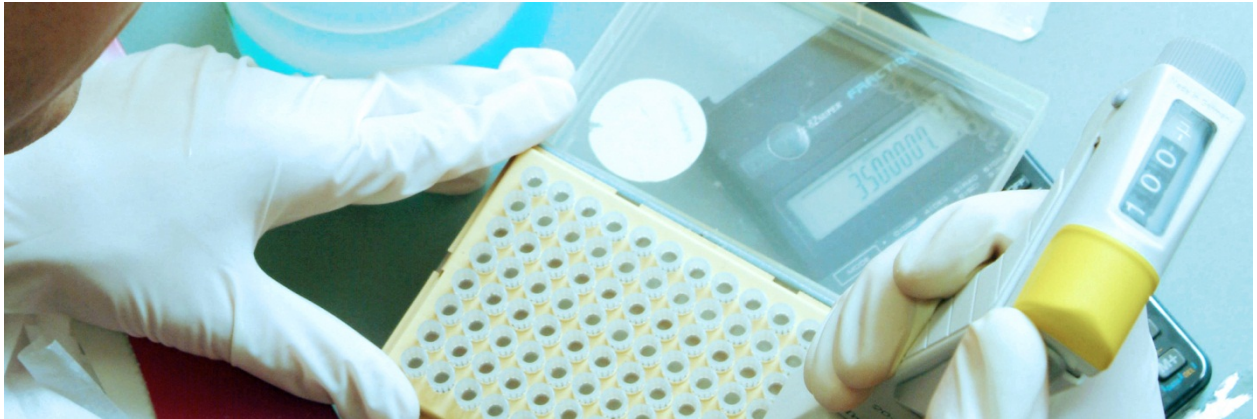


Computertomographie-Scanner in der Abklärung der koronaren Herzerkrankung



Bericht vom 31. Dezember 2012
auf der Basis eines Assessment Berichtes des National Institute of
Health and Clinical Excellence (NICE)

Expertenrat Swiss Medical Board:

- Nikola Biller-Andorno, Prof. Dr. med. Dr. phil., ordentl. Professorin für Biomedizinische Ethik, Universität Zürich
- Eva Cignacco, Dr. (PhD, Nursing Sciences), dipl. Hebamme, Institut für Pflegewissenschaft, Universität Basel
- Stefan Felder, Prof. Dr. rer. pol., Extraordinarius für Health Economics, Universität Basel
- Peter Jüni, Prof. Dr. med., Professor in klinischer Epidemiologie, Universität Bern
- Peter Meier-Abt, Prof. Dr. med., em. Professor für klinische Pharmakologie & Toxikologie, Präsident Schweiz. Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW)
- Urs Metzger, Prof. Dr. med. Dr. h.c., em. Chefarzt Chirurgie, Zürich
- Brigitte Tag, Prof. Dr. iur. utr., ordentl. Professorin für Strafrecht, Strafprozessrecht und Medizinrecht, Universität Zürich

Geschäftsstelle Swiss Medical Board:

- Max Baumann, Prof. Dr. iur, RA, Institut Dialog Ethik
- Ruth Baumann-Hölzle, Dr. theol., Institut Dialog Ethik
- Hans Bohnenblust, Dipl. Ing. ETH, M.S. MIT, Ernst Basler + Partner
- Renato L. Galeazzi, Prof. Dr. med., Institut Dialog Ethik
- Andreas U. Gerber, Prof. Dr. med., Institut Dialog Ethik
- Patrik Hitz, Dipl. Ing. ETH, NDS MiG, Ernst Basler + Partner
- Danielle Stettbacher, Sozialwissenschaftlerin M.A., Ernst Basler + Partner
- Christian Weber, Dr. med., MPH, Ernst Basler + Partner

Impressum

Swiss Medical Board
Geschäftsstelle
Zollikerstrasse 65
8702 Zollikon

info@medical-board.ch

www.swissmedicalboard.ch

Kurzfassung

Als koronare Herzerkrankung (KHK) werden krankhafte Veränderungen der Arterien bezeichnet, die den Herzmuskel mit Blut versorgen (Herzkranzgefässe oder Koronararterien). Hierbei kommt es zu einer zunehmenden Verminderung des Gefässquerschnitts, welche mittelbar zu akuten, lebensbedrohlichen Komplikationen (z.B. Herzinfarkt) führen können. In der Schweiz sterben pro Jahr 8'800 Personen an einer koronaren Herzerkrankung. Dies entspricht 14.5% der Gesamtzahl der Todesfälle. Zum Nachweis einer KHK stehen unter anderem zwei bildgebende Verfahren zur Verfügung: die kardiale Computertomographie und die invasive Koronarangiographie (IKA).

Im vorliegenden Bericht des Swiss Medical Board wird die Frage bearbeitet, wie gut die diagnostische Aussagekraft einer kardialen Computertomographie mit Geräten der neuen Generation (New Generation Cardiac Computed Tomography/NGCCT) im Vergleich zur IKA (Goldstandard) ist. Zusätzlich werden potenziell negative Wirkungen der beiden Verfahren und das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis betrachtet. Grundlage für den vorliegenden Bericht sind drei Dokumente des National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) in Grossbritannien sowie ergänzende Überlegungen des Swiss Medical Board.

Auf Basis dieser Grundlagen kann gefolgert werden, dass die kardiale Computertomographie die IKA zur Diagnose einer vermuteten KHK bei einigen Personengruppen ohne Nachteil substituieren kann. Dies ist abhängig von der sogenannten Vortestwahrscheinlichkeit, d.h. der ohne nähere Abklärung eingeschätzten Wahrscheinlichkeit tatsächlich an einer KHK erkrankt zu sein. Das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis der IKA ist bei einigen Personengruppen vergleichsweise ungünstig. Die Erkenntnisse aus der vorliegenden Untersuchung führen zu folgenden Empfehlungen:

- **Vor der Durchführung eines bildgebenden Verfahrens bei Patienten mit einer vermuteten KHK ist vorab die Vortestwahrscheinlichkeit sorgfältig abzuschätzen.**
- **Bei Vorliegen einer geringen Vortestwahrscheinlichkeit (typischerweise unter 10%) ist die Durchführung eines bildgebenden Verfahrens nicht indiziert.**
- **Bei Personen mit einer geschätzten Vortestwahrscheinlichkeit von ca. 10 bis 30% soll für die Diagnose eine kardiale Computertomographie mit Geräten der neueren Generation (NGCCT) durchgeführt werden, sofern ein bildgebendes Verfahren überhaupt erforderlich ist. Die Durchführung einer IKA a priori ist bei dieser Personengruppe nicht indiziert. Ob bei positiven Befunden anschliessend eine IKA durchgeführt werden soll, hängt vom CT-Befund und vom individuellen Fall ab.**
- **Bei Vorliegen einer höheren Vortestwahrscheinlichkeit (typischerweise ca. 30 bis 50%) soll als erstes bildgebendes Verfahren eine kardiale Computertomographie durchgeführt werden. Bei positiven NGCCT-Befunden sollte gegebenenfalls mit einer IKA weiter abgeklärt und eventuell therapiert werden.**

- **Die Leistungserbringer haben die Patientinnen und Patienten über die verschiedenen Verfahren aufzuklären, auch wenn eines in der eigenen Institution nicht angeboten werden kann.**

Abrégé

On désigne sous le terme "maladie coronarienne" les lésions des artères qui alimentent le muscle cardiaque en sang (vaisseaux ou artères coronaires). Il s'agit là d'une diminution croissante du diamètre des artères pouvant indirectement entraîner des complications aiguës potentiellement fatales (infarctus du myocarde, par exemple). En Suisse, 8 800 personnes meurent chaque année d'une maladie coronarienne, ce qui représente 14,5 % du nombre total de décès. Pour détecter une maladie coronarienne, on dispose entre autres de deux techniques d'imagerie médicale : la tomodensitométrie cardiaque et la coronarographie invasive.

Le présent rapport du Swiss Medical Board se penche sur la question de savoir comment se compare le rendement diagnostique d'une tomodensitométrie cardiaque utilisant des appareils de la nouvelle génération (New Generation Cardiac Computed Tomography, NGCCT) par rapport à la coronarographie invasive (gold standard). Sont en outre examinés les effets négatifs potentiels des deux techniques et le rapport coût-efficacité. Le présent rapport se fonde sur trois documents du National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) de Grande-Bretagne, ainsi que sur des réflexions complémentaires du Swiss Medical Board.

Sur la base de ces fondements, on peut conclure que la tomodensitométrie cardiaque peut remplacer sans inconvénient la coronarographie invasive pour le diagnostic d'une maladie coronarienne soupçonnée chez certains groupes d'individus. Cela dépendra de la "probabilité pré-test", c'est-à-dire la probabilité estimée, sans examen plus approfondi, qu'un individu soit atteint d'une maladie coronarienne. Chez certains groupes d'individus, le rapport coût-efficacité de la coronarographie invasive est relativement défavorable. Les connaissances tirées de la présente analyse conduisent aux recommandations suivantes.

- **Avant d'utiliser une technique d'imagerie médicale chez un patient soupçonné d'être atteint d'une maladie coronarienne, il convient au préalable d'évaluer soigneusement la probabilité pré-test.**
- **En cas de probabilité pré-test faible (généralement inférieure à 10 %), l'utilisation d'une technique d'imagerie médicale n'est pas indiquée.**
- **Chez les individus chez lesquels la probabilité pré-test a été évaluée à entre 10 % et 30 % environ, il convient, pour le diagnostic, de réaliser une tomodensitométrie cardiaque à l'aide d'appareils de la nouvelle génération (NGCCT), dans la mesure où l'imagerie médicale est indispensable. La réalisation d'emblée d'une coronarographie invasive est contre-indiquée chez ce groupe d'individus. La question de savoir si, en cas de résultats positifs, une coronarographie invasive doit ensuite être réalisée dépendra des résultats de la tomodensitométrie et de chaque cas.**
- **En cas de probabilité pré-test plus élevée (généralement entre 30 % et 50 % environ), il convient de réaliser, comme première méthode d'imagerie, une tomodensitométrie cardiaque. En cas de résultats positifs avec des appareils NGCCT, il faudra, le**

cas échéant, explorer davantage par coronarographie invasive et appliquer éventuellement un traitement.

- **Les prestataires doivent expliquer aux patients les différentes techniques, même si une de ces techniques ne peut pas être proposée dans leur propre établissement.**

Summary

Pathological changes in the arteries that supply the heart muscle with blood (coronary vessels or coronary arteries) is known as coronary heart disease (CHD). This consists of an increased reduction in the cross-section of the vessel, which can indirectly result in acute life-threatening complications (such as cardiac infarct). In Switzerland, 8,800 people die every year from a coronary heart disorder, which is equivalent to 14.5% of the total number of deaths. To demonstrate the presence of CHD there are, among others, two imaging techniques available: Cardiac computed tomography and invasive coronary angiography (ICA).

In this report by the Swiss Medical Board, the diagnostic analysis capability of cardiac computed tomography with new generation equipment (New Generation Cardiac Computed Tomography / NGCCT) is compared with ICA (the Gold Standard). In addition, the potentially negative effects of both procedures and the cost-effectiveness ratio are considered. The basis for the present report is provided by three documents from the National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) in Great Britain, as well as supplementary considerations from the Swiss Medical Board.

On this basis, it can be concluded that cardiac computed tomography can be a substitute for ICA in the diagnosis of suspected CHD in some groups of persons without any detriment. This depends on what is known as the pretest probability, i.e. the estimated probability, without more detailed clarification, of whether a patient is suffering from CHD. The cost-effectiveness ratio of ICA is relatively unfavourable for some groups. The findings from the present investigation lead to the following recommendations:

- **Before an imaging procedure is carried out among patients with a suspected CHD, the pretest probability is to be carefully assessed in advance.**
- **In the event of a low pretest probability (typically less than 10%), carrying out an imaging procedure is not indicated.**
- **Among persons with an estimated pretest probability of approximately 10 to 30%, cardiac computed tomography (NGCCT) should be carried out for diagnosis with one of the newer generation scanners, inasmuch as an imaging procedure is required at all. The performance of an ICA is a priori not indicated with this group of persons. Whether, in the event of positive findings, an ICA should then be carried out depends on the CT findings and the individual case.**
- **In the event of a higher pretest probability (typically between 30 to 50%), a cardiac computed tomography should be initially carried out as the imaging procedure. If the NGCCT findings are positive, then an ICA should be carried out, where appropriate, for further clarification and possible treatment.**
- **The providers of the service must explain the different procedures to the patients, even if one of them cannot be offered in their own institution.**

Vorwort

Das Swiss Medical Board analysiert und beurteilt diagnostische Verfahren und therapeutische Interventionen aus der Sicht der Medizin, der Ökonomie, der Ethik und des Rechts. Dabei geht es im Kern um die Beurteilung des Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisses medizinischer Leistungen, die über die obligatorische Krankenpflegeversicherung finanziert werden. Daraus werden Empfehlungen zuhanden der politischen Entscheidungsträger und der Leistungserbringer formuliert. Angestrebt wird der optimale Einsatz der verfügbaren Mittel. Für eine Erläuterung der Prämissen und des methodischen Ansatzes wird auf den Bericht "Beurteilung medizinischer Verfahren - Methodischer Ansatz (Stand vom 30. April 2009)" verwiesen. Dieser kann auf der Webseite des Swiss Medical Board eingesehen werden (www.swissmedicalboard.ch).

Das von Verwaltung, Leistungserbringern und Industrie unabhängige, interdisziplinäre Fachgremium besteht aus dem Expertenrat und dem Team der Geschäftsstelle. Diese erarbeiten die entsprechenden Fachberichte und formulieren Empfehlungen als Entscheidungsgrundlage zuhanden des Trägervers. Themenspezifisch werden externe Fachspezialisten beigezogen. Der Trägervers ist für die Themenwahl und die Umsetzung der Empfehlungen verantwortlich.

Der vorliegende Bericht "Computertomographie-Scanner in der Abklärung der koronaren Herzerkrankung" wurde im Zeitraum von Februar bis November 2012 erarbeitet. Er beruht bezüglich der medizinischen Evidenz auf einem Health Technology Assessment des britischen National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Die inhaltliche Bearbeitung der einzelnen Kapitel sowie die Formulierung des Berichts erfolgten durch das Team der Geschäftsstelle. Die Berichtsentwürfe wurden durch den Expertenrat geprüft und gemeinsam mit dem Team der Geschäftsstelle im Rahmen von vier Workshops des Swiss Medical Board diskutiert. Die Schlussfassung des Berichts mit den Empfehlungen wurde im Dezember 2012 verabschiedet.

Für die Bearbeitung des vorliegenden Berichts wurden auf Vorschlag der FMH folgende Fachspezialisten beigezogen:

- PD. Dr. med. Hatem Alkadhi, Universitätsspital Zürich
- Prof. Dr. med. Stephan Windecker, Inselspital Bern

Dies umfasste je ein rund zweistündiges Interview zu verschiedenen Aspekten der Fragestellung durch zwei Vertreter des Teams der Geschäftsstelle sowie eine Stellungnahme insbesondere zum medizinischen Teil des vorliegenden Berichts (Kapitel 1 bis 4). Das Swiss Medical Board dankt den Fachspezialisten für ihre wertvollen Beiträge. Sie waren nicht in die Erstellung der Schlussfassung des Berichts eingebunden. Der Bericht und insbesondere die Empfehlungen wurden durch die Geschäftsstelle und den Expertenrat des Swiss Medical Board erarbeitet und verabschiedet. Sie geben nicht notwendigerweise die Meinung der Fachspezialisten wieder.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Ausgangslage.....	1
1.2	Fragestellung und Berichtsstruktur.....	3
1.2.1	Fragestellung und zu Grunde liegende Dokumente.....	3
1.2.2	Berichtsstruktur.....	4
1.3	Berücksichtigte Literatur.....	5
1.3.1	Einschlusskriterien.....	5
1.3.2	Suchstrategie.....	6
1.3.3	Ergebnisse.....	7
1.3.4	Ergänzende Literatursuche durch das Swiss Medical Board.....	8
2	Medizinische Wirkungen.....	9
2.1	Erwünschte Wirkungen.....	9
2.1.1	Studienergebnisse.....	9
2.1.2	Diskussion der Ergebnisse gemäss NICE/Kleijnen-Assessment.....	14
2.2	Unerwünschte Wirkungen.....	15
2.2.1	Studienergebnisse zu unerwünschten Wirkungen.....	15
2.2.2	Ergänzende Überlegungen des Swiss Medical Board.....	15
2.3	Bestimmung der Wirkung in QALY.....	16
3	Kosten.....	20
4	Gegenüberstellung von Kosten und Wirkung.....	22
4.1	Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis.....	22
4.2	Diskussion.....	23
4.3	Einfluss auf die Gesundheitskosten.....	24
5	Abwägung der ethischen Aspekte.....	27
5.1	Erwägungen zu den wissenschaftlichen Grundlagen.....	27
5.2	Sozialethische Abwägung.....	29
5.3	Individuethische Abwägung.....	32
6	Abwägung der rechtlichen Aspekte.....	33
6.1	Rechtliche Ausgangslage.....	33
6.2	Stand des Wissens.....	34
6.3	Rechtliche Beurteilung.....	34
6.4	Folgerungen.....	36
7	Zusammenfassung, Gesamtwürdigung und Empfehlungen.....	38
7.1	Zusammenfassung und Gesamtwürdigung.....	38
7.2	Gesamtwürdigung zur Übertragbarkeit ausländischer HTA-Berichte auf schweizerische Verhältnisse.....	42
7.3	Empfehlungen.....	44

Anhang

- A1 Quellennachweis
- A2 Erläuterung von Fachbegriffen zur Beschreibung der diagnostischen Güte
- A3 Das NICE im gesundheitspolitischen Kontext im Vereinigten Königreich
- A4 Beschreibung der im Bericht untersuchten Technologien
- A5 Effekte ionisierender Strahlen
- A6 Wirkungs-Modell (QALY) gemäss Methodik des Swiss Medical Board

1 Einleitung

1.1 Ausgangslage

Als koronare Herzerkrankung (KHK) werden krankhafte Veränderungen der Arterien bezeichnet, die den Herzmuskel mit Blut versorgen (Herzkranzgefässe oder Koronararterien). In den meisten Fällen handelt es sich dabei um eine Atheromatose. Hierbei kommt es durch Ablagerungen in den Gefässwänden zu einer Versteifung der Arterien sowie zu einer zunehmenden Verminderung des Gefässquerschnitts. Dies wiederum führt zu einer Beeinträchtigung der Durchblutung und damit zu einer verminderten Sauerstoffversorgung der Herzmuskulatur (Koronarinsuffizienz).

Die KHK kann mittelbar zu akuten, lebensbedrohlichen Komplikationen wie Herzinfarkt und plötzlicher Herztod führen oder zu anderen Begleiterscheinungen wie Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz.

Gemäss den Daten des Bundesamtes für Statistik versterben in der Schweiz pro Jahr 8'800 Personen an der koronaren Herzerkrankung (Referenzjahr 2008). Dies entspricht 14.5% der Gesamtzahl der Todesfälle.

Die Prävalenz der koronaren Herzerkrankung ist gemäss den konsultierten Fachspezialisten hoch. In der Altersgruppe der 40 bis 60-jährigen beträgt sie 5 bis 8%, bei den über 60-jährigen 20 bis 25%, wobei Männer häufiger als Frauen betroffen sind. Generell sind pathologische Veränderungen der Herzkranzgefässe schon sehr früh feststellbar. Studien aus den USA zeigen auf, dass sie bei fast jedem Mann über 40 Jahren nachweisbar sind, bei Frauen in einem etwas höheren Alter. Je nach Stadium der koronaren Herzerkrankung bilden sich wahrnehmbare Symptome der Erkrankung aus. Somit können generell mehrere Gruppen von Patienten unterschieden werden:

- Patientinnen und Patienten mit Symptomen, die auf Grund von Anamnese und klinischem Befund (mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit) an einer KHK erkrankt sind ("vermutete KHK").
- Patientinnen und Patienten mit einer bestehenden, bereits diagnostizierten und eventuell behandelten (medikamentös, Stents, Bypass-Operation) KHK mit neuen Symptomen ("gesicherte KHK").

Darüber hinaus gibt es Patienten mit einer akuten kardialen Symptomatik (z.B. akuter Herzinfarkt) und Personen, die sich im Rahmen der Vorsorge auf eine KHK untersuchen lassen. Diese sind nicht Gegenstand dieses Berichts (vgl. Kapitel 1.3.1).

Zum Nachweis einer KHK werden bildgebende Verfahren oder funktionelle Tests¹ angewendet:

Zu den bildgebenden Verfahren zählen die kardiale Computertomographie (CCT) und die invasive Koronarangiographie (IKA). Mit beiden Verfahren können der Zustand der Arterien beurteilt und signifikante Stenosen (Verengungen) identifiziert werden. Dabei wird aber bei beiden Verfahren nur eine morphologische (anatomische) Diagnose gestellt, was keine direkte Aussage über den Zusammenhang mit den beobachteten Krankheitssymptomen erlaubt.

Bei der CT-Untersuchung werden mittels des CT-Scanners eine Reihe von Röntgenbildern angefertigt, die dann von einem Computer zusammengefügt werden, um ein dreidimensionales (3D) Bild vom ganzen Herzen und der zu untersuchenden Blutgefässe zu erzeugen. Dabei wird während des Scans ein Kontrastmittel in eine Vene injiziert. In der Schweiz werden bis heute jährlich lediglich 500 bis 600 solcher Untersuchungen durchgeführt. Die diagnostische Leistung des konventionellen 64-Zeilen-CT hat sich etabliert. Die neuesten systematischen Übersichtsarbeiten haben die Sensitivität und Spezifität von 64-Zeilen-CT für den Nachweis von Koronarstenosen mit einer Verminderung des Gefässquerschnitts von $\geq 50\%$ auf 92-99% (Sensitivität) und 89-92% (Spezifität) respektive geschätzt. [Mowatt et al., 2008; Schuetz et al., 2010; Khan et al., 2009]. Allerdings kann die konventionelle CT bei Patientinnen und Patienten mit bestimmten Begleitfaktoren (z.B. Übergewicht, hohe Herzfrequenz, etc.) nicht mit genügender Aussagekraft durchgeführt werden. Inzwischen ist jedoch eine neue Generation von Geräten auf den Markt gekommen (sogenannte NGCCT, "new generation cardiac CT"), die über verbesserte technische Merkmale verfügen. Es sind bereits zahlreiche Geräte dieser neuen Generation in der Schweiz im Einsatz.

Bei der IKA wird ein Katheter über die Leistenarterie zu den Herzkranzgefässen vorgeschoben und nach Injektion eines Kontrastmittels direkt in die Koronararterien werden die Gefässe mittels Röntgendurchleuchtung dargestellt. Die IKA stellt den "Goldstandard" in der Diagnostik dar, da gemäss allgemeiner Ansicht und Überzeugung diese Untersuchungsmethode alle pathologischen Veränderungen erfasst und es somit so gut wie keine falsch negativen und/oder falsch positiven Befunde gibt. In bestimmten Fällen kann bei der IKA auch eine direkte therapeutische Behandlung von bestehenden Stenosen durchgeführt werden. Die IKA wird ca. 42'000 mal pro Jahr in der Schweiz durchgeführt.

Bei beiden Verfahren bestehen Risiken und mögliche Nachteile, die mit der jeweiligen Untersuchung verbunden sind. Bei der CT-Bildgebung sind falsch negative und falsch positive Resultate möglich, d.h. es können kranke Patienten als gesund und Gesunde als krank eingestuft werden. Die IKA geht mit einem höheren Risiko für bestimmte Komplikationen einher (z.B. Blutung an der Einstichstelle, Verletzung der Koronargefässe, Herzinfarkt, Schlaganfall, und Tod). Die Strahlenbelastung liegt hingegen bei einer rein diagnostischen Verwendung der Verfahren in einem vergleichbaren Bereich.

