Messung der fraktionierten Flussreserve zur Indikationsstellung der perkutanen Koronarintervention

Measurement of fractional flow reserve to guide decisions for percutaneous coronary intervention

Abstract

Background

Coronary artery disease (CAD) is one of the leading causes of premature death in Germany. Percutaneous coronary interventions (PCI) are frequently performed in patients with angiographically intermediate stenoses. However, the necessity of PCI has not been proven for all patients. Pressure-based fractional flow reserve (FFR) is an invasive test that can be used to assess the functional significance of intermediate coronary stenoses in order to guide decisions on PCI.

Objectives

This health technology assessment (HTA) aims to evaluate (1) the diagnostic accuracy, (2) the risk-benefit trade-off and (3) the long-term cost-effectiveness of FFR measurement to guide the decision on PCI in patients with stable angina pectoris and intermediate coronary stenoses.

Methods

We performed a literature search in medical and HTA databases. We used the DIMDI instruments (DIMDI = Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information/German Institute for Medical Information and Documentation) to assess study quality and to extract and summarize the information in evidence tables. We performed a meta-analysis to calculate the pooled overall estimate for sensitivity and specificity of FFR with 95% confidence intervals (95% CI). Individual studies’ case numbers were used as weights. The influence of single studies and important covariates on the results was tested in sensitivity analyses. We developed the German Coronary Artery Disease Outcome Model (German CADOM), a decision-analytic Markov model, to estimate the long-term effectiveness and cost-effectiveness of FFR measurement in the context of the German healthcare system.

Results

Our literature search identified twelve studies relevant to this HTA-report including ten diagnostic accuracy studies of FFR measurement, one randomized clinical trial (RCT) investigating the clinical benefits of this technique as well as one economic evaluation. Pooled estimates for sensitivity and specificity were 81.7% (95% CI: 77.0-85.7%) and 78.7% (95% CI: 74.3-82.7%). Sensitivity analyses indicated robust results. The RCT investigating the efficacy of an FFR-based treatment strategy provided evidence of the advantages of this strategy for patients with respect to freedom from angina and major adverse cardiac events. The published cost-effectiveness study demonstrates that the FFR-based strategy is cost-saving in the US context. Based on our own decision analysis for the German context, the FFR-based strategy improves...
(quality-adjusted) life-expectancy when compared to universal PCI and is cost-effective in the German healthcare context. This HTA is limited by the use of poor gold standards in several of the included diagnostic studies as well as the ongoing advance of technology and treatment options in interventional cardiology. Results of the decision analysis are limited by the necessary underlying assumptions and the uncertainty regarding long-term mortality reduction associated with PCI. Further research should focus on the acquisition of long-term data for disease progression in patients with and without functional coronary stenoses as well as the benefits and risks of PCI.

Conclusions

Based on actual evidence and our decision analysis, the use of FFR measurement to guide the decision on PCI should lead to better short- and long-term clinical outcomes in patients with stable angina and single-vessel disease without documented myocardial ischemia and it should provide a cost-effective use of resources in the German healthcare system. FFR measurement should be introduced in routine clinical practice. However, appropriate reimbursement strategies are necessary to avoid wrong incentives.
Ergebnisse

Die Literaturrecherche ergab insgesamt zwölf relevante Studien: zehn Studien zur diagnostischen Testgüte von FFR, eine randomisierte klinische Studie (RCT) zum medizinischen Nutzen und eine gesundheitsökonomische Evaluation. Die gepoolte Sensitivität von FFR beträgt 81,7% (95% KI: 77,0-85,7%), die gepoolte Spezifität 78,7% (95% KI: 74,3-82,7%). Sensitivitätsanalysen deuten auf robuste Ergebnisse hin. Das RCT zum klinischen Nutzen einer FFR-basierten Behandlungsstrategie zeigt Vorteile für Patienten hinsichtlich Anginafreiheit und schwerwiegender kardialer Ereignisse. Die publizierte gesundheitsökonomische Evaluation deutet darauf hin, dass die FFR-Messung im US-amerikanischen Kontext kostensparend ist. Basierend auf den Ergebnissen des deutschen Entscheidungsmodells (German CADOM) führt die FFR-basierte Strategie zu einer höheren (qualitätsadjustierten) Lebenserwartung und ist im Kontext des deutschen Gesundheitssystems kostenefektiv.

Dieser HTA-Bericht ist limitiert durch die Verwendung eingeschränkter Goldstandards in einigen diagnostischen Studien sowie durch die fortwährende Weiterentwicklung von Technologie und Behandlungsmöglichkeiten in der interventionellen Kardiologie. Die Aussagen der Entscheidungsanalyse werden eingeschränkt durch die verwendeten Annahmen und Unsicherheit zur Wirksamkeit der PCI bezüglich Langzeitmortalität. Forschungsbedarf besteht in der Erhebung und Auswertung von Langzeitdaten zur Krankheitsprogression bei Patienten mit und ohne funktioneller Stenose sowie zu Nutzen und Risiken der PCI.

Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Basierend auf der aktuellen Evidenz und der entscheidungsanalytischen Modellierung ist davon auszugehen, dass bei Patienten mit stabiler Angina pectoris und Eingefäßerkrankung ohne kardialen Ischämienachweis die FFR-Messung zur Indikationsstellung der PCI zu verbesserten kurz- und langfristigen klinischen Ergebnissen führt sowie einen kosteneffektiven Einsatz von Ressourcen im deutschen Gesundheitssystem darstellt. Ein breiterer Einsatz der FFR-Messung erscheint sinnvoll, erfordert jedoch die Vereinbarung angemessener Entgelte zur Vermeidung möglicher Fehlanreize und Fehlsteuerungen.

Schlüsselwörter: Angiographie, Diagnose, diagnostische Testgüte, diagnostischer Test, Druckdraht, Entscheidungsanalyse, fraktionierte Flussreserve, gesundheitsökonomische Evaluation, Health Technology Assessment, ischämische koronare Herzkrankheit, Kosten-Effektivitätsanalyse, Kosten-Nutzwert-Analyse, Markov-Modell, Metaanalyse, Sensitivität, Spezifität
Executive Summary

1. Background

Coronary artery disease (CAD) is one of the leading causes of premature death in Germany and other developed countries. It is attributed with a high societal burden of disease as a result of loss of productivity and hospitalization.

