

Aus der Klinik für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Koronar-Computertomographie und Kalziumscore zur Diagnose
der koronaren Herzkrankheit bei chronischem Koronarsyndrom:
Individualpatientendaten Meta-Analyse im Rahmen des interna-
tionalen kollaborativen COME-CCT Konsortiums

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Viktoria Milena Wieske

aus Berlin

Datum der Promotion: 30.11.2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	iii
Abbildungsverzeichnis.....	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
Zusammenfassung	1
Abstract	3
1 Einleitung.....	5
1.1 Koronare Herzkrankheit – Hintergrund und diagnostische Möglichkeiten	5
1.2 Koronarverkalkungen und CAC Score.....	6
1.3 Internationales COME-CCT Konsortium.....	7
1.4 Fragestellung der Arbeit.....	8
2 Methodik.....	9
2.1 COME-CCT Konsortium	9
2.2 Studienkohorte.....	10
2.3 Koronar-CT und invasive Koronarangiographie.....	11
2.4 Kalziumscore (CAC Score)	11
2.5 Prätestwahrscheinlichkeit	12
2.6 Statistische Analyse	12
2.7 Systematische Literaturrecherche Prävalenz CAC Score 0	13
3. Ergebnisse	14
3.1 Studienkollektiv und Patient*innencharakteristika	14
3.2 Ergebnisse allgemeine COME-CCT Kohorte.....	16
3.3 Diagnostische Genauigkeit	16
3.3.1 CTA in Abhängigkeit von der Höhe des CAC Scores	16
3.3.2 CTA versus CAC Score.....	17
3.4 Subgruppenanalyse CAC Score 0	17
4. Diskussion.....	24

4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse.....	24
4.2 Interpretation der Ergebnisse.....	24
4.3 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand.....	24
4.4 Stärken und Schwächen der Studie.....	25
4.5 Implikationen für Praxis und/oder zukünftige Forschung	26
5. Schlussfolgerungen.....	28
Literaturverzeichnis	29
Eidesstattliche Versicherung	38
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen	39
Auszug aus der Journal Summary List.....	41
Druckexemplar der Publikation.....	43
Lebenslauf.....	56
Komplette Publikationsliste.....	57
Danksagung	59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studiencharakteristika unter besonderer Berücksichtigung der Patientenanzahl in Verbindung mit dem Kalziumscore	21
--	----

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Flussdiagramm der Patientenkohorte zur Kalziumscore-Subanalyse im Rahmen des internationalen COME-CCT Konsortiums.	14
Abbildung 2. Balkendiagramm KHK-Prävalenz COME-CCT Konsortium in den Kalziumscore-Subgruppen.	15
Abbildung 3. Balkendiagramm KHK-Prävalenz COME-CCT Konsortium versus Studien im Rahmen der systematischen Literaturrecherche.	20

Abkürzungsverzeichnis

KHK	koronare Herzkrankheit
CCS	chronisches Koronarsyndrom, <i>engl. chronic coronary syndrome</i>
ICA	invasive Koronarangiographie, <i>engl. invasive coronary angiography</i>
CT	Computertomographie
CTA	CT-Angiographie der Koronargefäße, Koronar-CT
CAC Score	koronare Kalklast, <i>engl. coronary artery calcium score</i>
IPD	Individualpatientendaten
COME-CCT	Collaborative Meta-Analysis of Cardiac CT (Akronym)
SD	Standardabweichung, <i>engl. standard deviation</i>
IQR	Interquartilsabstand, <i>engl. interquartile range</i>
CI	Konfidenzintervall, <i>engl. confidence interval</i>
ESC	Europäische Gemeinschaft für Kardiologie, <i>engl. European Society of Cardiology</i>

Zusammenfassung

Einleitung: Kardiovaskuläre Erkrankungen und allen voran hierunter die koronare Herzkrankung (KHK) sind weiterhin die häufigste Todesursache weltweit. Der Goldstandard zur Diagnose der KHK bei Patient*innen mit stabilen Brustschmerzen ist weiterhin die invasive Koronarangiographie (ICA). Im Laufe der letzten Jahre hat sich die Computertomographie der Koronargefäße (CTA) als geeignete nicht-invasive diagnostische Methode zum KHK-Ausschluss entwickelt und bekleidet in den aktuellen internationalen Leitlinien bereits einen großen Stellenwert. Eine einheitliche Implementierung der CTA auch unter besonderer Berücksichtigung des Kalziumscores (CAC Score) fehlt bislang. Ziel dieser Arbeit war es, die diagnostische Genauigkeit der CTA versus CAC Score, sowie die diagnostische Genauigkeit der CTA in Abhängigkeit der Kalziumscorehöhe im Rahmen des internationalen kollaborativen COME-CCT Konsortiums mittels Individualpatientendaten Meta-Analyse zu untersuchen.

Methoden: Insgesamt 28 diagnostische Genauigkeitsstudien aus 14 Ländern konnten im Rahmen dieser Subanalyse des COME-CCT Konsortiums eingeschlossen werden. 2452 Patient*innen mit stabilen Brustschmerzen und Verdacht auf das Vorliegen einer KHK aus dem weltweiten kollaborativen COME-CCT Konsortium mit vollständigem Agatston Score wurden zur Analyse eingeschlossen. Bei allen Patient*innen lag eine Indikation zur ICA vor und alle Patient*innen erhielten sowohl eine CTA als auch eine ICA zur KHK-Evaluation. Der CAC Score wurde auf Patientenebene mittels Agatston Score bestimmt. Eine obstruktive KHK wurde als mindesten 50 % Diameterstenose basierend auf der ICA definiert, ein CAC Score > 400 wurde als positiv gewertet. Diagnostische Genauigkeitswerte wurden für die CTA sowie den Agatston Score berechnet und unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells miteinander verglichen. Darüber hinaus wurde die diagnostische Genauigkeit der CTA in Abhängigkeit der Kalziumscorehöhe.

Ergebnisse: Eine obstruktive KHK wurde bei 45 % der Patient*innen diagnostiziert (1100/2452). Die diagnostische Genauigkeit der CTA war nicht signifikant unterschiedlich bei Patient*innen mit niedrig bis moderat erhöhtem (CAC Score 1 bis mit 100, 100 bis 400) versus deutlich bis stark erhöhtem (CAC Score 401 bis 1000, > 1000) CAC Score. Die CTA war in der Diagnose der KHK dem CAC Score überlegen mit einer diagnostischen Genauigkeit von 81,1 % (95 % Konfidenzintervall [CI]: 77,5 – 84,1 %) versus

68,8 % (95 %CI: 64,2 to 73,1 %, $p < 0,001$). 16,8 % der Patient*innen mit Fehlen von koronaren Verkalkungen zeigten eine obstruktive KHK in der Koronarangiographie.

Diskussion: Die diagnostische Genauigkeit der CTA zeigt unabhängig von der beobachteten Kalziumscorehöhe eine gute diagnostische Performance und sollte daher bei allen Patient*innen mit entsprechender Indikationsstellung durchgeführt werden ungeachtet des CAC Score. In unserer weltweiten kollaborativen IPD Meta-Analyse zeigt die CTA eine überlegene diagnostische Genauigkeit verglichen mit dem CAC Score. Das Fehlen von koronaren Verkalkungen schließt das Vorhandensein einer obstruktiven KHK nicht zuverlässig aus und ist nicht zum KHK-Ausschluss geeignet.

Abstract

Introduction: Cardiovascular diseases, with coronary artery disease (CAD) leading, are the most common causes of death worldwide. Still, invasive angiography is the reference standard for diagnosis of CAD. Over the last years, CTA has evolved as a reliable non-invasive diagnostic imaging method for evaluation of CAD and is implemented centrally in the most recent European as well as US American and international guidelines. However, a consistent guideline implementation of the use of CTA with special focus also on the coronary artery calcium score (CAC score) is still missing. In our internal collaborative IPD meta-analysis setting, the aim of this study was to investigate first, the diagnostic accuracy of CTA versus CAC score for diagnosis of CAD, and second, diagnostic accuracy of CTA in different CAC score subgroups for evaluation of diagnostic performance according to elevated CAC score.

Methods: Overall, 28 diagnostic accuracy studies from 14 countries were included in the current pre-defined subgroup analysis of the COME-CCT Consortium with 2452 stable chest pain patients included. Patients had complete CAC score data by Agatston Score on the per-patient level and an indication for ICA, and received both diagnostic tests, CTA and ICA. Obstructive CAD was defined as at least 50 % diameter stenosis by ICA, positive CAC score was defined as an Agatston Score > 400. Diagnostic accuracy values were calculated for CTA and ICA and compared by using logistic regression model. Further, diagnostic accuracy of CTA in different CAC score subgroups were calculated.

Results: Obstructive CAD was present in 45 % of the patients (1100/2452). Diagnostic accuracy of CTA was not significantly different in low to intermediate (CAC score 1 to < 100, 100 to 400) versus moderate to highly elevated (CAC score 401 to 1000, > 1000) CAC score. When compared to CAC score, CTA was superior for diagnosis of CAD with overall diagnostic accuracy of 81.1 % (95 % confidence interval [CI]: 77.5 - 84.1 %) versus CAC score with 68.8 % (95 % CI: 64.2 to 73.1 %, $p < 0.001$). In patients with CAC score of zero CAD was diagnosed in 16,8 % by ICA.

Discussion: Diagnostic accuracy of CTA showed good overall diagnostic accuracy independent from the amount of CAC score and thus, and should be always preferred in stable chest pain patients with respective imaging indication. By using data from our worldwide collaborative IPD meta-analysis we demonstrate CTA to be superior to the CAC score for diagnosis of CAD and should be the preferred non-invasive imaging test.

