther S, Isaksen C, Ejlersen JA, Brix L, Urbonaviciene G et al. Danish study of Non-Invasive testing in Coronary Artery Disease (Dan-NICAD): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2016; 17: 262.
7. Winther S, Nissen L, Schmidt SE, Westra JS, Rasmussen LD, Knudsen LL et al. Diagnostic performance of an acoustic-based system for coronary artery disease risk stratification. *Heart* 2018; 104(11): 928-935.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
9. Memorandum for the evaluation of diagnostic measures. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28(12): 873-879.
10. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 12.12.2019]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
11. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
12. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD Initiative. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): 40-44.

13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
14. AUM Cardiovascular. Clinical evaluation of the CADence device in detection of coronary artery diseases (TURBULENCE): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.07.2016 [Zugriff: 22.04.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01743040>.
15. AUM Cardiovascular. Angiographic comparison in an observational study of CADence (the AMBIENCE Study) (AMBIENCE): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.07.2016 [Zugriff: 22.04.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02515825>.
16. AUM Cardiovascular. Clinical evaluation of the CADence™ system in detection of coronary artery diseases (CADENCE): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.07.2013 [Zugriff: 22.04.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01584622>.
17. SonoMedica. Evaluation of the CardioSond electronic stethoscope in the detection of coronary artery disease: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.04.2018 [Zugriff: 22.04.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01374555>.
18. VA Long Beach Healthcare System. CADence performance as a rule-out modality in Long Beach Veterans Administration heart catheterization lab patients (SOLDIER): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.04.2017 [Zugriff: 22.04.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03116438>.
19. AusculSciences Canada. Evaluation of the CAD-det system, a novel non-invasive acoustic diagnostic for the diagnosis of coronary artery disease (CAD-det): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.11.2019 [Zugriff: 22.04.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03914079>.
20. Akay M. Noninvasive diagnosis of coronary artery disease using a neural network algorithm. *Biol Cybern* 1992; 67(4): 361-367.
21. Thomas JL, Ridner M, Cole JH, Chambers JW, Bokhari S, Yannopoulos D et al. The clinical evaluation of the CADence device in the acoustic detection of coronary artery disease. *Int J Cardiovasc Imaging* 2018; 34(12): 1841-1848.
22. García-Escobar A, Grande JM, Cabestrero F. Letter by Garcia A, et al. regarding article "The clinical evaluation of the CADence device in the acoustic detection of coronary artery disease". *Int J Cardiovasc Imaging* 2019; 35(2): 383-385.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Phonokardiographie zum Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit: Potenzialbewertung; Auftrag E19-09 [unveröffentlicht]. 2019.
24. Thomas JL, Winther S, Wilson RF, Böttcher M. A novel approach to diagnosing coronary artery disease: acoustic detection of coronary turbulence. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017; 33(1): 129-136.

25. Studienzentrum der Herzklinik Ulm. Klinischer Nutzen der akustischen Detektion von Koronarstenosen in der frühen Ausschlussdiagnostik: ein verblindeter Vergleich zur Standarddiagnostik [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. 05.09.2019 [Zugriff: 24.04.2020]. URL: <https://www.drks.de/DRKS00016986>.
26. University of Aarhus. Danish Study of Non-Invasive Diagnostic Testing in Coronary Artery Disease 2 (Dan-NICAD 2): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.12.2019 [Zugriff: 24.04.2020]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03481712>.
27. Bispebjerg Hospital. Cost-effectiveness and safety of the CADScorSystem in patients with symptoms suggestive of stable coronary artery disease (FILTER-SCAD): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.12.2019 [Zugriff: 24.04.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04121949>.

Anhang A – Studienlisten

A.1 – Liste der gesichteten systematischen Übersichten

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden keine systematischen Übersichten identifiziert.