¹ Funktionelle Verfahren sollen aufzeigen, dass die bestehenden Symptome Folge einer Koronarinsuffizienz sind: Ergometrie, Belastungs-Echokardiographie, Belastungs-MRI oder nuklearmedizinische Verfahren. Bei diesen Verfahren wird versucht, eine Ischämie (Minderdurchblutung) des Herzmuskels nachzuweisen und mit den Beschwerden in Beziehung zu setzen.

Welches der beiden Untersuchungsverfahren in der Praxis angewendet wird, hängt von verschiedenen Faktoren ab, unter anderem von der sogenannten "Vortestwahrscheinlichkeit", das heisst der Wahrscheinlichkeit, dass tatsächlich eine KHK vorliegt. Die Vortestwahrscheinlichkeit wird vorgängig anhand der Anamnese abgeschätzt. In einigen Fällen werden ergänzend auch funktionelle Tests durchgeführt. Die Guideline des National Institute for Health and Clinical Excellence in Grossbritannien (clinical guideline No. 59) zur Schätzung der Vortestwahrscheinlichkeit stützt sich dabei auf eine Publikation von Pryor et al. aus dem Jahr 1993 [Pryor et al., 1993]. In der Schweiz werden hierzu eher US-amerikanische Empfehlungen verwendet [Taylor et al., 2010] oder die Wahrscheinlichkeit wird auf Grund der klinischen Expertise eingeschätzt. Generell kann zwischen vier Gruppen von Vortestwahrscheinlichkeit unterschieden werden:

- Geringe Vortestwahrscheinlichkeit (1 - 9%)
- Niedrige Vortestwahrscheinlichkeit (10 - 29%),
- Mittlere Vortestwahrscheinlichkeit (30 - 60%),
- Hohe Vortestwahrscheinlichkeit (> 60%)

Gemäss der Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie sollte in der Patientengruppe mit einer vermuteten KHK bei einer niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit von einer IKA abgesehen werden², der Nutzen eines CCT wird in dieser Gruppe als kritisch beurteilt³ [Wijns et al., 2010]. Bei einer mittleren Vortestwahrscheinlichkeit wird die CCT eher empfohlen⁴ als die IKA, da der Nutzen der IKA hier als eher fraglich beurteilt wird, während bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit klar eine IKA empfohlen wird⁵ und für die CCT keine sinnvolle Indikation gesehen wird. Das Leitliniendokument des American College of Cardiology und der American Heart Association kommt zu ähnlichen Empfehlungen [Taylor et al., 2010].

Zu berücksichtigen ist bei diesen Leitlinien allerdings, dass es sich hierbei um einen Expertenkonsens handelt und die Kategorien der Vortestwahrscheinlichkeit teilweise anders definiert sind.

1.2 Fragestellung und Berichtsstruktur

1.2.1 Fragestellung und zu Grunde liegende Dokumente

Im vorliegenden Bericht des Swiss Medical Board wird die Frage bearbeitet, wie gut die diagnostische Aussagekraft einer Computertomographie mit den neuen NGCCT ist. Als Vergleichsuntersuchung (Goldstandard) wird die IKA genommen. Es wird auch untersucht, ob diese Verfahren

² Klasse III – Empfehlung: Evidenz oder allgemeine Übereinstimmung, dass die angegebene Behandlung oder das Verfahren nicht sinnvoll / wirksam, und in einigen Fällen schädlich sein kann.

³ Klasse IIIb – Empfehlung: Nützlichkeit und Wirksamkeit ist kaum durch Evidenz belegt

⁴ Klasse IIa – Empfehlung: Gewicht der Evidenz zugunsten der Nützlichkeit / Wirksamkeit

⁵ Klasse I – Empfehlung: Evidenz und / oder allgemeine Übereinstimmung, dass eine bestimmte Behandlung oder ein Verfahren vorteilhaft, nützlich und effektiv ist

einen patientenrelevanten Vorteil bieten. Zusätzlich werden potenziell negative Wirkungen der beiden Verfahren und das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis betrachtet.

Grundlage für den vorliegenden Bericht sind drei Dokumente des National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) in Grossbritannien sowie das Dokument des Swiss Medical Board "Beurteilung medizinischer Verfahren – Methodischer Ansatz, Stand vom 30. April 2009".

Neben der oben erwähnten Hauptfrage wird zusätzlich untersucht, wie sich die Ergebnisse der Untersuchung des NICE auf schweizerische Verhältnisse übertragen lassen.

Die diesem Fachbericht zu Grunde liegenden Dokumente sind konkret folgende:

- Der zu Grunde liegende "diagnostic assessment report"; 336 Seiten, Englisch. Mit der Erarbeitung dieses Dokuments hat NICE eine private HTA-Firma beauftragt, die Kleijnen Systematic Reviews Ltd. Als Autoren zeichnen Personen aus dem Vereinigten Königreich, den Niederlanden und der Schweiz.⁶ In der Folge wird dieses Dokument "**NICE/Kleijnen-Assessment**" genannt.
- Der Bericht des Diagnostic Advisory Committee des NICE, August 2011; 24 Seiten, Englisch⁷. In der Folge wird dieses Dokument "NICE-Consultation" genannt.
- Addendum zum Bericht des Committee; 2 Seiten; Englisch⁸
- Das Dokument des Swiss Medical Board "Beurteilung medizinischer Verfahren – Methodischer Ansatz, Stand vom 30. April 2009"⁹

Nähere Erläuterungen zur Rolle des NICE innerhalb des britischen Gesundheitssystems und seiner Methodik sind im Anhang A3 dargestellt.

1.2.2 Berichtsstruktur

In einem ersten, deskriptiven Teil des vorliegenden Berichts werden die im NICE/Kleijnen-Assessment gesammelten Daten und Fakten sowie die darin ermittelten Ergebnisse zusammenfassend dargestellt und, wo nötig, durch ergänzende Überlegungen erweitert. Insofern übernimmt das Swiss Medical Board also weitgehend die Ergebnisse des NICE/Kleijnen-Assessment.

Die Schweiz-spezifischen Verhältnisse und Kosten wurden in Zusammenarbeit mit den Fachspezialisten ermittelt und Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisse berechnet, die die Situation im Schweizerischen Gesundheitssystem reflektieren sollen. Dazu sind an verschiedenen Stellen auch Annahmen zu treffen.

⁶ "Diagnostic Assessment Report commissioned by the NIHR HTA Programme on behalf of the National Institute for Health and Clinical Excellence: Computed tomography (CT) scanners for cardiac imaging – Somatom Definition Flash, Aquilion One, Brilliance iCT and Discovery CT750 HD". Einsehbar unter <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13243/56230/56230.pdf> (letzter Zugriff 06.11.2012).

⁷ Einsehbar unter <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13243/56232/56232.pdf> (letzter Zugriff 06.11.2012).

⁸ Einsehbar unter <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13243/56236/56236.pdf> (letzter Zugriff 06.11.2012)

⁹ Einsehbar unter http://www.medical-board.ch/fileadmin/docs/public/mb/methodik/Methodischer_Ansatz_2009_05_29.pdf

Diese Ergebnisse werden auch bezüglich ihrer ethischen und rechtlichen Aspekte diskutiert und, wo nötig, mit Blick auf die Schweiz-spezifischen Verhältnisse ergänzt.

Auf dieser Basis wird eine Gesamtwürdigung vorgenommen und Empfehlungen bezüglich der beiden diagnostischen Verfahren formuliert. Ergänzend werden auch die Möglichkeit und Grenzen der Übertragung der Ergebnisse des NICE/Kleijnen-Assessment auf die Schweiz kommentiert.

1.3 Berücksichtigte Literatur

Die systematische Literaturrecherche im NICE/Kleijnen-Assessment wurde gemäss den Prinzipien der Leitlinien für die Durchführung von Bewertungen in der Gesundheitsversorgung des Centre for Reviews and Dissemination (CRD) und der vorläufigen Methode des NICE Diagnostic Assessment Programme durchgeführt.

1.3.1 Einschlusskriterien

Dabei wurden im NICE/Kleijnen-Assessment folgende Einschlusskriterien festgelegt:

- Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit vermuteter KHK (Schmerzen in der Brust oder andere suggestive Symptome)
- Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit gesicherter KHK (zuvor diagnostiziert), bei denen die Untersuchung zur weiteren Therapieplanung durchgeführt wird

Studienpopulation

Patientinnen und Patienten, die nicht für eine konventionelle CT-Diagnostik geeignet sind. Die fehlende Eignung wurde a-priori wie folgt definiert:

- Adipositas (Body Mass Index (BMI) ≥ 30 kg/m²)
- Sehr ausgeprägte Koronarverkalkung (Calcium-Score > 400)
- Arrhythmien (einschliesslich, aber nicht auf Vorhofflimmern (AF) begrenzt)
- Hohe Herzfrequenz (HHR) (> 65 bpm)
- Intoleranz gegenüber der Beta-Blocker
- Vorherige Stent-Implantation
- Vorherige Bypass-Operation

Intervention

Studien, in denen ein CT mit einem der folgenden ("NGCCT")-Geräte durchgeführt und als Vergleichsintervention eine IKA durchgeführt wurde:

- Discovery CT750 (GE Healthcare)
- Brilliance iCT (Philips Healthcare)

- Somatom Definition Flash (Siemens AG, Healthcare)
- Aquilion One (Toshiba Medical Systems)

Eine Beschreibung der technischen Merkmale dieser Geräte findet sich in Anhang A4.

Outcomes

Studien mit Angabe von Ergebnissen

- zur diagnostischen Genauigkeit oder zu Auswirkungen der Diagnostik auf die Behandlungsplanung (z.B. chirurgische oder medikamentöse Behandlung), bei denen auch Informationen über die Angemessenheit der endgültigen Behandlungsplanung berichtet wurden
- zu Auswirkungen der Diagnostik auf klinische Ereignisse und Endpunkte (z.B. Angina pectoris, Herzinfarkt, Herz-Kreislauf-Mortalität)

Studiendesign

Die folgenden Studiendesigns wurden berücksichtigt:

- Randomisierte oder nicht-randomisierte, kontrollierte Studien, in denen die Teilnehmer für die Planung der Behandlung der Interventionsgruppe (CT) oder der Vergleichsgruppe (IKA) zugeordnet waren und wo Ergebnisse beim follow-up miteinander verglichen wurden.
- Kohortenstudien zur Testgenauigkeit, in denen die Interventionsgruppe mit der Vergleichsgruppe verglichen wurde. Für den Einschluss mussten die Studien die absolute Zahl der richtig positiven, falsch negativen, falsch positiven und richtig negativen Testergebnisse ausweisen oder ausreichende Informationen enthalten, um deren Berechnung zu ermöglichen.
- Beobachtungsstudien mit Angaben zur Änderung der Behandlungsplanung oder des klinischen Outcomes auf Grund der Diagnostik mit NGCCT-Geräten.

1.3.2 Suchstrategie

Die folgenden Datenbanken wurden im Rahmen des NICE/Kleijnen-Assessment nach relevanten Studien durchsucht (Zeitraumen: von 2000 bis März 2011):

- MEDLINE (2000- 2011, 2. Kalenderwoche) (OvidSP)
- MEDLINE In-Process Zitate und Daily Update (2000-16. Februar 2011) (OvidSP)
- Embase (2000-2011/ 6. Kalenderwoche) (OvidSP)
- Cochrane Database of Systematic Bewertungen (CDSR) (Cochrane Library Ausgabe 1:2011) (Wiley)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Cochrane Library Issue 1:2011) (Wiley)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) (2000- 9. September 2011) (CRD website)
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED) (2000-9. September 2011) (CRD website)

- Health Technology Assessment Database (HTA) (2000-9. September 2011) (CRD website)
- Science Citation Index (SCI) (2000- 5. März 2011) (Web of Science)

Darüber hinaus wurden auch Kongressbände auf relevante Abstracts geprüft. Für die genauen Suchstrategien sei auf den Anhang der NICE/Kleijnen-Assessment verwiesen.

Die Bewertung der Qualität der Studien in Hinsicht auf ein mögliches Verzerrungspotenzial erfolgte im NICE/Kleijnen-Assessment nach der QUADAS-2 Methode [Whiting et al., 2011].

1.3.3 Ergebnisse

Die Literaturrecherche in der NICE/Kleijnen-Assessment identifizierte 3'986 Referenzen. Nach Screening von Titeln und Abstracts wurden 119 Publikationen als potenziell relevant erachtet und im Volltext eingesehen. Weitere 11 Arbeiten wurden auf der Grundlage von Einsendungen aus der Industrie und zwei Studien in Studienregistern identifiziert. Von den insgesamt 127 als potenziell relevant eingeschätzten Volltext-Publikationen wurden 26 in die Bewertung eingeschlossen (5 Publikationen lagen nicht als Volltextpublikationen vor). Abbildung 1 zeigt den Ablauf der Publikationsauswahl.

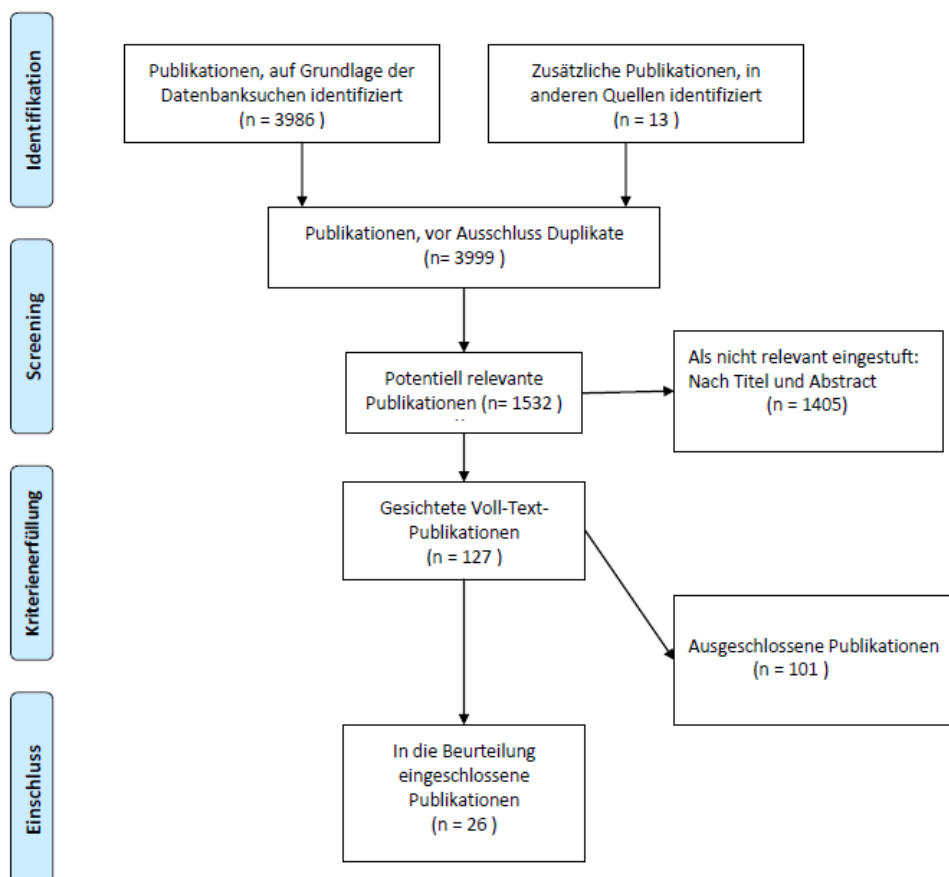


Abbildung 1: Darstellung der Literatursuche im NICE/Kleijnen Assessment

1.3.4 Ergänzende Literatursuche durch das Swiss Medical Board

Die Vernehmlassung beim Dachverband der Schweizerischen Handels- und Industrievereinigung der Medizintechnik (FASMED) und eine kurze Überprüfung der Literaturrecherche durch das Swiss Medical Board (Stichtag: 15. Juni 2012) ergab keine Hinweise auf relevante Publikationen, die nach dem Stichtag der Literaturrecherche des NICE/Kleijnen-Assessment erschienen sind.

2 Medizinische Wirkungen

Bei den 26 im NICE/Kleijnen-Assessment eingeschlossenen Publikationen zu 24 Studien handelte es sich durchwegs um Untersuchungen der diagnostischen Aussagekraft von NGCCT bei mit konventionellen CT-Geräten schwierig zu untersuchenden Patientinnen und Patienten. Keine der eingeschlossenen Studien machte Angaben zu Änderungen im Behandlungsregime der Patienten, zu erwünschten Wirkungen gemessen an patientenrelevanten Endpunkten (Outcomes), zu unerwünschten Wirkungen des diagnostischen Vorgehens oder zur Lebensqualität der Patienten.

2.1 Erwünschte Wirkungen

2.1.1 Studienergebnisse

Die 24 eingeschlossenen Studien untersuchten die diagnostische Genauigkeit der NGCCT im Vergleich zur IKA bei verschiedenen obgenannten Faktoren (vgl. Kapitel 1.3.1), die eine koronare Diagnostik mittels konventioneller CT erschweren oder unmöglich machen. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Studien und die untersuchten Faktoren.

Studie	Studiendesign	untersuchte Faktoren
[Alkadhi et al., 2008]	prospektive Kohorte	Herzfrequenz > 70/min
[Brodoefel et al., 2008b]	prospektive Kohorte	Übergewicht
[Brodoefel et al., 2008a]	prospektive Kohorte	Kalziumscore > 400 Herzfrequenz > 70/min
[de Graaf et al., 2010]	prospektive (?) Kohorte	Vorliegen von Stents
[La Bounty et al., 2010]	prospektive Kohorte	Vorliegen von Stents
[Leber et al., 2007]	prospektive (?) Kohorte	Arrhythmien Herzfrequenz > 70/min
[Lin et al., 2010]	retrospektive Kohorte	Herzfrequenz > 70/min
[Marwan et al., 2010]	prospektive (?) Kohorte	Arrhythmien
[Meng et al., 2009]	prospektive (?) Kohorte	Kalziumscore > 400 Herzfrequenz > 70/min
[Oncel et al., 2007]	prospektive Kohorte	Kalziumscore > 400 Herzfrequenz > 70/min
[Oncel et al., 2008]	prospektive Kohorte	Arrhythmien
[Pflederer et al., 2009]	prospektive (?) Kohorte	Vorliegen von Stents
[Pflederer et al., 2010]	Kohortenstudie	Vorliegen von Stents Vorliegen von Bypass-OP

Studie	Studiendesign	untersuchte Faktoren
[Pugliese et al., 2007] [Pugliese et al., 2008]	prospektive Kohorte	Herzfrequenz > 70/min Vorliegen von Stents
[Rist et al., 2009]	prospektive (?) Kohorte	Arrhythmien
[Rixe et al., 2009]	prospektive (?) Kohorte	Arrhythmien
[Ropers et al., 2007]	prospektive (?) Kohorte	Herzfrequenz > 70/min
[Ropers et al., 2008]	Kohortenstudie	Vorliegen von Bypass-OP
[Scheffel et al., 2006]	prospektive Kohorte	Kalziumscore > 400 Herzfrequenz > 70/min
[Tsiflikas et al., 2010] [Drosch et al., 2008]	prospektive (?) Kohorte	Arrhythmien
[van Mieghem et al., 2007]	Kohortenstudie	Vorliegen von Stents
[Weustink et al., 2009b]	prospektive (?) Kohorte	Herzfrequenz > 70/min Vorliegen von Bypass-OP
[Weustink et al., 2009a]	prospektive (?) Kohorte	Herzfrequenz > 70/min
[Zhang et al., 2010]	prospektive Kohorte	Kalziumscore > 400 Herzfrequenz > 70/min

Tabelle 1: Studien, die in die Bewertung des NICE/Kleijnen-Assessment einbezogen wurden

Die identifizierten Studien unterscheiden sich nicht nur bezüglich der untersuchten Einflussfaktoren, sondern auch bezüglich des Bezugspunktes ("Analyseeinheit"). Bei einigen Studien wurden die Ergebnisse auf die Patientinnen und Patienten selbst bezogen, in anderen auf Läsionen einer bestimmten Koronararterie oder eines oder mehrerer Koronararteriensegmente. Teilweise wurden in den Publikationen auch kombinierte Analysen berichtet.

Bei Patientinnen und Patienten mit den folgenden Begleitfaktoren kann eine konventionelle CT nicht mit genügender Aussagekraft durchgeführt werden. Bei Durchführung einer NGCCT in diesen Patientengruppen ergeben sich folgende Ergebnisse:

1. Übergewicht

Eine Studie beurteilte die Leistung der NGCCT für den Nachweis von signifikanten Stenosen (definiert als $\geq 50\%$ Gefäßverengungen) bei adipösen Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf KHK oder Verdacht auf Progression einer bekannten KHK. Als adipöse Patienten wurden solche mit einem BMI ≥ 30 kg/m² definiert [Brodoefel et al., 2008b]. Diese Studie berichtet eine hohe Sensitivität und Spezifität, welche allerdings nur pro arterielles Segment erhoben wurde. Insgesamt wurden 543 Datenpunkte (Segmente) von 44 Patientinnen und Patienten erhoben. Die Sensitivität betrug 90.4% (95% KI 83.8 bis 94.9) und die Spezifität 92.1% (95% KI 89.1 bis 94.5).

2. Kalziurnscore

Vier Studien beschreiben die Genauigkeit der NGCCT zum Nachweis einer KHK bei Patientinnen und Patienten mit einem Kalziurnscore > 400 [Brodoefel et al., 2008a; Meng et al., 2009; Scheffel et al., 2006; Zhang et al., 2010].

Alle vier Studien berichteten die Ergebnisse für die Sensitivität und Spezifität pro Segment und definierten eine Gefässverengung als signifikant, wenn das Gefässvolumen zu $\geq 50\%$ oder $> 50\%$ verengt war. Die gepoolten Schätzungen der Sensitivität und Spezifität aus diesen Publikationen betragen 92,7% (95% KI 88,3% bis 95,6%) und 90,6% (95% KI 80,6% bis 95,8%)

3. Arrhythmien

Fünf Studien beschreiben die Genauigkeit der NGCCT zum Nachweis einer KHK bei Patientinnen und Patienten mit Arrhythmien. Bei drei Studien [Oncel et al., 2007; Rist et al., 2009; Rixe et al., 2009] wurden keine zusätzlichen β -Blocker vor der Untersuchung (über die normale Medikation der Patienten hinaus) verwendet, in einer Studie [Tsiflikas et al., 2010] war dies unklar. Eine Studie verwendete β -Blocker vor dem Scannen in 40% der Patienten [Marwan et al., 2010]. Vier Studien wurden bei Patienten mit Vorhofflimmern durchgeführt, eine weitere Studie umfasste solche, die "ohne stabilen Sinusrhythmus während der Untersuchung" waren. Letztere wurden nicht in die Berechnung einbezogen.

Die gepoolten Schätzungen der Sensitivität und Spezifität betragen bei den vier Studien an Patientinnen und Patienten mit Vorhofflimmern 97,7% (95% KI 88,0% bis 99,9%) und 81,7% (95% KI 71,6% auf 89,4%), wenn die Ergebnisse auf die Patienten bezogen wurden.

Wurden die Ergebnisse auf Koronararteriensegmente bezogen, ergab die gepoolte Schätzung der Sensitivität und Spezifität 87,4% (95% KI 68,3% bis 95,7%) und 96,0% (95% KI 91,2% bis 98,2%).

4. Hohe Herzfrequenz

Acht Studien beschreiben die Genauigkeit der NGCCT zum Nachweis einer KHK bei Patientinnen und Patienten mit hoher Herzfrequenz [Alkadhi et al., 2008; Brodoefel et al., 2008a; Lin et al., 2010; Meng et al., 2009; Ropers et al., 2007; Scheffel et al., 2006; Weustink et al., 2009a; Zhang et al., 2010]. Bei drei Studien wurden die Ergebnisse auf betroffene Koronararterien oder Segmente bezogen, in fünf Studien auf den Patienten. Mit Ausnahme von einer Studie wurden in allen Studien Patientinnen und Patienten mit vorangegangener Revaskularisation (vorherige Stent-Implantation und/oder früheren Bypass) ausgeschlossen. Eine hohe Herzfrequenz wurde in den Studien teilweise unterschiedlich definiert (≥ 65 , ≥ 66 oder ≥ 70 Schläge pro Minute), aber es wurden keine zusätzlichen β -Blocker vor der CT verabreicht.

