

Phonokardiografie zum Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit



RAPID REPORT

Projekt: D24-03

Version: 1.0

Stand: 27.02.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1946

DOI: 10.60584/D24-03

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Phonokardiografie zum Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

28.11.2024

Interne Projektnummer

D24-03

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/D24-03>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Phonokardiografie zum Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit; Rapid Report [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/D24-03>.

Schlagwörter

Herzfunktionsprüfungen, Phonokardiografie, Herztöne, Koronararterienkrankung, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords

Heart Function Tests, Phonocardiography, Heart Sounds, Coronary Artery Disease, Benefit Assessment, Systematic Review

Dieser Rapid Report wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Sachverständigen ein ausgefülltes „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben des externen Sachverständigen zur Offenlegung von Beziehungen sind in Anhang A dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige

- Ulrich Tebbe, Detmold

Das IQWiG dankt dem externen Beteiligten für seine Mitarbeit am Projekt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Katrin Dreck
- Daniel Fleer
- Ulrike Paschen
- Katherine Rascher
- Nadine Reinhardt
- Sibylle Sturtz
- Siw Waffenschmidt

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vii
Abbildungsverzeichnis	ix
Abkürzungsverzeichnis.....	x
Kernaussage	xi
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung.....	2
3 Projektverlauf.....	3
4 Methoden	4
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung.....	4
4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette in die Untersuchung.....	4
4.1.1.1 Population.....	4
4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	4
4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	5
4.1.1.4 Studientypen.....	6
4.1.1.5 Studiendauer.....	6
4.1.1.6 Publikationssprache.....	6
4.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	6
4.1.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	7
4.1.2 Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte in die Untersuchung	7
4.1.2.1 Population.....	7
4.1.2.2 Indextest und Referenzstandard	8
4.1.2.3 Zielgrößen	8
4.1.2.4 Studientypen.....	8
4.1.2.5 Studiendauer.....	8
4.1.2.6 Publikationssprache.....	8
4.1.2.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	8
4.1.2.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	9
4.2 Informationsbeschaffung.....	9

4.3	Informationsbewertung und -synthese	10
4.3.1	Darstellung der Einzelstudien.....	10
4.3.1.1	Ergebnisse aus Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette	10
4.3.1.2	Ergebnisse aus Studien zur diagnostischen Güte	11
4.3.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	11
4.3.2.1	Ergebnisse aus Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette	11
4.3.2.2	Ergebnisse aus Studien zur diagnostischen Güte	12
4.3.3	Aussagen zur Beleglage	12
4.3.3.1	Ergebnisse aus Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette	12
4.3.3.2	Ergebnisse aus Studien zur diagnostischen Güte	13
5	Ergebnisse	15
5.1	Informationsbeschaffung.....	15
5.1.1	Resultierender Studienpool.....	17
5.1.2	Studien ohne berichtete Ergebnisse	18
5.2	Ergebnisdarstellung der eingeschlossenen Studien.....	20
5.3	Charakteristika der randomisierten kontrollierten Studie zur diagnostisch- therapeutischen Behandlungskette	20
5.3.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	20
5.3.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials	25
5.4	Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie zur diagnostisch- therapeutischen Behandlungskette	25
5.4.1	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial.....	25
5.4.2	Endpunkt Anzahl der Patientinnen und Patienten mit im Rahmen der Folgediagnostik durchgeführten nicht invasiven und invasiven Tests.....	26
5.4.3	Endpunkt Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer im Rahmen der Folgediagnostik durchgeführten invasiven Koronarangiografie	27
5.4.4	Weitere Endpunkte	28
5.5	Charakteristika der Studie zur diagnostischen Güte.....	30
5.5.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	30
5.5.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit	34
5.6	Ergebnisse der Studie zur diagnostischen Güte.....	34
5.7	Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse.....	36

6	Diskussion	40
7	Fazit	45
8	Literatur	46
Anhang A	Offenlegung von Beziehungen des externen Sachverständigen	51

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette	7
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte	9
Tabelle 3: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	13
Tabelle 4: Relevanz der in den vorangegangenen Berichten und der Update-Recherche der Fachberatung Medizin identifizierten Studien für die vorliegende Nutzenbewertung.....	16
Tabelle 5: Studienpool der Nutzenbewertung.....	17
Tabelle 6: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse.....	19
Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen RCT	22
Tabelle 8: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in der RCT.....	23
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation der RCT	24
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	25
Tabelle 11: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit im Rahmen der Folgediagnostik durchgeführten nicht invasiven und invasiven Tests.....	26
Tabelle 12: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer im Rahmen der Folgediagnostik durchgeführten invasiven Koronarangiografie (ICA)	26
Tabelle 13: Ergebnisse der RCT – Anzahl der Patientinnen und Patienten mit im Rahmen der Folgediagnostik durchgeführten nicht invasiven und invasiven Tests	27
Tabelle 14: Ergebnisse der RCT – Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer im Rahmen der Folgediagnostik durchgeführten invasiven Koronarangiografie (ICA).....	28
Tabelle 15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie zur diagnostischen Güte	31
Tabelle 16: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in der Studie zur diagnostischen Güte	32
Tabelle 17: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie zur diagnostischen Güte ...	33
Tabelle 18: Verzerrungspotenzial nach QUADAS 2.....	34
Tabelle 19: Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit QUADAS 2	34
Tabelle 20: Ergebnisse der Studie zur diagnostischen Güte der Phonokardiografie.....	35
Tabelle 21: Landkarte der Beleglage	37
Tabelle 22: Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK bei symptomatischen Patientinnen und Patienten gemäß ESC 2019.....	42

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK bei Patientinnen und Patienten mit stabiler Brustschmerz-Symptomatik nach dem DISCHARGE Kalkulator gemäß Nationaler VersorgungsLeitlinie „Chronische KHK“ (Version 7.0).....	40

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CCTA	Computertomografie-Koronarangiografie
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
FFR	fraktionelle Flussreserve
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICA	Invasive Koronarangiografie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHK	Koronare Herzkrankheit
MACE	Major adverse cardiovascular Events
MRT	Magnetresonanztomografie
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
UE	unerwünschtes Ereignis

Kernaussage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 28.11.2024 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Phonokardiografie zum Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit beauftragt.

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung einer Untersuchungsstrategie mit Phonokardiografie im Vergleich zu einer Untersuchungsstrategie ohne Phonokardiografie

bei Patientinnen und Patienten von über 40 Jahren mit unklarem Brustschmerz, bei denen bislang keine koronare Herzkrankheit diagnostiziert wurde, bei denen nach Durchführung der Basisdiagnostik die Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit zwischen 15 % und 85 % liegt und bei denen das Vorliegen einer behandlungsbedürftigen koronaren Herzkrankheit ausgeschlossen werden soll.

Fazit

In der Gesamtschau der Ergebnisse aus einer randomisierten kontrollierten Studie und einer Studie zur diagnostischen Güte ergibt sich für die Phonokardiografie als Triage-Test im Rahmen der Diagnostik einer koronaren Herzkrankheit kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden. Die randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich zweier Untersuchungsstrategien zeigte, dass durch den Einsatz der Phonokardiografie bei Patientinnen und Patienten ab 40 Jahren mit unklaren Brustschmerzen und mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende koronare Herzkrankheit keine unnötige Folgediagnostik, weder nicht invasiv noch invasiv, eingespart werden konnte. Die Studie zur diagnostischen Güte zeigte darüber hinaus keine ausreichend hohe Sensitivität der Phonokardiografie zum Einsatz als Ausschlussdiagnostik.

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 20.02.2020 den Antrag auf Erprobung der Phonokardiografie zum Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit (KHK) unter Berücksichtigung der Potenzialbewertung E19-09 [1] positiv beschieden. Demnach wies die Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative auf, denn die Methode ließ erwarten, dass bei Patientinnen und Patienten über 40 Jahren ohne bekannte KHK mit einer Vortestwahrscheinlichkeit von 15 % bis 85 % gemäß der Nationalen VersorgungsLeitlinie aus dem Jahr 2019 nach erfolgter Basisdiagnostik andere aufwändigere, für die Patientinnen und Patienten invasivere Diagnostik vermieden werden kann [2].

Im Anschluss an die Einleitung des Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung der Phonokardiografie zum Ausschluss einer KHK wurde das Addendum zur Potenzialbewertung E20-05 [3] zur systematischen Überprüfung der Evidenz zu der Methode beauftragt.

In dem Stellungnahmeverfahren des G-BA zu dem in den Beratungen entwickelten Beschlussentwurf einer Erprobungsstudie wurde das Protokoll zu der damals noch laufenden randomisierten kontrollierten Studie FILTER-SCAD identifiziert [4]. Der G-BA hat die Studie FILTER-SCAD anhand dieses Protokolls daraufhin geprüft, ob sie geeignet ist, in naher Zukunft die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens zu gewinnen und die Fragestellung der Erprobung zu beantworten. In der Gesamtbetrachtung entsprach das gewählte Studiendesign den Anforderungen an eine Erprobungsstudie für die Methode. Im Ergebnis hielt der G-BA die Durchführung einer weiteren Studie zur Erprobung der Methode nicht für erforderlich und setzte demgemäß sein Beratungsverfahren über eine Erprobungsrichtlinie am 21.04.2022 aus [2].

Für die aussetzungsbegründende Studie FILTER-SCAD liegt mittlerweile eine Ergebnispublikation vor [5]. Die Ergebnisse dieser Studie wurden vom G-BA als geeignet angesehen, den Nutzen der Methode zu bewerten. Aufgrund dessen hat der G-BA am 28.11.2024 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Phonokardiografie zum Ausschluss einer KHK gemäß § 139b Absatz 1 Satz 1 in Verbindung mit § 139a Absatz 3 SGB V zu beauftragen. Im Rahmen dieser Nutzenbewertung soll insbesondere die Studie FILTER-SCAD berücksichtigt werden sowie ggf. vorhandene aktuelle Evidenz. Zudem sollen die Ergebnisse in den deutschen Versorgungskontext eingeordnet werden [6], der mittlerweile durch die aktuelle Nationale VersorgungsLeitlinie aus dem Jahr 2024 abgebildet wird. Mit dem Beschluss zur Beauftragung wurde dem IQWiG eine Update-Recherche der Fachberatung Medizin des G-BA zur Methode zur Verfügung gestellt [7].

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung einer Untersuchungsstrategie mit Phonokardiografie im Vergleich zu einer Untersuchungsstrategie ohne Phonokardiografie

bei Patientinnen und Patienten von über 40 Jahren mit unklarem Brustschmerz, bei denen bislang keine koronare Herzkrankheit diagnostiziert wurde, bei denen nach Durchführung der Basisdiagnostik die Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit zwischen 15 % und 85 % liegt und bei denen das Vorliegen einer behandlungsbedürftigen koronaren Herzkrankheit ausgeschlossen werden soll.

3 Projektverlauf

Der G-BA hat am 28.11.2024 das IQWiG mit der Bewertung der Methode Phonokardiografie zum Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurde ein externer Sachverständiger eingebunden.