A.2 – Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E1 – Studienpopulation

1. Akay M, Akay YM, Welkowitz W, Semmlow JL, Kostis J. Application of adaptive FTF/FAEST zero tracking filters to noninvasive characterization of the sound pattern caused by coronary artery stenosis before and after angioplasty. *Ann Biomed Eng* 1993; 21(1): 9-17.
2. Akay M, Akay YM, Welkowitz W, Semmlow JL, Kostis JB. Application of adaptive filters to noninvasive acoustical detection of coronary occlusions before and after angioplasty. *IEEE Trans Biomed Eng* 1992; 39(2): 176-184.
3. Akay M, Dragomir A, Akay YM, Chen F, Post A, Jneid H et al. The assessment of stent effectiveness using a wearable beamforming MEMS microphone array system. *IEEE J Transl Eng Health Med* 2016; 4: 1900310.
4. Akay M, Semmlow JL, Welkowitz W, Bauer MD, Kostis JB. Noninvasive detection of coronary stenoses before and after angioplasty using eigenvector methods. *IEEE Trans Biomed Eng* 1990; 37(11): 1095-1104.
5. Baracca E, Aggio S, Ansani L, Mele D, Aubert AE, Longhini C. Indirect estimation of myocardial stiffness by a noninvasive method. *Acta Cardiol* 1990; 45(3): 195-198.
6. Griffel B, Zia MK, Fridman V, Saponieri C, Semmlow JL. Detection of coronary artery disease using automutual information. *Cardiovasc Eng Technol* 2012; 3(3): 333-344.
7. Griffel B, Zia MK, Fridman V, Saponieri C, Semmlow JL. Path length entropy analysis of diastolic heart sounds. *Comput Biol Med* 2013; 43(9): 1154-1166.
8. Guzik TJ, Channon KM. Linking noise to cardiovascular disease pathogenesis. *Eur Heart J* 2017; 38(37): 2850-2852.
9. Jandík J, Vokrouhlický L, Peregrin J, Kvasnička J. A new method of classification of patients with coronary heart disease: noninvasive study. *Acta Facultatis Medicae Universitatis Brunensis* 1985; 92: 197-204.
10. Kumar D, Carvalho P, Antunes M, Paiva RP, Henriques J. Noise detection during heart sound recording using periodicity signatures. *Physiol Meas* 2011; 32(5): 599-618.
11. Samanta P, Pathak A, Mandana K, Saha G. Classification of coronary artery diseased and normal subjects using multi-channel phonocardiogram signal. *Biocybern Biomed Eng* 2019; 39(2): 426-443.

12. Semmlow J, Welkowitz W, Kostis J, Mackenzie JW. Coronary artery disease: correlates between diastolic auditory characteristics and coronary artery stenoses. *IEEE Trans Biomed Eng* 1983; 30(2): 136-139.
13. Semmlow JL. Improved heart sound detection and signal-to-noise estimation using a low-mass sensor. *IEEE Trans Biomed Eng* 2016; 63(3): 647-652.
14. Shertukde H, Beckmann P, Karkhanis N, Menon A, Shertukde R, Sherman R et al. Non-invasive tool for coronary artery diagnosis using signal characteristic analysis (CADSCAN) and iso-surface optimal membrane-adherent compliant (ISOMAC) sensors. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2005; 4: 3589-3592.
15. Tateishi O. Clinical significance of the acoustic detection of coronary artery stenosis. *J Cardiol* 2001; 38(5): 255-262.
16. Wang JZ, Tie B, Welkowitz W, Semmlow JL, Kostis JB. Modeling sound generation in stenosed coronary arteries. *IEEE Trans Biomed Eng* 1990; 37(11): 1087-1094.
17. Zia MK, Griffel B, Fridman V, Saponieri C, Semmlow JL. Noise detection in heart sound recordings. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2011; 2011: 5880-5883.