CAD can cause stenoses of the coronary arteries that lead to an insufficient oxygen supply of the myocardium. One of the leading symptoms of CAD is (exercise-dependent) chest pain (angina pectoris). Various diagnostic procedures are available for the assessment of the functional relevance of coronary stenoses: stress-ECG, stress-echocardiography, scintigraphy, and positron emission tomography (PET). Coronary angiography is the predominant technique being used and yields, as well as cardiac magnetic resonance tomography and intravascular sonography morphologic information.

CAD can be treated effectively with medication and/or percutaneous coronary interventions (PCI). PCI restores sufficient blood flow via a catheter-based angioplasty with or without stenting. The use of stents has substantially increased in recent years. However, the necessity of PCI has not been proven for all patients. Particularly, in the absence of pre-documented ischemia, the effectiveness of PCI is unknown.

Coronary pressure-based fractional flow reserve (FFR) is an invasive test that measures the pressure gradient across the coronary stenosis, allowing one to assess the functional relevance of the stenosis and the potential causal role of the stenosis in chest pain.

2. Research questions

The objective of this study was to assess the clinical effectiveness and the cost-effectiveness of FFR-based versus universal performance of PCI in patients with chest pain but without documented coronary ischemia. In severe stenoses, there is a clear correlation between morphological and functional findings. However, there is uncertainty regarding the diagnosis and treatment of intermediate stenoses (i.e., a 40 to 70% reduction in lumen diameter). The risks and benefits with respect to survival, immediate and medium-term complications, health-related quality of life and economic consequences must all be weighted when a decision is made in those patients. Therefore, this HTA report (HTA = Health Technology Assessment) addresses the following research questions:

1. What is the diagnostic accuracy of FFR testing compared to a reference standard?
2. What are the clinical benefits and risks of FFR testing compared to current practice?
3. What are the economic consequences of FFR testing in the context of the German healthcare system?
4. What is the cost-effectiveness of FFR testing compared to current practice?

3. Evaluation of clinical effectiveness

3.1 Methods

A systematic literature search of electronic databases (MEDLINE EMBASE, ECONLIT, Cochrane databases, common HTA-databases) was performed. The search was supplemented with references from relevant articles and expert advice. Publications that addressed physiological foundations, practical questions or technical aspects, case studies or series, narrative reviews as well as comments, editorials and studies only published as abstracts were all excluded. Additional exclusion criteria were defined for particular research questions (diagnostic accuracy or economic studies). Relevant studies were depicted using systematic evidence tables. Study quality was assessed using DIMDI instruments (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information/German Institute for Medical Documentation and Information). In diagnostic studies, parameters of test performance were extracted and used to calculate 2-by-2 tables. A meta-analysis was performed in order to calculate pooled estimates for sensitivity and specificity. Sensitivity analyses were used to assess the influence of single studies. Subgroup analyses were performed in order to evaluate the influence of disease severity, choice of reference standard, and other relevant factors.

3.2 Results

In total, we included twelve studies relevant to this HTA report including ten diagnostic accuracy studies of FFR measurement, one randomized clinical trial (RCT) investigating the clinical benefit of an FFR-based treatment strategy, and one economic evaluation. The mean quality score for the diagnostic studies was 8.6 out of 14 points (range: seven to 10.5 points). Our meta-analysis included a total of 717 patients/coronary lesions. Most studies had been performed in Europe though there were several from Japan and the US as well. Studies took place between 1994 and about 2004. Patients were predominantly male in all studies (62 to 95%) and had a mean age of between 53 and 65 years. In six of nine studies, single photon emission computed tomography (SPECT) was used as a reference standard. Pooled sensitivity was 81.7% with a 95% confidence interval (95% CI) of 77.0-85.7%. Pooled specificity was 78.7% (95% CI: 74.3-82.7%). Sensitivity analyses showed that the results were robust. Subgroup analyses indicated that the type of reference standard (SPECT vs. non-SPECT) and disease severity (single-vessel-disease vs. multi-vessel disease) were potentially influential factors. However, due to limited sample size in the respective subgroups, results were not affected in a relevant extent. The RCT that investigated the clinical benefit of an FFR-based treatment strategy was a multicenter study of 325 patients who had no documented history of myocardial ischemia. This study demonstrated that, in patients without functional stenosis (FFR?0.75), FFR testing is...
more effective than universal PCI when examining freedom of symptoms after two years and is at least as effective as universal PCI when examining major adverse cardiac events.

3.3 Discussion

The pooled estimates for FFR test performance were found to be relatively precise and robust, although single studies demonstrated a potential for bias. Univariate sensitivity analyses showed type of reference standard and severity of disease as influential factors. If more studies of FFR testing become available, the effect of these variables should be investigated further using meta-regression techniques. Because the included studies covered a large range of disease severity and contexts, the external validity and generalizability is likely to be good.

The only relevant RCT confirmed the clinical effectiveness of an FFR-based treatment strategy for patient-relevant endpoints such as angina status and major adverse cardiac events.

4. Economic evaluation

4.1 Methods

The literature search was performed in a similar manner to the clinical literature search in that electronic databases (MEDLINE EMBASE, ECONLIT, Cochrane-databases, common HTA-databases) and expert advice were used. The description of studies and evaluation of study quality was performed using the DIMDI instruments.

4.2 Results

Only one economic evaluation of FFR-based treatment strategies was identified and included. In this evaluation, Fearon and colleagues developed a decision-tree model to compare the long-term health effects and costs of three strategies for treating patients with an intermediate coronary stenosis and no prior functional (i.e., hemodynamic) test in the US healthcare context. The strategies examined included: 1) nuclear stress imaging testing to guide the decision on PCI, 2) FFR testing to guide the decision on PCI, and 3) universal PCI in all patients. The authors adopted the societal perspective (without consideration of indirect costs) and used a lifetime horizon for their evaluation. The target population consisted of 55 year-old patients with chest pain and angiographically determined intermediate stenosis without documented myocardial ischemia. The analysis was restricted to patients with single-vessel disease.

Results were presented as discounted incremental cost-utility ratios (ICUR) of the FFR-strategy as compared with the two other strategies. Data for diagnostic test performance were derived from two diagnostic studies, data for treatment efficacy from a meta-analysis, the duration of treatment effects from two randomized clinical trials, mortality associated with the procedures from a large cohort study, and utilities from one cross-sectional study. The estimate of the remaining life expectancy was based on the results of a published decision analysis performed in 1999. Cost data were based on the published literature, manufacturer information, professional fee tables, and hospital accounting data. All cost data were converted to 2000 US dollars (USD). Costs and health effects were discounted by 3% per year.