Auf Basis einer internen Projektskizze wurde ein Rapid Report erstellt. Dieser Bericht wurde an den G-BA übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Methoden

Diese Bewertung wurde auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 7.0 [8] erstellt.

Für den zu erstellenden Bericht sind in erster Linie randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) als relevante wissenschaftliche Informationsquelle in die Nutzenbewertung eingeflossen.

Dennoch wurden neben RCTs auch Studien zur diagnostischen Güte berücksichtigt, da diese ebenfalls geeignet sind, die in der vorliegenden Situation relevante Frage, ob die Phonokardiografie in einer durch die Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) etablierten Diagnosekette zu einem frühen Zeitpunkt ergänzt werden sollte, zu beantworten. Denn im Fall zuverlässig negativer Testergebnisse kann ein Ausschluss einer KHK erfolgen, um unnötige Folgediagnostik zu vermeiden. Dafür ist die Grundvoraussetzung, in einer Studie zur diagnostischen Güte eine ausreichend hohe Sensitivität nachzuweisen. Damit ist sichergestellt, dass bei Einsatz der Phonokardiografie als Ausschlussdiagnostik nur ein vertretbar geringer Teil der an KHK erkrankten Patientinnen und Patienten ein falsch-negatives Ergebnis erhält. Mittels weiterer statistischer Maßzahlen wie der Spezifität und dem Anteil testnegativer Personen lässt sich der von der Methode profitierende Anteil der Personen (Testnegative ohne KHK) quantifizieren und in Relation zu den Personen mit einem Nachteil (Testnegative mit KHK) setzen.

In der Konsequenz wurden deshalb neben RCTs auch prospektive diagnostische Querschnittsstudien eingeschlossen.

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

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

4.1.1.1 Population

In die Bewertung wurden Studien mit Patientinnen und Patienten von über 40 Jahren mit unklarem Brustschmerz aufgenommen, bei denen bislang keine KHK diagnostiziert wurde und bei denen nach Anamnese, körperlicher Untersuchung und Durchführung der Basisdiagnostik die Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK zwischen 15 % und 85 % liegt und eine behandlungsbedürftige KHK ausgeschlossen werden soll.

4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die Prüfindervention bildete eine Untersuchungsstrategie mit Einsatz der Phonokardiografie als Triage-Test vor leitliniengerechter Folgediagnostik. Durch ein negatives Ergebnis der Phonokardiografie soll das Vorliegen einer stenosierenden KHK ausgeschlossen werden sowie funktionelle oder morphologische Folgediagnostik und damit einhergehende mögliche Nebenwirkungen vermieden werden [2]. Bei der Phonokardiografie handelt es sich um eine

nicht invasive und röntgenstrahlungsfreie Untersuchung in Ruhe zur Erfassung und Quantifizierung von durch Blutflussturbulenzen verursachten Koronargeräuschen. Die Phonokardiografie unter Anwendung des CADscor-Systems schätzt einen der Risikostratifizierung dienenden CAD-Score von 0 bis 99. Dieser wird aus der Zusammenführung einer vollautomatischen Analyse der akustischen Signale in Kombination mit einem klinischen Risiko auf der Grundlage von Geschlecht, Alter und dem Bluthochdruckstatus ermittelt. Ein CAD-Score ≤ 20 soll auf eine geringe Wahrscheinlichkeit einer stenosierenden KHK hinweisen.

Die Vergleichsintervention war eine Untersuchungsstrategie bestehend aus leitliniengerechter funktioneller oder morphologischer Folgediagnostik.

In der leitliniengerechten Folgediagnostik kommen überwiegend nicht invasive Tests zur Anwendung (siehe auch Kapitel 6), die jedoch mit Nachteilen wie einer langen Untersuchungsdauer, körperlicher oder pharmakologischer Belastung, der Verabreichung eines Kontrastmittels oder Strahlenexposition einhergehen.

4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung wurden folgende Kategorien patientenrelevanter Endpunkte betrachtet:

- Mortalität,
- Morbidität,
 - insbesondere Vermeidung von unnötiger sowohl nicht invasiver als auch invasiver Folgediagnostik
- gesundheitsbezogene Lebensqualität,
- Nebenwirkungen.

Als unnötige Folgediagnostik wurde im vorliegenden Bericht jeder durchgeführte nicht invasive oder invasive Test mit einem negativen Ergebnis verstanden, d. h. jeder Test der Folgediagnostik, bei dem keine stenosierende KHK festgestellt wird. Da, wie in Abschnitt 4.1.1.2 beschrieben, die meisten in der Folgediagnostik zur Anwendung kommenden Tests in irgendeiner Form belastend sind, wurde auch die Vermeidung von unnötiger nicht invasiver Folgediagnostik als patientenrelevant erachtet.

4.1.1.4 Studientypen

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

Für alle in Abschnitt 4.1.1.2 genannten Interventionen und alle in 4.1.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar. Für die Bewertung mittels Betrachtung der diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette wurden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

4.1.1.5 Studiendauer

Eingeschlossen wurden Studien mit einer Mindestdauer der Nachbeobachtung von 6 Monaten [9].

4.1.1.6 Publikationssprache

Die Publikation musste in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette

Einschlusskriterien	
E1a	Patientinnen und Patienten von über 40 Jahren mit unklarem Brustschmerz, bei denen bislang keine KHK diagnostiziert wurde und bei denen nach Anamnese, körperlicher Untersuchung und Durchführung der Basisdiagnostik die Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK zwischen 15 % und 85 % liegt und eine behandlungsbedürftige KHK ausgeschlossen werden soll (siehe auch Abschnitt 4.1.1.1)
E2a	Prüfintervention: Untersuchungsstrategie mit Phonokardiografie vor leitliniengerechter funktioneller oder morphologischer Folgediagnostik (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)
E3a	Vergleichsintervention: Untersuchungsstrategie bestehend aus leitliniengerechter funktioneller oder morphologischer Folgediagnostik (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)
E4a	patientenrelevante Endpunkte wie in 4.1.1.3 formuliert
E5a	randomisierte kontrollierte Studien
E6a	Studiendauer: mindestens 6 Monate
E7a	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E8a	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [10] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; KHK: koronare Herzkrankheit</p>	

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

Für die Einschlusskriterien E1a (Population), E2a (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3a (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reichte es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt waren. Lagen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurde auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1a, E2a und E3a bei weniger als 80 % erfüllt waren, wurden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorlagen, die die Einschlusskriterien erfüllten.

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

4.1.2.1 Population

In die Bewertung wurden Studien mit Patientinnen und Patienten von über 40 Jahren mit unklarem Brustschmerz eingeschlossen, bei denen bislang keine KHK diagnostiziert wurde und bei denen nach Anamnese, körperlicher Untersuchung und Durchführung der Basisdiagnostik

die Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK zwischen 15 % und 85 % liegt und eine behandlungsbedürftige KHK ausgeschlossen werden soll.

4.1.2.2 Indextest und Referenzstandard

Indextest war die Phonokardiografie vor leitliniengerechter funktioneller oder morphologischer Folgediagnostik. Zur Beschreibung der Phonokardiografie siehe Abschnitt 4.1.1.2.

Referenzstandard war die nicht invasive und / oder invasive leitliniengerechte funktionelle oder morphologische Folgediagnostik.

4.1.2.3 Zielgrößen

Für die Untersuchung wurden folgende Zielgrößen betrachtet:

- statistische Maßzahlen
 - insbesondere Sensitivität

4.1.2.4 Studientypen

Für die Untersuchung wurde folgender Studientyp betrachtet:

- prospektive diagnostische Querschnittstudie mit zeitversetztem Referenzstandard in der Anwendungssituation bei unbekanntem Krankheitsstatus, in der die Auswertungsmethodik und der Grenzwert der Phonokardiografie zur Unterscheidung positiver und negativer Ergebnisse prospektiv festgelegt wurde.

Sowohl Testentwicklung als auch -validierung mussten an einer unabhängigen Stichprobe durchgeführt worden sein.

4.1.2.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

4.1.2.6 Publikationssprache

Die Publikation musste in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.1.2.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte

Einschlusskriterien	
E1b	Patientinnen und Patienten von über 40 Jahren mit unklarem Brustschmerz, bei denen bislang keine KHK diagnostiziert wurde und bei denen nach Anamnese, körperlicher Untersuchung und Durchführung der Basisdiagnostik die Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK zwischen 15 % und 85 % liegt und eine behandlungsbedürftige KHK ausgeschlossen werden soll (siehe auch Abschnitt 4.1.2.1)
E2b	Indextest: Phonokardiografie (siehe auch Abschnitt 4.1.2.2)
E3b	Referenzstandard: leitliniengerechte funktionelle oder morphologische Folgediagnostik (nicht invasiv und / oder invasiv) (siehe auch Abschnitt 4.1.2.2)
E4b	statistische Maßzahlen wie Sensitivität (siehe auch Abschnitt 4.1.2.3)
E5b	prospektive diagnostische Querschnittstudien mit zeitversetztem Referenzstandard in der Anwendungssituation bei unbekanntem Krankheitsstatus, in denen die Auswertungsmethodik und der Grenzwert der Phonokardiografie zur Unterscheidung positiver und negativer Ergebnisse prospektiv festgelegt wurden. Sowohl Testentwicklung als auch -validierung müssen an einer unabhängigen Stichprobe durchgeführt worden sein.
E6b	Studiendauer: keine Einschränkung
E7b	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E8b	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des STARD-Statements [11] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>KHK: koronare Herzkrankheit; STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies</p>	

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

Für die Einschlusskriterien E1b (Population), E2b (Indextest) und E3b (Referenzstandard) reichte es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt waren. Lagen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurde auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1b, E2b und E3b bei weniger als 80 % erfüllt waren, wurden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorlagen, die die Einschlusskriterien erfüllten.

4.2 Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung knüpfte an die vorangegangenen Berichte, nämlich die Potenzialbewertung E19-09 [1] und das Addendum zur Potenzialbewertung E20-05 [3] an und wurde durch die Fachberatung Medizin des G-BA um eine Update-Recherche für den im Addendum E20-05 nicht abgedeckten Zeitraum ergänzt [7].

Auf eine weitere Aktualisierung der Informationsbeschaffung wurde aufgrund der Aktualität der vorangegangenen systematischen Recherchen verzichtet.

Für die in den vorangegangenen Berichten genannten relevanten Studien wurde geprüft, ob diese unter Anwendung der für die vorliegende Nutzenbewertung geltenden Einschlusskriterien weiterhin relevant sind.

Für Studien, die in den vorangegangenen Berichten von unklarer Relevanz waren, wurde geprüft, ob in den jeweiligen Studienregistereinträgen mittlerweile zusätzliche Dokumente wie bspw. Ergebnisberichte enthalten sind.

Die Ergebnisse der verschiedenen Schritte der Informationsbeschaffung wurden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien wurden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wurde anschließend stichprobenartig von einer 2. Person überprüft.