In den fünf Studien mit auf den Patienten bezogenen Ergebnissen betrug die gepoolte Schätzung der Sensitivität und Spezifität 97,7% (95% KI 93,2% bis 99,3%) und 86,3% (95% KI 80,2% bis 90,7%). In den Studien war eine signifikante Stenose als eine solche definiert, bei der eine Gefässverengung von $\geq 50\%$ oder $>50\%$ vorlag.

5. Vorhergehende Stent-Implantation

Sieben Studien (8 Publikationen) beschreiben die Genauigkeit der NGCCT zum Nachweis einer KHK bei Patientinnen und Patienten mit früherer Stent-Implantation [de Graaf et al., 2010; La Bounty et al., 2010; Oncel et al., 2008; Pflederer et al., 2009; Pflederer et al., 2010; Pugliese et al., 2007; Pugliese et al., 2008; van Mieghem et al., 2007]. Drei Studien berichteten die diagnostische Genauigkeit bezogen auf den jeweiligen Stent oder eine Stent-Läsion. Vier Studien bezogen die Ergebnisse auf den Patienten, wobei eine signifikante Stenose als eine solche definiert war, bei der eine Gefäßverengung von $\geq 50\%$ oder $> 50\%$ vorlag. Die gepoolten Schätzungen der Sensitivität und Spezifität betragen 96,0% (95% KI 88,8% bis 99,2%) und 81,6% (95% KI 74,7% bis 87,3%).

Vier Studien schlossen einige Patienten mit zusätzlichen, weiteren Eigenschaften, die zu Schwierigkeiten bei der Bildgebung beitragen können, aus. Dazu gehörten eine hohe Herzfrequenz, Intoleranz für β -Blocker, frühere Bypass-Operation und Arrhythmien.

Bei den Studien, welche die diagnostische Genauigkeit bezogen auf den Stent oder die Stent-Läsion berichteten, betrug die gepoolte Sensitivität und Spezifität 93,6% (95% KI 86,1 bis 97,2%) und 91,0% (95% KI 87,3 bis 93,7%).

Weitere Studien

Im NICE/Kleijnen-Assessment wurden darüber hinaus weitere Studien zur diagnostischen Genauigkeit der NGCCT identifiziert (z.B. Patientinnen und Patienten mit vorhergehender Bypass-Operation). Hierbei liegen die Ergebnisse aber überwiegend in Form von Kongress-Abstracts vor, was die Beurteilung deutlich erschwert [Leber et al., 2007; Pflederer et al., 2010; Pugliese et al., 2007; Pugliese et al., 2008; Ropers et al., 2008; Weustink et al., 2009b].

Zusammenfassung der Ergebnisse bezüglich diagnostischer Genauigkeit der NGCCT-Untersuchung verglichen mit dem Goldstandard (IKA)

Die nachfolgende Tabelle 2 fasst die Ergebnisse zu Sensitivität und Spezifität der NGCCT zum Nachweis einer KHK nach Einflussfaktoren ("Patientengruppe") zusammen:

Patienten- gruppe	Analyse- einheit	Anzahl (n)	Anzahl Studien	Sensitivität (95% Konfidenz- Intervall)	Spezifität (95% Konfidenz- Intervall)
Übergewicht	Segment	543	1	90.4% (83.8 – 95.6%)	92.1% (89.1 – 94.5%)
Arrhythmien	Patient	126	4	97.7% (88.0 – 99.9%)	81.7% (71.6 – 89.4%)
	Segment	1'526	4	87.4% (68.3 – 95.7%)	96.0% (91.2 – 98.2%)
Hohe Herzfrequenz	Patient	462	5	97.7% (93.2 – 99.3%)	86.3% (80.2 – 90.7%)
	Arterie	664	4	93.7% (87.8 – 96.9%)	92.4% (83.3 – 96.8%)
	Segment	8'133	8	92.7% (89.3 – 95.1%)	95.7% (92.8 – 97.4%)
Kalziumscore > 400	Segment	1'304	4	92.7% (88.3 – 95.6%)	90.6% (80.6 – 95.8%)
Vorhergehende Stent- Implantation	Patient	233	4	96.0% (88.8 – 99.2%)	81.6% (74.7 – 87.3%)
	Stent	582	6	93.6% (86.1 – 97.2%)	91.0% (87.3 – 93.7%)

Tabelle 2: Diagnostische Güte der NGCCT nach Patientengruppen gemäss NICE/Kleijnen Assessment

2.1.2 Diskussion der Ergebnisse gemäss NICE/Kleijnen-Assessment

Die Diskussion der Ergebnisse gemäss des NICE/Kleijnen-Assessments kann wie folgt zusammengefasst werden:

Alle 26 Publikationen (aus 24 Studien), die in die Beurteilung einbezogen wurden, waren Studien zur diagnostischen Genauigkeit der NGCCT bei Patientinnen und Patienten mit vermutterter oder gesicherter KHK, für die eine konventionelle CT-Untersuchung nicht geeignet war.

In einigen Studien wurden die Ergebnisse für die Sensitivität und Spezifität lediglich für eine Koronararterie oder ein Koronararteriensegment angegeben. Daten dieser Art sind als problematisch zu werten, weil sie von der Annahme ausgehen, dass die bei ein und demselben Patienten erhobenen Ergebnisse voneinander unabhängig sind; dies ist realistisch betrachtet unwahrscheinlich und führt zu einer Unterschätzung der Streubreite.

In den Fällen, in denen die diagnostische Genauigkeit auf den Patienten bezogen werden konnte, war diese generell hoch (vgl. Tabelle 2). In allen Fällen betrug die Sensitivität über 95%, was darauf hinweist, dass NGCCT signifikante Stenosen mit grosser Wahrscheinlichkeit auszuschliessen vermag und damit dazu beitragen kann, invasive Untersuchungen wie die IKA zu vermeiden.

Obwohl keine spezifischen Daten für Patientinnen und Patienten mit einer Intoleranz für β -Blocker vorlagen, ist festzuhalten, dass keine Studie mit Bezug der Ergebnisse auf Patientenlevel bei Patienten mit erhöhter Herzfrequenz vor der Untersuchung eine zusätzliche β -Blocker Therapie einsetzte. Dies kann als Hinweis gewertet werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit β -Blocker-Intoleranz, welche mit konventioneller CT nicht diagnostiziert werden können, die NGCCT von Nutzen sein kann.

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials (Bias) in den eingeschlossenen Studien wurde durch die Autoren des NICE/Kleijnen-Assessment mittels des QUADAS-2-Instrumentariums vorgenommen [Whiting et al., 2011], welche das Bias-Risiko hinsichtlich vier Kategorien überprüft:

- bezüglich des Studienablaufs
- bezüglich des Referenzstandards
- bezüglich des Index-Testes
- bezüglich der Patientenauswahl

In Hinsicht auf den Referenz-Standard wurde das Bias-Risiko im überwiegenden Teil der Studien als gering eingestuft. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Verwendung eines einheitlichen Referenz-Standards (IKA) Einschlusskriterium für die Beurteilung war. "Unklare" Beurteilungen sind im Wesentlichen darauf zurückzuführen, dass in der Publikation nicht berichtet wurde, wie der Referenz-Standard beurteilt wurde und ob die Beurteiler für das Ergebnis des Index-Testes (NGCCT) verblindet waren.

In Hinsicht auf das Kriterium der Patientenauswahl ist die Einschätzung des Bias-Risikos als problematisch gewertet worden. In vielen Studien sind die Kriterien, die zu einem Ausschluss der Patientinnen und Patienten aus der Studie führten, nicht hinreichend dokumentiert. Auf die Problematik einer Auswertung nach Segment oder nach Arterie wurde bereits oben hingewiesen.

Die nachfolgende Abbildung 2 fasst die Einschätzung des Bias-Risikos bei den in die Bewertung eingeschlossenen Studien zusammen.

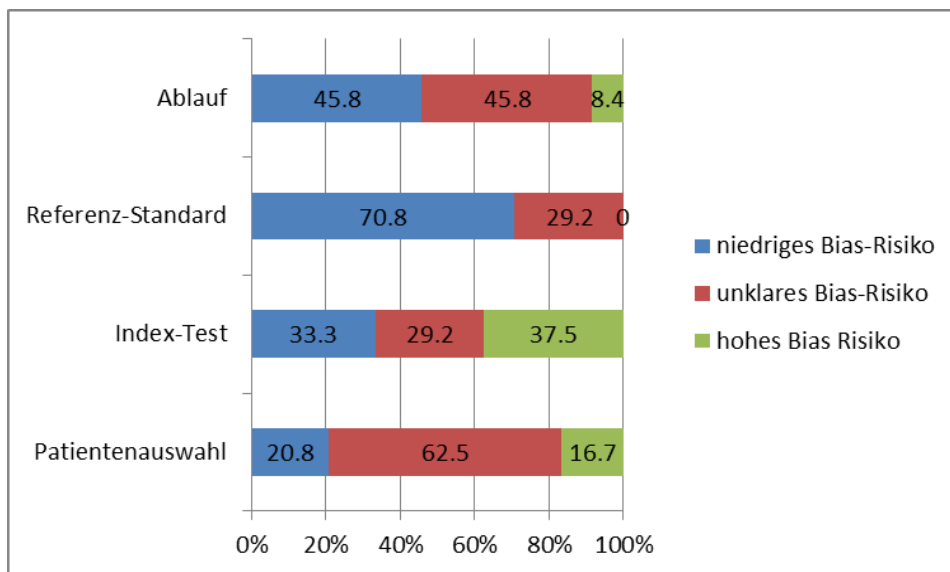


Abbildung 2: Bias-Risiko (in %) in den eingeschlossenen Studien nach QUADAS-2-Kriterien gemäss NICE/Kleijnen Assessment

2.2 Unerwünschte Wirkungen

2.2.1 Studienergebnisse zu unerwünschten Wirkungen

Gemäss des NICE/Kleijnen-Assessments macht keine der 26 eingeschlossenen Publikationen Angaben zu unerwünschten Wirkungen.

2.2.2 Ergänzende Überlegungen des Swiss Medical Board

In Ergänzung zum NICE/Kleijnen-Assessment werden im Folgenden die unerwünschten Wirkungen auf der Basis von Sekundärliteratur dargestellt. Das NICE/Kleijnen-Assessment verzichtet auf eine solche explizite Darstellung, berücksichtigt die unerwünschten Wirkungen jedoch im Rahmen der Modelle zur Ermittlung der QALY (vgl. Kapitel 2.3).

Bei der Computertomographie und der IKA sind die negativen Effekte der Strahlenexposition zu berücksichtigen. Sie liegen gemäss den konsultierten Fachspezialisten bei beiden Verfahren in einer vergleichbaren Grössenordnung und sind daher für den Vergleich nicht relevant. Nähere

Ausführungen hierzu finden sich in Anhang A5. Bei der Computertomographie sind zusätzlich die Anzahl der falsch negativen und falsch positiven Befunde zu berücksichtigen, bei der IKA spezifische Komplikationen des Verfahrens.

Falsch positive und falsch negative Befundergebnisse auf Grund einer CT-Untersuchung stellen letztlich das Spiegelbild der (erwünschten) richtig positiven und richtig negativen Ergebnisse dar, wie sie in den in Kapitel 2.1.1 beschriebenen Gütemassen "Sensitivität" und "Spezifität" dargelegt sind. Aus diesem Grund wird hier nicht noch einmal ausführlich darauf eingegangen (vgl. Kapitel 2.3 und Anhang A2).

Die IKA kann zusätzlich mit schwerwiegenden Nebenwirkungen einhergehen. Hierzu zählen vor allem Blutungen an der Einstichstelle, Verletzung der Herzkranzgefässe, Herzinfarkt, Schlaganfall, Arrhythmien, hämodynamische Komplikationen und eine allergische Reaktionen auf das Kontrastmittel, die zum Teil auch einen tödlichen Verlauf nehmen können. Allerdings sind diese Komplikationen seltene Ereignisse. Gemäss einer Studie der Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) bei fast 60'000 Patientinnen und Patienten lag die Gesamtkomplikationsrate unter 2% [Noto et al., 1991; Scanlon et al., 1999]. Eine der häufigsten Komplikationen ist eine Nachblutung an der Einstichstelle des Katheters. Diese ist jedoch in der Regel nicht schwerwiegend und einfach zu behandeln. Neuere Daten aus Deutschland geben das Risiko für einen Herzinfarkt mit 0.004%, für einen Schlaganfall mit 0,03% und für Tod mit 0,02% an [Levenson et al., 2003]. Daten aus dem österreichischen Register für Koronarangiographie [Mühlberger et al., 2003] weisen die gleiche Tendenz auf. Spezifische Schweizer Daten stehen nicht zur Verfügung. Bei diesen Komplikationsraten ist zu berücksichtigen, dass sie sich auf alle durchgeführten IKA beziehen, also auch auf die, welche bei Hochrisikopatientinnen und -patienten mit einer akuten kardialen Symptomatik durchgeführt wurden. Nach Aussage der konsultierten Fachspezialisten liegt die Rate der schwerwiegenden Komplikationen bei den Patientinnen und Patienten mit einer vermuteten KHK deutlich niedriger.

2.3 Bestimmung der Wirkung in QALY

Im NICE/Kleijnen-Assessment wird die Wirkung (gemessen in QALY) für zwei Patientenpopulationen berechnet: Zum ersten für die Patienten, bei denen die Diagnose einer koronaren Herzerkrankung noch nicht gestellt war ("vermutete KHK") und zum zweiten für die Patienten, bei denen die Diagnose bereits gesichert und die eventuell schon therapiert waren und die Untersuchung primär mit dem Ziel einer (erneuten) Behandlungsplanung durchgeführt wurde ("gesicherte KHK").

Keine der 26 eingeschlossenen Publikationen macht gemäss des NICE/Kleijnen-Assessment Angaben zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Da keine Lebensqualitätsdaten in den identifizierten und eingeschlossenen Studien erhoben wurden, basiert die Wirkungsbestimmung im NICE/Kleijnen-Assessment auf verschiedenen Modellsimulationen. Der Berechnung der Wirkung (gemessen in QALY) liegen insgesamt fünf unterschiedliche Teilmodelle zu Grunde:

- Teilmodell 1: Ein Entscheidungsbaum-Modell, welches auf der diagnostischen Güte des Testverfahrens beruht und die unterschiedlichen Behandlungsmöglichkeiten in Abhängigkeit des Testergebnisses abbildet. Es handelt sich hierbei um die Modifikation eines vom Centre for Health Economics der University of York entwickelten Modells.
- Teilmodell 2: Ein Modell zur Abschätzung der Lebenserwartung von Gesunden (richtig negative und falsch positive Testergebnisse).
- Teilmodell 3: Ein Schlaganfall-Modell zur Berücksichtigung dieses Risikos in Abhängigkeit von der Diagnostik und Behandlung.
- Teilmodell 4: Ein Modell zur Vorhersage der Prognose von Patientinnen und Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung basierend auf den Ergebnissen der EUROPA – Studie [Fox, 2003; Briggs et al., 2007].
- Teilmodell 5: Ein Modell zur Abschätzung des Einflusses der Strahlenbelastung auf Morbidität und Mortalität (York Radiation Model).

Die folgende Abbildung illustriert die Methodik graphisch:

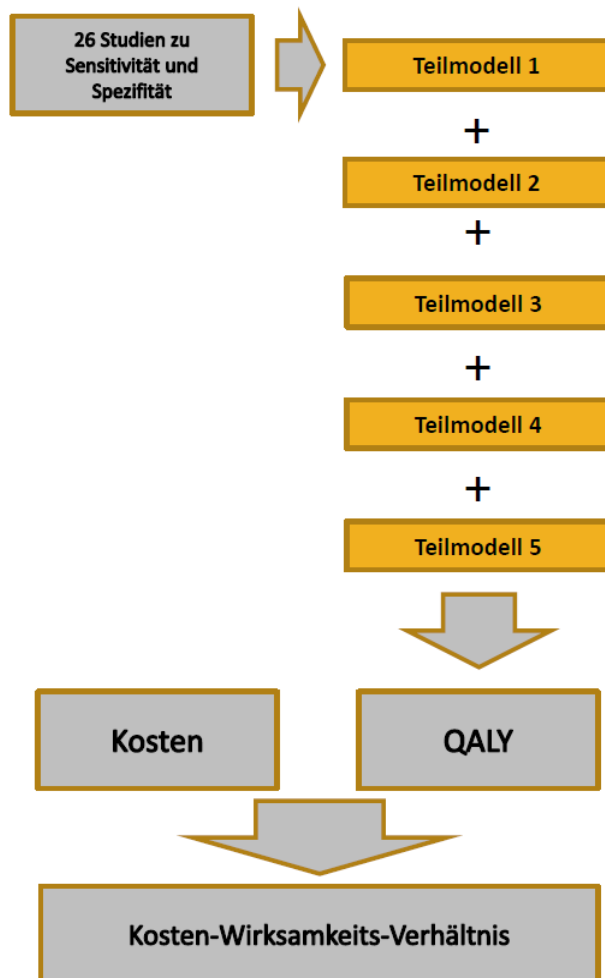


Abbildung 3: Modellstruktur der Wirkungs-Berechnung und der Kosten-Wirksamkeits-Berechnung gemäss NICE/Kleijnen-Assessment

Für diese Modelle wurden eine Reihe von Annahmen getroffen (die im NICE-Kleijnen-Assessment-Bericht detailliert dokumentiert sind), unter anderem die Annahme einer Vortestwahrscheinlichkeit von 10 – 29%, die sich auf die NICE Clinical Guidance No. 95 stützt.

Die aus diesen fünf Teilmodellen errechnete Wirkung gemessen in qualitätsadjustierten Lebensjahren (QALY) aufgeschlüsselt nach Patientengruppen und diagnostischer Strategie sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Wirkung wurde für drei diagnostische Strategien berechnet:

1. Alleinige Durchführung einer IKA ("nur IKA")
2. Durchführung einer NGCCT-Untersuchung und zusätzlich einer IKA, wenn die CT-Untersuchung einen positiven Befund ergab ("Kombinationsdiagnostik")
3. Alleinige Durchführung einer NGCCT-Untersuchung ("nur NGCCT")

Patientengruppe und diagnostische Strategie	Wirkung bei Patientinnen und Patienten mit vermuteter KHK (in QALY)	Wirkung bei Patientinnen und Patienten mit gesicherter KHK (in QALY)
Übergewicht		
• Nur IKA	• 10.519	• 8.857
• Kombinationsdiagnostik	• 10.508	• 8.872
• Nur NGCCT	• 10.508	• 8.869
Arrhythmien		
• Nur IKA	• 9.448	• 6.545
• Kombinationsdiagnostik	• 9.419	• 6.588
• Nur NGCCT	• 9.420	• 6.595
Hohe Herzfrequenz		
• Nur IKA	• 10.969	• 11.223
• Kombinationsdiagnostik	• 10.968	• 11.242
• Nur NGCCT	• 10.967	• 11.233
Hoher Kalzium Score		
• Nur IKA	• 10.210	• 9.271
• Kombinationsdiagnostik	• 10.202	• 9.306
• Nur NGCCT	• 10.201	• 9.301
Vorhergehender Stent		
• Nur IKA	• nicht anwendbar	• 8.724
• Kombinationsdiagnostik	• nicht anwendbar	• 8.737
• Nur NGCCT	• nicht anwendbar	• 8.744
Vorhergehende Bypass-OP		
• Nur IKA	• nicht anwendbar	• 8.719
• Kombinationsdiagnostik	• nicht anwendbar	• 8.725
• Nur NGCCT	• nicht anwendbar	• 8.725

Tabelle 3: Ermittelte Wirkung (in QALY) aufgeschlüsselt nach Patientengruppen und diagnostischer Strategie gemäss NICE/Kleijnen-Assessment

Nach Aussage der konsultierten Fachspezialisten wird zur Diagnostik der KHK in der Schweiz die Computertomographie des Herzens fast ausschliesslich bei Patientinnen und Patienten mit vermuteter KHK durchgeführt, nicht aber bei Patienten, die bereits therapiert wurden. Aus diesem Grund wird im Folgenden nur noch die erstere Gruppe betrachtet.

Insgesamt ergibt sich gemäss des NICE/Kleijnen-Assessments für alle Patienten mit einer vermuteten KHK in Abhängigkeit der diagnostischen Strategie folgende Wirkung:

- Nur IKA: 10.597 QALY
- Kombinationsdiagnostik: 10.590 QALY
- Nur NGCCT: 10.588 QALY

Aus der vorhergehenden Tabelle 3 ergeben sich damit in dieser Patientengruppe folgende Wirkungsdifferenzen (in QALY), differenziert nach den untersuchten Einflussfaktoren ("Patientengruppen"):

Patientengruppe	Diagnostik	Wirkungsdifferenzen (in QALY)
Übergewicht	Nur IKA vs. Kombination	0.11
	Nur IKA vs. Nur NGCCT	0.11
Arrhythmien	Nur IKA vs. Kombination	0.029
	Nur IKA vs. Nur NGCCT	0.028
Hohe Herzfrequenz	Nur IKA vs. Kombination	0.001
	Nur IKA vs. Nur NGCCT	0.002
Hoher Kalzium Score	Nur IKA vs. Kombination	0.008
	Nur IKA vs. Nur NGCCT	0.009
Alle Patienten mit vermuteter KHK	Nur IKA vs. Kombination	0.007
	Nur IKA vs. Nur NGCCT	0.009

Tabelle 4: Wirkungsdifferenzen (in QALY) zwischen den diagnostischen Strategien bei Patientinnen und Patienten mit vermuteter KHK gemäss NICE/Kleijnen-Assessment

3 Kosten

Bezüglich der Kosten¹⁰ kann nicht auf die Angaben des NICE/Kleinen Assessments abgestellt werden, da sich die dort gemachten Angaben auf den britischen National Health Service beziehen. Daher ist im Folgenden eine Abschätzung der schweizerischen Kostenansätze dargestellt.

Dabei wird von folgenden Annahmen ausgegangen:

- Die Untersuchung wird bei Patientinnen und Patienten mit einer vermuteten KHK und einer niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit (10 – 29%) durchgeführt.
- Bei der Untersuchung treten keine Komplikationen auf und es wird keine Intervention durchgeführt.
- Alle anderen Kosten im Verlauf (z.B. Hausarztkonsultation, allgemeine Behandlungskosten) sind identisch.

Bei den vorliegenden Berechnungen werden die direkten Kosten berücksichtigt, d.h. sämtliche Kosten, welche bei der Diagnose und einer allfälligen Behandlung einer Person anfallen. Dazu gehören sämtliche Kosten für Spitalaufenthalte, ärztliche Konsultationen, Diagnostik und Therapie. Die Kosten für die Behandlung von unerwünschten Wirkungen werden aus den in Kapitel 2.2 genannten Gründen nicht explizit berücksichtigt. Damit umfassen die direkten Kosten sämtliche Aufwendungen, die bei den Kostenträgern im Gesundheitswesen (d.h. bei Versicherungen, Kantonen, Patienten (Selbstbehalt, Franchise)) anfallen. Die indirekten Kosten (z.B. infolge Arbeitsausfalls) sind in dieser Untersuchung nicht gesondert analysiert worden.

Die intangiblen Kosten werden teilweise durch die Berücksichtigung der Lebensqualität abgedeckt. Sie werden hier nicht gesondert berücksichtigt, sondern im Kapitel zu den ethischen Erwägungen behandelt.