Absence of CAC does not sufficiently exclude obstructive CAD and should not be used in this regard.

1 Einleitung

1.1 Koronare Herzkrankheit – Hintergrund und diagnostische Möglichkeiten

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die führende Todesursache unter den kardiovaskulären Erkrankungen, die weiterhin weltweit die häufigste Todesursache darstellen (1). In den Industrienationen verursacht die KHK hohe Kosten durch die Diagnosestellung sowie die unmittelbaren akuten Behandlungsoptionen mittels Koronarintervention im Rahmen der Herzkatheters oder der Bypasschirurgie, aber auch durch die langfristige medikamentöse und/oder Lifestyle-Therapie im Rahmen vergesellschafteter Erkrankungsentitäten. Hier zu nennen ist zum Beispiel das Metabolische Syndrom, bei Vorliegen von Bluthochdruck, Diabetes Mellitus Typ II, Fettstoffwechselstörungen und Adipositas. In Europa werden die wirtschaftlichen Kosten in Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen pro Jahr auf rund 210 Milliarden Euro geschätzt, davon entsprechen etwa die Hälfte der Kosten unmittelbaren Gesundheitssystemkosten, die übrigen Anteile betreffen zu etwa einem Viertel bzw. einem Fünftel Kosten in Zusammenhang mit einem Erwerbsausfall bzw. sonstige allgemeine Kosten im Rahmen der kardiovaskulären Erkrankungen (2).

Die KHK wird als Vorhandensein von Atherosklerose der Koronararterien definiert, die mit konsekutiver Lumeneinengung und Elastizitätsverlust der Koronargefäße einhergeht und im Verlauf zu einem Missverhältnis der Durchblutung des Myokards bei entsprechend relevanter Obstruktion führt. Unter den Übergriff der KHK werden das akute Koronarsyndrom und das chronische Koronarsyndrom (CCS, *chronic coronary syndrome*) gezählt. Als lebensbedrohliche bzw. chronische Folgekomplikationen einer zunächst stabilen, häufig zunächst klinisch stummen, nicht-obstruktiven KHK sind vor allem der Myokardinfarkt, ein plötzlicher Herztod, die Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen zu nennen.

Der diagnostische Goldstandard zur Diagnose der KHK bei Patient*innen mit stabilen Brustschmerzen ist weiterhin die invasive Koronarangiographie (ICA, *engl.* invasive coronary angiography), die den Vorteil einer unmittelbaren interventionellen Therapieoption im Rahmen der gleichen diagnostischen Sitzung bietet. Dennoch wird auch heutzutage nur bei etwa 40 % aller Linksherzkatheteruntersuchungen eine therapeutische Intervention durchgeführt. Bezugnehmend auf den Deutschen Herzbericht 2020 sind somit knapp 60 % aller in Deutschland durchgeführten Linksherzkatheter rein diagnostisch,

was einer absoluten Anzahl von 430.501 Linksherzkathetern im Jahr 2019 entspricht, die potenziell vermeidbar bzw. durch alternative nicht-invasive Untersuchungsmethoden zu ersetzen wären (3).

In den letzten Jahren hat sich durch die fortschreitende Technik der Computertomographie (CT) die CT-Angiographie der Koronargefäße (CTA) stets weiterentwickelt. Mittlerweile ist die CTA eine, durch viele Studien weltweit belegt, vielversprechende und anerkannte nicht-invasive Alternative im Workflow der KHK-Diagnostik bei Patient*innen mit chronischem Koronarsyndrom. Durch die in den unzähligen Studien beschriebene gute diagnostische Genauigkeit und einen hohen negativ prädiktiven Wert (4, 5) konnte gezeigt werden, dass die CTA bei Patient*innen mit stabilen Brustschmerzen gut geeignet ist, um eine KHK auszuschließen. Somit spielt die CTA als nicht-invasives Verfahren in Zukunft eine immer größere Rolle im Rahmen der KHK-Diagnostik. Sowohl die aktuellen europäischen Leitlinien (4) als auch die neuesten US-amerikanischen Leitlinien (5) haben die CTA neben den nicht-invasiven Ischämietests basierend auf der Prättestwahrscheinlichkeit als ersten Baustein im diagnostischen Workflow bei Patient*innen mit Verdacht auf eine obstruktive KHK verankert. In Großbritannien wird die CTA bereits seit 2016 als erster diagnostischer Test bei Patient*innen mit stabilen Brustschmerzen bei typischer oder atypischer Angina pectoris oder bei Patient*innen mit nicht-anginösen Beschwerden mit Ischämiezeichen im Elektrokardiogramm empfohlen, und das unabhängig von der Prättestwahrscheinlichkeit oder weiteren nicht-invasiven Verfahren (6). Eine einheitliche praktische Anwendung innerhalb Europas bzw. weltweit fehlt trotz der langjährigen vielversprechenden Studienergebnisse bislang.

1.2 Koronarverkalkungen und CAC Score

Die von Agatston et al. 1990 (7) erstbeschriebene Quantifizierung der koronaren Verkalkungen anhand einer nativen (ohne intravenöse Kontrastmittelapplikation), dickschichtigen CT eingegrenzt auf den Untersuchungsbereich des Herzens, stellt seitdem das standardisierte Verfahren zur Bestimmung der koronaren Kalklast dar und wurde nach dem Erstbeschreiber als Agatston Score benannt. Für die folgenden Ausführungen werden die Bezeichnungen CAC Score und Agatston Score dabei für die Beschreibung von Koronarverkalkungen wechselseitig verwendet.

Der Kalziumscore (CAC Score, *engl. coronary artery calcium score*), als quantitativer Parameter der koronaren Kalklast, hat sich mittlerweile neben den bekannten traditionellen Risikofaktoren im Rahmen von kardiovaskulären Erkrankungen als ein unabhängiger prognostischer Marker der KHK herausgestellt (8). Dennoch gibt es widersprüchliche Angaben in der Literatur in Bezug auf den diagnostischen bzw. prognostischen Nutzen bei symptomatischen Patient*innen mit einem CCS. Die Abwesenheit von Koronarverkalkungen, entsprechend einem CAC Score von null, schließt beispielsweise das Vorhandensein von nicht verkalkten koronaren Plaques nicht aus (4, 9). Im Gegensatz dazu ist das Risiko von kardiovaskulären Ereignissen, wie z.B. kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt oder instabile Angina, bei Fehlen von koronaren Verkalkungen gering (10). Bei insgesamt sinkenden KHK-Prävalenzen in den Industrieländern wurden im Jahr 2012 unter anderem Deutschland und Dänemark als Länder mit geringem Risiko eingestuft (11). Unter Annahme eines niedrigen kardiovaskulären Risikos (entsprechend einem HeartScore < 2 %) konnte in einer Kohorte aus Deutschland und Dänemark in einer asymptomatischen Kohorte mit fortgeschrittener koronarer Kalklast gezeigt werden, dass diese Patient*innen nur eine geringe bis mittlere Prätestwahrscheinlichkeit aufweisen (12). Eine Betrachtung der diagnostischen Genauigkeit des CAC Score zur Diagnose der KHK im Vergleich mit der CTA und eine Auswertung der diagnostischen Genauigkeit der CTA in Abhängigkeit der Kalziumscorehöhe in einer IPD Meta-Analyse erfolgte nach unserem Wissen bisher nicht.

1.3 Internationales COME-CCT Konsortium

Wie oben detailliert ausgeführt, ist der Nutzen bzw. die diagnostische Genauigkeit der CTA im Vergleich zur invasiven Koronarangiographie (ICA, *engl. invasive coronary angiography*) bereits ausführlich und in der Literatur in diversen Studien, Originalarbeiten sowie systematische Übersichtsarbeiten und konventionelle Meta-Analysen untersucht worden. Bis dato erfolgte allerdings keine Zusammenfassung verschiedener internationaler Studien im Rahmen einer Individualpatientendaten (IPD) Meta-Analyse. Die IPD Meta-Analyse stellt einen hohen diagnostischen Stellenwert aufgrund ihres methodisch hohen Evidenzlevels dar (13). Ziel unseres Konsortiums war es, weltweit Daten von prospektiven diagnostischen Genauigkeitsstudien der CTA versus ICA bei Patienten mit stabilen Brustschmerzen unter Berücksichtigung vorab definierter Einschlusskriterien zusammenzutragen um in einem weltweiten, kollaborativen Setting die CTA mit der ICA in

diesem Patientenkollektiv zur Diagnose der KHK zu evaluieren. Auf dieser Grundlage wurde 2012 das COME-CCT (Akronym: Collaborative Meta-Analysis of Cardiac CT) Konsortium gegründet. Hierbei handelt es sich um eine weltweite kollaborative Meta-Analyse unter Verwendung von Individualpatientendaten (IPD Meta-Analyse). Das Studienprotokoll wurde 2013 in *Systematic Reviews* veröffentlicht (14).

1.4 Fragestellung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Subgruppenanalyse des internationalen COME-CCT Konsortiums war es, in einem kollaborativen Zusammenhang, erstens, die diagnostische Genauigkeit der CTA in Abhängigkeit des CAC Score zu evaluieren, zweitens, die diagnostische Genauigkeit des CAC Score im Vergleich mit der CTA zur Diagnose der KHK zu untersuchen, und drittens, die Prävalenz der KHK bei Fehlen von koronaren Verkalkungen in der vorliegenden Kohorte im Rahmen der IPD Meta-Analyse zu ermitteln.