4.3 Informationsbewertung und -synthese

4.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen kamen im Rahmen der Berichterstellung weder bei Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette noch bei Studien zur diagnostischen Güte zur Anwendung. Daher sind die entsprechenden Methoden im vorliegenden Bericht nicht beschrieben.

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen wurden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

4.3.1.1 Ergebnisse aus Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette

Die Ergebnisse der Endpunkte wurden im Bericht beschrieben und endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend wurden die Informationen zusammengeführt und analysiert.

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

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

4.3.1.2 Ergebnisse aus Studien zur diagnostischen Güte

Die Ergebnisse zu Zielgrößen wurden im Bericht beschrieben und pro Studie auf das Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend wurden die Informationen zusammengeführt und analysiert.

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

4.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

4.3.2.1 Ergebnisse aus Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette

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

A: Kriterien für die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

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

4.3.2.2 Ergebnisse aus Studien zur diagnostischen Güte

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit der Primärstudien zur diagnostischen Güte erfolgte auf Basis des QUADAS-2-Instruments [12]. Das Verzerrungspotenzial von Primärstudien zur diagnostischen Güte wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials einer Primärstudie als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Bewertung der diagnostischen Güte. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

4.3.3 Aussagen zur Beleglage

4.3.3.1 Ergebnisse aus Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette

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

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

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

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			gemeinsame Effektschätzung sinnvoll	gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll		
			Metaanalyse statistisch signifikant	konkludente Effekte ^a		
			deutlich	mäßig	nein	
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a. Unter konkludenten Effekten wird eine Datensituation verstanden, in der es möglich ist, einen Effekt im Sinne der Fragestellung abzuleiten, obwohl eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich ist (siehe Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden [8]).						

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

4.3.3.2 Ergebnisse aus Studien zur diagnostischen Güte

Wie zu Beginn von Kapitel 4 beschrieben ist für die Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung, also der Einsatz der zu bewertenden Methode als Ausschlussdiagnostik, der Nachweis einer ausreichend hohen Sensitivität in einer Studie zur diagnostischen Güte Grundvoraussetzung. Als Schwelle für einen Nutzen der Phonokardiografie wurde – wie in der Potenzialbewertung E19-09 – eine Sensitivität zur Erkennung einer stenosierenden KHK von 95 % (untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls: 92,5 %) zugrunde gelegt.

Bezogen auf die Sensitivität wurde eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens oder (höheren) Schadens getroffen. Dabei waren 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: Es lag entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

In die Bewertung des Nutzens wurde außerdem auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publication Bias oder Outcome Reporting Bias einbezogen.

Zusätzlich wurden weitere statistische Maßzahlen wie die Spezifität und der Anteil testnegativer Personen ergänzend berichtet. Diese beschreiben, welcher Anteil der Personen ohne KHK davon profitieren würde, dass eine weitere diagnostische Untersuchung wegfällt, und ermöglichen es, diesen Anteil in Relation zu denen mit einem Nachteil (Testnegative mit KHK) zu setzen.

5 Ergebnisse

5.1 Informationsbeschaffung

Die Potenzialbewertung E19-09 [1] und das Addendum zur Potenzialbewertung E20-05 [3] wurden als Grundlage für die Informationsbeschaffung von Studien herangezogen und durch die Fachberatung Medizin des G-BA um eine Update-Recherche für den im Addendum E20-05 nicht abgedeckten Zeitraum (ab 2020) ergänzt [7]. Zudem wurde die Ergebnispublikation [5] der aussetzungsbe gründenden Studie FILTER-SCAD berücksichtigt.

Die Relevanz der in den vorangegangenen Berichten und der Update-Recherche der Fachberatung Medizin identifizierten Studien für die vorliegenden Nutzenbewertung ist in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4: Relevanz der in den vorangegangenen Berichten und der Update-Recherche der Fachberatung Medizin identifizierten Studien für die vorliegende Nutzenbewertung

Studie	Publikation	Registereintrag	Relevanz für die Bewertung	Kommentar
AdoptCAD	ja [13,14]	ja [15]	Ausschluss mit E5b: Studientyp	Es handelt sich um eine der beiden Studien, die in der Potenzialbewertung E19-09 potenzialbegründend waren.
Akay 1992	ja [16]	nein	Ausschluss mit E1b: Population	–
AKUSTIK	ja [17]	ja [18]	Einschluss	siehe Abschnitt 5.1.1
AMBIENCE	nein	ja [19]	Ausschluss mit E2b: Indextest	–
BIOCAC	ja [13]	ja [20]	Ausschluss mit E1b: Population	–
CAD-det-Research-Study	nein	ja [21]	Einschluss	siehe Abschnitt 5.1.2
CADENCE	nein	ja [22]	Ausschluss mit E2b: Indextest	–
Dan-NICAD 1	ja [13,23,24]	ja [25]	Ausschluss mit E5b: Studientyp	Es handelt sich um eine der beiden Studien, die in der Potenzialbewertung E19-09 potenzialbegründend waren.
Dan-NICAD 2	ja [26,27]	ja [28]	Einschluss	siehe Abschnitt 5.1.1
FILTER-SCAD	ja [4,5]	ja [29]	Einschluss	siehe Abschnitt 5.1.1
SM-C103	nein	ja [30]	Ausschluss mit E5b: Studientyp	–
SOLDIER	nein	ja ^a [31]	Ausschluss mit E2b: Indextest	–
TURBULENCE	ja [32,33]	ja [34]	Ausschluss mit E2b: Indextest	–
VALIDATE	ja [35]	ja [36]	Einschluss	siehe Abschnitt 5.1.1
a. Der Studienregistereintrag ist nicht mehr aufrufbar.				

5.1.1 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Schritte der Informationsbeschaffung wurden insgesamt 4 relevante Studien identifiziert (siehe auch Tabelle 5).

Tabelle 5: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht	Sonstige Dokumente
Randomisierte kontrollierte Studie zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette				
FILTER-SCAD	ja [4,5]	ja [29] / nein	nein	Statistischer Analyseplan [37]
Studien zur diagnostischen Güte				
AKUSTIK	ja [17]	ja [18] /nein	nein	nein
Dan-NICAD 2	ja [26,27]	ja [28] / nein	nein	nein
VALIDATE	ja [35]	ja [36] / nein	nein	nein

Verwertbarkeit der Studie AKUSTIK

Bei der aus der Potenzialbewertung E19-09 bekannten Studie **AKUSTIK** handelt es sich um eine prospektive, an der Herzklinik Ulm durchgeführte 1-armige Kohortenstudie. Patientinnen und Patienten in einem Alter von über 40 Jahren mit einem Verdacht auf chronische KHK wurden von 2019 bis 2020 konsekutiv in die Studie eingeschlossen. Entgegen der Angabe im Registereintrag wurden nur 214 statt der geplanten 500 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, eine Begründung dafür findet sich nicht. Ausschlusskriterien waren u. a. eine Vorgeschichte einer KHK und eine Vortestwahrscheinlichkeit von > 85 % gemäß Diamond-Forrester Score basierend auf der Einteilung aus der Leitlinie der European Society of Cardiology aus dem Jahr 2013 (ESC 2013 [38]). In dieser Studie wurde die Phonokardiografie unter Anwendung des CADScor-Systems verwendet, der verblindet erhobene CAD-Score hatte jedoch keinen Einfluss auf die weitere Diagnose und Therapie. Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, ob die Phonokardiografie die Anzahl der nachfolgenden diagnostischen Untersuchungen im Vergleich zu einer Standarddiagnostik hätte reduzieren können für den Fall, dass die Ergebnisse der Phonokardiografie leitend für das weitere Vorgehen gewesen wären. Dabei spiegelte gemäß der Autorengruppe die verwendete Standarddiagnostik die deutsche Versorgungsrealität wider. Die Studienpopulation wurde 6 Monate lang nachbeobachtet. Es liegt eine vorläufige Version eines Manuskripts (Preprint) vor, dass keine Begutachtung bei einer Zeitschrift durchlaufen hat. In dieser Preprint-Publikation werden Ergebnisse von 196 Patientinnen und Patienten berichtet. Statistische Maßzahlen zur diagnostischen Güte lassen sich jedoch nur für den Teil der Studienpopulation errechnen, der eine ICA erhalten hat (n = 77). Für die restlichen etwa 60 % der Studienpopulation können keine Rückschlüsse hinsichtlich der diagnostischen Güte der Phonokardiografie gezogen

werden, da deren Angaben zur abschließenden Einstufung in Personen mit und ohne KHK (und damit zum Ergebnis des festgelegten Referenzstandards) fehlen. Da somit bisher keine Ergebnisse berichtet wurden, die für diese Nutzenbewertung verwertbar waren, wird die Studie nachfolgend nicht weiter berücksichtigt.

Verwertbarkeit der Studie VALIDATE

Bei der aus der Potenzialbewertung E19-09 bekannten Studie **VALIDATE** handelt es sich um eine prospektive Studie, deren Ziel es war, in einer Hochprävalenzkohorte (berichtete KHK-Prävalenz bei 38,5 %) die diagnostische Güte der Phonokardiografie unter Anwendung des CADScor-Systems anhand des Referenzstandards ICA zu ermitteln. Die Studie wurde an 2 deutschen Zentren durchgeführt und es wurden 226 Patientinnen und Patienten mit Symptomen einer chronischen KHK, einem Mindestalter von 40 Jahren und einer Indikation für eine ICA konsekutiv eingeschlossen. Weil das Ergebnis der Phonokardiografie nicht leitend war für das folgende Patientenmanagement, erhielten alle Patientinnen und Patienten nach Durchführung der Phonokardiografie eine ICA, ggf. mit anschließender Stentimplantation. Insgesamt 82,3 % der Patientinnen und Patienten wiesen gemäß der aktualisierten Diamond-Forrester-Einteilung eine mittlere Vortestwahrscheinlichkeit von 15 % bis 85 % auf. Entgegen der Einschätzung aus der Potenzialbewertung E19-09, die nur auf Basis des Studienregistereintrags erfolgen konnte, entspricht die Studienpopulation somit prinzipiell der durch die Einschlusskriterien definierten Population. Jedoch lag für etwa 50 % der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Diagnostik mittels Phonokardiografie zusätzlich bereits ein Testergebnis aus mindestens einer nicht invasiven Folgediagnostik vor. Dies führt zu einer Selektion der mittels Phonokardiografie untersuchten Patientinnen und Patienten und damit zu einer relevanten Erhöhung des Anteils schwerer erkrankter Patientinnen und Patienten gegenüber einer Kohorte, die nach der Basisdiagnostik und vor eventueller Durchführung der Folgediagnostik mittels Phonokardiografie untersucht wird. Hierfür spricht auch der verhältnismäßig hohe Anteil an Patientinnen und Patienten mit späterer Stentimplantation (19,5 %). Daher stehen die Ergebnisse dieser Studie – es zeigte sich eine Sensitivität von 97,6 % (95 %-KI: [91,5; 99,7]) – unter dem Risiko eines erheblichen Spektrumbias, sind somit für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht verwertbar und werden in dieser Bewertung nicht weiter berücksichtigt.