After discounting, the FFR-based strategy resulted in 14.7940 QALY and lifetime costs of 11,395 USD per patient, the nuclear stress test-based strategy resulted in 14.7962 QALY and costs of 13,190 USD, and universal PCI resulted in 14.7761 QALY and costs of 15,225 USD. Hence, universal PCI was dominated by both the FFR strategy and the nuclear stress test strategy because it was more costly and less effective. The discounted ICUR for the nuclear stress test strategy as compared to the FFR test strategy was 808,000 USD/QALY. Sensitivity analyses indicated robust results.

The authors concluded that measurement of FFR as a guide for decisions regarding PCI in patients with an intermediate coronary lesion and no prior functional test may lead to significant cost savings as compared with the performance of nuclear stress imaging or universal PCI in all patients.

4.3 Discussion

Only one economic study was identified. This study employed a straightforward approach and a simple decision tree, utilizing quality-adjusted life expectancy as a health outcome and relying on several simplifying assumptions. A particular strength of this study was the inclusion of a noninvasive imaging test as an alternative to FFR testing and sensitivity analyses of the diagnostic performance of both tests.

Overall this study is the first decision analysis in this area. It should be replicated for other countries using a more detailed modeling approach with actual units and prices. Because this study was performed in the US healthcare context where price patterns of coronary stents differ significantly from Germany, these results are only of limited value for a German assessment. It was thus necessary to develop a decision-analytic model for the German healthcare context.

5. Decision-analytic model

5.1 Methods

We developed the German Coronary Artery Disease Outcome Model (German CADOM), a decision-analytic Markov model, to estimate the long-term effectiveness and cost-effectiveness off FFR measurement to guide the decision on PCI in the context of the German healthcare system. We modeled the long-term clinical and economic consequences of two alternative strategies in patients with single-vessel disease without documented myocardial
ischemia: 1) FFR testing to guide the decision on PCI (FFR-TEST) and 2) universal treatment with PCI in all patients (UNIVERSAL). The model combines a decision tree for diagnostic and short-term outcomes with a seven-state Markov model for long-term events. The Markov model includes the Markov states of “no angina,” “mild angina,” and “severe angina conditional on prior PCI” as well as the absorbing state death. Cycle length was one year. We adopted the societal perspective and a lifetime analytic time horizon.

Prevalence data and data for short-term treatment outcomes were based on a randomized clinical trial with a two-year follow-up. Data on progression and incidence of revascularizations, short- and long-term mortality of interventional, and utilities were extracted from published studies. Cost data were extracted from the German CAD Cost Database. Prices for medications followed the German “Rote Liste.”

We then calculated the remaining life expectancy, QALY, lifetime costs and the discounted ICUR. In addition, we performed extensive univariate and multivariate sensitivity analyses and subgroup analyses (gender, age: 30 to 70 years).

5.2 Results

Based on the results of our decision analysis using the German CADOM, the FFR-TEST strategy improves the discounted quality-adjusted life expectancy for 60-year old men (basecase analysis) by 5.0 quality-adjusted life days (QALD) when compared to the UNIVERSAL strategy. FFR-TEST improves undiscounted life expectancy by 6.6 days when compared to UNIVERSAL. In this population, FFR-TEST increases discounted lifetime costs by 214 Euro per patient compared to UNIVERSAL. The discounted ICUR for FFR-TEST versus UNIVERSAL is about 16,000 Euro per QALY gained.

Subgroup analyses demonstrated no decision-relevant differences by gender but provided evidence that the results differ across age groups. For a mixed population such as that observed in the DEFER Study (71% men, 29% women), the ICUR was 16,000 Euro/QALY for 60-year-olds, 25,000 Euro/QALY for 50-year olds, 31,000 Euro/QALY for 40-year olds, and 35,000 Euro/QALY for 30-year old patients. FFR-TEST dominates UNIVERSAL for 70-year old patients.

One-way sensitivity analyses for re-stenosis risk in the target lesion, PCI-related peri-procedural mortality, effects of the PCI on long-term survival, relative mortality risk for functional versus nonfunctional stenosis, and coronary stent price are robust under conservative assumptions (bias against FFR testing). The ICUR significantly depends on the price of the FFR test (basecase price: 555 Euro). If the basecase price is halved, FFR-TEST would become the dominant strategy, whereas if the price is doubled, this would make FFT-TEST economically less attractive. The most influential sensitivity analysis parameters were 1) the relative reduction in long-term mortality after PCI in patients with non-functional stenosis and 2) the prevalence (prior probability) of functional stenoses. For patients with a low probability of functional stenosis (<17%), FFR-TEST is dominant, whereas for patients with a high probability of functional stenosis (>68%), FFT-TEST becomes economically less attractive (ICUR>50,000 Euro/QALY). If PCI does not have any beneficial effect on mortality for non-functional stenoses, the ICUR for FFR-TEST is 7300 Euro/QALY. For a PCI-related mortality reduction of 14.3% or higher in non-functional stenoses, UNIVERSAL dominates FFR-TEST.

5.3 Discussion

Based on our decision analysis, the use of FFR measurement to guide the decision on PCI should result in better health outcomes than universal use of PCI in patients with chest pain and single-vessel disease without documented myocardial ischemia. The FFR-based strategy should also be cost-effective when compared to other well-accepted medical interventions.

We identified only one other published study that investigated the cost-effectiveness of FFR measurement in CAD patients, though it was performed for the US healthcare context. This study showed greater clinical benefit associated with FFR measurement than was demonstrated in our study. This can be explained by the fact that the US study was based on a decision tree analysis with simplifying assumptions, whereas our decision analysis used a Markov model. This allowed us to explicitly and transparently model the effects of interventions on the long-term course of the disease, the progression of angina and quality of life. Our model was built on explicit and extremely conservative assumptions in favor of the long-term benefit of PCI (bias against FFR measurement). In addition, in the US study the FFR-based strategy was less costly than universal PCI, whereas our conservative German basecase analysis demonstrated FFR testing to be cost-effective, but slightly more expensive than universal PCI. This can be explained by our conservative long-term assumptions in favor of universal PCI as well as by lower stent prices in Germany as compared to the US.