2 Methodik

2.1 COME-CCT Konsortium

Das Projekt wurde gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und wurde prospektiv im Register für internationale systematische Übersichtsarbeiten (PROSPERO) registriert (Registrierungsnummer: CRD42012002780). Auf Grundlage der Meta-Analyse von Schuetz et al. aus unserer Arbeitsgruppe sowie mehreren durchgeführten Suchupdates (zuletzt: 07.03.2013) wurden zunächst mögliche passende diagnostische Genauigkeitsstudien identifiziert. Die Suche erfolgte in drei Datenbanken, MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Ovid) und ISI Web of Science unter Verwendung einer sensitiven Suchstrategie. Originalarbeiten in englischer oder deutscher Sprache wurden hierfür berücksichtigt, für die Suche wurden keine Filter in den Datenbanken verwendet. Für einen Einschluss standen diagnostische Genauigkeitsstudien mit prospektivem Studiendesign zur Verfügung, die bei Patient*innen mit stabilen Brustschmerzen und dem Verdacht auf das Vorliegen einer KHK eine Koronar-CT unter Verwendung eines CT-Scanners mit mindestens 12 Zeilen und eine invasive Koronarangiographie bei allen Patient*innen durchgeführt haben und die Diagnose einer signifikanten KHK mittels ICA als Goldstandard bei Vorliegen einer Diameterstenose von $\geq 50\%$ definiert haben.

In der Folge wurden alle potenziellen Kooperationspartner*innen, in der Regel die Korrespondenzautor*innen, persönlich kontaktiert und auf Basis der prospektiv definierten Ein- und Ausschlusskriterien einer Vorabanfrage und Überprüfung für einen möglichen Einschluss unterzogen. Die Autor*innen mussten einer Übermittlung der Primärdaten auf IPD-Ebene zustimmen und diese in einer eigens hierfür prospektiv erstellen Excel-Vorlage bereitstellen. Nur die Studien konnten berücksichtigt werden, bei denen die Primärdaten von CTA und ICA (positiv, negativ, nicht-diagnostisch) eine Berechnung der 2x2- bzw. 3x2 Feldertafel ermöglichten. Darüber hinaus mussten allgemeine Patient*innencharakteristika, wie zum Beispiel Alter, Geschlecht, Brustschmerzsymptomatik, technische Details zur CTA (unter anderem Zeilenanzahl der CT-Geräte, verwendetes Kontrastmittel bzw. Kontrastmittelmenge, Herzfrequenz vor und während der Untersuchung, Details zur Prämedikation), bzw. der ICA (z.B. Anzahl der verwendeten Projektionen, Informationen zum verwendeten Kontrastmittel) inklusive der Strahlenexposition der durchgeführten Untersuchung vorhanden sein. Ausgeschlossen wurden Studien mit einem

retrospektiven Studiendesign oder Studien mit potenzieller Überlappung in der Studienkohorte.

Nach erfolgreicher Übermittlung der anonymisierten Primärdaten wurden alle Datensätze durch zwei Auswerter*innen unabhängig voneinander validiert und einer umfangreichen Plausibilitätsprüfung inklusive einer statistischen Überprüfung unterzogen. Fehlende Datenfelder wurden ebenso wie fehlerhafte Einträge an die entsprechenden Autor*innen rückgemeldet und einem mehrstufigen Reviewprozess unterzogen. Sofern möglich und reliabel wurden entsprechende IPD nach dem Aufarbeitungsprozess korrigiert, ansonsten in Hinblick auf Grundlage der guten wissenschaftlichen Praxis nach sorgfältiger Prüfung von der Analyse ausgeschlossen. Die Daten wurden zunächst getrennt nach den einzelnen Datensätzen, dann im Rahmen der Erstellung eines Gesamtdatensatzes harmonisiert und für eine Weiterverwendung vorbereitet. Für den gesamten Prozess der Datenkollektion und des Datenmanagements bis hin zum finalen IPD-Datensatz ist das Datenmanagementteam des Koordinationszentrums der AG Dewey, Charité Universitätsmedizin Berlin, zuständig (siehe Auflistung Datenmanagementteam im Appendix in Haase et al. BMJ 2019) (15).

2.2 Studienkohorte

Das internationale COME-CCT Konsortium besteht aus insgesamt 7813 Patient*innen aus 76 Studien weltweit. Von diesen wurden nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien insgesamt 5332 Patient*innen mit stabilen Brustschmerzen für die Haupt- und folgende Subanalyse eingeschlossen. Patienten mit instabiler Symptomatik oder bereits bekannter KHK oder koronarer Intervention oder Bypasschirurgie wurden ausgeschlossen (14). Für die vorliegende prospektiv definierte Subanalyse der Koronar-CT versus CAC Score zur Diagnose der KHK wurden aus der Gesamtkohorte der insgesamt 5332 Patienten innerhalb des Konsortiums alle Patient*innen mit vorhandenem Agatston Score berücksichtigt (Abbildung 1). Die Datensätze von zwei der eingeschlossenen Studien wurden aufgrund der kleinen Anzahl an Patient*innen in den verfügbaren Subgruppen (n= 16) mit Informationen zum Kalziumscore zu einem Datensatz zusammengefasst (Tabelle 1).

2.3 Koronar-CT und invasive Koronarangiographie

Im Rahmen der primären diagnostischen Genauigkeitsstudien erhielten alle Patient*innen sowohl eine CTA als auch eine ICA nach den jeweiligen lokalen Standards der Primärzentren bei Verdacht auf das Vorliegen einer KHK. Die obstruktive KHK wurde anhand der ICA als Referenzstandard bei Vorliegen einer Diameterstenose von mindestens 50% definiert. Die Untersucher waren entsprechend den Ergebnissen der jeweils anderen Modalität verblindet. Die kontrastmittelgestützte CTA wurde entsprechend der prospektiv definierten Studienprotokolle standardisiert nachverarbeitet und an den hierfür ausgewiesenen Workstations von zwei erfahrenen Untersuchern unabhängig voneinander bewertet. Die Untersuchungsergebnisse der CTA und ICA liegen im Rahmen des Konsortiums auf Patient*innenebene vor. Die Nutzung der quantitativen Koronarangiographie im Rahmen der ICA liegt auf Studienebene vor und wurde anhand der Originalartikel deskriptiv zusammengefasst.

Für die eingeschlossenen Originalarbeiten liegt ein Ethikvotum sowie die schriftliche Zustimmung der Studienpatient*innen lokal vor und unterliegt der Verantwortung der entsprechenden Kooperationspartner*innen. Ein separates Ethikvotum war daher für diese Analyse nicht notwendig.

2.4 Kalziumscore (CAC Score)

Für die Bestimmung der koronaren Kalklast wurde in der vorliegenden Analyse der CAC Score nach Agatston (Agatston Score) verwendet. Ein Agatston Score von null bis < 1.0 wurde entsprechend als Abwesenheit von Koronarkalk definiert. Für den Vergleich der Agatston Score Subgruppen wurden folgende allgemein verwendete Gruppen definiert: 1 bis < 100 (exakt 1 bis kleiner 100), 100 bis 400 (exakt 100 bis 400), 401 bis 1000 (größer 400 bis 1000), und > 1000 . Für den unmittelbaren diagnostischen Vergleich der Koronar-CT mit dem Agatston Score wurde ein Agatston Score von > 400 als Vorliegen einer signifikanten KHK definiert (16-18).

2.5 Prätestwahrscheinlichkeit

Die Berechnung der Prätestwahrscheinlichkeit erfolgte auf Grundlage von Alter, Geschlecht und Brustschmerzsymptomatik, die als Basiskriterien definiert waren, wie bereits detailliert beschrieben (15) und wurde dementsprechend für die gesamte Kohorte auf Patient*innenebene bestimmt.

2.6 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurden alle Patient*innen mit vorhandenen Informationen zum CAC Score sowie vollständigen Basisdaten (Alter, Geschlecht, Brustschmerzklassifikation) und vollständigem Ergebnis der CTA und ICA eingeschlossen. Die Ergebnisse der beiden diagnostischen Tests, sowohl der CTA als auch der ICA, lagen auf Patientenebene vor, und wurden diesbezüglich im Rahmen einer Vierfeldertafel bzw. Sechsfeldertafel angegeben. Für die Erstellung der Sechsfeldertafel wurden nicht diagnostische CT-Ergebnisse nach dem Intention-to-treat-Prinzip in einem sogenannten „Worst-Case-Szenario“ gewertet (19), das heißt, dass die CTA positiv gewertet wurde im Falle einer negativen ICA, und entsprechend negativ im Falle einer positiven ICA. Alle hier angegebenen Ergebnisse entsprechen dem Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) für alle normalverteilte Daten, dem Median mit Angabe des Interquartilsabstand (IQR, *engl. interquartile range*) im Falle von ordinalen bzw. nicht normal verteilten Daten, und Angabe des 95 % Konfidenzintervalls (CI, *eng. confidence interval*) für alle kategorialen Daten. Für den Vergleich der diagnostischen Genauigkeit beider diagnostischer Tests, der CTA und der ICA, wurden die entsprechenden Werte (Sensitivität, Spezifität, positiv bzw. negativ prädiktiver Wert, und die allgemeine diagnostische Genauigkeit definiert als Anteil korrekter Testergebnisse) beider Verfahren berechnet und mittels McNemar-Test miteinander verglichen, in Bezug zur ICA als Referenzstandard. Um möglichen Abhängigkeiten bzw. Beeinflussungen der Ergebnisse in Hinblick auf die beiden diagnostischen Tests auf Patient*innenebene oder möglichen Abhängigkeiten zwischen den Studien im Hinblick auf studien-spezifische Effekte vorwegzugreifen, wurde für den direkten diagnostischen Vergleich der CTA versus CAC Score ein logistisches Regressionsmodell unter Verwendung eines Random-Effects-Modells angewendet (20-23).