Nicht E2 – Prüfintervention

1. Akay M, Akay YM, Gauthier D, Paden RG, Pavlicek W, Fortuin FD et al. Dynamics of diastolic sounds caused by partially occluded coronary arteries. *IEEE Trans Biomed Eng* 2009; 56(2): 513-517.
2. Akay M, Akay YM, Welkowitz W, Semmlow JL, Kostis J. Noninvasive characterization of the sound pattern caused by coronary artery stenosis using FTF/FAEST zero tracking filters: normal/abnormal study. *Ann Biomed Eng* 1993; 21(2): 175-182.
3. Akay M, Semmlow JL, Welkowitz W, Bauer MD, Kostis JB. Detection of coronary occlusions using autoregressive modeling of diastolic heart sounds. *IEEE Trans Biomed Eng* 1990; 37(4): 366-373.
4. Akay M, Welkowitz W, Semmlow JL, Akay YM, Kostis J. Noninvasive acoustical detection of coronary artery disease using the adaptive line enhancer method. *Med Biol Eng Comput* 1992; 30(2): 147-154.
5. Akay M, Welkowitz W, Semmlow JL, Kostis J. Application of the ARMA method to acoustic detection of coronary artery disease. *Med Biol Eng Comput* 1991; 29(4): 365-372.
6. Akay YM, Akay M, Welkowitz W, Semmlow JL, Kostis JB. Noninvasive acoustical detection of coronary artery disease: a comparative study of signal processing methods. *IEEE Trans Biomed Eng* 1993; 40(6): 571-578.
7. Alpert JS, Sloss LJ, Cohn PF, Grossman W. The diagnostic accuracy of combined clinical and noninvasive cardiac evaluation: comparison with findings at cardiac catheterization. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1980; 6(4): 359-370.

8. Schmidt SE, Holst-Hansen C, Hansen J, Toft E, Struijk JJ. Acoustic features for the identification of coronary artery disease. *IEEE Trans Biomed Eng* 2015; 62(11): 7105874.

9. Wen YN, Lee APW, Fang F, Jin CN, Yu CM. Beyond auscultation: acoustic cardiography in clinical practice. *Int J Cardiol* 2014; 172(3): 548-560.

Nicht E4 – Endpunkte

1. Azimpour F, Caldwell E, Tawfik P, Duval S, Wilson RF. Audible coronary artery stenosis. *Am J Med* 2016; 129(5): 515-521.e3.

Nicht E5 – Studientyp

1. Akay M, Welkowitz W. Acoustical detection of coronary occlusions using neural networks. *J Biomed Eng* 1993; 15(6): 469-473.

2. Akay YM, Akay M, Welkowitz W, Kostis J. Noninvasive detection of coronary artery disease: using wavelet-based fuzzy neural networks. *IEEE Eng Med Biol Mag* 1994; 13(5): 761-764.

3. Makaryus AN, Makaryus JN, Figgatt A, Mulholland D, Kushner H, Semmlow JL et al. Utility of an advanced digital electronic stethoscope in the diagnosis of coronary artery disease compared with coronary computed tomographic angiography. *Am J Cardiol* 2013; 111(6): 786-792.

4. Tavel ME. Phonocardiography: clinical use with and without combined echocardiography. *Prog Cardiovasc Dis* 1983; 26(2): 145-175.

Nicht E6 – Dokument nicht bereits im Rahmen der Potenzialbewertung herangezogen

1. Nissen L, Winther S, Isaksen C, Ejlersen JA, Brix L, Urbonaviciene G et al. Danish study of non-invasive testing in coronary artery disease (Dan-NICAD): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2016; 17: 262.

2. Rasmussen LD, Winther S, Westra J, Isaksen C, Ejlersen JA, Brix L et al. Danish study of non-invasive testing in coronary artery disease 2 (Dan-NICAD 2): study design for a controlled study of diagnostic accuracy. *Am Heart J* 2019; 215: 114-128.

3. Schmidt SE, Winther S, Boettcher M. Coronary artery disease risk reclassification using an acoustic-based score in view of the new European Society of Cardiology 2019 guidelines on chronic coronary syndromes. *Int J Cardiovasc Imaging* 2020; 36(3): 383-384.

4. Schmidt SE, Winther S, Larsen BS, Groenhoej MH, Nissen L, Westra J et al. Coronary artery disease risk reclassification by a new acoustic-based score. *Int J Cardiovasc Imaging* 2019; 35(11): 2019-2028.