The most relevant limitations of our study are that data are currently available only for short time horizons and are not stratified by functional versus non-functional stenoses when reported. In addition, essential parameters are derived from a single RCT with limited numbers of patients. Given that we have used extremely conservative model assumptions, we expect that the real effect of FFR measurement as a guide for decisions about PCI is more beneficial and cost-effective than our estimates suggest.

6. Ethical, social and legal aspects

Our literature search did not yield any publications addressing ethical, social or legal aspects of the FFR technology relevant to the research questions of this HTA-report.
7. Summary discussion of all results

This HTA report is the first comprehensive and systematic review of FFR technology. Based on the diagnostic meta-analysis in this report, FFR should be a valid test with a good diagnostic performance. The only published RCT that investigated the clinical benefit of FFR measurement showed that, in patients without documented myocardial ischemia, an FFR-based strategy is at least as effective as universal PCI in all patients. The only economic evaluation demonstrated that, in the US healthcare context, an FFR-based strategy is more effective and less costly than universal PCI. Due to different cost structures, the US results cannot be transferred to the German context. Therefore, we developed the German Coronary Artery Disease Outcome Model (CADOM) in order to estimate the long-term effectiveness and cost-effectiveness of FFR measurement in the German healthcare context. Based on our decision analysis in patients with chest pain and single-vessel disease without documented myocardial ischemia, FFR measurement as a guide for decisions regarding PCI should be effective and cost-effective in the German context.

This HTA-report demonstrates that diagnostic studies of test performance, RCT assessing short-term clinical benefits, epidemiologic studies examining long-term outcomes, quality-of-life studies determining patient preferences, and economic studies cannot be judged in isolation. All data relevant to the decision problem and the time horizon of interest must be critically assessed for their quality and then incorporated in a decision-analytic model that evaluates the short- and long-term clinical benefit and cost-effectiveness in the healthcare context of interest. This must also be accompanied by a comprehensive uncertainty assessment such as that of a sensitivity analysis.

This HTA-report has several limitations. Most of the diagnostic studies have failed to apply a valid gold standard as a reference. Many of the studies also have the potential of further bias, for example, progression bias. Only one RCT investigating the clinical benefit of FFR testing in the decision context has been published. This RCT did not prove the superiority of either of the compared strategies with statistical significance. This study also used major adverse cardiac events as the combined endpoint. Due to a limited sample size and a follow-up period of two years, no inference on mortality effects can be drawn. The latter is only possible using a decision-analytic approach. Some of the parameters of the decision-analytic model have been taken from registries that may not adequately reflect current healthcare realities. Moreover, progress in interventional cardiology is rapidly advancing and more extensive data on new technologies such as the long-term efficacy and safety of drug-eluting stents are not yet sufficient to draw final conclusions. In particular, data on the effectiveness of PCI stratified by functional status of stenosis are lacking. Such questions must be answered in further research, in which large database registries will play an important role.

As a result of limited available evidence, this HTA-report has been restricted to an assessment of the impact of FFR measurement in patients with single-vessel disease. However, FFR measurement can have an important role in multi-vessel disease by guiding the decision as to whether and which coronary lesions should be stented. Clinical investigation in this area is ongoing and should be incorporated into the clinical, economic and decision-analytic assessment, once these results are available.

8. Conclusions and recommendations

Based on both current evidence and the results of decision-analytic modeling, the use of FFR measurement to guide the decision on PCI should lead to better short- and long-term clinical outcomes in patients with stable angina and single-vessel disease without documented myocardial ischemia and it should provide a cost-effective use of resources in the German healthcare system. Therefore, FFR measurement should be introduced in routine clinical decision making along with appropriate reimbursement strategies in order to avoid wrong incentives.
1. Hintergrund

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist eine in allen Industriestaaten weltweit verbreitete Erkrankung und auch in Deutschland eine der häufigsten Todesursachen. Die KHK verursacht hohe volkswirtschaftliche Ausfälle v. a. in Bezug auf Arbeitsunfähigkeitstage und Hospitalisierung. Bei der KHK kommt es zu Verengungen der Koronararterien, die zu einer Sauerstoffmangelversorgung des Herzmuskels führen. Das Leitsymptom der KHK ist der (belastungsabhängige) Brustschmerz (Angina pectoris). Bei stabiler Angina pectoris tritt die Symptomatik weitgehend konstant auf, während bei instabiler Angina pectoris die Schmerzsymptomatik zunimmt (häufiger, stärker, länger, leichter auslösbar).

1.1. Sektoren- und Risikobetrachtung

Unter Belastung, Myokardszintigraphie oder aufwändige PET-Verfahren (PET = Positronen-Emissions-Tomographie) kann: Belastungs-EKG (Ergometrie), Echokardiographie unter Belastung, Myokardszintigraphie oder aufwändige PET-Verfahren (PET = Positronen-Emissions-Tomographie). Die sehr häufig eingesetzte Koronarangiographie führt, wie auch die kardiale Magnetresonanztomographie oder intravaskulärer Ultraschall zu morphologischen Aussagen. Die KHK kann wirksam medikamentös behandelt werden. Ferner sind perkutane Koronarinterventionen (PCI), d. h. eine mechanische Beseitigung der Koronarstenose mittels eines Katheters mit oder ohne Stentimplantation sehr verbreitet. Die Notwendigkeit der in Deutschland zahlreich durchgeführten PCI wird jedoch zunehmend angezweifelt. Mit dem Druckdrahtverfahren zur Bestimmung der koronaren Flussreserve (fractional flow reserve, FFR) kann der stenosebedingte Druckgradient bestimmt werden. Damit steht ein Verfahren zur Beurteilung der funktionellen Wirksamkeit der Stenose zur Verfügung, mit dem die kausale Rolle der Stenose bezüglich der Brustschmerzen beurteilt werden kann.