5.1.2 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 6 sind alle durch die verschiedenen Schritte der Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 6: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, Studienregister-ID, Zitat	Studientyp / geplante Fallzahl	Status (ggf. geplantes Studienende)
CAD-det-Research-Study	Studienregistereintrag, NCT03914079 [21]	Testgütestudie / 2000	unklar ^a (12/2022)
a. Geplantes Studienende liegt länger als 12 Monate zurück. Laut Registereintrag wurde die Studie ausgesetzt und es erfolgte seit mehr als 12 Monaten keine weitere Änderung des Eintrages.			

In der aus dem Addendum E20-05 bekannten **CAD-det-Research-Study** wurde die Phonokardiografie unter Anwendung des CAD-det Systems verwendet. Zwar liegen im Registereintrag keine Angaben dazu vor, die im direkten Widerspruch zu dem in den Einschlusskriterien geforderten Studientyp gemäß E5b stehen (siehe Abschnitte 4.1.2.4 und 4.1.2.7). Allerdings lassen sich die offenen Fragen zur Intervention und darüber hinaus zur Population hinsichtlich der Relevanz der Studie weiterhin nicht beantworten. Laut Registereintrag wurde die Studie aufgrund von COVID-19 ausgesetzt und es erfolgte seit mehr als 12 Monaten keine weitere Änderung der Angaben, sodass für diese Studie keine neuen Informationen vorliegen.

5.2 Ergebnisdarstellung der eingeschlossenen Studien

Die beiden eingeschlossenen und verwertbaren Studien FILTER-SCAD und Dan-NICAD 2 haben die Vortestwahrscheinlichkeit der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten gemäß den Angaben in der ESC-Leitlinie aus dem Jahr 2019 (ESC 2019 [39]) bestimmt. Diese Methode weicht im resultierenden Wertespektrum deutlich von der in Deutschland maßgeblichen NVL 2024 ab [40]. Falls Ergebnisse für Teilpopulationen mit unterschiedlichen Vortestwahrscheinlichkeiten berichtet wurden, wurden im vorliegenden Bericht die Ergebnisse der Teilpopulationen mit Vortestwahrscheinlichkeiten ab 5 % gemäß ESC 2019 dargestellt. Eine ausführliche Erläuterung für dieses Vorgehen findet sich in Kapitel 6.

5.3 Charakteristika der randomisierten kontrollierten Studie zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette

5.3.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In die vorliegende Bewertung wurde 1 abgeschlossene RCT zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette mit berichteten Ergebnissen eingeschlossen (siehe auch Abschnitt 5.1.1).

Bei der unverblindeten RCT FILTER-SCAD handelt es sich um eine zwischen 2019 und 2022 in Dänemark und Schweden durchgeführte Studie, in die 2008 erwachsene Patientinnen und Patienten ohne bekannte KHK aber mit Symptomen, die auf eine chronische KHK hindeuten, konsekutiv eingeschlossen wurden. Das Mindestalter für den Studieneinschluss betrug 30 Jahre, das mittlere Alter der Studienpopulation war aber mit rund 62 Jahren deutlich höher (siehe Tabelle 9).

In der Studie wurde untersucht, ob sich die Phonokardiografie dazu eignet, als zusätzlicher Test im Rahmen der Basisdiagnostik unnötige Folgediagnostik zu vermeiden, ohne dass dies nachteilige Auswirkungen hat. Darüber hinaus wurde die Akzeptanz des verwendeten CADScor-Systems (siehe Abschnitt 4.1.1.2) bei Ärztinnen und Ärzten sowie Patientinnen und Patienten untersucht. Gemäß Studienprotokoll wurden im Wesentlichen die Empfehlungen zur Diagnostik der ESC 2019 angewendet. Die Basisdiagnostik gemäß ESC 2019 umfasste die Bestimmung der Vortestwahrscheinlichkeit, Bluttests, eine Echokardiografie sowie eine Auswertung der Krankengeschichte und der kardiovaskulären Risikofaktoren. Bei der Folgediagnostik handelte es sich um die nicht invasiven Verfahren Computertomografie-Koronarangiografie (CCTA), myokardiale Perfusions-Bildgebung, Belastungs-Elektrokardiogramm (EKG), Stressechokardiografie oder kardiale Magnetresonanztomografie (MRT) sowie die ICA als invasives Verfahren.

Gemäß den Empfehlungen der ESC 2019 sollte bei Patientinnen und Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit $\leq 5\%$ ohne weitere diagnostische Tests eine KHK ausgeschlossen werden, bei Patientinnen und Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit von 6 % bis 15 % sollte je nach klinischer Gesamtwahrscheinlichkeit ein diagnostischer Test durchgeführt

werden, und Patientinnen und Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit von $> 15\%$ sollten einen nicht invasiven Test erhalten. Dabei ergibt sich die klinische Gesamtwahrscheinlichkeit aus der Vortestwahrscheinlichkeit und der Berücksichtigung von Modifikatoren der Vortestwahrscheinlichkeit (z. B. Ergebnisse eines Belastungs-EKGs, koronare Kalzium-Werte, Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen usw.) [39].

Im Gegensatz zur Vergleichsgruppe kam bei allen Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe zusätzlich zur Basisdiagnostik die Phonokardiografie zum Einsatz. Bei Patientinnen und Patienten mit einem CAD-Score ≤ 20 sollte ohne Folgediagnostik eine KHK ausgeschlossen werden und Patientinnen und Patienten mit einem CAD-Score > 20 sollten einen weiteren Test erhalten.

Alle behandelnden Ärztinnen und Ärzte erhielten ein standardisiertes Schulungsprogramm, das sowohl schriftliche als auch mündliche Informationen zu den Studienaufgaben, eine Einführung in den Entscheidungsbogen und die Evidenzbasis für den CAD-Score umfasste. An jedem Studienstandort wurde eine 3-monatige Einarbeitungsphase durchgeführt, um eine angemessene Schulung und Erfahrung mit dem CADScor-System und dem Entscheidungsbogen sicherzustellen.

Im Studienprotokoll wurde spezifiziert, dass die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt in beiden Gruppen jeweils entscheiden konnte, Folgediagnostik durchzuführen, auch wenn ein negatives Ergebnis der Phonokardiografie oder eine Vortestwahrscheinlichkeit $\leq 5\%$ vorlag. Dies war z. B. möglich, wenn die Patientin oder der Patient Risikofaktoren für eine chronische KHK aufwies, die nach Ansicht der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes weitere Untersuchungen erforderten.

Primärer Endpunkt war die kumulative Anzahl der im Rahmen der Folgediagnostik durchgeführten nicht invasiven und invasiven Tests pro Gruppe innerhalb 1 Jahres nach der Randomisierung. Darüber hinaus wurden die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit im Rahmen der Folgediagnostik durchgeführten nicht invasiven und invasiven Tests sowie die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer im Rahmen der Folgediagnostik durchgeführten ICA erhoben. Zur Beurteilung eines potenziellen Schadens wurde der kombinierte Endpunkt Major adverse cardiovascular Events (MACE) nach 1 Jahr herangezogen. Dieser setzte sich zusammen aus den Einzelkomponenten Gesamtmortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris, Herzinsuffizienz oder ischämischem Schlaganfall sowie schwerwiegende Komplikationen aufgrund von kardiovaskulären Eingriffen oder Tests. Darunter wurden innerhalb von 72 Stunden aufgetretene schwere Blutungen, Nierenversagen, Schlaganfall oder Anaphylaxie definiert. Weitere Endpunkte waren u. a. gesundheitsbezogene Lebensqualität, Angina-bedingter Gesundheitszustand / Brustschmerz, unerwünschte Ereignisse (UEs) im Zusammenhang mit der Erhebung des CAD-Scores und Hospitalisierung aufgrund von Blutungen.

Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen RCT

Studie	Studiendesign	Patienten- zahl N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
FILTER-SCAD	multizentrische RCT	2008	Phonokardiografie + Folgediagnostik	Folgediagnostik	Dänemark und Schweden 10/2019–09/2022	Auswertungszeit- punkt nach 1 Jahr	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ kumulative Anzahl nicht invasiver und invasiver Tests pro Gruppe <p>sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anzahl der Patientinnen und Patienten mit nicht invasiven und invasiven Tests ▪ Anzahl der Patientinnen und Patienten mit ICA <p>weitere Endpunkte^b</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ MACE ▫ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▫ Angina-bedingter Gesundheitszustand / Brustschmerz ▫ UEs im Zusammenhang mit der Erhebung des CAD-Scores ▫ Hospitalisierung aufgrund von Blutungen
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. In der Studie wurden weitere Endpunkte erhoben, bei denen keine Prüfung der Validität der Erhebungsinstrumente, keine Prüfung der Operationalisierungen hinsichtlich der tatsächlichen Patientenrelevanz und keine endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse vorgenommen wurde. Zur Begründung dieses Vorgehens siehe Abschnitt 5.4.4.</p> <p>ICA: invasive Koronarangiografie; MACE: Major adverse cardiovascular Events; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UEs: unerwünschte Ereignisse</p>							

Tabelle 8: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in der RCT

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
FILTER-SCAD	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen und Männer in einem Alter \geq 30 Jahre ▪ Symptome, die auf eine chronische KHK hindeuten 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorgeschichte einer KHK (früherer Herzinfarkt, perkutane Koronarintervention oder Koronararterienbypass) ▪ nicht invasiver oder invasiver Test auf chronische KHK innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung ▪ implantiertes Spenderherz, Kunstherz oder mechanische Herzpumpe ▪ implantierte elektronische Geräte im Bereich über dem Herzen und um das Herz herum (z. B. Herzschrittmacher) ▪ signifikante Operationsnarben, abnorme Körperform oder geschädigte Haut im Bereich der CAD-Score-Messung ▪ Behandlung mit Nitroglyzerin am Tag der Randomisierung ▪ Schwangerschaft
KHK: koronare Herzkrankheit; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation der RCT

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	VTW [%] Median (Spannweite)	VTW-Gruppen			Früherer oder aktiver Raucher n (%)	Diabetes n (%)	Bluthoch- druck n (%)	Hyper- lipidämie n (%)	BMI [kg/m ²] MW (SD)
					≤ 5 % n (%)	6 %–15 % n (%)	> 15 % n (%)					
FILTER-SCAD												
Phonokardio- grafie + Folge- diagnostik	1002	62,1 (12,1)	55,7 / 44,3	13 (1 bis 78)	135 (13,5)	409 (40,8)	458 (45,7)	621 (62,0)	94 (9,4)	439 (43,8)	299 (29,8)	27,3 (5,4)
Folge- diagnostik	1006	62,6 (11,8)	52,2 / 47,8	14 (1 bis 69)	137 (13,6)	397 (39,5)	472 (46,9)	622 (61,8)	108 (10,7)	432 (42,9)	296 (29,4)	27,3 (5,1)
BMI: body mass index; ESC: European Society of Cardiology; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Merkmal; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VTW: Vortestwahrscheinlichkeit gemäß ESC 2019; w: weiblich												

5.3.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der RCT FILTER-SCAD wurde als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuweisung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin oder Patient	Behandelnde Personen			
FILTER-SCAD	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Wie in Abschnitt 5.3.1 beschrieben, erfolgte im Rahmen der Studie eine umfassende Schulung der behandelnden Ärztinnen und Ärzte in der Anwendung der Phonokardiografie sowie zur Aussagekraft und Interpretation der Testergebnisse. Somit wurde die Prüfintervention in geeigneter und auf Deutschland übertragbarer Weise implementiert und angewendet.