Die **kardiale Computertomographie** zur Diagnose einer KHK wird in der Regel als ambulante Leistung auf Antrag eines zuweisenden Arztes erbracht und somit einheitlich nach TARMED abgerechnet. Die Kosten setzen sich aus drei Gebührenpositionen (39.0015, 39.4060; 39.4300), Materialien, Medikamenten und Kontrastmittel zusammen. Bei einem Taxpunktwert von CHF 0.89¹¹ ergeben sich Gesamtkosten von **CHF 467.17**¹².

¹⁰ Gemäss der ökonomischen Theorie müsste korrekterweise zwischen "Kosten" und "Preis" differenziert werden. Kosten sind durch einen Produktionsprozess bestimmt (zum Beispiel der bei einem Leistungserbringer entstehende Aufwand an Sachmitteln und Personalkosten), während Preise tarifarisch festgelegt werden (zum Beispiel die Vergütung einer Leistung durch die Kostenträger). Aus Gründen der Vereinfachung wird hier durchgängig der Begriff Kosten verwendet, obwohl in den meisten Fällen "Preis" der zutreffendere Begriff wäre.

¹¹ Basis ambulanter, allgemeinversicherter Patient, Kanton ZH; der Taxpunktwert für öffentliche Spitäler im Kanton Bern liegt mit CHF 0.91 etwas höher; diese Differenz wird hier allerdings nicht berücksichtigt.

¹² Nach Aussagen der Fachspezialisten kann diese Vergütung jedoch nicht als kostendeckend angesehen werden, da der bei der kardialen Computertomographie entstehende Zusatzaufwand (3D-Labor, Spezialberechnungen, etc.) nicht berücksichtigt ist.

Die **IKA** zur Diagnose einer KHK wird in der Regel im Rahmen eines kurzen stationären Aufenthalts in Universitätskliniken oder spezialisierten Kliniken durchgeführt. Die entsprechende Position im SWISS-DRG ist die Position F49E, der Taxpunktwert beträgt 0.539. Damit ergeben sich Gesamtkosten von **CHF 6'158** für die Durchführung der Untersuchung¹³

Bei der **Kombinationsdiagnostik** fallen bei allen Patientinnen und Patienten die Kosten für NGCCT an (CHF 467.17, siehe oben). Zusätzlich wird bei positiven Befunden im CT (sowohl falsch wie richtig positive) anschliessend eine IKA durchgeführt. Unter der Annahme einer (mittleren) Vortestwahrscheinlichkeit von 20% werden falsch positiv Befunde im CT in $(0.80 \times 0.15 =)$ 12.0% und richtig positiv Befunde $(0.20 \times 0.97 =)$ 19.4% gefunden. Damit ergeben sich Gesamtkosten von **CHF 2'400** $(31.4\% \times \text{CHF } 6'158, \text{ siehe oben} + \text{CHF } 467.17)$.

Zum Vergleich sei darauf hingewiesen, dass im NICE/Kleijnen-Assessment die Kosten geringer angesetzt werden ("nur NGCCT" (£ 169 = CHF 246, "nur IKA" £ 1'003 = CHF 1'462). Die unterschiedlichen Kostenansätze erklären sich u.a. durch die Unterschiede in der Struktur des britischen und des schweizerischen Gesundheitssystems und die unterschiedliche Höhe der Gesamtausgaben für das Gesundheitssystem.

¹³ Basis: ambulanter, interkantonaler Patient am Inselspital Bern (Basisrate CHF 11'424)

4 Gegenüberstellung von Kosten und Wirkung

4.1 Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis

Gemäss Kalkulation des NICE/Kleijnen-Assessments (unter Verwendung der Schweizerischen Kosten statt der ursprünglich verwendeten UK-Kosten) ergibt sich für die Gesamtheit aller Patientinnen und Patienten mit einer vermuteten koronaren Herzerkrankung mit einer Vortestwahrscheinlichkeit von 10 – 29% folgendes Bild:

Diagnostik	Kosten (CHF)	Wirkung (QALY)	Δ Kosten (CHF) im Vergleich zur "nur IKA"-Strategie	Δ Wirkung (QALY) im Vergleich zur "nur IKA"-Strategie
nur IKA	6'158	10.597	-	-
Kombinationsdiagnostik	2'400	10.590	- 3'758	- 0.007
nur NGCCT	467	10.588	- 5'691	- 0.009

Tabelle 5: Kosten- und Wirkungsunterschiede der diagnostischen Vorgehensweisen

Graphisch stellen sich diese Differenzen in den Kosten und in der Wirkung wie folgt dar:

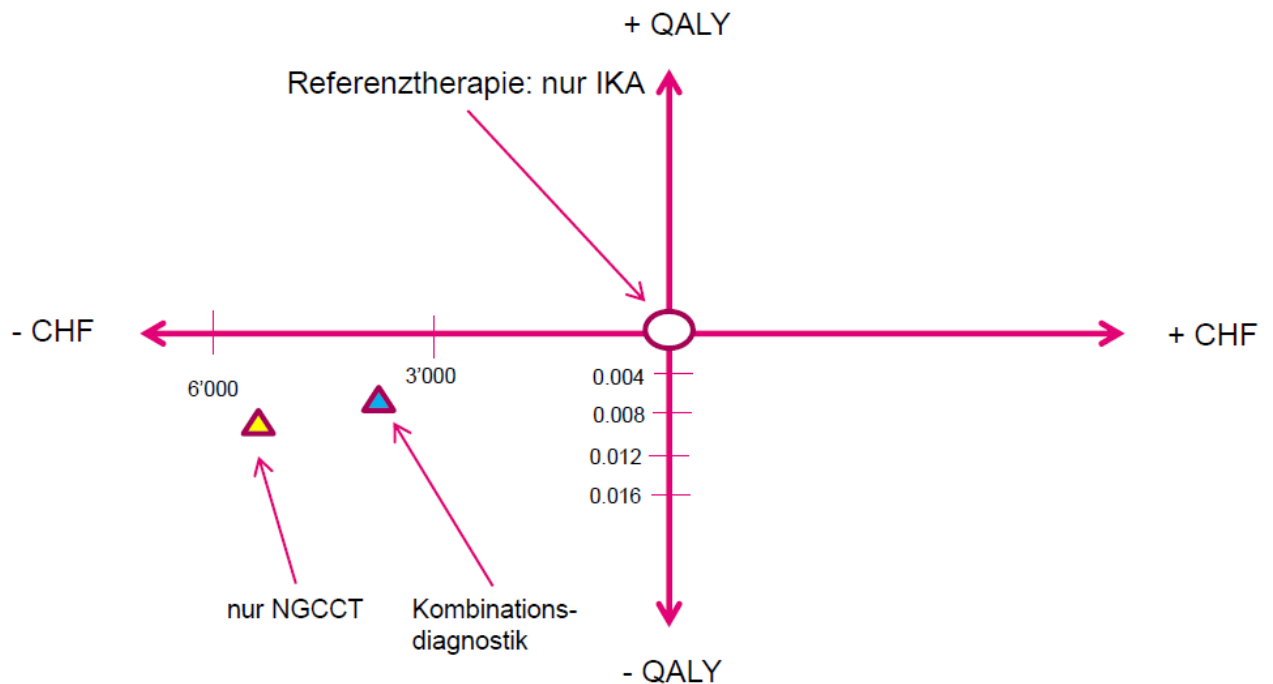


Abbildung 4: Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis

Auf der Grundlage der getroffenen Annahmen bedeutet dies, dass bei der Durchführung der Kombinationsdiagnostik oder einer alleinigen NGCCT zwar eine geringfügig kleinere Wirkung erzielt wird (- 0.007 QALY, bzw. - 0.009 QALY) als mit der IKA allein, der aber ein relativ grosses Einsparpotenzial gegenübersteht (CHF 3'758 bzw. CHF 5'691).

Anders formuliert, beträgt das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis der Strategie "nur IKA" verglichen

- mit der Strategie "Kombinationsdiagnostik": $3'758 / 0.007 = \text{CHF } 537'000$ pro QALY
- mit der Strategie "nur NGCCT": $5'691 / 0.009 = \text{CHF } 632'000$ pro QALY

Die Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisse der Strategie "nur IKA" im Vergleich zu den beiden anderen Strategien liegen in einem vergleichsweise ungünstigen Bereich.

4.2 Diskussion

Tabelle 4 zeigt sehr kleine Unterschiede in der Wirkung gemessen in QALY; dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die sehr kleinen Unterschiede im Einzelfall auf die Gesamtmenge der Fälle durchaus zu einem "messbaren" Effekt führen. Insgesamt ist die "nur IKA"-Strategie in allen Fällen wirksamer als die beiden anderen Strategien. Dies ist darauf zurückzuführen, dass bei der "nur IKA"-Strategie so gut wie keine falsch negativen und falsch positiven Diagnosen auftreten können. Die Strategie "Kombinationsdiagnostik" (= "NGCCT und IKA") erreicht in den meisten Untergruppen gemäss Tabelle 3 eine Wirkung (in QALY) zwischen den anderen Strategien (s. auch Abbildung 4). Die Strategie "nur IKA" ist die teuerste Strategie, die Strategie "nur NGCCT" ist sehr kostengünstig im Vergleich zu den anderen Strategien. Allerdings ist die Darstellung der Kosten (Kapitel 3) und des Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisses (Kapitel 4.1) mit Vorsicht zu interpretieren, da diese auf einer Reihe von (limitierenden) Annahmen beruht:

- Auch eine IKA kann unter bestimmten Voraussetzungen als ambulante Leistung durchgeführt werden, was die Kosten für die IKA reduzieren würde. Es liegen jedoch keine Informationen darüber vor, wie oft in der Schweiz eine IKA ambulant durchgeführt wird. Die Durchführung im Rahmen eines kurzstationären Aufenthaltes scheint aber weiterhin die Regel darzustellen.
- Die Taxpunktwerte des TARMED und Basisraten im SwissDRG können in den einzelnen Kantonen geringfügig variieren; deshalb ist die hier dargestellte Berechnung als exemplarisch zu verstehen.
- Die Kosten und das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis sind zudem von der Vortestwahrscheinlichkeit abhängig (Kapitel 1.1). Je niedriger die Vortestwahrscheinlichkeit, desto höher wird die Rate der falsch positiv diagnostizierten Personen in der NGCCT-Gruppe ausfallen. Diese Personen würden bei der Strategie "Kombinationsdiagnostik" zusätzlich mit einer (unnötigen) IKA untersucht, respektive ohne Notwendigkeit medikamentös behandelt (bei der Strategie "nur NGCCT").

Auch wenn das NICE/Kleijnen Assessment die NGCCT-Diagnostik nur in der Patientengruppe mit besonderen erschwerenden Faktoren beurteilt hat, kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse auf alle Patienten mit einer vermuteten KHK bei niedriger Vortestwahrscheinlichkeit (10-29%) übertragen werden kann. Patientinnen und Patienten ohne diese erschwerenden Faktoren werden von einer Diagnostik mit der neuen Gerätegeneration nicht unbedingt profitieren, da sie auch mit konventionellen 64-Zeilen-Scannern untersucht werden könnten (siehe Kapitel 1.1). Sie werden aber auch keinen Nachteil erleiden.

4.3 Einfluss auf die Gesundheitskosten

In der Schweiz werden pro Jahr ca. 42'000 IKA durchgeführt [Maeder et al., 2012].

Bei ca. 47% der Patientinnen und Patienten ist die IKA auch direkt mit einer Intervention verbunden (zum Beispiel eine "Aufdehnung" der Stenose und Einlage eines Stents). Das entspricht ca. 20'000 IKA pro Jahr [Maeder et al., 2012].

Somit verbleiben 22'000 IKA, die nicht direkt mit einer Intervention verbunden sind. Bei einem Teil dieser Patientinnen und Patienten wird die IKA aus einer anderen Indikation durchgeführt (zum Beispiel im Rahmen der Vorbereitung einer Herzoperation). Bei dieser Patientengruppe ist die Durchführung einer IKA anerkanntermassen unumstritten. Bei einem weiteren Teil ist die Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK auf Grund der Anamnese und/oder einer vor der IKA durchgeführten funktionalen Diagnostik (zum Beispiel Stress-Echokardiographie) als hoch (> 60%) einzuschätzen. Bei dieser Patientengruppe ist die kardiale Computertomographie ebenfalls keine geeignete Alternative.

Für die Berechnung einer potenziellen Einsparmöglichkeit wird hier angenommen, dass 10% dieser 22'000 Patienten, die keine Intervention während der IKA erhalten haben, in die Kategorie der Vortestwahrscheinlichkeit von 10-29% fallen. Bei diesen 2'200 Fällen würden Kosten von 12.5 Mio. Franken pro Jahr gespart, wenn bei diesen Patienten statt der IKA eine NGCCT durchgeführt würde.

Allerdings sind die Kosten stark von der Vortestwahrscheinlichkeit abhängig. Im NICE/Kleijnen Bericht wird immer mit der Vortestwahrscheinlichkeit von 10-29% gerechnet, da die Guidelines von NICE die kardiale CT nur für diesen Vortestwahrscheinlichkeitsbereich empfehlen.

In der medizinischen Praxis in der Schweiz ist allerdings davon auszugehen, dass positive Befunde in der NGCCT-Diagnostik weiter abgeklärt werden und diese Patienten dann einer IKA zugewiesen werden (das entspräche der Strategie der "Kombinationsdiagnostik").

Die kostenmässigen Auswirkungen sollen im Folgenden an drei Rechenbeispielen demonstriert werden. Auf Basis des Schweizer Kostendatensatzes würden sich für unterschiedliche Vortestwahrscheinlichkeiten folgende Zahlen ergeben:

A) Vortestwahrscheinlichkeit 30%

30% Vortestwahrscheinlichkeit			
	Kranke	Gesunde	Total
TEST POSITIV	291	105	396 (73% der Positiven sind krank)
TEST NEGATIV	9	595	604 (1.5% der Negativen sind krank)
Total	300	700	1'000

(alle Zahlen pro tausend Patienten mit einer vermuteten KHK)

Bei der Strategie "nur IKA" würden Kosten von 1'000 untersuchten Patienten x CHF 6'158 = CHF 6'158'000 anfallen.

Bei der Strategie "nur NGCCT" würden Kosten von 1'000 untersuchten Patienten x CHF 467 = CHF 467'000 anfallen.

Bei der Strategie "Kombinationsdiagnostik" würden Kosten von 1'000 untersuchten Patienten x 467 = 467'000 + 396 x 6'158 = CHF 2'905'568 anfallen.

Bei einer Vortestwahrscheinlichkeit von 30% würde die Durchführung einer "Kombinationsdiagnostik" gegenüber der Strategie "nur IKA" eine Einsparung von CHF 3'252'000 pro 1'000 untersuchten Patienten mit einer vermuteten KHK entsprechen; dies würde allerdings mit 9 falsch negativen Ergebnissen "bezahlt", bei denen sich die Patienten in falscher Sicherheit wiegen.

B) Vortestwahrscheinlichkeit 60%

60% Vortestwahrscheinlichkeit			
	Kranke	Gesunde	Total
TEST POSITIV	582	60	642 (90% der Positiven sind krank)
TEST NEGATIV	18	340	358 (5% der Negativen sind krank)
Total	600	400	1'000

(alle Zahlen pro tausend Patienten mit einer vermuteten KHK)

Bei der Strategie "nur IKA" würden Kosten von 1'000 untersuchten Patienten x CHF 6'158 = CHF 6'158'000 anfallen.

Bei der Strategie "nur NGCCT" würden Kosten von 1'000 untersuchten Patienten x CHF 467 = CHF 467'000 anfallen.

Bei der Strategie "Kombinationsdiagnostik" würden Kosten von 1'000 untersuchten Patienten x 467 = 467'000 + 642 x 6'158 = CHF 3'953'436 anfallen.

Bei einer Vortestwahrscheinlichkeit von 60% würde die Durchführung einer "Kombinationsdiagnostik" gegenüber der Strategie "nur IKA" eine Einsparung von CHF 2'204'000 pro 1'000 untersuchten Patienten mit einer vermuteten KHK entsprechen; dies würde allerdings mit 18 falsch negativen Ergebnissen "bezahlt", bei denen sich die Patienten in falscher Sicherheit wiegen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass mit höherer Vortestwahrscheinlichkeit das Einsparpotenzial abnimmt, aber die Zahl der falsch negativen Befunde (also der "verpassten Patienten") zunimmt.

C) Vortestwahrscheinlichkeit 5%

Würde allgemein bei sehr niedriger Vortestwahrscheinlichkeit die Strategie der Kombinationsdiagnostik angewendet, so ergäbe sich zwar, dass kaum falsch negative Resultate auftreten, dass aber eine sehr hohe Zahl von falsch Positiven diagnostiziert würde, welche dann unnötigerweise weiter abgeklärt werden müssten:

5% Vortestwahrscheinlichkeit			
	Kranke	Gesunde	Total
TEST POSITIV	49	143	192 (26% der Positiven sind krank)
TEST NEGATIV	1	807	808 (1% der Negativen sind krank)
Total	50	950	1'000

(alle Zahlen pro tausend Patienten)

Auf Grund dieser Rechenbeispiele kann man schliessen, dass die Kombinationsdiagnostik aus medizinischer und ökonomischer Sicht (wie im NICE/Kleijnen Assessment angenommen) für eine niedrige Vortestwahrscheinlichkeit von 10-29% am besten geeignet ist. Bei sehr niedriger Vortestwahrscheinlichkeit werden zu viele falsch positive Befunde weiter abgeklärt werden müssen, bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit werden zu viele Patienten nicht richtig als positiv diagnostiziert während der Einspareffekt geringer ausfällt.

5 Abwägung der ethischen Aspekte

Vor dem Hintergrund der bisherigen Ausführungen werden in diesem Kapitel die Vor- und Nachteile der New Generation Computertomographie-Scanner (NGCCT) zur Abklärung der koronaren Herzerkrankungen mit der invasiven Koronarangiographie (IKA) verglichen und sowohl aus sozial- als auch individuellethischer Perspektive gegeneinander abgewogen.

Die Prävalenz der koronaren Herzerkrankung ist in der Schweiz hoch. Die auftretenden Symptome bei dieser Patientenpopulation sind sehr unterschiedlich und reichen von kaum wahrnehmbaren Symptomen bis zu grösseren Einschränkungen der Lebensqualität mit entsprechendem Leidensdruck. Es kann angenommen werden, dass Patientinnen und Patienten mit einer hohen Vortestwahrscheinlichkeit (> 60%) in ihrer Lebensqualität bereits beträchtlich eingeschränkt sind und einen hohen Leidensdruck aufweisen. Diese Patientengruppe (z.B. Patienten mit einer akuten kardialen Symptomatik wie einem Herzinfarkt) wird bei den folgenden ethischen Abwägungen nicht einbezogen. Die Indikation für eine IKA ist bei ihnen schon aufgrund der Dringlichkeit einer medizinischen Intervention in einer klinisch diagnostizierten akuten Lebensgefahr gegeben. In dieser Situation kann bereits nach der Bestätigung einer KHK durch die IKA noch im Rahmen der IKA-Diagnose therapeutisch eingegriffen werden.

Demgegenüber ist anzunehmen, dass der Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und der Vortestwahrscheinlichkeit bei einer geringen und niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit (bis zu 29%) und einer mittleren Vortestwahrscheinlichkeit (30 – 60%) nur bedingt gegeben ist: Patientinnen und Patienten mit geringer, niedriger und mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit können unter Umständen in ihrer Lebensqualität bereits eingeschränkt sein oder - im Gegenteil - trotz bereits vorhandener KHK kaum Einschränkungen davon spüren. Es besteht aber die Möglichkeit, dass Patienten mit einer vorhandenen (aber symptomlosen) KHK einen sogenannten "Sekundenherztod" erleiden. Der Grund für diese Bandbreite ist, dass die bei einer KHK auftretenden Symptome sehr diffus sein können und auch bei anderen Krankheiten auftreten oder psychosomatische Gründe haben können. Da eine KHK im Alter besonders häufig auftritt, wird bei älteren Menschen a priori von einer mittleren Vortestwahrscheinlichkeit ausgegangen.

Vor diesem Hintergrund beziehen sich die folgenden ethischen Abwägungen für den Vergleich des NGCCT mit der IKA auf die drei Gruppen mit geringer, niedriger und mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit. Dies im Gegensatz zum NICE/Kleijnen-Assessment, der sich nur auf die Patientengruppe mit niedriger Vortestwahrscheinlichkeit beschränkt.

5.1 Erwägungen zu den wissenschaftlichen Grundlagen

NGCCT-Geräte sind bereits heute in der Schweiz weit verbreitet. Wenn diese Geräte über eine hinreichende Sensitivität und Spezifität in den Patientengruppen mit limitierenden klinischen Faktoren verfügen, darf gefolgert werden, dass dies dann auch bei Patientinnen und Patienten ohne diese limitierenden Faktoren gegeben ist. Im Folgenden wird daher nicht zwischen Patienten mit und ohne limitierende Faktoren unterschieden. Entscheidend bei den folgenden

Ausführungen hingegen ist die Tatsache, dass bei diesen neuen Geräten die Strahlenbelastung massiv reduziert werden konnte und weiter reduziert wird, sodass diese beim Vergleich mit der IKA vernachlässigbar, da vergleichbar ist. Die ethischen Abwägungen vergleichen vor diesem Hintergrund und der äusserst rasanten Entwicklung bei diesen Geräten nur noch die NGCCT-Geräte mit der IKA, nicht aber Computertomographiescanner der älteren Generation.

Bei der Beurteilung der Güte eines diagnostischen Tests (s. Anhang A2) ist der Frage der Vortestwahrscheinlichkeit besondere Aufmerksamkeit zu schenken. Nach Aussage der konsultierten Fachspezialisten wird in der Schweiz die Möglichkeit eines NGCCT als Diagnoseverfahren nur bei einer vermuteten KHK in Erwägung gezogen.

Die Empfehlungen in der NICE-Consultation auf Grundlage des NICE/Kleijnen-Assessment beziehen sich auf eine Vortestwahrscheinlichkeit von 10 - 29%, wobei zu berücksichtigen ist, dass einerseits das Verfahren zur Ermittlung der Vortestwahrscheinlichkeit in England und Wales (gemäss NICE clinical guideline No.59) von den in der Schweiz verwendeten, respektive empfohlenen Methoden leicht differiert, andererseits die clinical guideline No.59 von den oben genannten (Kapitel 1.1) Leitlinien leicht abweicht.

Als problematisch ist zu werten, dass keine der in das NICE/Kleijnen-Assessment eingeschlossenen Publikationen eine Aussage zu patientenrelevanten Endpunkten trifft (z.B. Anzahl der vermiedenen kardialen Ereignisse, QALY, etc.). Auch sind in den Publikationen keine Angaben zu finden, wie weit durch die NGCCT-Untersuchungen die therapeutischen und diagnostischen Entscheide (anders) beeinflusst wurden, ob also klinische Entscheidungen (und wenn ja in welcher Richtung) verändert worden sind. Dies wurde im NICE-Kleijnen-Assessment über Simulationsmodelle dargestellt.

Die Angaben zu Sensitivität und Spezifität alleine sind also nicht geeignet, einen patientenrelevanten Nutzen eines Verfahrens zu quantifizieren. Hierfür braucht es weitergehende Informationen zu auf Grund der Diagnose eingeleiteten (oder eben nicht begonnenen) Therapien. Wenn diese Informationen aus den eingeschlossenen Publikationen nicht extrahierbar sind, bestehen prinzipiell zwei Möglichkeiten:

1. Simulation der Konsequenzen der Diagnostik (insbesondere von falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen) mittels eines oder mehrerer Krankheitsmodelle
2. Treffen von plausiblen (und länderspezifischen) Annahmen.