2. Fragestellung

Bei hochgradigen Stenosen besteht eine relevante Korrelation zwischen morphologischen (angiographischen) und funktionellen Befunden. Bei mittelgradigen Stenosen (ca. 40 bis 70% Verringerung des Lumendurchmessers), existiert insbesondere bei fehlendem kardialen Ischämienachweis Diagnose- und Behandlungsunsicherheit (PCI, medikamentöse Therapie, FFR-Messung und ergebnisabhängig PCI). Zwischen den jeweiligen Vor- und Nachteilen hat eine Abwägung im Hinblick auf Überlebenvorteile, kurz- und längerfristige Komplikationen, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der wirtschaftlichen Konsequenzen zu erfolgen. Vor diesem Hintergrund sollen die folgenden Fragestellungen durch den HTA-Bericht (HTA = Health Technology Assessment) beantwortet werden:

1. Welche diagnostische Genauigkeit hat die Druckdrahttechnologie in Bezug auf einen Goldstandard?
2. Welchen medizinischen Nutzen haben Patienten durch die Druckdrahttechnologie im Vergleich zur bisherigen Praxis und welche Risiken sind damit verbunden?
3. Mit welchen ökonomischen Auswirkungen bzw. zusätzlichen Kosten ist bei Einsatz der Druckdrahttechnologie im Kontext des deutschen Gesundheitssystems zu rechnen?
4. Wie stellt sich die Kosten-Nutzen-Abwägung (Kosteneffektivität) in Bezug auf die bisherige Praxis dar?

3. Bewertung der medizinischen Effektivität

3.1 Methodik

Es erfolgte eine systematische Literaturrecherche in elektronischen Literaturdatenbanken (MEDLINE EMBASE, ECONLIT, Cochrane-Datenbanken, gängige HTA-Datenbanken). Die Recherche wurde um Querverweise aus relevanten Artikeln und Expertenhinweise ergänzt. Ausgeschlossen wurden Referenzen zu physiologischen Grundlagen, praktischen Fragen der Durchführung oder technischen Aspekten, nur als Abstract vorliegende Beiträge, Fallstudien (Fallserien), Kommentare und „Editorials“ sowie narrative Reviews. Für einzelne Teilbereiche (Testgüte-, ökonomische Studien) wurden zusätzliche Ausschlusskriterien festgelegt. Relevante Studien wurden in systematischen Evidenztabellen beschrieben und die Studienqualität wurde mit Hilfe des DIMDI-Instrumentariums (DIMDI = Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) bewertet. Aus den Studien zur diagnostischen Güte der FFR-Messung wurden Testgüteparameter extrahiert, die zugrunde liegenden Vielfeldertafeln berechnet und im Rahmen einer Metaanalyse aus den ermittelten Besetzungszahlen fallzahligewichtet geopto Schätzer für Sensitivität und Spezifität mit 95%-Konfidenzintervallen (95% KI) berechnet. In Sensitivitätsanalysen wurde die Bedeutung einzelner Studien geprüft. Es wurden Subgruppenanalysen zur Beurteilung des Einflusses von Krankheitsschweregrad, gewähltem Goldstandardverfahren und anderen Kofaktoren durchgeführt.

3.2 Ergebnisse

Insgesamt konnten zwölf relevante Studien eingeschlossen werden: zehn Studien zur diagnostischen Testgüte von FFR, eine randomisierte klinische Studie (RCT) zum medizinischen Nutzen einer FFR-basierten Behandlungsstrategie und eine gesundheitsökonomische Evaluation. Der Qualitätsscore der diagnostischen Studien lag im Mittel bei 8,6 von 14 möglichen Punkten (Spannweite: sieben bis 10,5 Punkte). In der Metaanalyse konnten Daten von 717 Patienten/koronaren Läsionen zur Berechnung gepoolter Schätzer für Sensitivität und Spezifität verwendet werden. Die Studien stammen vorwiegend aus dem europäischen Raum, sowie aus Japan und den USA, und wurden im Zeitraum 1994 bis ca. 2004 durchgeführt. Männliche Patienten dominierten in allen Studien (62 bis
95%), das mittlere Patientenalter lag zwischen 53 und 65 Jahren. In sechs von neun Studien diente die Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) als Referenzverfahren. Die gepoolte Sensitivität betrug 81,7% mit einem 95%KI von 77,0-85,7%. Die gepoolte Spezifität betrug 78,7% (95%Kf: 74,3-82,7%). Die Sensitivitätsanalysen wiesen auf robuster Schätzer hin. In Subgruppenanalysen ergaben sich Hinweise auf einen Einfluss des Referenzverfahrens (SPECT-Verfahren vs. Nicht-SPECT-Verfahren) und des Schweregrads der Erkrankung (Einz- vs. Mehrgefäßerkranckung). Aufgrund geringer Fallzahlen in den Untergruppen ergab sich jedoch kein relevanter Einfluss auf das Gesamtergebnis.

Das RCT zum klinischen Nutzen war eine multizentrische Studie mit 325 Patienten ohne koronaren Ischämienachweis, in der der klinische Nutzen einer FFR-basierten Behandlungsstrategie im Vergleich zur universellen PCI untersucht wurde. Bei Patienten mit FFR-Werten ≤0,75 zeigte sich bezüglich des Anginastatus nach zwei Jahren ein klinisch relevanter statistisch signifikanter Vorteil. Bezüglich schwerwiegender kardialer Ereignisse erwies sich die FFR-basierte Strategie zumindest als ebenso wirksam wie die PCI-Strategie (kein statistisch signifikanter Unterschied).

### 3.3 Diskussion

Die von uns ermittelten Schätzer zur Testgüte sind relativ präzise und robust, auch wenn in einzelnen Studien ein Verzerrungspotential erkennbar war. Wesentliche Einflussfaktoren in der univariaten Analyse waren die Art des Goldstandards (SPECT) und der Schweregrad der Erkrankung. Sobald weitere diagnostische FFR-Studien publiziert werden, sollte die Bedeutung dieser Faktoren in multivariablen Metaregressionsanalysen überprüft werden. Da die eingeschlossenen Studien bezüglich Schweregrad und Kontext differierten, sind eine relativ hohe externe Validität und eine gute Generalisierbarkeit wahrscheinlich. Das einzige RCT, das in diesem Bereich durchgeführt wurde, bestätigte die Wirksamkeit einer FFR-basierten Behandlungsstrategie für patientenrelevante klinische Endpunkte wie Anginazustand und schwerwiegende kardiale Ereignisse.

### 4. Gesundheitsökonomische Bewertung

#### 4.1 Methodik

Die Literaturrecherche erfolgte analog zum medizinischen Teil und basierte auf den elektronischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE, ECONLIT, Cochrane Datenbanken und HTA-Datenbanken sowie einer Expertenbefragung. Die Kurzbeschreibung der eingeschlossenen Studien und die Bewertung der Studienqualität wurden mit dem DIMDI-Instrumentarium durchgeführt.