5.4 Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette

5.4.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Ergebnisse der Studie FILTER-SCAD zum primären Endpunkt kumulative Anzahl der im Rahmen der Folgediagnostik durchgeführten nicht invasiven und invasiven Tests pro Gruppe sind aufgrund des Umstandes, dass dem Wert die jeweils betroffene Anzahl von Patientinnen und Patienten nicht zu entnehmen ist, nicht eindeutig interpretierbar. Eine Annäherung an den für die Nutzenbewertung interessierenden Endpunkt Vermeidung von unnötiger Folgediagnostik (siehe Abschnitt 4.1.1.3) konnte im vorliegenden Bericht über die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit im Rahmen der Folgediagnostik durchgeführten nicht invasiven und invasiven Tests erfolgen. Der Endpunkt Vermeidung von unnötiger invasiver Folgediagnostik wurde über die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer im Rahmen der Folgediagnostik durchgeführten ICA, bei der keine stenosierende KHK festgestellt wurde, erhoben.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Studie FILTER-SCAD für die Endpunkte Anzahl der Patientinnen und Patienten mit im Rahmen der Folgediagnostik durchgeführten nicht invasiven und invasiven Tests sowie Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer im Rahmen der Folgediagnostik durchgeführten ICA wurde jeweils als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 11 und Tabelle 12).

Tabelle 11: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit im Rahmen der Folgediagnostik durchgeführten nicht invasiven und invasiven Tests

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
FILTER-SCAD	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Tabelle 12: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer im Rahmen der Folgediagnostik durchgeführten invasiven Koronarangiografie (ICA)

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
FILTER-SCAD	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ICA: invasive Koronarangiografie; ITT: Intention to treat						

5.4.2 Endpunkt Anzahl der Patientinnen und Patienten mit im Rahmen der Folgediagnostik durchgeführten nicht invasiven und invasiven Tests

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die innerhalb 1 Jahres 0, 1, 2 bzw. 3 oder mehr diagnostische invasive oder nicht invasive Tests im Rahmen der Folgediagnostik erhielten (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Ergebnisse der RCT – Anzahl der Patientinnen und Patienten mit im Rahmen der Folgediagnostik durchgeführten nicht invasiven und invasiven Tests

Studie Vergleich Anzahl Tests	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich
	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen			Patientinnen und Patienten mit Ereignissen			p-Wert
	N	n	%	N	n	%	
FILTER-SCAD							
Phonokardiografie + Folgediagnostik vs. Folgediagnostik							
	1002			1006			
0		234	23,4		208	20,7	0,130 ^a
1		544	54,3		585	58,2	
2		179	17,9		157	15,6	
≥ 3		45	4,5		56	5,6	
a. eigene Berechnung. Chi-Quadrat-Test (4x2 Kontingenztafel): $\chi^2 = 5,65$, df = 3 df: Anzahl der Freiheitsgrade; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten							

Aus der Tatsache, dass sich hier keine Gruppenunterschiede zeigten, kann geschlossen werden, dass sich auch hinsichtlich der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit unnötiger Folgediagnostik kein Unterschied ergab.

Der Publikation ist außerdem zu entnehmen, dass 49,5 % der Patientinnen und Patienten mit einem CAD-Score ≤ 20 in der Interventionsgruppe und 47,4 % der Patientinnen und Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit ≤ 5 % in der Kontrollgruppe zu mindestens 1 weiteren diagnostischen Test überwiesen wurden. In diesen Fällen wurde durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt entschieden, Folgediagnostik durchzuführen, auch wenn ein negatives Ergebnis der Phonokardiografie oder eine sehr niedrige Vortestwahrscheinlichkeit vorlag. Als häufigster Grund für dieses Vorgehen wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren angegeben.

5.4.3 Endpunkt Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer im Rahmen der Folgediagnostik durchgeführten invasiven Koronarangiografie

In der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer im Rahmen der Folgediagnostik durchgeführten ICA zeigte sich kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied innerhalb 1 Jahres (siehe Tabelle 14). Aus den Angaben in der Publikation ist ersichtlich, dass keine Patientin und kein Patient mehr als 1 ICA erhielt.

Tabelle 14: Ergebnisse der RCT – Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer im Rahmen der Folgediagnostik durchgeführten invasiven Koronarangiografie (ICA)

Studie Vergleich VTW-Gruppe Testergebnis	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen			Patientinnen und Patienten mit Ereignissen			OR ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
	N	n	%	N	n	%			
FILTER-SCAD									
Phonokardiografie + invasive Folgediagnostik vs. invasive Folgediagnostik									
> 5 %	867	145	16,7 ^a	869	136	15,7 ^a	1,08	[0,84; 1,40]	0,566
keine stenosierende KHK	867	22	2,5 ^a	869	21	2,4 ^a	1,05	[0,57; 1,93]	0,919
a. eigene Berechnung b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [41]]) ESC: European Society of Cardiology; ICA: invasive Koronarangiografie; KHK: koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; VTW: Vortestwahrscheinlichkeit gemäß ESC 2019									

Hinsichtlich der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit unnötiger invasiver Folgediagnostik (keine stenosierende KHK) ergab sich kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied.

5.4.4 Weitere Endpunkte

Für die Fragestellung der Nutzenbewertung, ob unnötige Folgediagnostik durch den Einsatz der Phonokardiografie vermieden werden kann, zeigten sich bei der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit im Rahmen der Folgediagnostik durchgeführten nicht invasiven und invasiven Tests sowie der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer im Rahmen der Folgediagnostik durchgeführten ICA keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede innerhalb 1 Jahres (siehe Abschnitte 5.4.2 und 5.4.3). Unter der Annahme einer vergleichbaren Verteilung der Tests und der Testzeitpunkte sind bei Folgediagnostik in ähnlicher Größenordnung in beiden Gruppen in der Folge auch keine messbaren Unterschiede im Behandlungsergebnis zu erwarten. Die weiteren Endpunkte MACE, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Angina-bedingter Gesundheitszustand / Brustschmerz, UEs im Zusammenhang mit der Erhebung des CAD-Scores und Hospitalisierung aufgrund von Blutungen wurden daher nachfolgend nur cursorisch dargestellt, d. h. es entfällt eine Prüfung der Validität der Erhebungsinstrumente, eine Prüfung der Operationalisierungen hinsichtlich der tatsächlichen Patientenrelevanz sowie eine Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.

Für die Studie FILTER-SCAD werden Ergebnisse für den Endpunkt MACE sowie dessen Einzelkomponenten Gesamtmortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris, Herzinsuffizienz oder ischämischem Schlaganfall sowie schwerwiegende Komplikationen aufgrund von kardiovaskulären Eingriffen oder Tests innerhalb 1 Jahres berichtet. Weder für MACE noch für eine der genannten Einzelkomponenten zeigte sich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied. Dabei lag die MACE-Gesamtrate in beiden Gruppen jeweils unter 3 % und die Ereignisraten aller MACE-Einzelkomponenten lagen in beiden Gruppen jeweils unter 1 %.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Angina-bedingten Gesundheitszustandes / Brustschmerz zeigten sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Für den Endpunkt UEs im Zusammenhang mit der Erhebung des CAD-Scores (gemäß Studienprotokoll z. B. Hautreaktionen wie Rötungen oder Juckreiz) lag die Ereignisrate in der Interventionsgruppe unter 1 %. Eine Gesamtrate an UEs wurde nicht berichtet. Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Blutungen lag die Ereignisrate in der Interventionsgruppe unter 1 % und in der Kontrollgruppe traten keine Ereignisse auf.

5.5 Charakteristika der Studie zur diagnostischen Güte

5.5.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In die vorliegende Bewertung wurde 1 abgeschlossene Studie zur diagnostischen Güte mit berichteten Ergebnissen eingeschlossen (siehe Abschnitt 5.1.1).

Bei der für den vorliegenden Bericht relevanten Substudie der Studie Dan-NICAD 2 handelt es sich um eine zwischen 2018 und 2020 in Dänemark durchgeführte Studie, in die 1732 erwachsene Patientinnen und Patienten ohne bekannte KHK aber mit Symptomen, die auf eine chronische KHK hindeuten, konsekutiv eingeschlossen wurden. Das Mindestalter für den Studieneinschluss betrug 30 Jahre, das mittlere Alter der Studienpopulation war aber mit rund 60 Jahren deutlich höher (siehe Tabelle 17).

Die Patientinnen und Patienten wurden auf Grundlage der ESC 2019 in 3 Gruppen mit den Vortestwahrscheinlichkeiten für eine stenosierende KHK von $\leq 5\%$, 5% bis $\leq 15\%$ und $> 15\%$ eingeteilt. Es finden sich zwar keine Angaben bezüglich einer Obergrenze, in der Designpublikation zu Dan-NICAD 2 [27] wird als Einschlusskriterium jedoch eine niedrige bis mittlere Vortestwahrscheinlichkeit genannt. Die diagnostische Güte der Phonokardiografie wurde unter Anwendung des CADscor-Systems ermittelt (siehe Abschnitt 4.1.1.2). Alle Patientinnen und Patienten mit erfolgreicher Erhebung des CAD-Scores erhielten zunächst eine CCTA, in der der Grad der Stenose ermittelt wurde. Patientinnen und Patienten mit einer Stenose von maximal 49 % erhielten keinen weiteren diagnostischen Test. Bei Patientinnen und Patienten mit einer Stenose von 50 % bis 100 % bestand der Verdacht auf eine stenosierende KHK und sie wurden zur ICA mit oder ohne Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR) überwiesen.