Die Modellierungsmethode ist international akzeptiert und es bestehen von zahlreichen Fachgesellschaften Guidelines zur "good practice"¹⁴. Der Vorteil der Methode besteht in der prinzipiellen Nachvollziehbarkeit und der bestverfügbaren Präzision der Annahmen. Der Nachteile

¹⁴ Als federführend sind hier die International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) und die Society for Medical Decision Making (SMDM) zu nennen: z.B. "Modeling Good Research Practices - Overview: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1"; <http://www.ispor.org/TaskForces/GRPMModelingTf.asp>; (letzter Aufruf: 19.06.2012)

bestehen in einem hohen zeitlichen und ressourcenbindenden Aufwand für die Modellerstellung und Modellvalidierung sowie der kaum überprüfaren Plausibilität der Resultate; des Weiteren sind die Ergebnisse oft nicht länderspezifisch, da die Parametrierung der Modelle mit Daten aus internationalen Studien erfolgt.

Das Treffen von plausiblen Annahmen beruht auf den gleichen Prinzipien, welche auch der Simulation zu Grunde liegen, ist aber weniger differenziert und nimmt stärkere Vereinfachungen vor: in beiden Fällen wird vorausgesetzt, dass sich Daten aus einer allgemeinen Patientenpopulation auf die bestehende Studienpopulation übertragen lassen. Der Vorteil der Methode der "plausiblen Annahmen" besteht in der Möglichkeit, in Zusammenarbeit mit Fachspezialisten des betreffenden Gesundheitssystems länderspezifische Annahmen treffen und die Ergebnisse auf Plausibilität prüfen zu können sowie dem geringeren Ressourcenaufwand. Nachteile der Methode sind die teilweise schlechtere Begründbarkeit und eine tendenziell geringere Präzision der Annahmen.

Im NICE/Kleijnen-Assessment wurde zur Ermittlung der QALY der Simulationsansatz gewählt. Die Methodik des Swiss Medical Board sieht die Verwendung von plausiblen Annahmen vor. Wie in Anhang A6 dargestellt, sind im vorliegenden Falle die Ergebnisse vergleichbar und fallen (in Absolutwerten) in die gleiche Grössenordnung. Unterschiede in einem ermittelten Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis können insbesondere u.a. auch dann entstehen, wenn die zu Grunde liegenden "unit costs" in den jeweiligen Gesundheitssystemen stark differieren.

Nach Aussage der konsultierten Fachspezialisten sehen in der Schweiz einige Kardiologen bei der Diagnose einer vermuteten KHK bei Patientinnen und Patienten mit einer niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit in einer Funktionsdiagnostik eine Alternative zur IKA oder kardialen Computertomographie. Diese Alternative wurde im NICE/Kleijnen-Assessment nicht untersucht. Dementsprechend wird diese in der NICE Consultation auch nicht aufgenommen. Somit können zum Stellenwert der Funktionsdiagnostik in der oben beschriebenen Situation hier keine Aussagen getroffen werden. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass die Guidelines der European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) [Wijns et al., 2010] die Durchführung einer Funktionsdiagnostik in dieser Patientengruppe nicht als gerechtfertigt erachten (Evidenzklasse III¹⁵).

5.2 Sozialethische Abwägung

Angesichts der hohen Prävalenz der koronaren Herzerkrankung in der Schweiz ist die sozialethische Abwägung insofern relevant, als bei frühzeitiger Diagnose und allfälliger Behandlung einer KHK die Lebensqualität der davon betroffenen Patientinnen und Patienten (und ihrer Angehörigen) erhalten, respektive verbessert werden kann. Im Weiteren kann unter Umständen bei Patienten vor dem Rentenalter die Arbeitsfähigkeit erhalten und/oder bei Patienten im

¹⁵ Klasse III – Empfehlung: Evidenz oder allgemeine Übereinstimmung, dass die angegebene Behandlung oder das Verfahren nicht sinnvoll / wirksam, und in einigen Fällen schädlich sein kann.

Rentenalter die Pflegebedürftigkeit hinausgezögert oder gar vermieden werden. Zudem können auch intangible Kosten reduziert werden.

Die sozialetische Abwägung beim Vergleich der zur Verfügung stehenden Diagnosemöglichkeiten mittels NGCCT-Geräte oder mittels der IKA berücksichtigt deren Eingriffstiefe in die physische und/oder psychische Integrität eines Menschen sowie deren Wirksamkeit einerseits und die dabei anfallenden Kosten andererseits.

Die Behandelnden haben grundsätzlich die Verpflichtung, die physische und psychische Integrität der Menschen zu schützen. Es sind deshalb zuerst niederschwellige Handlungen auszuschöpfen, bevor Handlungen mit grösserer Eingriffstiefe in die physische und/oder psychische Integrität vorgenommen werden. Handlungen mit grosser Eingriffstiefe lassen sich nur dann rechtfertigen, wenn deren Wirksamkeit deutlich grösser ist. Darüber hinaus sind die potenziellen Nebenwirkungen und Risiken in die Abwägung einzubeziehen. Inwiefern Aspekte der Wirtschaftlichkeit Handlungen mit niedriger Eingriffstiefe und/oder potenziellen Risiken und Nebenwirkungen rechtfertigen können, wenn sie gegenüber Handlungen mit hoher Eingriffstiefe und/oder potenziell mehr Nebenwirkungen und Risiken zwar weniger wirksam, dafür aber kostengünstiger sind, ist Gegenstand breiter ethischer Debatten.

Angesichts der Tatsache, dass die Strahlenbelastung der neusten NGCCT-Geräte mit der IKA vergleichbar ist, stehen die Frage der Eingriffstiefe und Risiken, respektive Nebenwirkungen im Vordergrund. Die IKA hat eine sehr viel grössere Eingriffstiefe als die Diagnostik mittels NGCCT-Geräten und verletzt ganz allgemein die körperliche Integrität. Ausserdem können mit der IKA in seltenen Fällen schwerwiegende und sogar irreversible Nebenwirkungen einhergehen. Eine IKA kann bei einer vermuteten KHK gegenüber der Untersuchung mit NGCCT-Geräten nur dann gerechtfertigt werden, wenn sie bei Patientinnen und Patienten mit vermuteter KHK deutlich wirksamer ist, als die Diagnostik mit NGCCT-Geräten. Beim Vergleich der Wirksamkeit der beiden Diagnosemöglichkeiten stellt sich die folgende Frage: Vermögen die derzeit angenommene Genauigkeit der IKA-Diagnose und deren Möglichkeit beim selben Eingriff therapeutisch eingreifen zu können, die (immer geringer werdende) Rate von falsch negativen (Gefahr der Unterversorgung) und falsch positiven (Gefahr der Übertherapie) Ergebnissen durch NGCCT-Geräte auszustechen; dies im Bewusstsein, dass die IKA mit gravierende Nebenwirkungen verbunden sein kann?

Geringe Vortestwahrscheinlichkeit bis 9%

Bei einer geringen Vortestwahrscheinlichkeit fallen die falsch negativen Diagnosen der NGCCT-Diagnose weniger ins Gewicht, als die falsch positiven. Die Möglichkeit, dass ihre Symptome andere Gründe als eine KHK haben ist relativ gross, so dass sowohl das Schädigungspotenzial der falsch positiven Ergebnisse des NGCCT und die damit einhergehende Verunsicherung der Menschen als auch das Schädigungspotenzial einer anschliessenden IKA schwerer wiegen, als die relativ geringe Wahrscheinlichkeit eine KHK zu entdecken. Es kann davon ausgegangen werden, dass das Bedürfnis dieser Patientengruppe mit nur geringen Symptomen, Gewissheit zu

bekommen, an keiner KHK zu leiden, gering ist und daher geringer zu gewichten ist als die mögliche Verunsicherung durch ein falsch positives Resultat einer NGCCT-Untersuchung.

Auch die Problematik des "Sekundenherztodes" bei (symptomlosen) Patienten, aber bestehender KHK ist in diesem Zusammenhang nicht relevant, da diese Patienten eben gar keinen Arzt konsultieren. Diese Patientengruppe wäre nur im Rahmen eines allgemeinen Bevölkerungsscreenings zu erfassen. Die Frage nach der Wirksamkeit eines Bevölkerungsscreenings auf eine KHK ist jedoch nicht Gegenstand dieses Berichts.

Vor diesem Hintergrund stellt sich bei einer geringen Vortestwahrscheinlichkeit die Frage, ob sich die NGCCT-Diagnostik überhaupt rechtfertigen lässt: Falsch positive Befunde wiegen in dieser Situation besonders schwer, weil sie zu einer IKA mit ihrer grösseren Eingriffstiefe und ihren Risiken führen können, die in keinem Verhältnis zur Beruhigung dieser Patientengruppe steht.

Niedrige Vortestwahrscheinlichkeit von 10% - 29%

Die gleichen ethischen Fragen wie bei der geringen Vortestwahrscheinlichkeit stellen sich auch bei einer niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit von 10% – 29%. Bei dieser Patientengruppe ist davon auszugehen, dass sie ein höheres Sicherheitsbedürfnis bezüglich der vermuteten Erkrankung hat, was in die ethische Güterabwägung einzubeziehen ist. Vor diesem Hintergrund erscheint aus der ethischen Abwägung heraus die Durchführung einer bildgebenden Untersuchung eher gerechtfertigt.

Allerdings stellt sich die Frage, wie die grössere Genauigkeit einer IKA (und die Möglichkeit des sofortigen therapeutischen Eingreifens im Falle eines positiven Befundes) und der Preis ihrer hohen Eingriffstiefe gegenüber der möglichen Verunsicherung der Patienten durch ein falsch positives Ergebnis bei einer NGCCT-Diagnostik zu werten ist. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die NGCCT-Diagnostik sich bezüglich Genauigkeit rasant weiter entwickelt und ihren diesbezüglichen Rückstand gegenüber der IKA aufholt. Ethisch ist ferner die Frage der Verantwortlichkeiten bei einem Schaden zu bedenken, der entsteht, weil man eine Handlung ausgeführt oder unterlassen hat. In der Moral – wie auch im Strafrecht – wird die Verantwortung für einen durch Unterlassung verursachten Schaden geringer gewichtet als bei einem durch aktives Handeln verursachten Schaden. Dies u.a. deshalb, weil sich beim Unterlassen fast immer die Frage von konkurrierenden Mitursachen für den Schaden stellt. Angesichts der Einschätzung, dass das Schädigungspotenzial der NGCCT in falsch positiven oder falsch negativen Befunden besteht, das der IKA aber in potenziell schwerwiegenden (klinischen) Nebenwirkungen, wiegt deshalb eine mögliche Schädigung durch mögliche Nebenwirkungen einer IKA höher. Denn im letzteren Fall handelt es sich um eine *direkt* schädigende Handlung, im Fall der NGCCT-Diagnostik wird der Schaden *indirekt* möglicherweise mitverursacht. Dem ist wiederum die Möglichkeit bei der IKA, bei einem positiven Befund gleichzeitig therapeutisch eingreifen zu können, gegenüberzustellen. Die Güterabwägung all dieser Faktoren zwischen der NGCCT-Diagnostik und der IKA führt bei der niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit zu keinem eindeutigen Ergebnis zugunsten der einen oder anderen Methode. In diesem Fall ist sozialetisch zu gewichten, dass gemäss dem

NICE/Kleijnen-Assessment bei niedriger Vortestwahrscheinlichkeit das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis der IKA gegenüber der NGCCT-Diagnostik ungünstig ist.

Mittlere Vortestwahrscheinlichkeit von 30% - 60%

Bei einer mittleren Vortestwahrscheinlichkeit von 30% - 60% fallen die falsch negativen Diagnosen mehr ins Gewicht als falsch positive, weil das Risiko grösser ist, eine behandlungsbedürftige KHK zu verpassen. Zusätzlich in die Entscheidungsfindung einzubeziehen sind die möglicherweise grössere Wirkung der IKA gegenüber der NGCCT-Diagnostik, die erhöhte Sicherheit der Patienten im Falle eines negativen Ergebnisses einer IKA und die Tatsache, dass der Patient im Rahmen der IKA gegebenenfalls direkt therapeutisch behandelt werden kann. Ohne das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis der mittleren Vortestwahrscheinlichkeit von 30% - 60% zu kennen, kann angenommen werden, dass nun die IKA der NGCCT-Diagnostik in einigen Fällen überlegen sein wird.

Im Analogieschluss zu den obgenannten Ausführungen sollte in dieser Patientengruppe zunächst eine NGCCT durchgeführt werden und positive Befunde gegebenenfalls mittels einer IKA weiter abgeklärt werden. Wenn die Wahrscheinlichkeit eines positiven Befundes überwiegt (Vortestwahrscheinlichkeit > 50%) erscheint die direkte Durchführung einer IKA gerechtfertigt.

5.3 Individualethische Abwägung

Bei allen Patientinnen und Patienten mit vermuteter KHK basiert die Beurteilung ihrer Vortestwahrscheinlichkeit auf einer klinischen Einschätzung im Einzelfall durch den behandelnden Arzt.

Keinesfalls soll weder die NGCCT-Untersuchung noch die IKA routinemässig bei diffusen Symptomen im Sinne einer Verlegenheitsdiagnostik angewendet werden.

- Bei einer geringen Vortestwahrscheinlichkeit bis 9% besteht keine grundsätzliche Verpflichtung diese Methoden dem Patienten anzubieten.
- Bei einer niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit von 10 bis 29% sind die beiden Diagnosemöglichkeiten eingehend mit dem Patienten zu besprechen. In den Entscheidungsfindungsprozess einzubeziehen sind in dieser Situation die Gefahr der Über-, respektive Untertherapie wegen falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen, sowie die Eingriffstiefe der IKA und deren direkte Eingriffsmöglichkeit. Auch sind die Patienten darüber zu informieren, dass sie sich in beiden Fällen einer vergleichbaren Strahlenbelastung aussetzen. Im Rahmen der persönlichen Arzt-Patientenbeziehung sind die diffusen Symptome genau zu untersuchen und andere mögliche Gründe dafür abzuklären. Damit kann sowohl der Gefahr der Unter- als auch Überversorgung entgegengewirkt werden. Auch die subjektiv oft als wichtig angesehene "Sicherheit" über die Diagnose ist in die Überlegungen einzubeziehen und mit dem Patienten zu besprechen.
- Auch bei einer mittleren Vortestwahrscheinlichkeit müssen Patienten auf jeden Fall über Vor- und Nachteile der beiden Methoden informiert werden.

6 Abwägung der rechtlichen Aspekte

6.1 Rechtliche Ausgangslage

Basis dieses Berichts sind die im Kapitel 1.2.1 erwähnten NICE-Dokumente. Im Unterschied zur Situation in England ist für die Schweiz die Frage eines Vergleichs zwischen älteren Scannern und den "new generation cardiac CT scanners" (NGCCT) von untergeordneter Bedeutung, da in der Schweiz immer mehr dieser neueren Geräte im Einsatz sind. In den grossen Institutionen, die sich mit schweren Herzerkrankungen befassen, wird ausschliesslich mit den neuen Geräten gearbeitet. Das heisst, dass sich für die Schweiz lediglich die Frage eines Vergleichs der Qualität von CT-Untersuchungen (mit neuen Geräten) und der invasiven Koronarangiographie (IKA) stellt.

Bei der Beurteilung konkreter Fälle wird zudem zu berücksichtigen sein, dass sich die CT-Technik immer noch in rasanter Entwicklung befindet (z.B. bezüglich Bildqualität oder Strahlenbelastung). So hat z.B. General Electric eine Weiterentwicklung des im NICE consultation erwähnten Scanners – den Discovery CT750 HD FREEdom Edition – auf den Markt gebracht, während Philips den Brilliance iCTscanner noch besser gemacht haben will ("Our best just got better"). Toshiba hat im Mai 2012 den Aquilion LB "Next Generation" vorgestellt, der zwar vor allem in der Onkologie eingesetzt werden soll, dazu aber schon im August 2011 die neue Software AIDR 3D, mit welcher die Strahlenbelastung gegenüber "conventional scanning" um bis zu 75% verringert werden können soll. Von all diesen technischen Verbesserungen ist zu erwarten, dass sie in der Schweiz erfahrungsgemäss relativ schnell eingeführt werden. Damit dürften sich die im NICE-Consultation wiedergegebenen Werte weiter zu Gunsten des NGCCT-Scannings verschieben, d.h. die Differenzen zum "Goldstandard" IKA dürften noch geringer werden.

Aus medizinischer Sicht wird gemäss NICE/Kleijnen-Assessment eine CT-Diagnose nur unter folgenden Bedingungen durchgeführt:

- a) Bei Patientinnen und Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit einer KHK von 10 - 29% ist zuerst ein Kalzium-Test durchzuführen, falls der Kalzium-Score zwischen 1 und 400 liegt. Bei einem Kalzium-Score von über 400 wird direkt eine IKA empfohlen, sofern aus klinischen Überlegungen möglich (vgl. c).
- b) Patientinnen und Patienten, bei denen ein IKA aus klinischen Gründen schwierig oder gar unmöglich erscheint, ist eine CT-Untersuchung (mit Geräten der neuen Generation) durchzuführen (vgl. oben 1.1 am Ende). Dies gilt allerdings nur bei einer niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit.
- c) Letzteres gilt prinzipiell auch für alle Patientinnen und Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit von mehr als 30%, aber nicht über 60%. Allerdings wird in der mittleren Wahrscheinlichkeitsgruppe eher ein funktionelles Testing empfohlen.
- d) Patientinnen und Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit von 61 - 90% sollten direkt mittels IKA untersucht werden, sofern dies aus klinischen Gründen möglich ist und eine Revaskularisation vorgesehen ist.

6.2 Stand des Wissens

Aufgrund der inzwischen bereits realisierten und noch laufenden Verbesserungen des NGCCT-Scannings (vgl. erster Absatz Kapitel 6.1) dürfte sich die in der NICE/Kleijnen-Assessment dargestellte geringe Differenz in der "diagnostischen Qualität" zwischen dem Goldstandard und dem NGCCT-Scanning noch weiter verkleinern, zumal "(NGCCT-Scanning) may be more accurate, and angiography less accurate, than modelled" (NICE consultation, Ziffer 6.5, S. 16, sowie Kapitel "7.2 Strengths and limitations of assessment" der ausführlichen Analyse im NICE/Kleijnen-Assessment, insbes. S. 194/5).

Fest steht auch, dass das nicht-invasive NGCCT-Scanning für die Patienten wesentlich angenehmer ist als die IKA, die – wie jedes invasive Verfahren – zu höheren Morbiditäts- und Mortalitätsrisiken führt (vgl. Empfehlungen zur NICE-Consultation, Ziffer 6.6, S. 20).

Die Empfehlung zur NICE-Consultation (Ziffer 3.4, S. 3) führt sechs Gruppen von Patienten auf, bei denen ein konventionelles CT-Scanning (mit einem Scanner mit weniger als 64 Zeilen) schwierig ist, bzw. keine zuverlässigen Angaben mehr liefert. Allein die Gruppe der an Adipositas leidenden Menschen (22% Männer/24% Frauen) der erwachsenen englischen Bevölkerung dürfte einen Grossteil der Patientinnen und Patienten mit einer KHK ausmachen, wenn man auch die Altersstruktur der Patienten wie der Übergewichtigen (60,8% der englischen Bevölkerung) berücksichtigt. Wiederum gemäss Empfehlung zur NICE consultation (Ziffer 3.5, S. 3) leiden 2,6 Millionen Engländer an einer KHK, wovon vermutlich um die 50% adipös sind und (gemäss NICE) über 313'000 an Arrhythmien leiden, einem anderen Faktor, der ein konventionelles CT schwierig werden lässt.

Zusammen mit den anderen vom NICE erwähnten Faktoren muss deshalb davon ausgegangen werden, dass (für England) bei einer Mehrheit der Patienten mit einer KHK ein konventionelles CT nicht sinnvoll ist, womit für sie nur die Alternativen NGCCT oder IKA bleiben. Auch wenn die Situation bezüglich Übergewicht/Adipositas in der Schweiz (noch) nicht so dramatisch ist wie in England, geht die Tendenz auch hier in die gleiche Richtung.

6.3 Rechtliche Beurteilung

Auch diagnostische Leistungen müssen die sogenannten WZW-Kriterien (wirksam, zweckmässig, wirtschaftlich) erfüllen, und zwar kumulativ (Art. 32 Abs. 2 KVG). Die hohe Zahl (rund 42'000 pro Jahr) von IKAs liess sich nur so lange rechtfertigen, als kein diagnostisches Verfahren mit vergleichbarer Qualität zur Verfügung stand.

Zur Wirksamkeit

Mit dem NGCCT-Verfahren (das noch laufend verbessert wird, vgl. zweiter Absatz Kapitel 6.1) steht nun ein Verfahren zur Verfügung, welches qualitativ vergleichbare Resultate liefert, insbesondere wenn man bedenkt (wie das NICE es auch getan hat), dass das neue Verfahren möglicherweise genauer ist (bzw. dank der technischen Weiterentwicklung immer genauer

wird), während der "Goldstandard" der IKA möglicherweise weniger genau ist als bisher angenommen (vgl. erster Absatz Kapitel 6.2). Das heisst, dass das NGCCT-Verfahren das *Wirksamkeitskriterium* im vergleichbaren Masse erfüllt wie das IKA-Verfahren und von daher in all den Fällen, wo nicht von vorneherein mit der Diagnostik ein Eingriff geplant oder erforderlich ist, ohne weiteres als substituierbar erscheint.

Zur Zweckmässigkeit

Das KVG enthält keine Definition des Zweckmässigkeitskriteriums. Immerhin sieht Art. 33 KLV (SR 832.112.31) bezüglich der Zweckmässigkeit eines Arzneimittels u.a. ausdrücklich vor, dass auch die unerwünschten Wirkungen in die Beurteilung mit einzubeziehen sind. Die ELGK (Eidgenössische Kommission für Grundsatzfragen und Leistungen) definiert in ihrem Arbeitspapier zur "Operationalisierung der Begriffe Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit"¹⁶ die Zweckmässigkeit einer Leistung als "deren Eignung unter Berücksichtigung von Nutzen und Schaden, deren Erforderlichkeit, Zumutbarkeit sowie Verhältnismässigkeit des Mitteleinsatzes". Vergleicht man das IKA-Verfahren mit NGCCT-Verfahren, spricht eine Zweckmässigkeitsbeurteilung nach diesen Kriterien in allen Punkten nicht gegen, sondern eher zu Gunsten des NGCCT-Verfahrens:

	IKA	NGCCT
Nutzen und Schaden	Morbiditäts- und Mortalitäts-Risiko höher (invasiv)	Morbiditäts- und Mortalitäts-Risiko tiefer (nicht invasiv)
Erforderlichkeit ¹⁷	vergleichbare Wirkung, d.h. von der verlangten Ergebnisqualität substituierbar	
Zumutbarkeit	Belastung für den Patienten höher	Belastung für den Patienten tiefer
Verhältnismässigkeit des Mitteleinsatzes (Kosten gemäss Tarif)	CHF 6'158	CHF 467

Tabelle 6: Vergleich der Zweckmässigkeit der beiden Verfahren

Zur Wirtschaftlichkeit

Nebst der in der oben stehenden Tabelle schon aufgezeigten ungünstigen (tarifarischen) Kosten für das IKA-Verfahren ist zu beachten, dass sowohl die IKA-Diagnostik allein wie auch die Kombinations-Diagnostik ein sehr ungünstiges Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis aufweisen: CHF 632'000 pro QALY (IKA allein) bzw. CHF 537'000 pro QALY (Kombinationsdiagnostik). Die Frage nach der *Wirtschaftlichkeit* ist bei niedriger Vortestwahrscheinlichkeit klar zu Gunsten der

¹⁶ Dieses Arbeitspapier, Version 2.0 vom 21. Juli 2011 kann über die Website des BAG abgerufen werden: www.bag.admin.ch/themen/

¹⁷ Gemeint sind immer nur die Fälle, wo nicht von vorneherein eine IKA geplant oder erforderlich ist.

NGCCT-Verfahren zu entscheiden. Und dies selbst unter Einbezug der (derzeit möglicherweise) noch höheren Rate von falsch negativen wie auch falsch positiven Ergebnissen beim NGCCT-Verfahren gegenüber der IKA (vgl. oben, Kapitel 4).