Für den Vergleich der CTA in den verschiedenen CAC Score-Subgruppen wurde die allgemeine diagnostische Genauigkeit (in Prozent, 95 % CI) für die folgend aufgelisteten Subgruppen auf Patient*innenebene berechnet und miteinander verglichen: Kein Nachweis von koronaren Verkalkungen (< 1), niedrig (1 bis < 100), moderat erhöht (100 bis 400), deutlich erhöht (401 bis 1000), und stark erhöht (> 1000). Die Berechnungen wurden unter Verwendung exakter Binominalverteilung durchgeführt.

Eine statistische Signifikanz wurde als $p \leq 0,05$ definiert. Die oben genannten statistischen Analysen wurden mittels SAS (Version 9.4) durchgeführt.

2.7 Systematische Literaturrecherche Prävalenz CAC Score 0

Ergänzend zu den hier dargestellten Analysen der IPD des Konsortiums erfolgte eine systematische Literaturrecherche in MEDLINE (via PubMed) zum Vergleich der Prävalenz der KHK bei Patient*innen mit stabilen Brustschmerzen in der Patient*innen-Gruppe mit Fehlen von koronaren Verkalkungen entsprechend einem CAC Score von null (definiert als CAC Score < 1,0 wie unter 2,4 beschrieben) in verschiedenen Originalarbeiten. Hierfür erfolgte am 22.03.2020 die Suche mit einer vorab definierten Suchstrategie unter Verwendung der Begriffe KHK, CTA und CAC Score mittels Thesaurus-Begriff bzw. Freitextwörtern. In der Folge wurden die Suchergebnisse in EndNote exportiert und im ersten Schritt auf Basis von Titel und Abstract für einen möglichen Einschluss überprüft, im zweiten Schritt über den Volltext alle potenziell passenden Studien identifiziert. Daten zu Prävalenz der Gesamtkohorte und in der Gruppe mit einem CAC Score von 0 wurden extrahiert, ebenso Basischarakteristika zu den Einschlusskriterien der Studien in Hinblick auf das Studiendesign und Einschlusskriterien, der Definition der obstruktiven KHK, sowie der absoluten Anzahl an rekrutierten bzw. eingeschlossenen Patient*innen.

3. Ergebnisse

3.1 Studienkollektiv und Patient*innencharakteristika

Für die prospektiv definierte Subanalyse zum CAC Score des internationalen COME-CCT Konsortiums wurden aus der Gesamtkohorte des Konsortiums insgesamt 2452 Patient*innen mit stabilem Brustschmerz und Daten zum CAC Score eingeschlossen (Abbildung 1). Hierbei wurden Patient*innen aus insgesamt 28 Studien (auf Grundlage von 29 Datensätzen wie im Methodenteil detailliert beschrieben) aus folgenden 14 Ländern eingeschlossen (24-51): Dänemark, Schweiz, China, Deutschland, Italien, Finnland, Frankreich, Kanada, Kuba, Iran, Niederlande, Norwegen, Portugal, Vereinigte Staaten von Amerika (Nennung in absteigender Häufigkeit, bei gleicher Anzahl an Studien pro Land in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt). Die Zuordnung der Länder auf Studienebene ist in Tabelle 1 dargestellt.

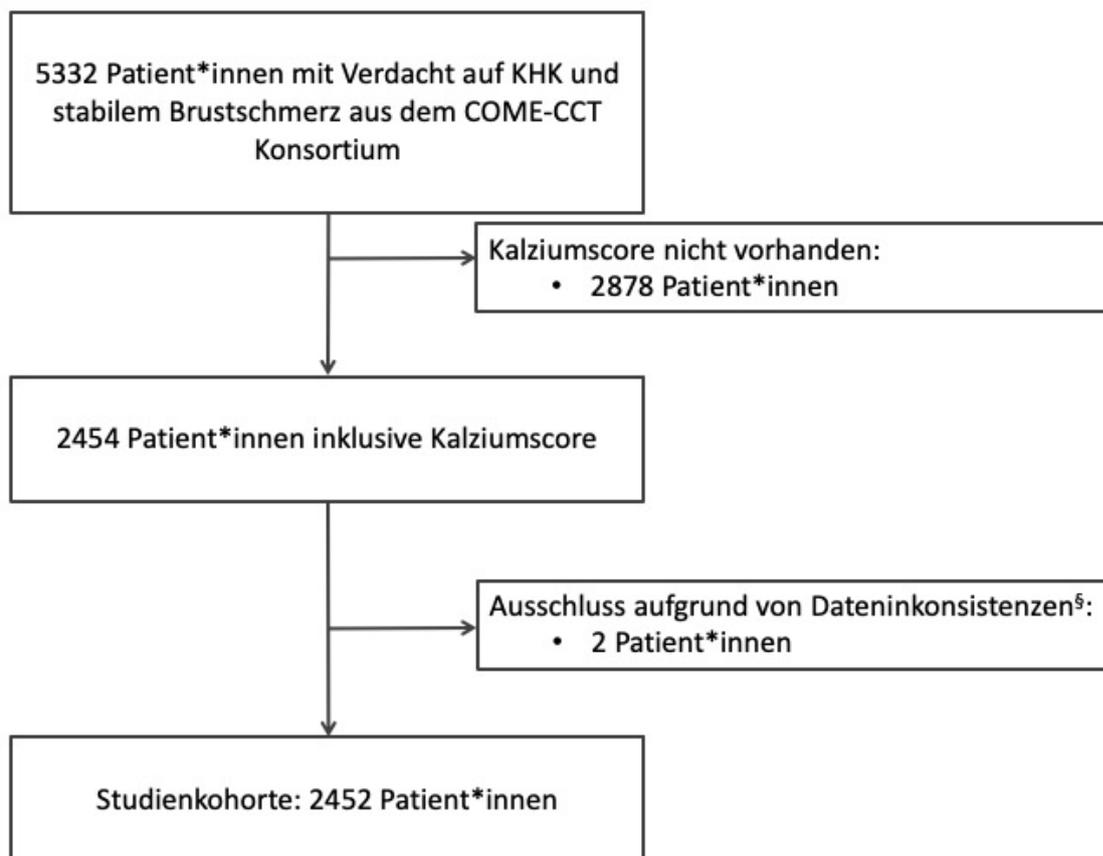


Abbildung 1. Flussdiagramm der Patientenkohorte zur Kalziumscore-Subanalyse im Rahmen des internationalen COME-CCT Konsortiums.

Modifiziert nach Wieske et al. *European Radiology* 2022 (52).

§ - Vorab erfolgte eine Rücksprache mit den korrespondierenden Autor*innen per e-Mail bezüglich einer Klärung der Diskrepanzen. Bei fortbestehenden Unklarheiten bzw. Inkonsistenzen der übermittelten Kalziumscoredaten in den oben genannten Einzelfällen erfolgte schließlich der Ausschluss von zwei Patient*innen.

Ähnlich der Gesamtkohorte des COME-CCT Konsortiums waren 65% des Patient*innenkollektivs Männer, das durchschnittliche Alter betrug 62 ± 10 Jahre. Etwa die Hälfte der Patient*innen wiesen als Vorerkrankung einen Bluthochdruck (56 %) und/oder eine Hyperlipidämie (52 %) auf, etwa ein Drittel der Patient*innen waren Raucher. Eine obstruktive KHK lag bei 45 % der Patient*innen vor. Insgesamt nimmt die Prävalenz der KHK mit steigendem Kalziumscore zu, die detaillierte Angabe der KHK-Prävalenz in den unterschiedlichen CAC Score-Subgruppen: Keine koronaren Verkalkungen (< 1), niedrig (1 bis < 100), moderat erhöht (100 bis 400), deutlich erhöht (401 bis 1000), und stark erhöht (> 1000) ist in Abbildung 2 dargestellt. Der mediane Agatston Score betrug 74,1 mit einer Spannweite zwischen 0 und 6210 und einem IQR von 1 bis 389.