#### 4.2 Ergebnisse

In der Literaturrecherche wurde nur eine gesundheitsökonomische Evaluation zum Thema identifiziert und eingeschlossen. Fearon et al. (Am Heart J, 2003) entwickelten ein Entscheidungsbaummodell zum Vergleich der klinischen und ökonomischen Langzeiteffekte von drei verschiedenen Strategien bei Patienten mit einer intermediären Koronarstenose und fehlendem Ischämienachweis. Die Studie wurde für den Kontext des US-amerikanischen Gesundheitssystems durchgeführt. Folgende drei Strategien wurden verglichen: 1) Ein nuklearmedizinischer Bestandstest zur Indikationsstellung der PCI, 2) die Bestimmung der FFR zur Indikationsstellung der PCI und 3) generelle PCI bei allen Patienten. Es wurde eine gesamtgesellschaftliche Perspektive (ohne Berücksichtigung indirekter Kosten) eingenommen und ein lebenslanger Zeithorizont für die Analyse gewählt. Die Zielpopulation umfasste 55-jährige HKH-Patienten mit Brustschmerz und einer angiographisch bestimmten intermediären Koronarstenose ohne Ischämienachweis. Die Analyse wurde auf Patienten mit Eingefäßerkranckung beschränkt. Die Ergebnisse wurden in Form von diskontierten inkrementellen Kostenverhältnissen (IKNV) dargestellt. Daten zur Testgüte der Diagnoseverfahren wurden zwei Diagnosestudien entnommen, Daten zur Behandlungseffektivität einer Metaanalyse, die Dauer des Behandlungseffekts zwei RCT, Angaben zur periprozeduralen Mortalität einer großen Kohortenstudie und Nutzwerke einer Querschnittsstudie. Die Abschätzung der Restlebensextung basierte auf einer publizierten Entscheidungsanalyse aus dem Jahr 1999. Kostendaten wurden der publizierten Literatur, Herstellerangaben oder Gebührenordnungen entnommen, bzw. bei Krankenhausverwaltungen eingeolt. Alle Kosten wurden in US-Dollar (USD) des Jahres 2000 konvertiert. Kosten und Gesundheitseffekte wurden mit 3% jährlich diskontiert.

Nach Diskontierung ergab sich für die FFR-Strategie eine qualitätsadjustierte Restlebensextung von 14,7940 QALY (QALY = qualitätsadjustiertes Lebensjahr) und Kosten von 11.395 USD, für die auf nuklearmedizinischen Untersuchungen basierende Strategie 14,7962 QALY bei 13.190 USD und für eine generelle PCI 14,7761 QALY bei 15.225 USD. Somit wurde die Strategie einer universellen PCI von den beiden anderen Strategien dominiert, da diese jeweils effektiver und kostengünstiger waren. Das diskontierte IKNV für die nuklearmedizinische Untersuchung im Vergleich zur FFR-Messung lag bei 808.000 USD/QALY. Die Sensitivitätsanalysen belegten robuste Ergebnisse.

Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass bei Patienten mit intermediärer Koronarläsion ohne vorherigem Ischämienachweis eine FFR-basierte Strategie zur Indikationsstellung der PCI im Vergleich zu einer nuklearmedizinischen Untersuchung oder einer generellen PCI zu erheblichen Kosteneinsparungen führen kann.
4.3 Diskussion

Nur eine einzige ökonomische Evaluation wurde identifiziert. Diese Studie verwendete einen einfachen Ansatz mittels eines Entscheidungsbaummodells zur Schätzung der QALY als gesundheitsbezogenes Outcome. Die Studie basiert auf verschiedenen stark vereinfachenden Annahmen. Die Stärke der Studie besteht darin, dass ein nicht-invasives bildgebendes diagnostisches Verfahren in die Analyse einbezogen und eine Sensitivitätsanalyse zur diagnostischen Güte der Testverfahren durchgeführt wurde. Insgesamt handelt es sich hierbei um die erste Entscheidungsanalyse zu diesem Bereich. Da diese Studie stark vereinfachende Annahmen für den Langzeitkrankheitsverlauf machte und zudem für den US-amerikanischen Kontext durchgeführt wurde, dessen Kostenstrukturen sich von den deutschen erheblich unterscheiden, war es notwendig für den deutschen Kontext ein eigenes entscheidungsanalytisches Modell zu entwickeln.

5. Entscheidungsanalytische Modellierung

5.1 Methodik

Zur Ermittlung der Langzeiteffektivität und -kosteneffektivität der FFR-Messung im Kontext des deutschen Gesundheitssystems wurde das German Coronary Artery Disease Outcome Model (German CADOM) entwickelt. Mit dem Modell wurden folgende Strategien für Patienten mit Brustschmerz und Eingefäßerkrankung ohne myokardialen Ischämienachweis verglichen (Abk. der Strategien in Großbuchstaben): 1) FFR-Messung zur Indikationsstellung der PCI (FFR-TEST) und 2) generelle PCI bei allen Patienten (UNIVERSAL). Das Modell kombiniert einen Entscheidungsbaum für die diagnostischen und kurzfristigen Ergebnisse sowie ein Markov-Modell mit sieben Gesundheitszuständen für den Langzeitverlauf der Erkrankung. Das Markov-Modell umfasst je einen Markov-Zustand für die diagnostischen und kurzfristigen Ergebnisse sowie ein Markov-Modell mit sieben Gesundheitszuständen für den Langzeitverlauf der Erkrankung. Das Markov-Modell umfasst je einen Markov-Zustand Keine Angina, Milde Angina und Schwere Angina für mit/ohne durchgeführte PCI und den absorbierenden Zustand Tod. Es wurde eine gesamtgesellschaftliche Perspektive eingenommen und ein lebenslanger Zeithorizont für die Analyse gewählt.

Daten zur Prävalenz und kurzfristigen Behandlungsergebnissen (PCI) stammen aus einem RCT mit Zwei-Jahres-Nachbeobachtungszeitraum. Daten zur Inzidenz und Progression erneuter Revaskularisierungen, zur Kurzzeit- und Langzeitmortalität verschiedener Behandlungsmaßnahmen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität stammen aus publizierten Studien. Kostendaten wurden der German Coronary Artery Disease Database entnommen. Medikamentenpreise stammen aus der Roten Liste. Mittels des Modells wurden Restlebenserwartung, QALY, Lebenszeitkosten und das diskontierte IKNV berechnet. Es wurden umfangreiche uni- und multivariante Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen (Geschlecht, Alter: 30 bis 70 Jahre) durchgeführt.