Aus den obigen Ausführungen folgt, dass in allen Fällen, in denen sich eine IKA durch ein NGCCT-Verfahren substituieren lässt, nur das letztere WZW-konform ist. Das heisst, dass die Krankenkassen in diesen Fällen gemäss Art. 56 Abs. 2 KVG die Vergütung verweigern können. Als weitere Konsequenz kann sich daraus ergeben, dass Institutionen, die zwar eine IKA durchführen können, aber über kein NGCCT-Gerät verfügen, nicht einfach eine IKA durchführen dürfen, sondern die betreffenden Patientinnen und Patienten an eine Institution mit einem NGCCT-Gerät weiter verweisen müssen, wenn sie nicht riskieren wollen, auf den (hohen) Kosten für die durchgeführte IKA sitzen zu bleiben.

Darüber hinaus setzt sich eine Institution, die an Stelle eines möglichen nicht-invasiven NGCCT-Verfahrens eine herkömmliche IKA vornimmt, heute einem erheblichen Haftungsrisiko aus, wenn sie Patienten gleichwohl dieses invasive Vorgehen empfiehlt, es durchführt und ein Schadenfall eintritt.

6.4 Folgerungen

Das NICE/Kleijnen-Assessment und die Aussagen der Fachspezialisten bestätigen, dass die NGCCT-Technik ein Niveau erreicht, auf welchem sie in vielen (den in Kap. 1.3 definierten) Fällen den herkömmlichen Goldstandard der IKA ohne Nachteil (wenn nicht gar zum Vorteil, vgl. Kapitel 6.2) der Patientinnen und Patienten substituieren kann. In diesen Fällen erfüllt die IKA im Vergleich zur NGCCT-Technik weder das Zweckmässigkeitskriterium noch das Wirtschaftlichkeitskriterium (vgl. Kapitel 6.3). Da alle drei WZW-Kriterien kumulativ erfüllt sein müssen, damit eine Leistung über die obligatorische Krankenpflegeversicherung abgerechnet werden kann, darf die IKA nur noch dort kassenpflichtig angewendet werden, wo sie sich nicht durch eine NGCCT-Untersuchung substituieren lässt.

Für die Leistungserbringer ergibt sich daraus auch die Pflicht, die Patientinnen und Patienten über alle möglichen Alternativen (auch diejenigen, welche die eigenen Institution nicht anbieten kann) sorgfältig aufzuklären bezüglich ihrer diagnostisch-therapeutischen sowie wirtschaftlichen Vor- und Nachteile.

Die Kantone sollten in Betracht ziehen, diese neue Situation bei der Umschreibung der Leistungsaufträge an die Leistungserbringer zu berücksichtigen. Möglicherweise wird dies zu einer beschleunigten Modernisierung der in den einzelnen Institutionen verwendeten CT-Scanner beitragen, ein Prozess, der in der Schweiz ohnehin immer relativ schnell abläuft (vgl. Kapitel 6.1).

Patientinnen und Patienten, denen eine IKA-Untersuchung vorgeschlagen wird, sollten nachfragen, ob nicht auch ein nicht-invasives NGCCT-Scanning gemacht werden könne. Ist der einzige Grund für eine negative Antwort der, dass die betreffende Institution nicht über ein derartiges Gerät verfügt, sollten sich die Patientinnen und Patienten überlegen, ob sie sich nicht in einer

anderen Institution untersuchen lassen wollen; die seit dem 1.1.2012 geltende freie Spitalwahl macht dies grundsätzlich möglich¹⁸.

¹⁸ Bei der Wahl einer ausserkantonalen Institution ist allerdings zu beachten, dass der Versicherer und der Wohnkanton höchstens die Kosten übernehmen, welche die Behandlung im Wohnsitzkanton verursacht hätte. Ist die Behandlung im ausserkantonalen Listenspital teurer, muss man die Differenz selber bezahlen, wenn dafür keine Zusatzversicherung abgeschlossen wurde.

7 Zusammenfassung, Gesamtwürdigung und Empfehlungen

7.1 Zusammenfassung und Gesamtwürdigung

Als koronare Herzerkrankung (KHK) werden krankhafte Veränderungen der Arterien bezeichnet, die den Herzmuskel mit Blut versorgen (Herzkranzgefässe oder Koronararterien). In den meisten Fällen handelt es sich dabei um eine Atheromatose. Hierbei kommt es durch Ablagerungen in den Gefässwänden zu einer Versteifung der Arterien sowie zu einer zunehmenden Verminderung des Gefässquerschnitts. Dies wiederum führt zu einer Beeinträchtigung der Durchblutung und damit zu einer verminderten Sauerstoffversorgung der Herzmuskulatur (Koronarinsuffizienz).

Die KHK kann mittelbar zu akuten, lebensbedrohlichen Komplikationen wie Herzinfarkt und plötzlicher Herztod führen oder zu anderen Begleitscheinungen wie Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz.

Gemäss den Daten des Bundesamtes für Statistik versterben in der Schweiz pro Jahr 8'800 Personen an einer koronaren Herzerkrankung (Referenzjahr 2008). Dies entspricht 14.5% der Gesamtzahl der Todesfälle.

Je nach Stadium der koronaren Herzerkrankung bilden sich Symptome der Erkrankung aus. Im Vordergrund der Betrachtung in diesem Bericht stehen Patienten mit Symptomen, die auf Grund von Anamnese und klinischem Befund (mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit) an einer KHK erkrankt sind ("vermutete KHK"), da gemäss der konsultierten Fachspezialisten in der Schweiz nur für diese Personengruppe eine CT-Untersuchung in Erwägung gezogen wird.

Zum Nachweis einer KHK stehen u.a. zwei bildgebende Verfahren zur Verfügung: die nicht-invasive kardiale Computertomographie und die invasive Koronarangiographie (IKA). Mit diesen Verfahren kann der Zustand der Arterien beurteilt und signifikante Stenosen (Verengungen) identifiziert werden. Dabei wird aber bei beiden Verfahren nur eine morphologische (anatomische) Diagnose gestellt, was keine direkte Aussage über allfällige Krankheitssymptome erlaubt.

Bei der CT-Untersuchung werden mittels des CT-Scanners eine Reihe von Röntgenbildern angefertigt, die dann von einem Computer zusammengefügt werden, um ein dreidimensionales (3D) Bild vom ganzen Herzen und den zu untersuchenden Blutgefässen zu erzeugen. Dabei wird während des Scans ein Kontrastmittel in eine Vene injiziert. In der Schweiz werden jährlich ca. 500 bis 600 solcher Untersuchungen durchgeführt. Allerdings kann die konventionelle CT bei Patienten mit bestimmten Begleitfaktoren (z.B. Übergewicht, hohe Herzfrequenz, etc.) nicht mit genügender Aussagekraft durchgeführt werden. Inzwischen ist jedoch eine neue Generation von Geräten auf den Markt gekommen (sogenannte NGCCT, "new generation cardiac CT"), die über

verbesserte technische Merkmale verfügen. Es sind bereits zahlreiche Geräte dieser neuen Generation in der Schweiz im Einsatz.

Bei der IKA wird ein Katheter über die Leistenarterie zu den Herzkranzgefässen vorgeschoben und nach Injektion eines Kontrastmittels direkt in die Koronararterien werden die Gefässe mittels Röntgendurchleuchtung dargestellt. Die IKA stellt den "Goldstandard" in der Diagnostik dar, da gemäss allgemeiner Ansicht und Überzeugung diese Untersuchungsmethode alle pathologischen Veränderungen erfasst, und es somit so gut wie keine falsch negativen und/oder falsch positiven Befunde gibt. In bestimmten Fällen kann bei der IKA auch eine direkte therapeutische Behandlung von bestehenden Stenosen durchgeführt werden. Die IKA wird ca. 42'000 mal pro Jahr in der Schweiz durchgeführt.

Welches der beiden Untersuchungsverfahren in der Praxis angewendet wird, hängt von verschiedenen Faktoren ab, unter anderem von der sogenannten "Vortestwahrscheinlichkeit", das heisst der Wahrscheinlichkeit, dass tatsächlich eine KHK vorliegt. Die Vortestwahrscheinlichkeit wird vorgängig anhand der Anamnese abgeschätzt.

Im vorliegenden Bericht des Swiss Medical Board wird die Frage bearbeitet, wie gut die diagnostische Aussagekraft einer Computertomographie mit den neuen NGCCT ist. Als Vergleichsuntersuchung (Goldstandard) wird die IKA genommen. Es wird auch untersucht, ob dieses Verfahren einen patientenrelevanten Vorteil bietet. Zusätzlich werden potenziell negative Wirkungen der beiden Verfahren und das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis betrachtet.

Grundlage für die Darstellung der medizinischen Evidenz sind drei Dokumente des National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) in Grossbritannien; sie beruht somit nicht auf einer eigenen Literaturrecherche des Swiss Medical Board. Das NICE hat eine externe Firma (Kleijnen Ltd.) für die Erstellung (nach den Methodenvorgaben des NICE) eines "diagnostic assessment reports" beauftragt.

Zusätzlich untersucht das Swiss Medical Board, ob und wie sich die Ergebnisse des NICE/Kleijnen "diagnostic assessment reports" auf schweizerische Verhältnisse übertragen lassen.

Die Literatursuche des NICE/Kleijnen-Assessments identifizierte 26 relevante Publikationen aus 24 Studien, die Aussagen zur Sensitivität und Spezifität (vgl. Anhang A2) der NGCCT im Vergleich zur IKA bei den Patienten trafen, die nicht mit einer konventionellen CT untersucht werden können.

Wenn diese Geräte über eine hinreichende Sensitivität und Spezifität in den Patientengruppen mit limitierenden klinischen Faktoren verfügen, darf gefolgert werden, dass dies dann auch bei Patientinnen und Patienten ohne diese limitierenden Faktoren gegeben ist.

Aus den Publikationen lassen sich folgende Hauptkenntnisse gewinnen:

In den Fällen, in denen die diagnostische Genauigkeit auf den Patienten bezogen werden konnte, war diese generell hoch. In allen Fällen betrug die Sensitivität über 95%, was darauf hinweist, dass durch ein negatives Ergebnis des NGCCT signifikante Stenosen mit grosser Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. NGCCT kann somit dazu beitragen, invasive Untersuchungen

wie die IKA zu vermeiden, wenn die Vortestwahrscheinlichkeit nicht zu gross ist. Wegen der Spezifität von weniger als 90% werden bei nicht erkrankten Personen jedoch zu häufig positive Befunde gefunden, was bei sehr kleiner Vortestwahrscheinlichkeit zu sehr vielen weiter abzuklärenden Befunden führt.

In einigen Studien wurden die Ergebnisse für die Sensitivität und Spezifität lediglich für eine Koronararterie oder Konorararteriensegment(e) angegeben. Daten dieser Art sind als problematisch zu werten, weil sie von der Annahme ausgehen, dass die bei ein und demselben Patienten erhobenen Ergebnisse voneinander unabhängig sind; dies ist realistisch betrachtet unwahrscheinlich und führt zu einer Unterschätzung der Streubreite.

Obwohl keine spezifischen Daten für Patienten mit einer Intoleranz für β -Blocker vorlagen ist festzuhalten, dass sich aus den eingeschlossenen Publikationen Hinweise ergeben, auch bei Patienten mit β -Blocker -Intoleranz, die mit konventioneller CT nicht diagnostiziert werden können, die NGCCT von Nutzen in der Diagnostik sein kann.

In Hinsicht auf den Referenz-Standard wurde das Bias-Risiko (Verzerrungspotenzial) im überwiegenden Teil der Studien als gering eingestuft. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Verwendung eines einheitlichen Referenz-Standards (IKA) Einschlusskriterium für die Beurteilung war. In Hinsicht auf das Kriterium der Patientenauswahl ist die Einschätzung des Bias-Risiko als problematisch gewertet worden. In vielen Studien sind die Kriterien, die zu einem Ausschluss der Patienten aus der Studie führten, nicht hinreichend dokumentiert (Möglichkeit des "Selection Bias").

Keine der 26 eingeschlossenen Publikationen machten Angaben zu unerwünschten Wirkungen. Aus der Sekundärliteratur sind jedoch folgende unerwünschten Wirkungen bekannt: Bei der Computertomographie und der IKA sind die negativen Effekte der Strahlenexposition zu berücksichtigen (vergleiche Anhang A5). Bei der Computertomographie sind zusätzlich die Anzahl der falsch negativen und falsch positiven Befunde zu berücksichtigen, bei der IKA spezifische Komplikationen des Verfahrens. Hierzu zählen vor allem eine mögliche Verletzung der Herzkranzgefässe, Herzinfarkt, Schlaganfall, Arrhythmien, hämodynamische Komplikationen und eine allergische Reaktionen auf das Kontrastmittel, die zum Teil auch einen tödlichen Verlauf nehmen können. Allerdings sind diese Komplikationen sehr seltene Ereignisse, insbesondere in der Personengruppe, die lediglich eine vermutete KHK haben.

Zur Bestimmung der Wirkung (in QALY) wurde im NICE/Kleijnen-Assessment auf eine Modellierungsmethode zurückgegriffen. Das NICE/Kleijnen-Assessments kommt zum Schluss, dass die IKA bezüglich der Wirkung gemessen in QALY der NGCCT überlegen ist. Dies ist im Wesentlichen darauf zurückzuführen, dass bei der IKA gemäss Definition keine falsch positiven oder falsch negativen Befunde möglich sein sollen. Allerdings ist der Unterschied in der Wirkung sehr gering: mit der Durchführung einer IKA an Stelle einer NGCCT lassen sich gemäss des NICE/Kleijnen-Assessments lediglich 0.009 zusätzliche QALY gewinnen. Diesem Gewinn an Wirkung sind die Kosten gegenüberzustellen. Diese sind für die IKA (CHF 6158, gemäss Schweizerischen Tarifen) deutlich höher als für die Durchführung einer NGCCT (CHF 467). Die

Kostendifferenz zwischen den beiden Diagnoseverfahren beträgt CHF 5'691. Somit beträgt das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis der IKA verglichen mit der NGCCT-Diagnostik CHF 632'000 pro gewonnenes qualitätsadjustiertes Lebensjahr (QALY). Dieses Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis liegt in einem eher ungünstigen Bereich. Das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis wird von der obgenannten Vortestwahrscheinlichkeit beeinflusst. Das hier ermittelte Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis gilt für Patienten mit einer niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit (10 bis 29%), kann aber bei einer höheren Vortestwahrscheinlichkeit anders ausfallen.

Hinsichtlich der wissenschaftlichen Grundlagen ist festzuhalten, dass die Literaturrecherche und Datenauswertung im NICE/Kleijnen-Assessment sorgfältig und ausführlich durchgeführt wurden. Die Daten beziehen sich aber ausschliesslich auf die diagnostische Aussagekraft der NGCCT-Verfahren; Daten, wie diese Diagnostik Therapieentschiede der behandelnden Ärzte oder den Outcome bei den Patienten beeinflusst, fehlen in den eingeschlossenen Studien vollständig und wurden über Simulationsmodelle abgebildet.

Aus sozialetischer Sicht müssen beim Vergleich der zur Verfügung stehenden Diagnosemöglichkeiten die Eingriffstiefe in die physische und/oder psychische Integrität eines Menschen und deren Wirksamkeit einerseits und die dabei anfallenden Kosten andererseits im Vordergrund stehen. Die IKA stellt ein Verfahren mit hoher Eingriffstiefe dar, welches nur marginal mehr Wirkung erzielt als die NGCCT, die als niederschwelliges und wenig belastendes Verfahren einzustufen ist. Hingegen betragen die Kosten der IKA ein Vielfaches der Kosten der NGCCT-Diagnostik. Vor diesem Hintergrund ist die Durchführung eines bildgebenden Verfahrens bei Patientinnen und Patienten mit einer geringen Vortestwahrscheinlichkeit (bis 9%) nicht gerechtfertigt. Unter Berücksichtigung des Kriteriums der Wirtschaftlichkeit ist aus sozial-ethischer Sicht der NGCCT-Diagnostik in der Patientengruppe mit niedriger Vortestwahrscheinlichkeit von 10 bis 29% der Vorzug zu geben; bei der Patientengruppe mit einer mittleren Vortestwahrscheinlichkeit ist eine genaue Abwägung vorzunehmen.

Aus individualethischer Sicht ist festzuhalten, dass jeder Patient vorgängig auf jeden Fall über Vor- und Nachteile der beiden Methoden informiert werden sollte. Bei der Diagnosestellung beim einzelnen Patienten mit vermuteter KHK aber geringer Vortestwahrscheinlichkeit ist angesichts der falsch positiven Raten auch abzuklären, ob eine NGCCT-Untersuchung überhaupt notwendig ist. In den Entscheidungsfindungsprozess einzubeziehen sind in dieser Situation die damit verbundene Strahlenbelastung und die Gefahr der Über-, respektive Untertherapie wegen falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen.

Aus rechtlicher Sicht ist bedeutsam, dass einerseits in der Schweiz immer mehr der neueren NGCCT-Geräte im Einsatz sind und andererseits, dass sich die CT-Technik immer noch in rasanter Entwicklung befindet (z.B. bezüglich Bildqualität oder Strahlenbelastung). Von all diesen technischen Verbesserungen ist zu erwarten, dass sie in der Schweiz erfahrungsgemäss relativ schnell eingeführt werden. Damit dürften sich die im NICE/Kleijnen-Assessment erhobenen Werte weiter zu Gunsten des NGCCT-Scannings verschieben, d.h. die Differenzen zum "Goldstandard" IKA dürften noch geringer werden.

Die Ergebnisse des NICE/Kleijnen-Assessment und die Aussagen der Fachexperten bestätigen, dass die NGCCT-Technik ein Niveau erreicht, auf welchem sie in vielen Fällen bei Patienten mit einer niedrigen oder auch etwas höheren Vortestwahrscheinlichkeit den herkömmlichen Goldstandard der IKA ohne Nachteil der Patienten substituieren kann. In diesen Fällen erfüllt die IKA im Vergleich zur NGCCT-Technik weder das Zweckmässigkeitskriterium noch das Wirtschaftlichkeitskriterium. Da alle drei WZW-Kriterien kumulativ erfüllt sein müssen, damit eine Leistung über die obligatorische Krankenpflegeversicherung abgerechnet werden kann, darf die IKA nur noch dort kassenpflichtig angewendet werden, wo sie sich nicht sinnvollerweise durch eine NGCCT-Untersuchung substituieren lässt.

7.2 Gesamtwürdigung zur Übertragbarkeit ausländischer HTA-Berichte auf schweizerische Verhältnisse

Aus Sicht des Swiss Medical Board weisen die Ansätze des NICE und des Swiss Medical Board eine ganze Reihe von Parallelen aber auch einige Unterschiede auf. Diese sollen im Folgenden am Beispiel der Untersuchung der Computertomographie-Scanner in der Abklärung der koronaren Herzerkrankung beleuchtet werden.

Zunächst ist festzustellen, dass den Untersuchungen von NICE wie auch des Swiss Medical Board der gleiche methodische Ansatz zu Grunde liegt. Beide gehen schrittweise vor:

- Es werden in einem ersten Schritt die weltweit verfügbaren Daten und Informationen gesucht und ausgewertet.
- Daraus wird in einem zweiten Schritt die Wirkung für die zu betrachtenden alternativen medizinischen Leistungen abgeleitet, wobei sowohl die erwünschten wie auch die unerwünschte Wirkungen berücksichtigt werden.
- Als Messgrösse werden sowohl beim NICE wie auch beim Swiss Medical Board "quality-adjusted life years (QALY)" verwendet.
- In einem weiteren Schritt werden die Kostendifferenzen ermittelt und
- in einem letzten Schritt werden die Kosten den resultierenden Wirkungsdifferenzen gegenübergestellt. Für letzteres werden Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisse gebildet.

Als wichtigste Unterschiede sind folgende Punkte festzuhalten:

- NICE nimmt eine strikte Trennung zwischen dem Assessment-Teil und dem Appraisal-Teil vor. Die beiden Teile werden in unterschiedlichen Berichten dokumentiert. Im vorliegenden Fall ist der Assessment-Teil im NICE/Kleijnen-Assessment dokumentiert, der Appraisal-Teil im Dokument "NICE-Consultation". In vielen Fällen wird der Assessment-Teil im Auftrag von NICE durch eine externe Firma, im vorliegenden Fall durch die Firma Kleijnen Systematic Reviews Ltd. erstellt. Der Appraisal-Teil wurde im vorliegenden Fall durch das Diagnostic Advisory Committee des NICE erstellt. Die Überlegungen, welche zu den Empfehlungen führten, sind im Dokument "NICE-Consultation" dargelegt, eine explizite Betrachtung

tung von ethischen und rechtlichen Aspekten ist hingegen nicht zu finden. In welcher Form die sicherlich notwendige Interaktion zwischen den Bearbeitenden des Assessment-Teils und des Appraisal-Teils stattfand, ist nicht dokumentiert.

Beim Swiss Medical Board werden der Assessment-Teil und ein erstes Appraisal bis und mit der Formulierung der Empfehlungen in ein und demselben Bericht dokumentiert. Als Grundlage für das Appraisal werden explizit ethische und rechtliche Aspekte dargestellt. Beide Teile werden durch das Fachgremium des Swiss Medical Board erarbeitet, wobei die Geschäftsstelle für beide Teile Entwürfe erarbeitet. Diese werden in mehreren Workshops gemeinsam mit dem Expertenrat diskutiert. Das eigentliche Appraisal und die Verabschiedung der Empfehlungen liegen beim Expertenrat. Das nachfolgende politische Appraisal und der Entscheid über die Umsetzung der Empfehlungen liegen bei der Trägerschaft des Swiss Medical Board.

- Im vorliegenden NICE/Kleijnen-Assessment werden ausschliesslich Originalstudien bzw. Originaldaten verwendet, welche mit einer sehr detaillierten Strategie breit gesucht werden. So werden neben den üblichen Datenbanken auch internationale Trial-Registries, Kongressbände und Reviews durchgesehen. Die Suchstrategien und -ergebnisse sind ausführlich dokumentiert.

Die Berichte des Swiss Medical Board beruhen auf der Auswertung von Publikation der relevanten Studien sowie publizierten Reviews. Die Suche in den üblichen Datenbanken wird ergänzt durch eine Vernehmlassung der Literaturliste bei den beigezogenen Fachspezialisten, den schweizerischen Universitätskliniken sowie den betroffenen Herstellerverbänden. Die Suchstrategie und die -ergebnisse werden dokumentiert.

- Die Beurteilung des Qualitätsgrades und des Bias-Risikos der eingeschlossenen Studien geschieht im NICE/Kleijnen-Assessment nach dem das QUADAS 2-Schema. Die Analyse jeder Studie wird detailliert dokumentiert. Dazu wird für jede Studie ein "Data Extraction Sheet" zusammengestellt, wo z.B. die Ein-/Ausschlusskriterien und die Resultate der betreffenden Artikel kurz beschrieben werden. Diese Extraction Sheets werden zusammen mit dem Bericht publiziert. Zusätzlich findet sich eine Liste der ausgeschlossenen Artikel, mit stichwortartiger Begründung für den Ausschluss.

Das Swiss Medical Board verwendet für die Qualitätsbeurteilung eine modifizierte Checkliste des Scottish Intercollegiate Guidelines Network, welche sehr ähnlich zum QUADAS 2-Schema ist. Die Dokumentation der Beurteilung wird nicht als Teil des Berichts publiziert.

- Wie bereits erwähnt, verwenden sowohl das NICE wie auch das Swiss Medical Board für die Ermittlung der Wirkung die gleiche Messgrösse, nämlich qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALY). NICE stützt sich im vorliegenden Fall auf eine Modellsimulation bestehend aus fünf Teilmodellen. Diese Modelle und die den Modellen zu Grunde liegenden Annahmen sind referenziert, bzw. wo dies nicht möglich ist begründet. Die Resultate der Modellrechnungen werden durch Variation der Annahmen untersucht. Dies geschieht mit Hilfe von Szenario-Analysen (Sensitivity-Analysis), wobei in den Modellen die Auswirkungen der Parameter-

Variationen auf die Resultate dokumentiert werden. Teilweise werden auch einfach "best-case" versus "worst-case" Analysen gezeigt. Im Prinzip sind damit die Modellrechnungen nachvollziehbar und überprüfbar. In der Praxis ist dies für den Aussenstehenden allerdings nur mit sehr grossem Aufwand möglich.