Tabelle 15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie zur diagnostischen Güte

Studie	Studiendesign	Patientenzahl N	Indextest	Referenzstandard	Evidenzstufe ^a	Ort und Zeitraum der Durchführung	Zielgrößen
Dan-NICAD 2	prospektive Kohortenstudie	1732	Phonokardio- grafie	CCTA und ggf. ICA +/- FFR	IIb	Dänemark 01/2018–12/2020	primär: diagnostische Güte sekundär: (keine Relevanz für diese Nutzenbewertung)
a. entspricht der Evidenzstufe des G-BA [42]							
CCTA: Computertomografie-Koronarangiografie; FFR: myokardiale fraktionelle Flussreserve; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICA: invasive Koronarangiografie; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten							

Tabelle 16: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in der Studie zur diagnostischen Güte

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Dan-NICAD 2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen und Männer in einem Alter \geq 30 Jahre ▪ niedrige bis mittlere Vortestwahrscheinlichkeit für eine KHK 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ akutes Koronarsyndrom und instabile Angina pectoris ▪ vorherige Revaskularisierung oder bekannte ischämische Herzerkrankung ▪ Herztransplantat, Kunstherz oder mechanische Herzpumpe ▪ COPD und / oder Asthma ▪ signifikantes Narbengewebe, körperliche Deformation oder geschädigte Haut im Bereich der CAD-Score-Messung ▪ Behandlung mit gefäßerweiternden Substanzen am selben Tag und vor der CAD-Score-Messung ▪ Schwangerschaft ▪ Reduzierte Nierenfunktion
COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; KHK: koronare Herzkrankheit		

Tabelle 17: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie zur diagnostischen Güte

Studie	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	VTW [%] Median (Spannweite)	VTW-Gruppen ^a			Früherer oder aktiver Raucher n (%) ^b	Diabetes n (%)	Bluthoch- druck n (%)	Dys- lipidämie n (%)	BMI [kg/m ²] MW (SD)
					≤ 5 % n (%)	5 %–15 % n (%)	> 15 % n (%)					
Dan-NICAD 2	1683	59,5 (9,5)	42,8 / 57,2	k. A.	213 (12,7)	659 (39,2)	811 (48,2)	946 (56,2)	103 (6,1)	678 (40,3)	427 (25,4)	27,2 (4,3)

a. Cut-offs übernommen wie in Publikation berichtet.
b. eigene Berechnung

BMI: body mass index; ESC: European Society of Cardiology; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Merkmal; SD: Standardabweichung; VTW: Vortestwahrscheinlichkeit gemäß ESC 2019; w: weiblich

5.5.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit

Das Verzerrungspotenzial der Studie zur diagnostischen Güte Dan-NICAD 2 wurde nach QUADAS 2 als niedrig eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Verzerrungspotenzial nach QUADAS 2

Studie	Patientenselektion (Domäne 1)	Indextest (Domäne 2)	Referenzstandard (Domäne 3)	Patientenfluss und zeitlicher Ablauf (Domäne 4)	Zusammenfassende Einschätzung
Dan-NICAD 2	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig
QUADAS: Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies					

Die Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit nach QUADAS 2 wurden als gering eingeschätzt (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit QUADAS 2

Studie	Patientenselektion (Domäne 1)	Indextest (Domäne 2)	Referenzstandard (Domäne 3)	Zusammenfassende Einschätzung
Dan-NICAD 2	gering	gering	gering	gering
QUADAS: Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies				

5.6 Ergebnisse der Studie zur diagnostischen Güte

Die folgende Tabelle 20 stellt die Ergebnisse zur diagnostischen Güte der Phonokardiografie (CADScor-System) aus der bewertungsrelevanten Substudie zur Studie Dan-NICAD 2 dar, zum einen für die gesamte Studienpopulation und zum anderen für 3 Gruppen mit unterschiedlichen Einteilungen der Vortestwahrscheinlichkeit. Die mit 91,3 % (95 %-KI: [85,8; 95,1]) höchste Sensitivität ergab sich in der Gruppe mit der höchsten Vortestwahrscheinlichkeit von > 15 % gemäß ESC 2019.

Tabelle 20: Ergebnisse der Studie zur diagnostischen Güte der Phonokardiografie

Studie	N	n	RP	FN	FP	RN	Sensitivität in % [95 %-KI]	Spezifität in % [95 %-KI]	NPV % [95 %-KI]	PPV % [95 %-KI]	Anteil Testnegativer (FN+RN), n (%)
Referenzstandard CCTA und ggf. ICA +/- FFR											
Jede Vortestwahrscheinlichkeit (ESC 2019)											
Dan-NICAD 2	1732	1683	170	29	885	599	85,4 [79,7; 90,0]	40,4 [37,9; 42,9]	95,4 [93,4; 96,9]	16,1 [13,9; 18,5]	628 (37,3)
Vortestwahrscheinlichkeit 5 % bis ≤ 15 % (ESC 2019)											
Dan-NICAD 2	k. A.	659	21 ^a	11 ^a	323 ^a	304 ^a	65,6 [46,8; 81,4]	48,6 [44,7; 52,6]	96,5 [93,9; 98,2]	6,1 [3,8; 8,2]	315 (47,8)
Vortestwahrscheinlichkeit > 15 % (ESC 2019)											
Dan-NICAD 2	k. A.	811	146 ^a	14 ^a	519 ^a	132 ^a	91,3 [85,8; 95,1]	20,3 [17,3; 23,6]	90,4 [84,4; 94,7]	22,0 [18,9; 25,3]	146 (18,0)
Vortestwahrscheinlichkeit > 5 % (ESC 2019)											
Dan-NICAD 2	k. A.	1470	167 ^a	25 ^a	841 ^a	437 ^a	87,0 [81,4; 91,4]	34,2 [31,6; 36,9]	94,6 [92,1; 96,5]	16,6 [14,3; 19,0]	462 (31,4)
a. eigene Berechnung											
CCTA: Computertomografie-Koronarangiografie; ESC: European Society of Cardiology; FFR: fraktionelle Flussreserve; FN: falsch-negativ; FP: falsch-positiv; ICA: invasive Koronarangiografie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Zahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; N: Zahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; NPV: negativer prädiktiver Wert; PPV: positiver prädiktiver Wert; RN: richtig-negativ; RP: richtig-positiv											

5.7 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 21 zeigt die Landkarte der Beleglage.

Tabelle 21: Landkarte der Beleglage

Vergleich	Vermeidung von unnötiger Folgediagnostik		Weitere Endpunkte ^a
	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit im Rahmen der Folgediagnostik durchgeführten nicht invasiven und invasiven Tests	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer im Rahmen der Folgediagnostik durchgeführten invasiven Koronarangiografie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MACE ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Angina-bedingter Gesundheitszustand / Brustschmerz ▪ UEs im Zusammenhang mit der Erhebung des CAD-Scores ▪ Hospitalisierung aufgrund von Blutungen
Phonokardiografie + Folgediagnostik vs. Folgediagnostik	↔	↔	↔
<p>↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg</p> <p>a. Für diese Endpunkte erfolgte keine Prüfung der Validität der Erhebungsinstrumente, keine Prüfung der Operationalisierungen hinsichtlich ihrer tatsächlichen Patientenrelevanz und keine endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse. Siehe dazu die Erläuterung in Abschnitt 5.4.4.</p> <p>MACE: Major adverse cardiovascular Events; UEs: unerwünschte Ereignisse</p>			

Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten

Es wurden keine geplanten und keine laufenden randomisierten kontrollierten Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette identifiziert. Des Weiteren wurden für diesen Studientyp keine Studien mit unklarem Status, keine abgebrochenen und keine abgeschlossenen Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert. Es ergeben sich folglich keine Einschränkungen für die Nutzen-Schaden-Abwägung.

Es wurde 1 Studie zur diagnostischen Güte ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt 5.1.2). Da der Status dieser Studie unklar ist, besteht grundsätzlich die Möglichkeit, dass zukünftig Publikationen vorliegen werden. Aufgrund der fraglichen Relevanz der CAD-det-Research-Study für die Fragestellung der Nutzenbewertung insgesamt erscheint das Risiko für eine Verzerrung durch Publikationsbias gering.

Nutzen-Schaden-Abwägung

In der Studie FILTER-SCAD finden sich nur wenige Angaben zu prozedurbedingten Schäden der Phonokardiografie, die durch den Endpunkt „UEs im Zusammenhang mit der Erhebung des CAD-Scores“ erhoben wurden, wie bspw. Hautreaktionen. Im Studienprotokoll [4] wird die genaue Erhebung dieses Endpunkts zwar nicht beschrieben, es handelt sich bei der zu bewertenden Methode allerdings aufgrund der zugrunde liegenden Technik (siehe Abschnitt 4.1.1.2) um ein risikoarmes Verfahren. Somit dürfte ein vernachlässigbar geringes prozedurbedingtes Risiko für Patientinnen und Patienten durch die Anwendung der Phonokardiografie vorliegen. In dieser RCT zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die 0, 1, 2 bzw. 3 oder mehr diagnostische invasive oder nicht invasive Tests im Rahmen der Folgediagnostik erhalten hatten. In der Konsequenz konnte die Phonokardiografie durch ihren Einsatz keine unnötige Folgediagnostik vermeiden. Auch bei weiteren Endpunkten wie MACE oder dem Angina-bedingten Gesundheitszustand / Brustschmerz zeigte die Studie keinen nennenswerten numerischen Unterschied zwischen den Gruppen.

Hinsichtlich der diagnostischen Güte muss die Phonokardiografie eine hohe Sensitivität aufweisen (siehe die Erläuterungen zu Beginn von Kapitel 4). Nur dann können testnegative Patientinnen und Patienten von einer weiteren Diagnostik ausgeschlossen werden mit nur geringem Risiko, Fälle von behandlungsbedürftiger KHK zu übersehen. In der Studie DANICAD 2 ergab sich die mit 91,3 % (95 %-KI: [85,8; 95,1]) höchste Sensitivität in der Gruppe mit der höchsten Vortestwahrscheinlichkeit von > 15 % gemäß ESC 2019 (siehe Tabelle 20). Bei den Patientinnen und Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit > 5 % gemäß ESC 2019 lag die Sensitivität bei 87,0 % (95 %-KI: [81,4; 91,4]). Somit wurde die bereits in der Potenzialbewertung E19-09 zugrunde gelegte Schwelle für einen Nutzen der Phonokardiografie (untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls mindestens 92,5 %, siehe Abschnitt 4.3.3.2) bei keiner der ausgewerteten Gruppen erreicht. Aus den jeweiligen

negativen prädiktiven Werten lässt sich ableiten, dass durch den Einsatz der Phonokardiografie 5 bis 10 von 100 getesteten Patientinnen und Patienten ohne weiteren Verdacht auf KHK entlassen würden, obwohl sie erkrankt sind. Somit ist die in dieser Studie ermittelte diagnostische Güte nicht ausreichend hoch, um die Phonokardiografie mit dem zuvor beschriebenen Zweck einzusetzen.

Für Patientinnen und Patienten von über 40 Jahren mit unklarem Brustschmerz, bei denen bislang keine KHK diagnostiziert wurde, bei denen nach Durchführung der Basisdiagnostik die Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK zwischen 15 % und 85 % liegt und bei denen das Vorliegen einer behandlungsbedürftigen KHK ausgeschlossen werden soll, ergab sich aus 1 RCT und 1 Studie zur diagnostischen Güte zusammenfassend kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der Phonokardiografie.