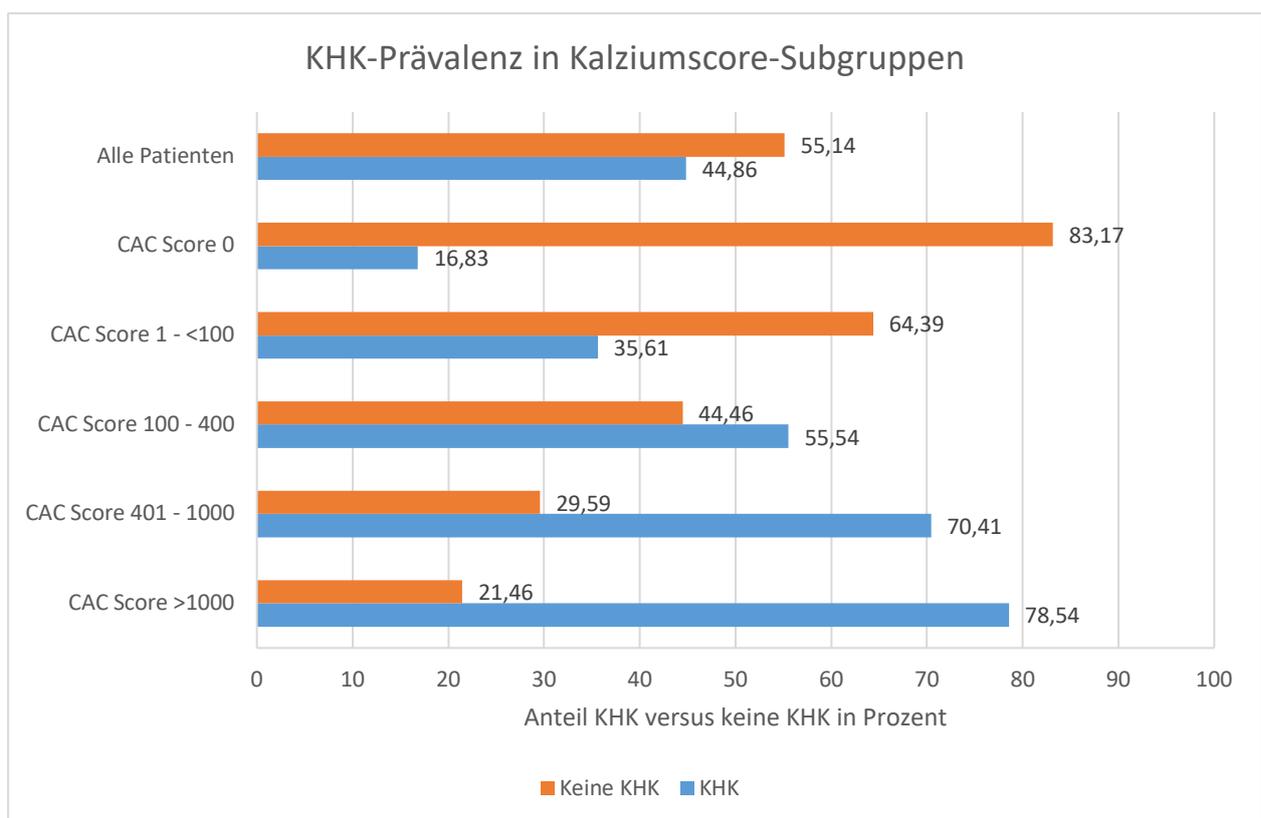


Abbildung 2. Balkendiagramm KHK-Prävalenz COME-CCT Konsortium in den Kalziumscore-Subgruppen.

Eigene Erstellung im Rahmen des Manteltextes.

In Abbildung 2 werden die Anteile in Prozent für das Vorliegen einer obstruktiven KHK (KHK) versus kein Nachweis einer obstruktiven KHK (keine KHK) in den unterschiedlichen CAC Score-Subgruppen sowie für die Gesamtkohorte von 2452 Patient*innen dargestellt. Die absolute Anzahl an Patient*innen pro Subgruppe ist dabei wie folgt: 600 (CAC Score 0), 702 (CAC Score 1 - < 100), 551 (CAC Score 100 - 400), 338 (CAC Score 401 - 1000), und 261 (CAC Score > 1000).

3.2 Ergebnisse allgemeine COME-CCT Kohorte

Die Hauptergebnisse der gesamten Kohorte des COME-CCT Konsortiums wurden 2019 von Haase et al. im *British Medical Journal* veröffentlicht (15). Hier konnte gezeigt werden, dass die CTA verglichen mit der ICA als Referenzstandard eine gute diagnostische Genauigkeit mit einer AUC von 0,897 (95 % CI: 0,889 – 0,906) aufweist. Insbesondere bei Verwendung von CT-Geräten mit mindestens 64-Zeilen, bei Männern, oder bei jungem Patient*innenalter wurde eine bessere diagnostische Genauigkeit beobachtet. Durch die Kombination der Prä- und Posttestwahrscheinlichkeit mit dem negativ prädiktiven Wert konnten wir zeigen, dass die CTA am besten bei Patient*innen mit einer mittleren Prättestwahrscheinlichkeit von 7-67 % geeignet ist. Voraussetzung hierfür, ein KHK-Ausschluss ohne folgende Therapieempfehlung bei einer Posttestwahrscheinlichkeit von < 15 % (andere Gründe für das Vorliegen von Brustschmerzen sollten erwogen werden) bzw. der Empfehlung zu einer Behandlung entsprechend der KHK und einer Posttestwahrscheinlichkeit von > 50 % mit konsekutiver Empfehlung für einen nicht-invasiven Ischämietest entsprechend der Empfehlungen der Europäischen Gemeinschaft für Kardiologie (ESC, engl. *European Society of Cardiology*) (53).

3.3 Diagnostische Genauigkeit

3.3.1 CTA in Abhängigkeit von der Höhe des CAC Scores

Anzahl der Patient*innen in der jeweiligen CAC Score-Subgruppe 1 – 100, 101 – 400, 401 – 1000, > 1000, war wie folgt: 702, 551, 338, und 261 Patient*innen. Die diagnostische Genauigkeit der CTA zeigte unabhängig von der Höhe des CAC Scores eine gute diagnostische Performance ohne Nachweis eines signifikanten Unterschiedes in den

jeweiligen Gruppen (1 – 100, 101 – 400, 401 – 1000, > 1000) mit einer diagnostischen Genauigkeit von 79,6 % (95 % CI: 76,7-82,6 %), 79,9 % (95 % CI: 76,5-83,2 %), 77,8 (95 % CI: 73,4-82,2 %), und 75,1 % (95 % CI: 69,9-80,3 %).

3.3.2 CTA versus CAC Score

Die diagnostische Genauigkeit der CTA zur Diagnose der KHK war signifikant höher verglichen mit dem CAC Score (81,1 %, 95 % CI: 77,5-84,1 % versus 68,8 %, 95 % CI: 64,2-73,1 %, $p < 0,0001$). Dabei wies die CTA eine höhere AUC von 79,8 % (95 % CI: 78,2-81,4%) auf verglichen mit dem CAC Score mit einer AUC von 75,0 % (95 % CI: 73,1-77,0 %). Die Sensitivität des CAC Score > 400 zur Erkennung von Patient*innen mit KHK (40,9 %, 95 % CI: 36,6-45,3 %) war signifikant niedriger verglichen mit der CTA (86,4 %, 95 % CI: 83,7-88,7 %, $p < 0,0001$). Die Spezifität des CAC Score > 400 war hingegen signifikant höher als die der CTA (88,2%, 95% CI: 85,8-90,2 % versus 73,2 %, 95 % CI: 69,5-76,6 %, $p < 0,0001$). Der negative prädiktive Wert der CTA (85,2 %, 95 % CI: 81,3-88,3 %) war signifikant höher verglichen mit dem CAC Score (64,1 %, 95 % CI: 58,4-69,4 %, $p < 0,0001$).

3.4 Subgruppenanalyse CAC Score 0

Im Rahmen unserer IPD Meta-Analyse wurde das Fehlen von koronaren Verkalkungen (CAC Score 0) bei 600 Patient*innen beobachtet. In dieser Subgruppe betrug die Prätestwahrscheinlichkeit 42 % (± 16 %). Die diagnostische Genauigkeit in der Subgruppe mit einem CAC Score 0 betrug 80,7 % (95 % CI: 77,5-83,8 %) mit einem negativ prädiktiven Wert von 95,5 % (95 % CI: 93,5-97,5 %) und einem positiv prädiktiven Wert von 45,8 % (95 % CI: 38,5-53,1 %). Bei 16,8 % der Patient*innen wurde die Diagnose einer obstruktiven KHK in der ICA gestellt, hierbei waren die CT-Untersuchungen in 19 Fällen (3,2 %) falsch-negativ.

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden 426 Suchergebnisse in MEDLINE (via PubMed) identifiziert. Hiervon wurden 398 Studien auf Basis von Titel und Abstract ausgeschlossen und die verbleibenden 28 Studien einer Überprüfung des Volltextes unterzogen, von denen 23 Studien passende Studien identifiziert wurden. Die Studien schlossen zwischen 44 und 2614 Patient*innen mit stabilen Brustschmerzen ein, 87% der Studien definierten eine signifikante Stenose als $\geq 50\%$ Durchmesserstenose (20/23

Studien). Die KHK-Prävalenz in der Gruppe mit einem CAC Score 0 betrug zwischen 0-20%, wobei zwischen 14 und 1426 Patient*innen in den jeweiligen Studien eingeschlossen wurden. Ein detaillierter Vergleich der KHK-Gesamtprävalenz sowie der KHK-Prävalenz in der Gruppe mit einem CAC Score 0 ist in Abbildung 3 verglichen mit unseren IPD-Daten aus dem COME-CCT Konsortium dargestellt.