Das Swiss Medical Board formuliert für die Ermittlung der Wirkung ein vergleichsweise einfaches Wirkungsmodell und verzichtet auf detaillierte Simulationsmodelle. Die Parameter des Wirkungsmodells werden aufgrund von begründeten Annahmen geschätzt. Eine detaillierte Referenzierung dieser Annahmen ist damit nicht möglich. Hingegen kann die Plausibilität der Ergebnisse transparent diskutiert und überprüft werden.

- Im NICE-Kleijnen Assessment findet sich auch ein Kapitel über Stärken und Schwächen der Berichte. So werden mögliche Kritikpunkte vorweggenommen.

Beim Swiss Medical Board werden diese Überlegungen in Rahmen der ethischen Abwägungen (Kapitel 5.1, Erwägungen zu den wissenschaftlichen Grundlagen) ausgeführt.

Im vorliegenden Fall sind die Ergebnisse der beiden Ansätze vergleichbar. Dies muss in anderen Fällen nicht zwingend der Fall sein und muss daher im Einzelfall geprüft werden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass der Assessment-Teil der NICE-Untersuchungen ausführlicher und differenzierter ist, als die Untersuchungen des Swiss Medical Board. Hingegen gehen die Berichte des Swiss Medical Board weiter, da sie ethische und rechtliche Aspekte explizit thematisieren und berücksichtigen. Die Unterschiede im methodischen Ansatz und im Vorgehen zwischen dem NICE und dem Swiss Medical Board sind in den grundlegenden Unterschieden bezüglich Auftrag und Aufgabe, sowie Grösse, Abläufen und Finanzrahmen begründet (vgl. Anhang A3).

Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der NICE-Untersuchung auf schweizerische Verhältnisse erscheint für die Literatursuche und -auswertung, sowie die Ableitung der erwünschten und unerwünschten Wirkung gegeben. Die Übertragbarkeit des Wirkungsmodells in QALY muss im Einzelfall geprüft werden. Die Ermittlung der Kostendifferenzen, die Bildung von Kosten-Wirksamkeits-Verhältnissen, die Darstellung der ethischen und rechtlichen Aspekte sowie die Ableitung von Empfehlungen sind in jedem Fall spezifisch für die schweizerischen Verhältnisse vorzunehmen.

7.3 Empfehlungen

Auf Basis der oben dargestellten Überlegungen kann gefolgert werden, dass die kardiale Computertomographie die IKA zur Diagnose einer vermuteten KHK bei einigen Personengruppen ohne Nachteil substituieren kann. Dies ist abhängig von der sogenannten Vortestwahrscheinlichkeit, d.h. der ohne nähere Abklärung eingeschätzten Wahrscheinlichkeit tatsächlich an einer KHK erkrankt zu sein. Das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis der IKA ist bei einigen Personengruppen

vergleichsweise ungünstig. Die Erkenntnisse aus der vorliegenden Untersuchung führen zu folgenden Empfehlungen:

- **Vor der Durchführung eines bildgebenden Verfahrens bei Patienten mit einer vermuteten KHK ist vorab die Vortestwahrscheinlichkeit sorgfältig abzuschätzen.**
- **Bei Vorliegen einer geringen Vortestwahrscheinlichkeit (typischerweise unter 10%) ist die Durchführung eines bildgebenden Verfahrens nicht indiziert.**
- **Bei Personen mit einer geschätzten Vortestwahrscheinlichkeit von ca. 10 bis 30% soll für die Diagnose eine kardiale Computertomographie mit Geräten der neueren Generation (NGCCT) durchgeführt werden, sofern ein bildgebendes Verfahren überhaupt erforderlich ist. Die Durchführung einer IKA a priori ist bei dieser Personengruppe nicht indiziert. Ob bei positiven Befunden anschliessend eine IKA durchgeführt werden soll, hängt vom CT-Befund und vom individuellen Fall ab.**
- **Bei Vorliegen einer höheren Vortestwahrscheinlichkeit (typischerweise ca. 30 bis 50%) soll als erstes bildgebendes Verfahren eine kardiale Computertomographie durchgeführt werden. Bei positiven NGCCT-Befunden sollte gegebenenfalls mit einer IKA weiter abgeklärt und eventuell therapiert werden.**
- **Die Leistungserbringer haben die Patientinnen und Patienten über die verschiedenen Verfahren aufzuklären, auch wenn eines in der eigenen Institution nicht angeboten werden kann.**

A1 Quellennachweis

- [1] Alkadhi H, Scheffel H, Desbiolles L, et al. Dual-source computed tomography coronary angiography: influence of obesity, calcium load, and heart rate on diagnostic accuracy. *Eur Heart J* 2008, 29 (6): 766-76.
- [2] Briggs A, Mihaylova B, Sculpher M, et al. Cost effectiveness of perindopril in reducing cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease using data from the EUROPA study. *Heart* 2007, 93 (9): 1081-6.
- [3] Brodoefel H, Burgstahler C, Tsiflikas I, et al. Dual-source CT: effect of heart rate, heart rate variability, and calcification on image quality and diagnostic accuracy. *Radiology* 2008a, 247 (2): 346-55.
- [4] Brodoefel H, Tsiflikas I, Burgstahler C, et al. Cardiac dual-source computed tomography: effect of body mass index on image quality and diagnostic accuracy. *Invest Radiol* 2008b, 43 (10): 712-8.
- [5] de Graaf FR, Schuijf JD, van Velzen JE, et al. Diagnostic accuracy of 320-row multidetector computed tomography coronary angiography in the non-invasive evaluation of significant coronary artery disease. *Eur Heart J* 2010, 31 (15): 1908-15.
- [6] Drosch T, Reimann A, Brodoefel H, et al. Diagnostic accuracy and image quality of cardiac dual-source computed tomography in patients with arrhythmia. *Circulation* 2008, 118 (18): S854.
- [7] Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003, 362 (9386): 782-8.
- [8] Khan R, Rawal S, Eisenberg MJ. Transitioning from 16-slice to 64-slice multidetector computed tomography for the assessment of coronary artery disease: are we really making progress? *Can J Cardiol* 2009, 25 (9): 533-42.
- [9] La Bounty T, Leipsic J, Mancini GB, et al. A prospective multicenter study evaluating the diagnostic accuracy of high-definition coronary computed tomography angiography: an intent-to-diagnose analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010, 55 (10 (Suppl. 1)): A68, E637.
- [10] Leber AW, Johnson T, Becker A, et al. Diagnostic accuracy of dual-source multi-slice CT-coronary angiography in patients with an intermediate pretest likelihood for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2007, 28 (19): 2354-60.
- [11] Levenson B, Albrecht A, Gohring S, et al. [4th report of German Association of Cardiologists in private practice (BNK) on quality assurance in cardiac catheterization and coronary intervention 1999-2002]. *Herz* 2003, 28 (4): 335-47.

-
- [12] Lin CJ, Hsu JC, Lai YJ, et al. Diagnostic accuracy of dual-source CT coronary angiography in a population unselected for degree of coronary artery calcification and without heart rate modification. *Clin Radiol* 2010, 65 (2): 109-17.
- [13] Maeder M, Pedrazzini G, Roffi M, et al. Interventional cardiology in Switzerland during the year 2010. *Cardiovasc Med* 2012, 15 (2): 48-52.
- [14] Marwan M, Pflederer T, Schepis T, et al. Accuracy of dual-source computed tomography to identify significant coronary artery disease in patients with atrial fibrillation: comparison with coronary angiography. *Eur Heart J* 2010, 31 (18): 2230-7.
- [15] Meng L, Cui L, Cheng Y, et al. Effect of heart rate and coronary calcification on the diagnostic accuracy of the dual-source CT coronary angiography in patients with suspected coronary artery disease. *Korean J Radiol (Korea)* 2009, 10 (4): 347-54.
- [16] Mowatt G, Cummins E, Waugh N, et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of 64-slice or higher computed tomography angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of coronary artery disease. *Health Technol Assess* 2008, 12 (17): iii-143.
- [17] Mühlberger V, Glogar D, Klein W, et al. Koronarangiographie und PCI in Österreich im Jahr 2002. *J Kardiol* 2003, 10 (11): 496-502.
- [18] Noto TJ, Johnson LW, Krone R, et al. Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991, 24 (2): 75-83.
- [19] Oncel D, Oncel G, Tastan A. Effectiveness of dual-source CT coronary angiography for the evaluation of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation: initial experience. *Radiology* 2007, 245 (3): 703-11.
- [20] Oncel D, Oncel G, Tastan A, Tamci B. Evaluation of coronary stent patency and in-stent restenosis with dual-source CT coronary angiography without heart rate control. *AJR Am J Roentgenol* 2008, 191 (1): 56-63.
- [21] Pflederer T, Marwan M, Renz A, et al. Noninvasive assessment of coronary in-stent restenosis by dual-source computed tomography. *Am J Cardiol* 2009, 103 (6): 812-7.
- [22] Pflederer T, Seltmann M, Marwan M, et al. Detection of coronary artery stenoses in patients with previous coronary revascularisation by 128-slice dual source computed tomography. *Eur Heart J* 2010, 31 : 152.
- [23] Pryor DB, Shaw L, McCants CB, et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993, 118 (2): 81-90.
- [24] Pugliese F, Alberghina F, Weustink AC, et al. Dual-source computed tomography angiography for the assessment of in-stent restenosis in coronary arteries. *AJR Am J Roentgenol* 2007, 188 (5): A4.

-
- [25] Pugliese F, Weustink AC, van Mieghem C, et al. Dual source coronary computed tomography angiography for detecting in-stent restenosis. *Heart* 2008, 94 (7): 848-54.
- [26] Rist C, Johnson TR, Muller-Starck J, et al. Noninvasive coronary angiography using dual-source computed tomography in patients with atrial fibrillation. *Invest Radiol* 2009, 44 (3): 159-67.
- [27] Rixe J, Rolf A, Erkapic D, et al. Usefulness of dual-source computed tomography for the detection of coronary artery disease in patients with arrhythmia: comparison to invasive angiography. *Eur Heart J* 2009, 30 (Suppl.): 206 (Abstract P1364).
- [28] Ropers D, Ropers U, Pflederer T, et al. Accuracy of dual source CT coronary angiography in patients after coronary bypass surgery: comparison to invasive angiography in 78 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008, 51 (10): A143.
- [29] Ropers U, Ropers D, Pflederer T, et al. Influence of heart rate on the diagnostic accuracy of dual-source computed tomography coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2007, 50 (25): 2393-8.
- [30] Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography) developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation* 1999, 99 (17): 2345-57.
- [31] Scheffel H, Alkadhi H, Plass A, et al. Accuracy of dual-source CT coronary angiography: First experience in a high pre-test probability population without heart rate control. *Eur Radiol* 2006, 16 (12): 2739-47.
- [32] Schuetz GM, Zacharopoulou NM, Schlattmann P, Dewey M. Meta-analysis: noninvasive coronary angiography using computed tomography versus magnetic resonance imaging. *Ann Intern Med* 2010, 152 (3): 167-77.
- [33] Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, et al. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/ NASCI/ SCAI/ SCMR 2010 appropriate use criteria for cardiac computed tomography. A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol* 2010, 56 (22): 1864-94.
- [34] Tsiflikas I, Drosch T, Brodoefel H, et al. Diagnostic accuracy and image quality of cardiac dual-source computed tomography in patients with arrhythmia. *Int J Cardiol* 2010, 143 (1): 79-85.

- [35] van Mieghem CA, Weustink AC, Meijboom BW, et al. Clinical value of ct coronary angiography in symptomatic patients after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2007, 116 : 509.
- [36] Weustink AC, Neefjes LA, Kyrzopoulos S, et al. Impact of heart rate frequency and variability on radiation exposure, image quality, and diagnostic performance in dual-source spiral CT coronary angiography. *Radiology* 2009a, 253 (3): 672-80.
- [37] Weustink AC, Nieman K, Pugliese F, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography angiography in patients after bypass grafting: comparison with invasive coronary angiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009b, 2 (7): 816-24.
- [38] Whiting P, Rutjes A, Westwood M, et al. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med* 2011, 155 (8): 529-36.
- [39] Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010, 31 (20): 2501-55.
- [40] Zhang LJ, Wu SY, Wang J, et al. Diagnostic accuracy of dual-source CT coronary angiography: The effect of average heart rate, heart rate variability, and calcium score in a clinical perspective. *Acta Radiol* 2010, 51 (7): 727-40.

A2 Erläuterung von Fachbegriffen zur Beschreibung der diagnostischen Güte

Die Güte eines diagnostischen Verfahrens wird üblicherweise mit spezifischen Fachbegriffen beschrieben. Da diese Termini im vorliegenden Bericht häufig verwendet werden (müssen), bieten wir an dieser Stelle für die damit nicht-vertrauten Leser eine Einführung und Zusammenfassung der Definitionen.

Bei der Testung von diagnostischen Verfahren werden diese auf Patienten angewendet, bei denen die Diagnose mit dem zur jeweiligen Zeit gültigen "Goldsstandard" gestellt worden ist, und bei Personen, die diese Diagnose sicher nicht aufweisen.

Da kein Test eine perfekt ist, ergeben sich folgende vier Möglichkeiten (Vier-Felder-Tafel):

	Personen mit "Krankheit" (a + c)	Personen ohne "Krankheit" (b + d)
Test positiv (a + b)	Richtig positiv (a)	Falsch positiv (b)
Test negativ (c + d)	Falsch negativ (c)	Richtig negativ (d)

Tabelle 7: Vierfeldertafel zur Berechnung der diagnostischen Güte

Die **Sensitivität** (auch **Richtigpositiv-Rate**; englisch: *sensitivity* oder *true positive rate*) eines Diagnoseverfahrens bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, einen tatsächlich positiven Sachverhalt auch durch ein positives Testergebnis zu erkennen. Sie gibt also den Anteil der richtig als erkrankt erkannten Patienten an der Gesamtheit der in Wirklichkeit Erkrankten an, oder andersausgedrückt, gibt die Sensitivität Antwort auf die Frage: Wie viele der Kranken haben ein positives Ergebnis bei diesem diagnostischen Verfahren?

Die Sensitivität entspricht der bedingten Wahrscheinlichkeit:

$$P(\text{positiv erkannt} | \text{tatsächlich positiv}) = \frac{\text{Anzahl der richtig positiven}}{\text{Anzahl der richtig positiven} + \text{Anzahl der falsch negativen}}$$

Oder mit den Buchstaben der Vierfeldertafel ausgedrückt: Sensitivität = $a / (a+c)$

Die **Spezifität** (auch **Richtignegativ-Rate**, englisch: *specificity* oder *true negative rate*) eines Diagnoseverfahrens bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, einen tatsächlich negativen Sachverhalt auch durch ein negatives Testergebnis zu erkennen. Sie gibt also den Anteil der richtig als negativ (= als gesund) erkannten Patienten an der Gesamtheit der in Wirklichkeit Gesunden an,

oder anders ausgedrückt, gibt die Antwort auf die Frage: Wie viele der Gesunden haben ein negatives Ergebnis bei diesem diagnostischen Verfahren?

Die Spezifität entspricht somit der bedingten Wahrscheinlichkeit:

$$P(\text{negativ erkannt}|\text{tatsächlich negativ}) = \frac{\text{Anzahl der richtig negativen}}{\text{Anzahl der richtig negativen} + \text{Anzahl der falsch positiven}}$$

Oder mit den Buchstaben der Vierfeldertafel ausgedrückt: Spezifität = $d / (b+d)$

Der **positive Vorhersagewert** eines Diagnoseverfahrens bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, dass ein positives *Test-Ergebnis* auch tatsächlich zu einem Patienten mit der Krankheit gehört. Sie gibt also den Anteil der richtig als positiv erkannten Ergebnisse an der Gesamtheit der als positiv erkannten Ergebnisse an, oder, anders ausgedrückt, gibt Antwort auf die Frage: Wie viele der positiven sind tatsächlich krank?

Synonyme sind unter anderem: **positiver prädiktiver Wert**; englisch: *positive predictive value*, Abkürzung PPV. Vor allem die Abkürzung *PPV* wird häufig verwendet.

Der positive Vorhersagewert entspricht der bedingten Wahrscheinlichkeit:

$$P(\text{richtig positiv erkannt}|\text{positiv erkannt}) = \frac{\text{Anzahl der richtig positiven}}{\text{Anzahl der richtig positiven} + \text{Anzahl der falsch positiven}}$$

Der **negative Vorhersagewert** eines Diagnoseverfahrens bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, dass ein negatives Test-Ergebnis auch tatsächlich einem Nichtkranken gehört. Sie gibt also den Anteil der richtig als negativ erkannten Ergebnisse an der Gesamtheit der als negativ erkannten Ergebnisse an, oder gibt Antwort auf die Frage: Wie viele der Negativen sind tatsächlich gesund.

Synonyme sind unter anderem: negativ prädiktiver Wert; englisch: *negative predictive value*; Abkürzung NPV)

Der negative Vorhersagewert entspricht der bedingten Wahrscheinlichkeit:

$$P(\text{richtig negativ erkannt}|\text{negativ erkannt}) = \frac{\text{Anzahl der richtig negativen}}{\text{Anzahl der richtig negativen} + \text{Anzahl der falsch negativen}}$$

Diese Zahlen müssen folgendermassen berechnet werden: Sensitivität mit der Prävalenz (Vortestwahrscheinlichkeit) der Krankheit in der Patientengruppe multiplizieren und die Spezifität mit der Vortestwahrscheinlichkeit nicht an der Krankheit zu leiden. (dies für die PPV, umgekehrtes ist zu tun für die NPV). Dieses Vorgehen entspricht dem Bayes'sche Theorem:

$$\text{PPV} = \frac{\text{Vortestwahrscheinlichkeit} \times \text{Sensitivität}}{\text{Vortestwahrscheinlichkeit} \times \text{Sensitivität} + [(1 - \text{Vortestwahrscheinlichkeit}) \times \text{Spezifität}]}$$

Häufig ist es einfacher, die **likelihood ratio** (LR) (positive $\text{LR}^+ = \text{Sensitivität} / [1 - \text{Spezifität}]$; negative $\text{LR}^- = [1 - \text{Sensitivität}] / \text{Spezifität}$) anzugeben. Dann lauten die Formeln:

$\text{PPV}(\text{in Odds}) = \text{LR}^+ \times \text{Vortest-Odds die Krankheit zu haben}$

$\text{NPV}(\text{in Odds}) = \text{LR}^- \times \text{Vortest-Odds die Krankheit nicht zu haben.}$

Wie man sieht, bedingt das Rechnen mit LR^+ oder LR^- , dass einem das Rechnen mit Odds geläufig ist.

A3 Das NICE im gesundheitspolitischen Kontext im Vereinigten Königreich

Grossbritannien verfügt seit 1948 über ein staatliches Gesundheitswesen (National Health Service, NHS), welches in seiner Grundstruktur auf Lord William Henry Beveridge zurückgeht¹⁹. Die Leistungen des NHS sind im Wesentlichen steuerfinanziert und werden nicht wie in anderen Ländern aus einer Sozialversicherung gespeist. Das NHS garantiert jeder in Grossbritannien wohnhaften Person eine freie (und bis auf Ausnahmen) unentgeltliche ambulante und stationäre medizinische Versorgung. Organisatorisch sind die vier NHS in 151 "Primary Care Trusts (PCT)" mit autonomer Budget- Entscheidungskompetenz gegliedert. Die Leistungserbringer innerhalb des NHS haben einen Angestelltenstatus. Insgesamt ergeben sich also erhebliche Unterschiede zum Schweizerischen Gesundheitssystem.

Die regionale Organisation des NHS führte in der Vergangenheit zu regional unterschiedlichen Allokationsentscheidungen, das heisst, dass insbesondere seltenere Behandlungsformen in einigen Regionen Grossbritanniens vom jeweiligen PCT angeboten wurden, in anderen aber nicht ("postcode lottery"). Aus diesem Grunde wurde 1999 für das NHS in England in England und Wales das National Institute for Clinical Excellence (NICE) geschaffen. Es wurde 2005 mit der Health Development Agency zusammengeschlossen und heisst seitdem (bei gleicher Abkürzung) National Institute for Health and Clinical Excellence²⁰. Aufgabe des NICE ist es, für die PCT Orientierung und Leitung in drei Bereichen zu bieten:

1. Health Technology Assessment
2. Klinische Leitlinien
3. Gesundheitsförderung und Prävention

Das NICE verfügte im Jahr 2010/2011 über ein Budget von £ 73 Mio. (CHF 109 Mio.).

Insbesondere im Bereich des Health Technology Assessments geniesst das NICE einen ausgezeichneten Ruf und gilt international als Referenzinstitution. Die Bewertungen des NICE basieren im Wesentlichen auf der Ermittlung der Wirkungen und der entstehenden Kosten. Auch das NICE bedient sich des Konzepts der QALY und der Ermittlung eines Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisses. Es liegt somit methodisch sehr nahe am Vorgehen des Swiss Medical Boards. Im Unterschied zum Swiss Medical Board sind die Empfehlungen und Bewertungen des NICE für die PCT in England und Wales direkt verbindlich. Ebenfalls unterschiedlich ist die Verwendung eines Kosteneffektivitäts-Schwellenwertes als Grundlage für die Entscheidung. Auch wenn dieser Schwellenwert von NICE bisher nie explizit benannt wurde,

¹⁹ Im engeren Sinne handelt es sich um vier unabhängige Organisationen: um das eigentliche NHS in England, NHS Wales, NHS Scotland, sowie Health and Social Care in Northern Ireland.

²⁰ Eine analoge Institution für das NHS Scotland ist das Scottish Medical Consortium; für Nord Irland besteht keine gesonderte Organisation.

zeigt die Erfahrung, dass dieser in einer Grössenordnung von £ 30'000 (CHF 45'000) liegt²¹. Es sei darauf hingewiesen, dass die Regierung Cameron (seit 11.05.2010) beabsichtigt, den NHS grundsätzlich zu reformieren. Das Ausmass der zu erwartenden Änderungen kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht abgeschätzt werden.

²¹ Devlin N, Parkin D. Health Econ 2004, 13(5), 437-452

A4 Beschreibung der im Bericht untersuchten Technologien

Der vorliegende Fachbericht untersucht spezialisierte kardiologische Anwendungen der Computertomographie, wobei den sogenannten NGCCT – Geräten potenziell Vorteile gegenüber den derzeitigen bildgebenden Verfahren zugeschrieben werden: so zum Beispiel geringere Ausfallraten und eine verbesserte Genauigkeit bei den Patienten, bei denen sonst eine bildgebende Diagnostik nur schlecht durchgeführt werden kann. Allerdings ist anzumerken, dass NGCCT-Geräte auch für alle Routine-bildgebende Verfahren verwendet werden können, wo derzeit frühere Generationen von CT-Geräten angewendet werden.

Im Folgenden wird eine kurze Zusammenfassung der wichtigsten technischen Merkmale folgender Scanner geboten:

- Discovery CT750 HD (GE Healthcare)
- Brilliance iCT (Phillips Healthcare),
- Somatom Definition Flash (Siemens Healthcare)
- Aquilion ONE (Toshiba Medical Systems) sowie

Sie werden in alphabetischer Reihenfolge vorgestellt, gemäss den Namen des Herstellers²².

Discovery CT750 HD von GE Healthcare

Der Discovery CT750 HD ist ein 2 x 64-Zeilen-Dual-Source-CT-Scanner. Er hat ein 40 mm breites Detektorarray mit 64 Zeilen von 0,625 mm-Elementen. Der Discovery CT750 HD hat eine Portalöffnung von 70 cm, eine Gantry-Neigung von $\pm 30^\circ$ und eine Rotationsgeschwindigkeit von 0,35 Sekunden. Der Tisch hat eine maximale Traglast von 227 kg und eine horizontale Geschwindigkeit von 137,5 mm / s. Das maximale Scan-Feld beträgt 50 cm.