6 Diskussion

Umgang mit der Vortestwahrscheinlichkeit in den Leitlinien NVL 2024 und ESC 2019 zur koronaren Herzkrankheit und Konsequenz für die Bewertung

Bewertungsrelevant war eine Population von über 40 Jahren mit unklarem Brustschmerz, bei denen bislang keine KHK diagnostiziert wurde, bei denen nach Durchführung der Basisdiagnostik die Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK zwischen 15 % und 85 % liegt und bei denen das Vorliegen einer behandlungsbedürftigen koronaren Herzkrankheit ausgeschlossen werden soll.

Aktuell bildet die NVL „Chronische KHK“ (Version 7.0) in der Überarbeitung von August 2024 den Versorgungsstandard in Deutschland ab [40]. Aus diesem Grund entfällt im vorliegenden Bericht eine Auseinandersetzung mit der zum Zeitpunkt des Beratungsverfahrens über eine Erprobungsrichtlinie gültigen NVL 2019 [43].

Die Basisdiagnostik stellt nach NVL 2024 primär ein Ruhe-EKG mit 12 Ableitungen oder sekundär eine echokardiografische Untersuchung in Ruhe dar.

Die Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK bei Patientinnen und Patienten mit stabiler Brustschmerz-Symptomatik wird im spezialfachärztlichen Bereich nach dem DISCHARGE Kalkulator ermittelt. Dabei werden 4 Arten von Brustschmerzen, nämlich typische Angina Pectoris, atypische Angina Pectoris, nicht-anginöse Brustschmerzen und andere Brustschmerzen, das Alter (5 Altersgruppen) und das Geschlecht zugrunde gelegt (siehe Abbildung 1).

Alter* [Jahre]	typische Angina pectoris		atypische Angina pectoris		nicht-anginöse Brustschmerzen		andere Brustschmerzen	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
30-39	31%	52%	14%	29%	14%	28%	12%	25%
40-49	38%	59%	19%	36%	18%	35%	15%	31%
50-59	45%	66%	24%	43%	23%	42%	20%	38%
60-69	52%	72%	30%	51%	29%	49%	25%	45%
≥70	60%	78%	37%	58%	36%	57%	32%	52%

* Ermittelte Wahrscheinlichkeiten für die Altersgruppen stellen die jeweiligen Schätzwerte für Betroffene im Alter von 35, 45, 55, 65 und 75 Jahren dar.

Abbildung 1: Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK bei Patientinnen und Patienten mit stabiler Brustschmerz-Symptomatik nach dem DISCHARGE Kalkulator gemäß Nationaler Versorgungsleitlinie „Chronische KHK“ (Version 7.0) (entnommen aus [40] Tabelle 6)

Bei der bewertungsrelevanten Population, nämlich Patientinnen und Patienten mit einer mittleren Vortestwahrscheinlichkeit (15 % bis 85 %), sollen zur Folgediagnostik nicht invasive Verfahren angewendet werden, um den Verdacht auf eine stenosierende KHK weitgehend einzugrenzen (siehe Empfehlung 3-14 in [40]). Folgende diagnostische Strategien für Patientinnen und Patienten mit stabilem Brustschmerz und mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK werden empfohlen (siehe Abbildung 4 in [40]):

- für Patientinnen und Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit von 15 % bis 50 % wird bevorzugt ein morphologisches Verfahren oder ein funktionelles Verfahren empfohlen;
 - nur bei einer Vortestwahrscheinlichkeit von 15 % bis 30 % kann eventuell ein Belastungs-EKG gewählt werden.
- für Patientinnen und Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit von 50 % bis 85 % wird ein funktionelles oder morphologisches Verfahren empfohlen.

Eine ICA soll gemäß NVL 2024 bei mittlerer Wahrscheinlichkeit (15 % bis 85 %) für eine stenosierende KHK nur dann durchgeführt werden, wenn ein Ischämie-Nachweis nach erfolgter nicht invasiver Diagnostik vorliegt (siehe Empfehlung 3-16 in [40]). Trotz dieser starken Negativempfehlung ist die Anzahl durchgeführter ICAs in Deutschland seit Jahren auf einem hohen Niveau [44], sodass die Vermeidung unnötiger invasiver Diagnostik durch die bewertungsrelevante Methode als durchaus sinnvoller Einsatzzweck zu erachten ist.

Bei Patientinnen und Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit < 15 % (für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht bewertungsrelevant) soll gemäß NVL 2024 primär kein Verfahren zur Diagnostik angewendet, sondern eine andere Ursache der Beschwerden in Betracht gezogen werden (siehe Empfehlung 3-12 in [40]).

In der NVL 2024 wird betont, dass die Cut-Off Werte zur Vortestwahrscheinlichkeit nicht als starre Werte zu verstehen sind, sondern dass auch die Einschätzung des klinischen Gesamtbildes (z. B. Vor- und Begleiterkrankungen, weitere Symptomatik usw.) bei der Entscheidung für eine Überweisung zur Folgediagnostik zu berücksichtigen ist [40].

Im Studienpool der Nutzenbewertung sind keine Studien enthalten, die die Empfehlungen zur KHK-Diagnostik der aktuellen oder einer vorherigen Version der NVL anwendeten. Die beiden Studien FILTER-SCAD und Dan-NICAD 2 wendeten die entsprechenden Empfehlungen der ESC-Leitlinie aus dem Jahr 2019 (ESC 2019 [39]) an. In dem dort verwendeten Modell werden, wie in der NVL, die typische Angina Pectoris, atypische Angina Pectoris, nicht anginöse Brustschmerzen, das Alter (5 mit der NVL identische Altersgruppen) und das Geschlecht zugrunde gelegt. Anstelle von anderen Brustschmerzen wird jedoch Dyspnoe (nur Dyspnoe oder Dyspnoe als Hauptsymptom) erhoben (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK bei symptomatischen Patientinnen und Patienten gemäß ESC 2019

Alter [Jahre]	Typische Angina pectoris		Atypische Angina pectoris		Nicht anginöse Brustschmerzen		Dyspnoe	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
30–39	5 %	3 %	3 %	4 %	1 %	1 %	3 %	0 %
40–49	10 %	22 %	6 %	10 %	2 %	3 %	3 %	12 %
50–59	13 %	32 %	6 %	17 %	3 %	11 %	9 %	20 %
60–69	16 %	44 %	11 %	26 %	6 %	22 %	14 %	27 %
70+	27 %	52 %	19 %	34 %	10 %	24 %	12 %	32 %

entnommen aus [39] Tabelle 5
ESC: European Society of Cardiology

Es fällt auf, dass sich bei dem System nach ESC 2019 auf Basis der überwiegend gleichen Parameter deutlich geringere Werte bei der Einschätzung der Vortestwahrscheinlichkeit im Vergleich zum DISCHARGE Kalkulator der NVL 2024 ergeben (vgl. Abbildung 1). Diese Differenz bildet sich auch bei der Verwendung verschiedener Cut-offs und den entsprechenden Empfehlungen für das weitere Vorgehen ab: Gemäß ESC 2019 kann bei Patientinnen und Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit $\leq 5\%$ (weiße Zellen) davon ausgegangen werden, dass die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer stenosierenden KHK so gering ist, dass diagnostische Tests nur aus „zwingenden Gründen“ durchgeführt werden sollten (ohne solche Gründe genauer zu erläutern). Bei Patientinnen und Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit zwischen 5 % und 15 % (hellgrau schattierte Zellen) können Tests zur Diagnose in Betracht gezogen werden, nachdem die klinische Gesamtwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK auf der Grundlage der Modifikatoren der Vortestwahrscheinlichkeit (z. B. Ergebnisse eines Belastungs-EKGs, koronare Kalzium-Werte, Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen usw.) bewertet wurde. Patientinnen und Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit $> 15\%$ (dunkelgrau schattierte Zellen) sollen nicht invasive Tests erhalten [39].

Vereinfacht zusammengefasst, besteht die Population, die laut ESC 2019 eine Folgediagnostik erhält, bis auf wenige Zellen der Tabelle aus Personen ab 40 Jahren mit diversen Formen von Brustschmerz (vgl. Tabelle 22). Lässt man die unterschiedlichen Parameter „andere Brustschmerzen“ (NVL 2024) und „Dyspnoe“ (ESC 2019) außer Acht, ist dies also in etwa die Population ab 40 Jahren der für den deutschen Versorgungskontext maßgeblichen NVL 2024 (vgl. Abbildung 1). Diese Population gemäß NVL 2024 entspricht der für diese Bewertung relevanten Population von Personen von über 40 Jahren mit unklarem Brustschmerz, bei denen nach Durchführung der Basisdiagnostik die Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen

einer KHK zwischen 15 % und 85 % liegt. Daher entspricht zusammenfassend näherungsweise die Population mit einem Cut-off von 5 % gemäß ESC 2019 der für die Bewertung relevanten Population. Somit wurden primär die Ergebnisse der Population mit einer Vortestwahrscheinlichkeit von > 5 % gemäß ECS 2019 aus den eingeschlossenen Studien FILTER-SCAD und Dan-NICAD 2 dargestellt und als verwertbar betrachtet. In beiden Studien betrug der Anteil von Patientinnen und Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit von ≤ 5 % nur etwa 13 % (siehe Tabelle 9 und Tabelle 17). Daher konnten auch Endpunkte, die nicht nach Vortestwahrscheinlichkeit getrennt ausgewertet wurden, was bei der RCT FILTER-SCAD teilweise der Fall war, berücksichtigt werden.

Einordnung von Studienergebnissen und der Anwendungssituation von FILTER-SCAD in den deutschen Versorgungskontext

Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass die Anwendungssituation der Phonokardiografie in der in Dänemark und Schweden durchgeführten Studie FILTER-SCAD auf eine Situation in der deutschen Versorgung übertragbar ist (siehe Abschnitt 5.3.2). Die Phonokardiografie soll als Triage-Test vor der Folgediagnostik eingesetzt werden, das heißt, sie soll Patientinnen und Patienten ohne stenosierende KHK sicher erkennen und diesen die funktionelle oder morphologische Folgediagnostik und damit einhergehende mögliche Nebenwirkungen ersparen. In der Studie FILTER-SCAD ist der Einsatz der Phonokardiografie unter Anwendung des CADScor-Systems auf die beschriebene Weise erfolgt.

Wie in der Publikation zur Studie FILTER-SCAD beschrieben, ist übermäßiges diagnostisches Testen von Patientinnen und Patienten mit niedriger Vortestwahrscheinlichkeit und Verdacht auf chronische KHK ein weit verbreitetes und seit Langem bekanntes Problem. Die Studie wurde konzipiert, um dieses Problem zu adressieren, indem ein möglicher Lösungsansatz in Form der Phonokardiografie untersucht wurde. Zwar war es gemäß Studienprotokoll erlaubt, dass die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt Folgediagnostik durchführen konnte, auch wenn ein negatives Ergebnis der Phonokardiografie vorlag (siehe Abschnitt 5.3.1). Die Autorengruppe diskutiert diesbezüglich, dass diese häufig getroffene Entscheidung möglicherweise durch mangelndes Vertrauen in die Ergebnisse der Phonokardiografie bedingt war. Demgegenüber steht aber die Annahme, dass die Studie in Studienzentren durchgeführt wurde, die Interesse an der zu untersuchenden Intervention gehabt haben dürften. Dennoch konnte kein Nutzen einer Untersuchungsstrategie mit Einsatz der Phonokardiografie in der Studie FILTER-SCAD nachgewiesen werden.