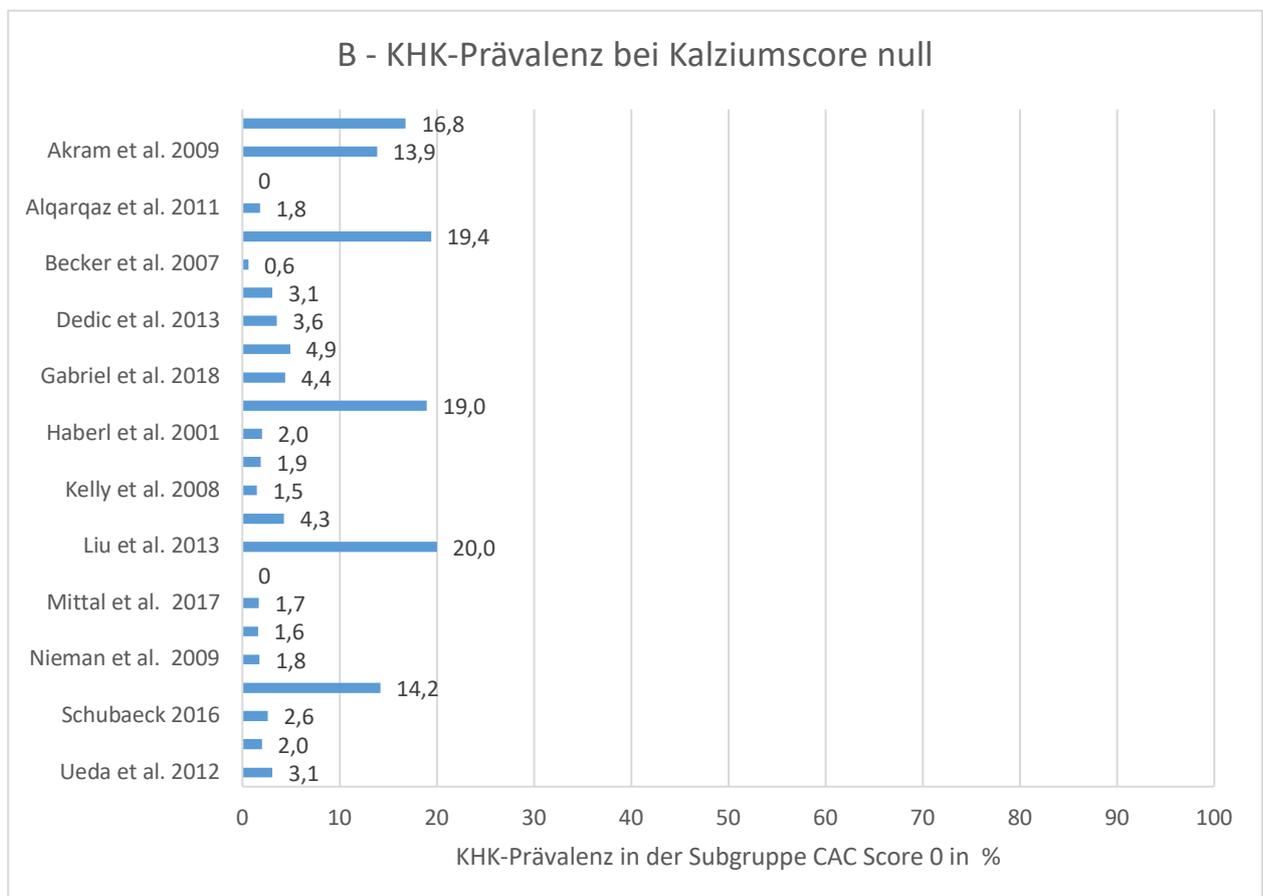
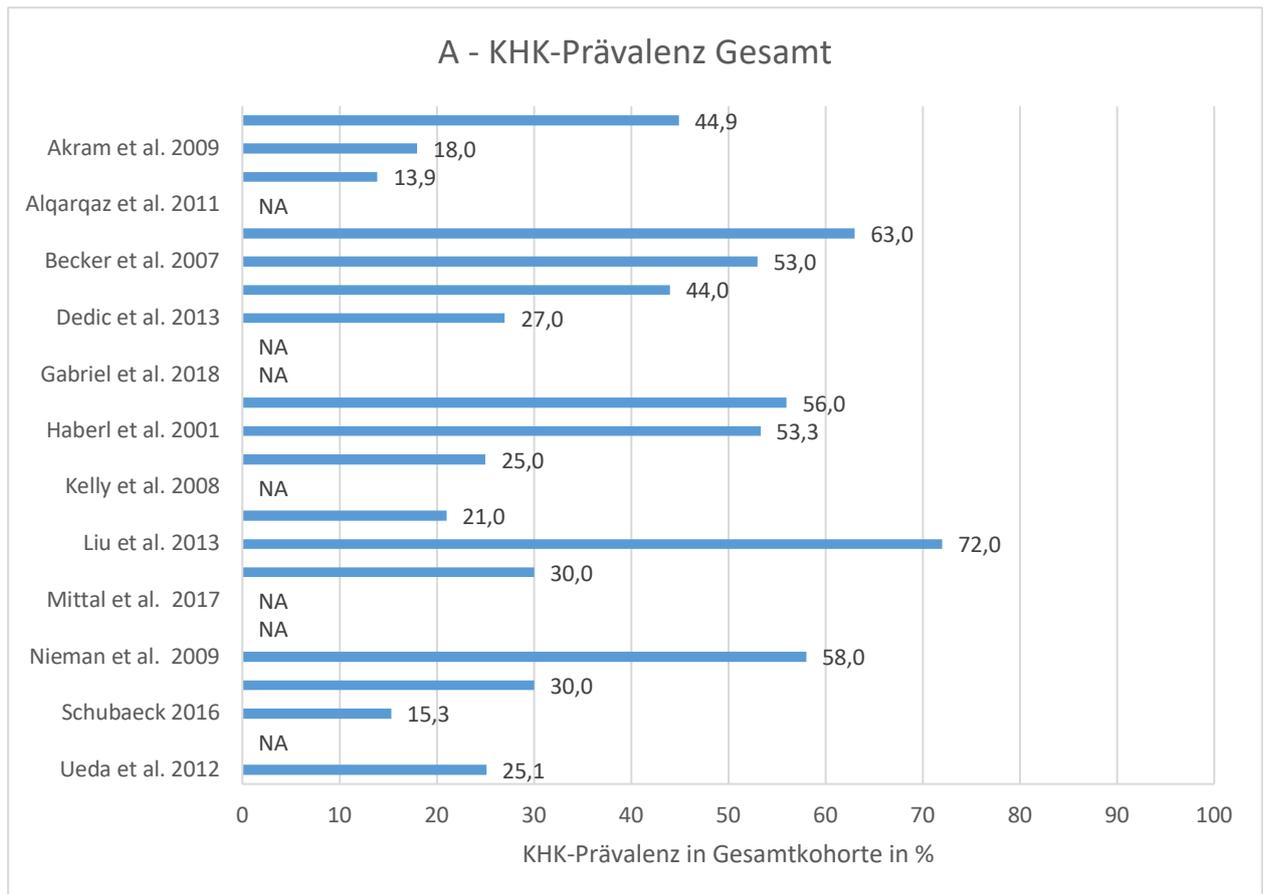


Abbildung 3. Balkendiagramm KHK-Prävalenz COME-CCT Konsortium versus Studien im Rahmen der systematischen Literaturrecherche.

Panel A: Gesamtkohorte der jeweiligen Studie; Panel B: Gruppe CAC Score 0. Die oben zitierten Studien entsprechen folgenden Primärquellen: (54-76).

Die Daten aus der vorliegenden Analyse sind mit COME-CCT Konsortium 2022 betitelt und als Referenz mit einem Sternchen markiert. NA – engl. not applicable, nicht zutreffend: Auf Grundlage der Vollversion der Haupttexte der Originalarbeiten war eine eindeutige Zuordnung nicht möglich. Grund hierfür ist, dass entweder nur Patient*innen mit einem CAC Score von 0 eingeschlossen wurden, oder nur Patient*innen mit einem CAC Score von 0 für die statistische Auswertung herangezogen wurden. Somit ist ein Vergleich der KHK-Prävalenz der Gruppe mit einem CAC Score von 0 mit der Gesamtkohorte in diesen Studien nicht möglich.

Eigene Erstellung im Rahmen des Manteltextes.

Tabelle 1: Studiencharakteristika unter besonderer Berücksichtigung der Patientenanzahl in Verbindung mit dem Kalziumscore

Studien	Journal, Jahr; Land	Patient*innen CACS-Analyse	Patienten Konsortium Gesamt	Anteil Patienten CACS/Total (in %)	CAC Score 0	CAC Score 1 - < 100	CAC Score 100-400	CAC Score 401-1000	CAC Score > 1000
Leschka et al.	Eur Heart J 2005; Schweiz	49 (2 %)	49	100,0	10 (1,7 %)	18 (2,6 %)	12 (2,2 %)	8 (2,4 %)	1 (0,4 %)
Alkadhi et al.	Heart 2010; Schweiz	99 (4,0 %)	99	100,0	26 (4,3 %)	20 (2,9 %)	24 (4,4 %)	21 (6,2 %)	8 (3,1 %)
Alkadhi et al.	Eur Heart J 2008; Schweiz	150 (6,1 %)	150	100,0	29 (4,8 %)	29 (4,1 %)	36 (6,5 %)	28 (8,3 %)	28 (10,7 %)
Leschka et al.	AJR Am J Roentgenol 2008; Schweiz	79 (3,2 %)	80	98,8	16 (2,7 %)	21 (3 %)	17 (3,1 %)	14 (4,1 %)	11 (4,2 %)
Scheffel et al.	Eur Radiol 2006, Schweiz	24 (1 %)	24	100,0	6 (1 %)	4 (0,6 %)	5 (0,91 %)	2 (0,59 %)	7 (2,7 %)
Leschka et al.	Heart 2008; Schweiz	67 (2,7 %)	67	100,0	14 (2,3 %)	13 (1,9 %)	13 (2,4 %)	10 (3 %)	17 (6,5 %)
Bettencourt et al.	Circ Cardiovasc Imaging 2009; Portugal	65 (2,7 %)	65	100,0	7 (1,2 %)	13 (1,9 %)	10 (1,8 %)	15 (4,4 %)	20 (7,7 %)
Dewey et al.	Circulation 2009; Deutschland	29 (1,2 %)	29	100,0	5 (0,8 %)	6 (0,85 %)	10 (1,8 %)	5 (1,5 %)	3 (1,2 %)
Chen et al.	Int J Cardiovasc Imaging 2011; Taiwan	74 (3 %)	75	98,7	16 (2,7 %)	11 (1,6 %)	16 (2,9 %)	11 (3,3 %)	20 (7,7 %)
Diederichsen et al.	Scand Cardiovasc J 2009; Dänemark	91 (3,7 %)	99	91,9	29 (4,8 %)	29 (4,1 %)	12 (2,2 %)	13 (3,9 %)	8 (3,1 %)
Diederichsen et al.*	nicht veröffentlichte Studie; Dänemark	49 (2 %)	50	98,0	2 (0,3 %)	12 (1,7 %)	17 (3,1 %)	8 (2,4 %)	10 (3,8 %)
Garcia et al.	JAMA 2006; USA	230 (9,4 %)	230	100,0	61 (10,2 %)	93 (13,3 %)	56 (10,2 %)	14 (4,1 %)	6 (2,3 %)