Der Discovery CT750 HD verfügt über erweiterte Funktionen, die eine räumliche Auflösung von 0,23 mm zulassen. Er verfügt über einen Gemstone™ Detektor, der einen schnellen Szintillator verwendet. Der Szintillator baut auf einem komplexen Oxid auf Basis Seltener Erden auf und weist die chemische Struktur eines Granat Kristalles auf. Dies trägt zu einer hohen Bildqualität und einer geringen Menge "Nachglühens" bei. Er verfügt über eine innovative Röntgenstrahlquelle, die zwischen zwei Energieniveaus wechselt, so dass zwei Datensätze - Hochenergie- und Niedrigenergie-Datensätze - gleichzeitig erhoben werden können. Dieses bildgebende Verfahren hat somit die Fähigkeit, sehr geringe Konzentrationen von Kontrastmittel zu erkennen. Er erzeugt eine kardiale, zeitliche Auflösung von 0,44 ms.

²² Der folgende Text ist eine Übersetzung der Darstellung im NICE/Kleijnen-Assessment

Die "SnapShot Pulse™-Technik (eine spezielle axiale Scan-Technik) ermöglicht es, bei bestimmten Patiententisch Positionen ein vollständiges Bild des Herzens in drei oder vier "Momentaufnahmen" zu erstellen und diese zeitlich zu einer bestimmten Phase des Herzzyklus zuzuordnen.

Ein "Adaptive Statistical Iterative Reconstruction"-Algorithmus wird verwendet, um die Erkennung von geringen Kontrastmittelmengen bei einem reduzierten Strahlungsniveau zu verbessern und so zu einer Reduktion des Bildrauschens beizutragen.

Weitere Funktionen zur Reduktion der notwendigen Strahlendosis sind:

- Ein dynamisches Tracking der z-Achse ermöglicht eine automatische und kontinuierliche Korrektur der Röntgenstrahlage, um ungenutzte Strahlung am Anfang und Ende eines Helical-Scans zu blockieren.
- Rauschfilter führen zu einer Dosisreduktion unter Beibehaltung der Bildqualität und der räumlichen Auflösung.
- Eine "3D-Dose Modulation" ermöglicht die Erstellung von für jeden Patienten individualisierten Dosis-Protokollen.

Brilliance iCT, Philips Healthcare

Der Philips Brilliance iCT ist ein 256-Schicht Multi-Detektor CT-Scanner der neuen Generation. Er verfügt über 128 x 0,625 mm Detektorzeilen mit einer z-Achsen Abdeckung von insgesamt 80 mm pro Umdrehung. Jede Detektorzeile wird doppelt abgetastet, was die räumliche Auflösung erhöht. Im sogenannten "Cardiac Step and Shoot"-Modus kann der Brilliance iCT ein Bild des Herzens in zwei Herzschlägen erfassen. Er hat eine Gantry-Rotationszeit von 0,27 Sekunden, einer Gantry-Öffnung von 70 cm, eine maximale Tischbelastung von 204 kg (mit der Option auf eine maximale Belastung 295 kg zu erhöhen) und ein 50 cm Scan-Feld.

Der Brilliance iCT hat mehrere Funktionen, um die Strahlendosis zu steuern. Er nutzt Filter zur Dosisreduktion durch die Absorption unerwünschter Röntgenstrahlen und bietet somit eine einheitliche Dosisabgabe über dem Scan-Bereich. Er nutzt eine automatisierte Anpassungsfunktion, um die Dosis für jeden Patienten im geplanten Scan-Bereich zu erhöhen oder zu verringern und somit das Signal über verschiedene Bereiche des geplanten Scan-Bereiches zu optimieren. Er verfügt des Weiteren über einen Kollimator, um die Strahlenbelastung des Patienten zu reduzieren, indem er die Strahlung am Anfang und Ende der Aufzeichnung absorbiert, die nicht zur Bildgebung beiträgt.

An zusätzlichen Vorteilen des Brilliance iCT Scanner sind zu nennen:

- Eine leistungsfähige Röntgenröhre: für erhöhte Haltbarkeit, Bildqualität und räumliche Auflösung, insbesondere bei Patienten mit hohem BMI.
- 120 kW-Generator: bietet sofortige Leistung, um die Bildqualität von kurzen Scans zu maximieren.

- Innovative NanoPanel Detektoren: reduzieren elektronisches Rauschen und ermöglichen schnelle, low-dose-Scans mit hoher räumlicher Auflösung (bis zu 24 lp / cm), was eine bessere Identifikation kleiner Strukturen zulässt.
- "IDose iterative rekonstruktion" Technik: diese nutzt fortschrittliche Rekonstruktionsalgorithmen, um diagnostische Bilder bei niedriger Strahlendosis zu ermöglichen, ohne Rauschen und Bildartefakte zu erzeugen. Die schnellere Rekonstruktion von Daten bedeutet einen höheren Durchsatz und kürzere Wartezeiten für großvolumige Datensätze.

Laut Herstellerangaben erlaubt die Verwendung der "Step & Shoot" Bildgebungsfunktion, dass Patienten mit Herzfrequenzen von bis zu 75 bpm erfolgreich untersucht werden können.

Somatom Definition Flash, Siemens Healthcare

Der Somatom Definition Flash ist ein Dual-Source-128-Zeilen-CT-Scanner der zweiten Generation. Er wurde entwickelt, um Bilder mit hoher Auflösung bei einer schnellen Scangeschwindigkeit mit niedrig dosierter Strahlung zu erstellen. Der Scanner verfügt über zwei Röntgenröhren und zwei Detektorarrays, die 95 ° zueinander montiert sind. 64 x 0,6 mm Detektorzeilen führen insgesamt zu einer z-Achsen Abdeckung von 38,4 mm pro Umdrehung. Jede Detektorzeile wird doppelt abgetastet, so dass 128 Datenkanäle erzeugt werden.

Die Gantry-Öffnung misst 78 cm und der Tisch hat eine maximale Traglast von 220 kg als Standard, mit einer Option, die maximale Belastung bis 300 kg zu erhöhen. Das maximale Scan-Feld ist 50 cm, mit einer Option, das Scan-Feld auf bis zu 78 cm zu erhöhen. Die Gantry hat eine Umlaufzeit von 0,28 Sekunden; kombiniert mit dem schnellen Tischvorschub ergibt sich daraus eine maximale Scangeschwindigkeit von 458 mm / s. Die schnellen Messzeiten können insbesondere unkooperativen Patienten zugutekommen.

Die Verwendung von zwei Detektorquellen-Baugruppen ermöglicht den Betrieb der beiden Röhren mit verschiedenen peak kV. Die Daten der beiden Energieniveaus werden zur gleichen Zeit registriert, was eine zeitliche Auflösung von 75 ms ermöglicht.

Der Somatom Definition Flash nutzt ebenfalls eine Reihe von Strategien, um die Strahlenbelastung bei der Bildgebung zu reduzieren:

- Im "Flash"-Modus (empfohlen für Herzfrequenzen bis zu 65 Schlägen pro Minute (bpm)), können Projektionen des gesamten Herzens in ca. 250 ms mit einer Strahlendosis von weniger als 1 mSv erfasst werden;
- Der selektive Photonen Schild filtert Röntgenstrahlung hoher Spannung heraus
- Die "Iterative Reconstruction in Image Space (IRIS)" - Technik zur Rekonstruktion eines Bildes aus den Rohdaten führt zu einer Reduktion der Strahlendosis bei Erhaltung der Bildqualität.

Für Herzpatienten mit Herzfrequenzen über 65 Schläge pro Minute sind verschiedene Scan-Modi empfohlen, die zu leicht höheren Untersuchungszeiten und Strahlendosen führen. Diese

Scan-Modi bieten die Möglichkeit, Patienten mit hoher Herzfrequenz zu untersuchen, ohne Beta-Blocker zu verwenden.

Aquilion ONE, Toshiba Medical Systems

Der Toshiba Aquilion One ist ein 640-Zeilen-CT-Scanner mit 320 x 0,5 mm Detektorzeilen und einer z-Achsen - Abdeckung von 160 mm. Diese Spezifikation erlaubt die Abbildung von ganzen Organen in einer einzigen nicht-helikalen Drehung; zum Beispiel kann ein Bild des Herzens innerhalb eines einzigen Herzschlags erfasst werden. Neben der Reduzierung der Untersuchungszeit sind die Strahlung und die Kontrastdosis reduziert. Im Helical - Scanning - Modus beträgt die z-Achsen Abdeckung 80 mm.

Zu den erweiterten Funktionen des Aquilion-ONE gehören:

- Adaptive Iterative Dosisreduktion: produziert schnell diagnostische Bilder mit niedrigem Rauschpegel und geringem Bedienungsaufwand.
- Automatisierte Parameterwahl um eine gleichbleibend hohe Bildqualität für alle Patienten zu gewährleisten, unabhängig von ihrer Körpergröße.
- PhaseXact: wählt automatisch die Herzphase, die die geringste Bewegung aufweist, um die zeitliche Genauigkeit verbessern.
- ConeXact Volumen Rekonstruktion: Entfernt Artefakte, die durch den breiten Kegelwinkel entstehen, um qualitativ hochwertige Bilder zu erzeugen.
- Automatische Arrhythmie Ablehnung Software: Beendet die Strahlenbelastung, wenn Herzrhythmusstörungen erkannt werden und erfasst den nächsten normalen Schlag für die Bildrekonstruktion.
- Adaptive Multi-Segment-Rekonstruktion: verbessert die zeitliche Auflösung bei Patienten mit hoher oder variabler Herzfrequenz.

Laut Herstellerangaben erlaubt es der Aquilion ONE eine kardiale Funktions- und anatomische Analyse in einem einzigen Scan durchzuführen, wodurch die Notwendigkeit, mehrere Untersuchungen durchzuführen, entfällt.

A5 Effekte ionisierender Strahlen

Ionisierende Strahlen haben die Eigenschaft, Moleküle und Atome in ihrer Struktur zu verändern. In biologischen Geweben führt dies am häufigsten zur Bildung von sogenannten freien Radikalen, die durch die Interaktion der Strahlung mit Wassermolekülen entstehen. Freie Radikale können ihrerseits die DNA schädigen und somit zu Tumorerkrankungen führen. Das Risiko für eine strahlungsbedingte Tumorerkrankung ist von der Strahlendosis abhängig. Zur Abschätzung dieser Dosis wird in der Medizin üblicherweise die **Äquivalentdosis** bestimmt. Diese ist definiert als die vom Körper aufgenommene **Energiedosis** durch ionisierende Strahlung multipliziert mit einem dimensionslosen Gewichtungsfaktor, welcher die relative biologische Wirksamkeit der jeweiligen Strahlungsarten (α , β , γ -Strahlung) repräsentiert. Die Energiedosis wird in der Physik in der Einheit Gray (Gy) gemessen. Da die Äquivalentdosis die gleiche Dimension hat (Joule/kg) wie die Energiedosis (der Gewichtungsfaktor ist ja dimensionslos), wird zur Verdeutlichung des Unterschiedes zwischen Energie- und Äquivalentdosis für letztere eine andere Einheit verwendet, das Sievert (Sv). Die **effektive Dosis** (effektive Äquivalentdosis) berücksichtigt zusätzlich die unterschiedliche Empfindlichkeit der Organe gegenüber ionisierender Strahlung. Die Einheit der effektiven Dosis ist ebenso das Sievert (Sv).

Die untersuchungsbedingten Strahlendosen hängen von einer Reihe von Faktoren ab. Die wichtigsten sind die Anzahl der Untersuchungen, die verwendete Stromstärke und Scanningzeit (in Milliampère-Sekunden, mAs) und die Gerätespannung (in Kilovolt-peaks, kVp).

Die folgende Tabelle soll die Grössenordnung der effektiven Dosis bei verschiedenen Untersuchungen veranschaulichen:

Untersuchung	Effektive Dosis (mSv)
Klassische Röntgen-Thorax Aufnahme	0.01
Mammographie Screening	3
Thorax CT	20
Natürliche, umweltbedingte Strahlung (pro Jahr)	3
Coronar CT	7 – 9
IKA	3 – 6*

*Bei therapeutischen Interventionen im Rahmen der IKA kann die Dosis deutlich höher (bis 25 mSv) liegen

Tabelle A5-1: Effektive Strahlendosen, Näherungswerte

Die in der Tabelle genannten Strahlendosen bezieht sich auf US-amerikanische Untersuchungsprotokolle. Nach Meinung der konsultierten Fachspezialisten ist jedoch davon auszugehen, dass in der Schweiz ähnliche Untersuchungsprotokolle zur Anwendung kommen. Gemäss der Literatur ist bei den in der Tabelle genannten Strahlendosen ist bei einer einmaligen Untersuchung die Auslösung einer Tumorerkrankung extrem unwahrscheinlich.

A6 Wirkungs-Modell (QALY) gemäss Methodik des Swiss Medical Board

Im Sinne einer Plausibilitätsprüfung ist hier auch die Berechnung der Wirkung (gemessen in QALY) nach der Methodik des Swiss Medical Board dargestellt.

Das Swiss Medical Board verwendet zur Einschätzung der Lebensqualität den Karnofsky-Index und beschränkt in der Regel den Berechnungszeitraum auf die Periode, bei denen Unterschiede in den beiden Behandlungsgruppen zu erwarten sind, die direkt auf die untersuchte Intervention bezogen sind. Grundlage für die Einschätzung sind Daten aus der Literatur oder plausible Annahmen, wenn solche Daten in der Literatur nicht dokumentiert sind.

Wert	Beschreibung
1.0	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit.
0.9	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome.
0.8	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.
0.7	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.
0.6	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen.
0.5	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen.
0.4	Beträchtlich behindert. Qualifizierte Hilfe praktisch täglich benötigt.
0.3	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich.
0.2	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich.
0.1	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.
0.0	Tod.

Tabelle A6-1: Karnofsky-Index

Zur Berechnung der Lebensqualität und der QALY werden dieselben drei Fälle entsprechend den diagnostischen Strategien im NICE/Kleijnen-Assessment betrachtet:

1. Alleinige Durchführung einer IKA (nur IKA)
2. Durchführung einer NGCCT- Untersuchung und zusätzlich einer IKA, wenn die CT-Untersuchung einen positiven Befund ergab (Kombinationsdiagnostik)
3. Alleinige Durchführung einer NGCCT- Untersuchung (nur NGCCT)

Nach den Gesprächen mit den Fachspezialisten werden für alle drei Fälle folgende Annahmen getroffen:

- Kohortenalter 60 Jahre, was der Grössenordnung im NICE/Kleijnen-Assessment entspricht
- Die Lebenserwartung in der Schweiz beträgt bei 60 jährigen Männern und Frauen im Durchschnitt weitere 23 Jahre, also 83 Jahre.
- Die Lebenserwartung mit KHK ist nach Aussage der Fachspezialisten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung geringer. Es wird für unsere Berechnungen die Annahme getroffen, dass die mittlere Lebenserwartung von 60 jährigen Patienten mit einer KHK 18 weitere Jahre beträgt, also die Personen im Durchschnitt 5 Jahre früher versterben.
- Spezifität CT 85% (Ergebnis gemäss des NICE/Kleijnen-Assessment)
- Sensitivität CT 97% (Ergebnis gemäss des NICE/Kleijnen-Assessment)
- gemäss Angaben der Fachspezialisten zur klinischen Praxis in der Schweiz werden hier nur Patienten mit einer vermuteten KHK betrachtet, nicht aber Patienten mit einer gesicherten KHK.
- Patienten mit richtig negativen Befunden haben in der Regel weiterhin diffuse Symptome und sind in ihrer Leistungsfähigkeit ein wenig eingeschränkt. Sie haben eine hohe Lebensqualität (im Mittel von 0.95 auf der Karnofsky-Skala), haben aber eine normale Lebenserwartung. Patienten mit richtig positiven Befunden sind (in der Regel) nach einer Behandlung beschwerdefrei.

1. Alleinige Durchführung einer IKA (nur IKA)

Für die IKA als Goldstandard wird eine 100-prozentige Sensitivität und Spezifität angenommen. Falsch positive und falsch negative Befunde würden gemäss den konsultierten Fachspezialisten so gut wie nicht auftreten.

Die Wirkung W für die Strategie "nur IKA" berechnet sich als Produkt von Lebensqualität und Zeit wie folgt:

a) Bei einer Vortestwahrscheinlichkeit von 10%:

$W = \text{Anzahl der "richtig positiven"} + \text{Anzahl der "richtig negativen"}$

$$= (1 \times 18 \text{ Jahre} \times 0.1) + (0.95 \times 23 \text{ Jahre} \times 0.9) = 21.456 \text{ QALY}$$

b) Bei einer Vortestwahrscheinlichkeit von 30%:

$W = \text{Anzahl der "richtig positiven"} + \text{Anzahl der "richtig negativen"}$

$$= (1 \times 18 \text{ Jahre} \times 0.3) + (0.95 \times 23 \text{ Jahre} \times 0.7) = 20.695 \text{ QALY}$$

2. NGCCT und nachfolgende IKA bei positivem CT - Befund (Kombinationsdiagnostik)

Patienten mit einem falsch negativen Befund haben eine KHK, diese wird aber bei der Untersuchung nicht erkannt (3% der Fälle). Da die Beschwerden des Patienten weiterhin bestehen oder sich gar verschlimmern, ist im Regelfall davon auszugehen, dass die Patienten erneut einen

Arzt konsultieren und die KHK in einer anderen, weiteren Untersuchung diagnostiziert und behandelt wird. Somit wird für unsere Berechnung die Annahme getroffen, dass falsch negative Befunde nur in einigen Fällen zu erheblichen Konsequenzen führen und insgesamt 1 Jahr früher als richtig positive Patienten versterben (nach 17 Jahren).

Da bei positiven CT-Befunden nachgängig eine IKA durchgeführt wird, wird die Anzahl der falsch positiven Befunde zu 0% angenommen.

Die Wirkung W für die Strategie "Kombinationsdiagnostik" berechnet sich als Produkt von Lebensqualität und Zeit wie folgt:

a) Bei einer Vortestwahrscheinlichkeit von 10%:

$$W = \text{Anzahl der "richtig positiven"} + \text{Anzahl der "falsch negativen"} + \text{Anzahl der "richtig negativen"} \\ = (1 \times 18 \text{ Jahre} \times 0.1 \times 0.97) + (0.95 \times 17 \text{ Jahre} \times 0.1 \times 0.03) + (0.95 \times 23 \text{ Jahre} \times 0.9) = 21.4595 \text{ QALY}$$

b) Bei einer Vortestwahrscheinlichkeit von 30%:

$$W = \text{Anzahl der "richtig positiven"} + \text{Anzahl der "falsch negativen"} + \text{Anzahl der "richtig negativen"} \\ = (1 \times 18 \text{ Jahre} \times 0.3 \times 0.97) + (0.95 \times 17 \text{ Jahre} \times 0.3 \times 0.03) + (0.95 \times 23 \text{ Jahre} \times 0.7) = 21.6784 \text{ QALY}$$

3: Alleinige Durchführung einer NGCCT (nur NGCCT)

Falsch negative Befunde treten in 3% der Fälle auf; diese Patienten sterben verfrüht nach 17 Jahren (wie oben ausgeführt).

Falsch positive Befunde treten in 15% der Fälle auf; das heisst, dass die Personen gar keine KHK haben, diese jedoch fälschlicherweise diagnostiziert und therapiert wird. Die medikamentöse Therapie der KHK erfolgt mit unterschiedlichen Medikamenten, die insgesamt als sicher gelten und eher selten schwerwiegende Nebenwirkungen haben. Die Lebensqualität beträgt 0.9 auf dem Karnofsky-Index, die Lebenserwartung beträgt 23 Jahre.

Die Wirkung W für die Strategie "nur NGCCT" berechnet sich als Produkt von Lebensqualität und Zeit wie folgt:

a) Bei einer Vortestwahrscheinlichkeit von 10%:

$$W = \text{Anzahl der "richtig positiven"} + \text{Anzahl der "falsch negativen"} + \text{Anzahl der "richtig negativen"} \\ + \text{Anzahl der "falsch positiven"} \\ = (1 \times 18 \text{ Jahre} \times 0.1 \times 0.97) + (0.95 \times 17 \text{ Jahre} \times 0.1 \times 0.03) + (0.95 \times 23 \text{ Jahre} \times 0.9 \times 0.85) \\ + (0.9 \times 23 \text{ Jahre} \times 0.7 \times 0.85) = 21.3042 \text{ QALY}$$

b) Bei einer Vortestwahrscheinlichkeit von 30%:

W = Anzahl der "richtig positiven" + Anzahl der "falsch negativen" + Anzahl der "richtig negativen" + Anzahl der "falsch positiven"

$$= (1 \times 18 \text{ Jahre} \times 0.3 \times 0.97) + (0.95 \times 17 \text{ Jahre} \times 0.3 \times 0.03) + (0.95 \times 23 \text{ Jahre} \times 0.7 \times 0.85) + (0.9 \times 23 \text{ Jahre} \times 0.7 \times 0.15) = 20.5576 \text{ QALY}$$

Zusammenfassend ergeben sich somit folgende Ergebnisse:

Strategie	QALY gemäss Methodik des SMB (VTW 10%)	Δ QALY bei einer VTW von 10% zur Strategie "nur IKA"	QALY gemäss Methodik des SMB (VTW 30%)	Δ QALY bei einer VTW von 10% zur Strategie "nur IKA"
"nur IKA"	21.465	-	20.695	-
Kombinationsdiagnostik	21.4595	0.006	20.6784	-0.0167
"nur NGCCT"	21.3042	-0.161	20.5576	-0.137

VTW: Vortestwahrscheinlichkeit

Tabelle A6-2: QALY gemäss Methodik des SMB

Gegenüberstellung der Wirkungs-Modelle

Die Methodik des NICE/Kleijnen Assessment zur Ermittlung der Wirkung unterscheidet sich von dem Ansatz, den das Swiss Medical Board heranzieht.

Die NICE/Kleijnen-Methodik beruht auf einer Zusammenführung der Ergebnisse von mehreren Simulationsmodellen. Generell erfolgt die Parametrisierung der verwendeten Modelle auf Daten, die der Literatur entnommen sind.

Die Methodik des Swiss Medical Board nimmt eine Abschätzung der Lebensqualität gemäss dem Karnofsky-Index vor. Es bezieht sich hierbei auf in der Literatur veröffentlichten Daten, Einschätzungen der konsultierten Fachspezialisten sowie plausible Annahmen.

Obwohl die beiden Ansätze zur Ermittlung der Wirkung unterschiedlich sind, zeigen beide Ansätze, dass die Differenzen zwischen den diagnostischen Vorgehensweisen bezüglich der Wirkung gemessen in QALY sehr klein sind und in dieselbe Richtung weisen:

	gemäss Ansatz NICE	gemäss Ansatz Swiss Medical Board
Differenz "nur IKA" zu "Kombinationsdiagnostik"	- 0.007	-0.006 bis -0.017
Differenz "nur IKA" zu "nur NGCCT"	- 0.009	-0.137 bis -0.161

Tabelle A6-3: Differenzen zwischen den diagnostischen Vorgehensweisen gemäss Ansatz des NICE/Kleijnen-Assessment und gemäss Ansatz des Swiss Medical Board (Patienten mit vermuteter KHK)

Sowohl der Ansatz des NICE/Kleijnen-Assessments wie auch der Ansatz des Swiss Medical Board kommen zu dem Schluss, dass die Strategie "nur IKA" bezüglich der Wirkung (gemessen in QALY) den beiden anderen Diagnoseverfahren leicht überlegen ist. Dies ist im Wesentlichen darauf zurückzuführen, dass bei der IKA gemäss Definition keine falsch positiven oder falsch negativen Befunde möglich sein sollen.