Die diagnostische Güte der Phonokardiografie muss, wie zu Beginn von Kapitel 4 ausgeführt, hinsichtlich der Sensitivität ausreichend hoch sein, damit sie in einem Versorgungskontext mit einem großen Angebot an etablierter Diagnostik einen Nutzen als Ausschlussdiagnostik entfalten kann. Wie oben beschrieben, diskutiert die Autorengruppe der Studie FILTER-SCAD, dass die behandelnden Ärztinnen und Ärzte ggf. zum Zeitpunkt der Studiendurchführung von

der diagnostischen Güte der Phonokardiografie nicht ausreichend überzeugt waren. Es war insofern denkbar, dass aktuellere Ergebnisse zur diagnostischen Güte, die eine sehr hohe Sensitivität belegen, besagte Einschränkung der RCT FILTER-SCAD für zukünftige Studien beseitigen. Die Ergebnisse der Studie zur diagnostischen Güte Dan-NICAD 2 zur Sensitivität der Phonokardiografie haben aber keine diesbezüglich überzeugenden Daten geliefert (siehe Abschnitt 5.7).

7 Fazit

In der Gesamtschau der Ergebnisse aus einer randomisierten kontrollierten Studie und einer Studie zur diagnostischen Güte ergibt sich für die Phonokardiografie als Triage-Test im Rahmen der Diagnostik einer koronaren Herzkrankheit kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden. Die randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich zweier Untersuchungsstrategien zeigte, dass durch den Einsatz der Phonokardiografie bei Patientinnen und Patienten ab 40 Jahren mit unklaren Brustschmerzen und mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende koronare Herzkrankheit keine unnötige Folgediagnostik, weder nicht invasiv noch invasiv, eingespart werden konnte. Die Studie zur diagnostischen Güte zeigte darüber hinaus keine ausreichend hohe Sensitivität der Phonokardiografie zum Einsatz als Ausschlussdiagnostik.

8 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Phonokardiografie zum Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit; Potenzialbewertung E19-09 [unveröffentlicht]. 2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Aussetzung eines Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V; Phonokardiographie zum Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit [online]. 2022 [Zugriff: 29.01.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/220/#aussetzung-aufgrund-laufender-studien>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Phonokardiografie zum Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit; Addendum zum Auftrag E19-09 [unveröffentlicht]. 2020.
4. Bjerking LH, Hansen KW, Biering-Sorensen T et al. Cost-effectiveness of adding a non-invasive acoustic rule-out test in the evaluation of patients with symptoms suggestive of coronary artery disease: rationale and design of the prospective, randomised, controlled, parallel-group multicenter FILTER-SCAD trial. *BMJ Open* 2021; 11(8): e049380. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-049380>.
5. Bjerking LH, Skak-Hansen KW, Heitmann M et al. Acoustic-based rule out of stable coronary artery disease; the FILTER-SCAD trial. *Eur Heart J* 2024. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae570>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Konkretisierung des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; Rapid Report zur Bewertung der Phonokardiographie zum Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit [online]. 2024 [Zugriff: 29.01.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/333/>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Updaterecherche Phonokardiographie zum Ausschluss einer KHK (ER-19-003) [unveröffentlicht]. 2024.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
9. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure [online]. 2017 [Zugriff: 21.01.2025]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-heart-failure-scientific-guideline>.

10. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869. <https://doi.org/10.1136/bmj.c869>.
11. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy; The STARD Initiative. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): 40-44. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00010>.
12. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME et al. QUADAS-2; a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155(8): 529-536. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>.
13. Schmidt SE, Winther S, Larsen BS et al. Coronary artery disease risk reclassification by a new acoustic-based score. *Int J Cardiovasc Imaging* 2019; 35(11): 2019-2028. <https://doi.org/10.1007/s10554-019-01662-1>.
14. Winther S, Schmidt SE, Holm NR et al. Diagnosing coronary artery disease by sound analysis from coronary stenosis induced turbulent blood flow; diagnostic performance in patients with stable angina pectoris. *Int J Cardiovasc Imaging* 2016; 32(2): 235-245. <https://doi.org/10.1007/s10554-015-0753-4>.
15. Acarix. Data acquisition for optimization of coronary artery disease (CAD) algorithm; study details [online]. 2019 [Zugriff: 11.12.2024]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01564628>.
16. Akay M. Noninvasive diagnosis of coronary artery disease using a neural network algorithm. *Biol Cybern* 1992; 67(4): 361-367. <https://doi.org/10.1007/BF02414891>.
17. Birkemeyer R, Wittenberg J, Müller A. Clinical utility of the acoustic detection of coronary stenosis as an early rule-out criterion; a blinded, prospective, monocentric study versus standard care [online]. 2023 [Zugriff: 20.01.2025]. URL: <https://www.researchsquare.com/article/rs-2409860/v1>.
18. Studienzentrum der Herzklinik Ulm. Klinischer Nutzen der AKUSTischen Detektion von Koronarstenosen in der frühen Ausschlussdiagnostik; Ein verblinderter Vergleich zur Standarddiagnostik [online]. 2019 [Zugriff: 21.01.2025]. URL: <https://drks.de/search/de/trial/DRKS00016986>.
19. AUM Cardiovascular I. Angiographic Comparison in an Observational Study of CADence (The AMBIENCE Study) (AMBIENCE) [online]. 2021 [Zugriff: 20.11.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02515825>.
20. Odense University Hospital. 7 year follow-up study of the DanRisk population: study details [online]. [Zugriff: 11.11.2019]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02913144>.

21. AusculSciences Canada. Evaluation of the CAD-det System, a Novel Non-Invasive Acoustic Diagnostic for the Diagnosis of Coronary Artery Disease (CAD-det) [online]. 2021 [Zugriff: 21.01.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03914079?term=NCT03914079&rank=1>.
22. AUM Cardiovascular I. Clinical Evaluation of the CADence™ System in Detection of Coronary Artery Diseases (CADENCE) [online]. 2013 [Zugriff: 20.11.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01584622>.
23. Nissen L, Winther S, Isaksen C et al. Danish study of Non-Invasive testing in Coronary Artery Disease (Dan-NICAD): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2016; 17: 262. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1388-z>.
24. Winther S, Nissen L, Schmidt SE et al. Diagnostic performance of an acoustic-based system for coronary artery disease risk stratification. *Heart* 2018; 104(11): 928-935. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311944>.
25. University of Aarhus. Dan-NICAD; Danish Study of Non-Invasive Diagnostic Testing in Coronary Artery Disease; study details [online]. 2016 [Zugriff: 11.12.2024]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02264717?term=NCT02264717&draw=1&rank=1>.
26. Rasmussen LD, Winther S, Karim SR et al. Likelihood reclassification by an acoustic-based score in suspected coronary artery disease. *Heart* 2023; 109(16): 1223-1230. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2023-322357>.
27. Rasmussen LD, Winther S, Westra J et al. Danish study of Non-Invasive testing in Coronary Artery Disease 2 (Dan-NICAD 2); Study design for a controlled study of diagnostic accuracy. *Am Heart J* 2019; 215: 114-128. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.03.016>.
28. University of Aarhus. Danish Study of Non-Invasive Diagnostic Testing in Coronary Artery Disease 2 (Dan-NICAD 2); study details [online]. 2021 [Zugriff: 11.12.2024]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03481712?term=NCT03481712&draw=1&rank=1>.
29. Bispebjerg Hospital. Cost-effectiveness and Safety of the CADScorSystem in Patients With Symptoms Suggestive of Stable Coronary Artery Disease (FILTER-SCAD) [online]. 2023 [Zugriff: 21.01.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04121949?term=NCT04121949&rank=1>.
30. SonoMedica I. Evaluation of the CardioSond Electronic Stethoscope in the Detection of Coronary Artery Disease [online]. 2018 [Zugriff: 20.11.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01374555>.

31. VA Long Beach Healthcare System. CADence performance as a rule-out modality in Long Beach Veterans Administration heart catheterization lab patients (SOLDIER); study details [online]. [Zugriff: 22.04.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03116438>.
32. Garcia-Escobar A, Grande JM, Cabestrero F. Letter by Garcia A, et al. regarding article "The clinical evaluation of the CADence device in the acoustic detection of coronary artery disease". Int J Cardiovasc Imaging 2019; 35(2): 383-385. <https://doi.org/10.1007/s10554-018-1490-2>.
33. Thomas JL, Ridner M, Cole JH et al. The clinical evaluation of the CADence device in the acoustic detection of coronary artery disease. Int J Cardiovasc Imaging 2018; 34(12): 1841-1848. <https://doi.org/10.1007/s10554-018-1403-4>.
34. AUM Cardiovascular I. Clinical Evaluation of the CADence Device in Detection of Coronary Artery Diseases (TURBULENCE) [online]. 2020 [Zugriff: 20.11.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01743040>.
35. Renker M, Kriechbaum SD, Schmidt SE et al. Prospective validation of an acoustic-based system for the detection of obstructive coronary artery disease in a high-prevalence population. Heart Vessels 2021; 36(8): 1132-1140. <https://doi.org/10.1007/s00380-021-01800-7>.
36. Universitätsklinikum Gießen und Marburg. Prospektive, konsekutive und verblindete Evaluation des nicht-invasiven CADScor Systems im Vergleich zur invasiven Koronarangiographie bei Patienten mit stabilen koronarer Herzerkrankung (KHK) [online]. 2025 [Zugriff: 05.02.2025]. URL: <https://drks.de/search/de/trial/DRKS00010492>.
37. Bjerking LH, Hansen KW. A prospective, randomized, controlled, parallel-group, multicentre trial to examine the cost-effectiveness and safety of adding the CADScor System as a rule-out test in patients referred with symptoms suggestive of stable coronary artery disease; Statistical Analysis Plan; the FILTER-SCAD trial [online]. 2022 [Zugriff: 27.02.2025]. URL: https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/49/NCT04121949/SAP_000.pdf.
38. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J 2013; 34(38): 2949-3003. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz296>.
39. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020; 41(3): 407-477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.
40. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK; Langfassung [online]. 2024 [Zugriff: 20.01.2025]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-004>.

41. Martín Andrés AM, Silva Mato AM. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
42. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 2024 [Zugriff: 20.11.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
43. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK: Langfassung; 5. Auflage; Version 1 [online]. 2019 [Zugriff: 08.11.2019]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-5aufl-vers1-lang.pdf>.
44. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. Bundesqualitätsbericht 2024. 2024.

Anhang A Offenlegung von Beziehungen des externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die Beziehungen des externen Sachverständigen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externer Sachverständiger

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Tebbe, Ulrich	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?