Studien	Journal, Jahr; Land	Patient*innen CACS-Analyse	Patienten Konsortium Gesamt	Anteil Patienten CACS/Total (in %)	CAC Score 0	CAC Score 1 - < 100	CAC Score 100-400	CAC Score 401-1000	CAC Score > 1000
Gueret et al.	Am J Cardiol 2013; Frankreich	337 (13,7 %)	574	58,7	136 (22,7 %)	96 (13,7 %)	38 (6,9 %)	36 (10,7 %)	31 (11,9 %)
Halvorsen et al.	Tidsskr Nor Laegeforen 2008; Norwegen	83 (3,4 %)	83	100,0	19 (3,2 %)	25 (3,6 %)	30 (5,4 %)	9 (2,7 %)	0 (0 %)
Herzog et al.	Heart 2009; Schweiz	30 (1,2 %)	36	83,3	11 (1,8 %)	8 (1,1 %)	3 (0,5 %)	3 (0,89 %)	5 (1,9 %)
Husmann et al.	Acad Radiol 2010; Schweiz	61 (2,5 %)	61	100,0	10 (1,7 %)	20 (2,9 %)	12 (2,2 %)	8 (2,4 %)	11 (4,2 %)
Kajander et al.	Circulation 2010; Finnland	97 (4 %)	99	98,0	19 (3,2 %)	22 (3,1 %)	25 (4,5 %)	17 (5 %)	14 (5,4 %)
Martuscelli et al.	Eur Heart J 2004; Italien	64 (2,6 %)	64	100,0	1 (0,2 %)	27 (3,9 %)	20 (3,6 %)	15 (4,4 %)	1 (0,4 %)
Meijboom et al.* Mollet et al. *	Am J Cardiol 2007 Heart 2007 J Am Coll Cardiol 2005 Circulation 2005; Niederlande	178 (7,3 %)	178	100,0	39 (6,5 %)	34 (4,8 %)	62 (11,3 %)	28 (8,3 %)	15 (5,8 %)
Meijboom et al.	J Am Coll Cardiol 2008; Niederlande	99 (4,0 %)	108	91,7	8 (1,3 %)	28 (4 %)	28 (5,1 %)	23 (6,8 %)	12 (4,6 %)
Mendoza-Rodriguez et al.	Int J of Cardiol 2009; Kuba	81 (3,3 %)	130	62,3	25 (4,2 %)	29 (4,1 %)	19 (3,5 %)	7 (2,1 %)	1 (0,4 %)
Bonmassari et al.	J Cardiovasc Med 2006; Italien	33 (1,4 %)	33	100,0	5 (0,8 %)	8 (1,1 %)	9 (1,6 %)	7 (2,1 %)	4 (1,5 %)
Nikolaou et al.	AJR Am J Roentgenol 2006; Deutschland	7 (0,3 %)	64	10,9	1 (0,2 %)	1 (0,1 %)	3 (0,5 %)	2 (0,6 %)	0 (0 %)
Ovrehus et al.	Am J Cardiol 2010; Dänemark	100 (4,1 %)	100	100,0	26 (4,3 %)	42 (6 %)	15 (2,7 %)	12 (3,6 %)	5 (1,9 %)
Ovrehus et al.	JCCT 2010; Dänemark	110 (4,5 %)	211	52,1	22 (3,7 %)	37 (5,3 %)	24 (4,4 %)	7 (2,1 %)	20 (7,7 %)
Shabestari et al.	Am J Cardiol 2007; Iran	113 (4,6 %)	117	96,6	20 (3,3 %)	51 (7,3 %)	25 (4,5 %)	14 (4,1 %)	3 (1,2 %)

Studien	Journal, Jahr; Land	Patient*innen CACS-Analyse	Patienten Konsortium Gesamt	Anteil Patienten CACS/Total (in %)	CAC Score 0	CAC Score 1 - < 100	CAC Score 100-400	CAC Score 401-1000	CAC Score > 1000
Sun et al.	Chinese Medical Science Journal 2012; <i>China</i>	37 (1,5 %)	47	78,7	27 (4,5 %)	1 (0,14 %)	9 (1,6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Ugolini et al.**	Can J Cardiol 2009 und nicht veröffentlichte Studie; <i>Canada</i>	16 (0,7 %)	16	100,0	10 (1,7 %)	4 (0,6 %)	1 (0,2 %)	1 (0,3 %)	0 (0 %)
Total		2452 (100%)	2938		600 (100%)	702 (100%)	551 (100%)	338 (100%)	261 (100%)

Aufgrund von Layout- und Platzgründen wurde in der Tabelle 1 auf eine genderneutrale Schreibweise verzichtet, Patienten bezieht sich dabei auf alle weiblichen und männlichen Patientinnen bzw. Patienten.

*Datensatz bestehend aus mehreren Studien, detaillierte Auflistung der entsprechenden Zugehörigkeiten in Haase et al. BMJ 2019 (Supplement Web Appendix 2) veröffentlicht.

**Dieser Datensatz wurde aufgrund der geringen Gesamtanzahl an Patient*innen zu einem Datensatz zusammengefügt und besteht aus 13 Patient*innen der veröffentlichten Studie bzw. 3 Patient*innen der hier angegebenen nicht veröffentlichten Arbeit von Ugolini et al.

Referenzen der eingeschlossenen Primärstudien: (24-51)

Eigene Erstellung im Rahmen des Manteltextes.

4. Diskussion

4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Subgruppenanalyse des COME-CCT Konsortium zeigen, dass die CTA dem Kalziumscore zur Diagnose der KHK bei Patient*innen mit Verdacht auf eine KHK und stabilem Brustschmerz überlegen ist. Die CTA beweist dabei unabhängig von der Höhe des Kalziumscores eine gute diagnostische Genauigkeit verglichen mit dem Herzkatheter als Referenzstandard. Das Fehlen von koronaren Verkalkungen (entsprechend einem CAC Score 0) ist zum Ausschluss einer KHK nicht ausreichend. Dabei wiesen 17 % der Patient*innen unserer weltweiten kollaborativen IPD-Kohorte mit fehlenden koronaren Verkalkungen dennoch eine obstruktive KHK im Rahmen des Referenzstandards, der Herzkatheteruntersuchung, auf.

4.2 Interpretation der Ergebnisse

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die CTA dem Kalziumscore zur Diagnose der KHK bei Patient*innen mit stabilem Brustschmerz überlegen ist. Besonders hervorzuheben ist, dass die CTA unabhängig von der Höhe des Kalziumscores verlässliche und gute diagnostische Genauigkeit aufweist. Das heißt, dass die CTA sowohl bei Fehlen von koronaren Verkalkungen als auch bei geringen, moderaten oder auch fortgeschrittenen Koronarverkalkungen ein verlässlicher diagnostischer Test zum Ausschluss einer KHK verglichen mit dem Herzkatheter als Referenzstandard ist, und auch in allen Fällen, entsprechende Indikation für eine CTA vorausgesetzt, unabhängig vom Ergebnis des Kalziumscores im Anschluss durchgeführt werden sollte. Besonders gilt dies bei Patient*innen, die keine Koronarverkalkungen aufweisen, da in dieser Patientengruppe ein relevanter Anteil (bis zu 17 % der Patient*innen) dennoch eine obstruktive KHK auf Grundlage nicht-verkalkter Plaques aufweisen können und ansonsten langfristige Komplikationen bei Nicht-Diagnose und fehlender Behandlung drohen.

4.3 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand

In der Literatur finden sich widersprüchliche Aussagen zur Verwendung des CAC Scores in der klinischen Routine zur Diagnose der KHK (56, 63, 64, 68, 69, 72, 77, 78). Wie im Ergebnisteil in Abbildung 3 detailliert dargestellt, ist die Prävalenz der KHK in der

Subgruppe mit einem CAC Score 0 mit einer sehr großen Varianz zwischen 0% bis zu 20 % ebenfalls widersprüchlich in Hinblick auf eine verallgemeinernde Gesamtaussage. Mit unseren weltweiten IPD-Daten aus Konsortium können wir diese Widersprüche mit einem hohen Evidenzlevel besser einordnen und konnten so zeigen, dass bei bis zu knapp 17% der Patient*innen in dieser Subgruppe eine obstruktive KHK vorliegt und somit ein KHK-Ausschluss in dieser Gruppe mittels CAC Score nicht möglich ist.