5. Winther S, Nissen L, Schmidt SE, Westra JS, Rasmussen LD, Knudsen LL et al. Diagnostic performance of an acoustic-based system for coronary artery disease risk stratification. *Heart* 2018; 104(11): 928-935.

6. Winther S, Nissen L, Westra J, Johansen JK, Holm NH, Bottcher M et al. Coronary artery disease can be detected by an advanced sound analysis from the coronary circulation. *Eur Heart J* 2017; 38(Suppl 1): 189-190.
7. Winther S, Schmidt SE, Holm NR, Toft E, Struijk JJ, Bøtker HE et al. Diagnosing coronary artery disease by sound analysis from coronary stenosis induced turbulent blood flow: diagnostic performance in patients with stable angina pectoris. *Int J Cardiovasc Imaging* 2016; 32(2): 235-245.

Anhang B – Suchstrategien**B.1 – Bibliografische Recherche****MEDLINE*****Suchoberfläche: Ovid***

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to April Week 2 2020
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update April 20, 2020

#	Searches
1	exp coronary disease/
2	(coronary* adj1 (artery* or heart*) adj1 disease*).ti,ab.
3	(coronary* adj1 (stenos* or lesion*)).ti,ab.
4	or/1-3
5	exp heart auscultation/
6	sound*.hw.
7	acoustics/
8	((heart* or recording*) adj3 sound*).ti,ab.
9	(acoustic* adj5 (device* or detect* or based*)).ti,ab.
10	or/5-9
11	and/4,10
12	11 not (exp animals/ not humans.sh.)
13	12 not (comment or editorial).pt.
14	13 and (english or german).lg.

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to April 20, 2020
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print April 20, 2020

#	Searches
1	(coronary* and (artery* or heart*) and disease*).ti,ab.
2	(coronary* and (stenos* or lesion*)).ti,ab.
3	or/1-2
4	((heart* or recording*) and sound*).ti,ab.
5	(acoustic* and (device* or detect* or based*)).ti,ab.
6	or/4-5
7	and/3,6
8	7 not (comment or editorial).pt.
9	8 and (english or german).lg.

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2020 April 20

#	Searches
1	coronary artery disease/
2	coronary artery obstruction/
3	ischemic heart disease/
4	(coronary* adj1 (artery* or heart*) adj1 disease*).ti,ab.
5	(coronary* adj1 (stenos* or lesion*)).ti,ab.
6	or/1-5
7	(sound* or acoustic*).hw.
8	phonocardiography/
9	((heart* or recording*) adj3 sound*).ti,ab.
10	(acoustic* adj5 (device* or detect* or based*)).ti,ab.
11	or/7-10
12	and/6,11
13	12 not medline.cr.
14	13 not (exp animal/ not exp human/)
15	14 not (conference abstract or conference review or editorial).pt.
16	15 and (english or german).lg.

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 1 of 12, April 2020
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 1 of 12, April 2020

#	Searches
1	[mh "coronary disease"]
2	(coronary* near/1 (artery* or heart*) near/1 disease*):ti,ab
3	(coronary* near/1 (stenos* or lesion*)):ti,ab
4	#1 or #2 or #3
5	[mh "heart auscultation"]
6	sound*:kw
7	[mh ^"acoustics"]
8	((heart* or recording*) near/3 sound*):ti,ab
9	(acoustic* near/5 (device* or detect* or based*)):ti,ab
10	#5 or #6 or #7 or #8 or #9
11	#4 and #10
12	#11 in Trials
13	#11 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols

B.2 – Suche in Studienregistern

ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie
(coronary artery disease OR coronary stenosis OR coronary lesion) AND (sound OR acoustic OR acoustical OR stethoscope OR cadence)

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
coronary artery disease AND cad* OR coronary stenosis AND cad* OR coronary lesion* AND cad* OR coronary artery disease AND stethoscope OR coronary stenosis AND stethoscope OR coronary lesion* AND stethoscope OR coronary artery disease AND non invasive OR coronary stenosis AND non invasive OR coronary lesion* AND non invasive