5.2 Ergebnisse

Basierend auf unserer Entscheidungsanalyse mit Hilfe des German CADOM verbessert die Strategie FFR-TEST im Vergleich zur Strategie UNIVERSAL die diskontierte qualitätsadjustierte Lebenserwartung für 60-Jährige (Basisfallanalyse) um 5,0 qualitätsadjustierte Lebensstage (quality-adjusted life days, QALD). Die Strategie FFR-TEST verbessert die undiskontierte Lebenserwartung um 6,6 Tage. In dieser Population sind die diskontierten Lebenszeitkosten unter FFR-TEST um 214 Euro pro Patient höher als unter UNIVERSAL. Das diskontierte IKNV für FFR-TEST versus UNIVERSAL beträgt etwa 16.000 Euro pro gewonnenes QALY.

Subgruppenanalysen ergaben keine entscheidungsrelevanten Unterschiede für das Geschlecht. Jedoch unterscheiden sich die Ergebnisse in den Altersgruppen. Für eine gemischte Population wie in der DEFER-Studie (71% Männer und 29% Frauen) beträgt das diskontierte IKNV bei 60-Jährigen 16.000 Euro/QALY, bei 50-Jährigen 25.000 Euro/QALY, bei 40-Jährigen 31.000 Euro/QALY und bei 30-Jährigen 35.000 Euro/QALY. Bei 70-Jährigen ist die Strategie FFR-TEST gegenüber UNIVERSAL dominant.

Die Einweg-Sensitivitätsanalysen für das Restenoserisiko der Zielläsion, die PCI-assoziierte periprozedurale Mortalität, den PCI-Effekt auf das Langzeitüberleben, das relative Mortalitätsrisiko für funktionelle versus nicht-funktionelle Stenosen und den Preis für Koronarstents zeigten unter konservativen Annahmen (Bias gegen FFR-Messung) robuste Ergebnisse. Das IKNV wird vom Preis des FFR-Tests deutlich beeinflusst (Basisfallwert: 555 Euro). Bei Halbierung dieses Preises wird FFR-TEST die dominante Strategie, bei Verdopplung dieses Preises sinkt die Kosteneffektivität der FFR-TEST-Strategie. Als wichtigste Einflussvariablen aus den Sensitivitätsanalysen ergeben sich 1) die relative Reduktion des Langzeitmortalitätsrisikos durch PCI bei Patienten ohne funktionelle Stenose und 2) die Prävalenz (a priori Wahrscheinlichkeit) für das Vorliegen einer funktionellen Stenose. Bei Patienten mit einer geringen Wahrscheinlichkeit für eine funktionelle Stenose (<17%) ist FFR-TEST dominant; bei Patienten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine funktionelle Stenose (>68%) wird FFR-TEST weniger kosteneffektiv (IKNV > 50.000 Euro/QALY). Falls eine PCI keinen mortalitätsreduzierenden Effekt bei nicht-funktionellen Stenosen hat, liegt das IKNV der FFR-TEST-Strategie bei 7.300 Euro/QALY. Bei einer PCI-bedingten Mortalitätsreduktion in nicht-funktionellen Stenosen von mindestens 14,3% dominiert die UNIVERSAL-die FFR-TEST-Strategie.

5.3 Diskussion

Basierend auf der entscheidungsanalytischen Modellierung konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit Brustschmerz und Eingefäßerkrankung ohne vorherigen Ischämienachweis eine FFR-basierte Strategie bessere klinische Ergebnisse erwarten lässt als eine universelle
PCI-Strategie. Ferner ist eine FFR-basierte Strategie im Vergleich zu anderen akzeptierten medizinischen Verfahren als kosteneffektiv zu bewerten. Unter den publizierten Studien wurde nur eine Studie identifiziert, die die Kosteneffektivität der FFR-Messung bei Patienten mit KHK untersucht hat. Diese Studie wurde im Kontext des US-amerikanischen Gesundheitssystems durchgeführt. In dieser Studie fällt der mit FFR-Strategie assoziierte klinische Nutzen höher aus als in unserer Studie. Dies kann dadurch erklärt werden, dass in der US-Studie ein Entscheidungsbaum mit stark vereinfachten Annahmen verwendet wurde, während unsere Entscheidungsanalyse auf einem Markov-Modell beruhte. Die Verwendung eines Markov-Modells ermöglicht die explizite und transparente Modellierung der Interventions- effekte, des langfristigen Krankheitsverlaufs, der Progression der Angina pectoris und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Unser Markov-Modell basiert auf expliziten und extrem konservativen Annahmen zugunsten des Langzeitnutzens durch universelle PCI (Bias gegen FFR-Messung). In der US-Studie zeigte sich die FFR-Strategie gegenüber universeller PCI als kostengünstiger, während unsere konservative Basisfallanalyse für Deutschland zwar erbracht, dass die FFR-Strategie kosteneffektiv ist, aber doch zu etwas höheren Kosten führt, als die universelle PCI. Dies liegt wiederum an unseren konservativen Annahmen zugunsten PCI und an den geringeren Stentpreisen in Deutschland im Vergleich zu den USA.

Die wichtigsten Limitationen der deutschen Entscheidungsanalyse bestehen darin, dass RCT-Daten zur FFR- Messung derzeit bislang nur für mittelfristige Zeiträume vorliegen, teils nicht stratifiziert nach FFR-Werten vorliegen und wichtige Parameter aus einem RCT mit begrenzter Patientenzahl stammen. Aufgrund sehr konservativer Modellannahmen ist jedoch davon auszugehen, dass der tatsächliche klinische Nutzen und die Kosteneffektivität einer FFR-basierten Indikationsstellung zur PCI besser sind als unsere Schätzungen ergeben.

6. Ethische Bewertung, soziale und juristische Aspekte

Im Rahmen der Literaturrecherche zu den Fragestellungen dieses HTA-Berichts konnten keine Arbeiten identifiziert werden, die gezielt ethische, soziale oder juristische Aspekte des Druckdrahtverfahrens behandelt hätten.

7. Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse

Der vorgelegte HTA-Bericht ist die erste zusammenfassende Übersichtsarbeit zu diesem Thema. Basierend auf der in diesem HTA-Bericht durchgeführten diagnostischen Metaanalyse kann die FFR-Messung als valides Instrument mit ausreichend hoher Testgüte bezeichnet werden. Das einzige publizierte RCT, das den klinischen Nutzen einer FFR-basierten Strategie untersuchte, zeigte, dass diese Strategie bei Patienten ohne koronare Ischämienachweis mindestens so effektiv ist wie eine generelle Durchführung der PCI. Die einzige publizierte gesundheitsökonomische Evaluation wurde für den US-amerikanischen Kontext durchgeführt und erbrachte, dass dort eine FFR-basierte Strategie effektiver und kostengünstiger ist als eine universelle PCI-Strategie. Da diese Ergebnisse aufgrund unterschiedlicher Kostenstrukturen nicht auf den deutschen Kontext übertragbar sind, wurde im Rahmen dieses HTA-Berichts das German Coronary Artery Disease Outcome Model (CADOM) entwickelt, mit dem sich die Langzeiteffektivität und -kosteneffektivität der FFR-Messung im Kontext des deutschen Gesundheitssystems ermitteln lassen. Basierend auf dieser Modellierung ist davon auszugehen, dass bei Patienten mit Brustschmerz und Eingefäßerkrankung ohne vorherigen Ischämienachweis eine FFR-basierte Strategie bessere klinische Ergebnisse erwarten lässt als eine universelle PCI-Strategie. Ferner ist eine FFR-basierte Strategie im Vergleich zu anderen akzeptierten medizinischen Verfahren als kosteneffektiv zu bewerten.

Dieser HTA-Bericht zeigt, dass diagnostische Studien zur Beurteilung der Testgüte, RCT zur Beurteilung des kurzfristigen Nutzens, epidemiologische Studien zur Beurteilung der Langzeitkonsequenzen, Lebensqualitätsstudien zur Beurteilung der Patientenpräferenzen und ökonomische Studien zur Beurteilung der Kosten nicht isoliert betrachtet werden dürfen. Alle für das Entscheidungsproblem und einen adäquaten Zeithorizont relevanten Daten müssen kritisch bezüglich ihrer Qualität bewertet und im Rahmen einer Entscheidungsanalyse zusammengeführt werden, um so die kurz- und langfristigen klinischen und gesundheitsökonomischen Konsequenzen im Zielkontext zu evaluieren. Diese Analyse muss eine umfassende Bewertung der Unsicherheit beinhalten, z. B. mit Hilfe von Sensitivitätsanalysetechniken. Der vorliegende HTA-Bericht hat verschiedene Limitationen. Die diagnostischen Studien zur Sensitivität und Spezifität von FFR haben mit wenigen Ausnahmen einen echten Goldstandard verwendet. Viele der diagnostischen Studien haben das Potenzial weiterer Fehler wie z. B. „Progression Bias“. Es gibt nur ein publiziertes RCT zum klinischen Nutzen. Das RCT erbrachte keine statistisch signifikante Überlegenheit einer der verglichenen Strategien. In dieser Studie wurde als kombinierter Endpunkt das Konstrukt schwerwiegender kardialer Ereignisse verwendet; aufgrund der beschränkten Fallzahl und des Zeithorizonts von zwei Jahren lassen sich jedoch keine Aussagen über die Langzeitmortalität ableiten. Diese sind nur im Rahmen einer Entscheidungsanalyse möglich. Die Parameter für Modellierung der Langzeitmortalität mussten Teils aus Registern entnommen werden, die evtl. den heutigen Stand nicht mehr adäquat wiedergeben. Ferner unterliegt die interventionelle Kardiologie einem raschen Wandel und Langzeitdaten neuerer Technologien wie z. B. zur Langzeiteffektivität und -sicherheit von medikamentenbeschichteten Stents sind noch nicht ausreichend, um die Lage abschließend zu beurteilen. Insbesondere fehlen Daten zur Beurteilung der Effektivität von PCI stratifiziert nach funktionalen Stenosestatus. Darin
liegt ein wichtiger zukünftiger Forschungsbedarf, bei dem der Einrichtung von Registern eine große Bedeutung kommt. Aufgrund der begrenzten Evidenzlage musste sich dieser HTA-Bericht auf die Betrachtung von Patienten mit Eingefäßerkrankung beschränken. Gerade aber bei der Mehrgefäßerkrankung kann die FFR-Messung einen entscheidenden Beitrag dazu leisten, ob und vor allem welche Stenosen mit einem koronaren Stent zu versorgen sind und welche nicht. Zu diesem Thema werden derzeit klinische Untersuchungen durchgeführt. Sobald diese abgeschlossen sind, sollten diese Ergebnisse in die klinische, ökonomische und entscheidungsanalytische Bewertung mit einfließen.

8. Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Basierend auf der aktuellen Evidenz und der entscheidungsanalytischen Modellierung ist davon auszugehen, dass bei Patienten mit stabiler Angina pectoris und Eingefäßerkrankung ohne kardialen Ischämienachweis die FFR-Messung zur Indikationsstellung der PCI zu verbesserten kurz- und langfristigen klinischen Ergebnissen führt sowie einen kosteneffektiven Einsatz von Ressourcen im deutschen Gesundheitssystem darstellt. Ein breiter Einsatz der FFR-Messung erscheint sinnvoll, erfordert jedoch die Vereinbarung angemessener Entgelte zur Vermeidung möglicher Fehlanreize und Fehlsteuerungen.

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. Uwe Siebert
Institut für Public Health, Medical Decision Making und Health Technology Assessment, UMIT - Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik, Eduard Wallnöfer-Zentrum 1, 6060 Hall i.T., Tel.: +43 (50) 86 48 - 39 30
uwe.siebert@umit.at

Bitte zitieren als
Siebert U, Bornschein B, Schnell-Inderst P, Rieber J, Pijs N, Wasem J, Klauss V. Messung der fraktionierten Flussreserve zur Indikationsstellung der perkutanen Koronarintervention. GMS Health Technol Assess. 2008;4:Doc07.

Artikel online frei zugänglich unter
http://www.egms.de/en/journals/hta/2008-4/hta000056.shtml

Der vollständige HTA-Bericht steht zum kostenlosen Download zur Verfügung unter:
http://grispdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta193_bericht_de.pdf

Copyright ©2008 Siebert et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.