Unsere Ergebnisse werden dabei durch eine Reihe von Primärstudien mit ähnlichen Ergebnissen gestützt. Gottlieb et al. haben zum Beispiel in ihrer Analyse ebenfalls zusammengefasst, dass ein CAC Score 0 das Vorliegen einer KHK nicht ausschließt (63). Raff et al. berichten in einer Studienkohorte von 70 Patient*innen mit Verdacht auf KHK, eine geringe Spezifität und negativ prädiktiven Wert bei Patient*innen mit fortgeschrittenen koronaren Verkalkungen (78). Wohingegen die Ergebnisse unserer Analyse keinen signifikanten Unterschied bei moderat erhöhtem (≤ 400) versus stark erhöhtem (> 400) CAC Score ($p=0,0746$). Diese Ergebnisse unterstreichen dabei unsere übergeordnete Aussage, dass die CTA dem CAC Score unabhängig von der Kalklast überlegen ist.

4.4 Stärken und Schwächen der Studie

Die wesentliche Stärke dieser Arbeit liegt in ihrem methodischen Aufbau als IPD Meta-Analyse mit einer überaus hohen Wertigkeit in Bezug auf das Evidenzlevel und übergeordnete Schlussfolgerungen, die daraus resultieren können. Unser weltweites Konsortium zeichnet sich durch eine Heterogenität der Studien aus, die eine breite Abbildung verschiedener Länder, Zentren, verschiedener CT-Scanner und unterschiedlicher Studien repräsentiert, welche durch die prospektiv definierten Einschlusskriterien in einen vergleichbaren Gesamtkontext eingebettet sind. Die Stärke der Heterogenität und Vielfaltigkeit des Konsortiums ermöglicht so einen realistischen Einblick in die praktisch schon vielfach eingesetzte Methode der CTA, die vor allem in Deutschland weiterhin weit hinter ihren Möglichkeiten in die flächenhafte Einbindung in der diagnostischen Kaskade der KHK zurückbleibt. Dennoch ist eben diese Heterogenität auch eine der zentralen Schwächen der Studie, da die Vergleichbarkeit von verschiedenen ganz unterschiedlichen Studien eingeschränkt ist, auch wenn hierfür statistisch entsprechend umfangreich adjustiert wird. Ebenso verhält es sich mit der Größe und Internationalität des Konsortiums, das vor allem eine der zentralen Stärken darstellt und eine übergeordnete Aussage

und Vergleichbarkeit der vorliegenden Ergebnisse möglich macht und als Basis für künftige Leitliniengestaltung bzw. Handlungsempfehlungen in Deutschland, Europa und der internationalen Forschungsgesellschaften dienen kann. Andererseits ist indirekt mit der Größe und qualitativen Stärke des Konsortiums auch limitierend anzuführen, dass aufgrund der Komplexität der IPD Meta-Analyse und den unmittelbar verknüpften vorbereitenden Schritten im Rahmen der diversen Qualitätsüberprüfungen eine lange Zeit zwischen der Datenkollektion und der finalen Datenanalysen vergangen ist, welche sich vor allem im Hinblick auf die Weiterentwicklung der CT-Geräte einschränkend auf die Aktualität auswirkt, denn 41% der Untersuchungen wurden mit CT-Scannern kleiner als 64-Zeilen durchgeführt, was nicht den aktuellen praktischen Standard widerspiegelt. Die vorliegende Subanalyse des CAC Scores wurde vorab prospektiv definiert, dennoch war die Übermittlung der CAC Score-Daten auf Patient*innenebene nicht verpflichtend für eine Konsortiumteilnahme, sodass nur 45% der Zentren Daten zum CAC Score zur Verfügung gestellt haben, was möglicherweise einen Bias zur Folge haben könnte. Die vorliegende Analyse bezieht sich ausschließlich auf die Patient*innenebene, Informationen auf Gefäßebene oder zu Nachbeobachtung der Patient*innen liegen nicht vor.

4.5 Implikationen für Praxis und/oder zukünftige Forschung

Künftig ist eine einheitliche Verwendung der CTA zum Ausschluss der KHK bei Patient*innen mit stabilem Brustschmerz und einer mittleren Prätestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK europa- und weltweit angezeigt. Die Basis für die einheitliche und vor allem auch flächendeckende Nutzung der CTA wurde durch eine Vielzahl an Originalarbeiten geschaffen sowie der aktuellen randomisierten Studien, der schottischen SCOT-HEART (Scottish Computed Tomography of the Heart) Studie (79), der US amerikanischen PROMISE (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain) Studie (80) und der kürzlich publizierten europäischen DISCHARGE (Diagnostic Imaging Strategies for Patients with Stable Chest Pain and Intermediate Risk of Coronary Artery) Studie (81). Hier konnte gezeigt werden, dass die CTA eine nicht-invasive Alternative zur Diagnostik der KHK darstellt und dass die Inzidenz der kardiovaskulären Endpunkte in der CT-Gruppe geringer (79) bzw. vergleichbar (81) waren im jeweiligen Vergleich zum lokalen Standard bzw. der Referenzgruppe der ICA.

Insbesondere in Deutschland fehlen hierzu aktuell noch die entsprechenden Voraussetzungen und damit auch die Verfügbarkeit für eine flächenhafte Einbindung in die Diagnostik. Allerdings ist durch den aktuellen Beschluss des gemeinsamen Bundesausschuss im Februar 2022 zur Einleitung eines Beratungsverfahrens ein weiterer wichtiger Schritt in die flächendeckende Anwendung der CTA in Deutschland getan (82). Die vorliegenden Analysen unterstreichen die durchweg gute diagnostische Genauigkeit der nicht-invasiven Koronar-CT, auch unabhängig von Faktoren wie einem erhöhten CAC Score bei gleichzeitig hohem Evidenz-Level und demonstrieren eine übergeordnete Empfehlung zur Durchführung der CTA bei Patient*innen mit einer mittleren Prätestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK. Nicht nur die einheitliche Implementierung in die entsprechenden Leitlinien ist hierfür notwendig, sondern auch die Einbettung in die entsprechenden lokalen Bestimmungen und nicht zuletzt, die Schaffung einer entsprechenden adäquaten und kontrollierten Infrastruktur, um die Durchführung und strukturierte wie auch qualifizierte Befundung der daraus resultierenden CT-Untersuchungen zu gewährleisten. Hieraus ergeben sich allerdings auch weitere Forschungsaspekte. Insbesondere die Einbindung der individuellen Patient*Innencharakteristika in die Auswahl der für eine nicht-invasive Bildgebung geeigneter Patient*innen wird in den kommenden Jahren im Rahmen einer patient*innenzentrierten Versorgung und personalisierten Medizin eine immer stärkere Rolle spielen, zum Beispiel bei der Integrierung der Prä- und Posttestwahrscheinlichkeit im Rahmen des diagnostischen Workflows. In Hinblick auf den CAC Score bei Patient*innen mit stabilem Brustschmerz sind weitere Daten zur Nachbeobachtung der Patient*innen inklusive der Erhebung von kardialen und nicht-kardialen Endpunkten notwendig. Darüber hinaus sind weitere Studien zur Auswertung des CAC Score als prognostischem Marker in symptomatischen und asymptomatischen Kohorten notwendig, um eine einheitliche Einbindung des CAC Score in die entsprechenden künftigen Leitlinien zu gewährleisten.

5. Schlussfolgerungen

Schlussfolgernd ergeben sich folgende Kernaussagen des COME-CCT Konsortiums unter spezieller Berücksichtigung der Subanalyse zum CAC Score. Erstens, im Rahmen der weltweiten IPD Meta-Analyse konnten wir zeigen, dass die CTA bei Patient*innen mit stabilem Brustschmerz verglichen mit dem Herzkatheter als Referenzstandard eine gute diagnostische Genauigkeit aufweist und besonders Patient*innen mit einer mittleren Prätestwahrscheinlichkeit von der nicht-invasiven Bildgebung mittels CTA profitieren. Zweitens, zeigt die CTA unabhängig von der Höhe des CAC Score, insbesondere auch bei moderat oder deutlich erhöhten CAC Scores, eine gute diagnostische Genauigkeit und sollte daher bei vorliegender Indikation unabhängig vom CAC Score zum Ausschluss einer KHK zwingend durchgeführt werden. Und drittens, der unmittelbare Vergleich der CTA versus CAC Score zur Diagnose einer KHK hat die Überlegenheit der CTA unabhängig demonstriert und sollte somit zum Ausschluss einer KHK bei Patient*innen mit stabilem Brustschmerz und einer geringen bis mittleren Prätestwahrscheinlichkeit verwendet werden.

Literaturverzeichnis

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bhalla K, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Burch M, Burney P, Carapetis J, Chen H, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahodwala N, De Leo D, Degenhardt L, Delossantos A, Denenberg J, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Erwin PJ, Espindola P, Ezzati M, Feigin V, Flaxman AD, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabriel SE, Gakidou E, Gaspari F, Gillum RF, Gonzalez-Medina D, Halasa YA, Haring D, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Hoen B, Hotez PJ, Hoy D, Jacobsen KH, James SL, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Karthikeyan G, Kassebaum N, Keren A, Khoo JP, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lipnick M, Lipshultz SE, Ohno SL, Mabweijano J, MacIntyre MF, Mallinger L, March L, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGrath J, Mensah GA, Merriman TR, Michaud C, Miller M, Miller TR, Mock C, Mocumbi AO, Mokdad AA, Moran A, Mulholland K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nasseri K, Norman P, O'Donnell M, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Phillips D, Pierce K, Pope CA, 3rd, Porrini E, Pourmalek F, Raju M, Ranganathan D, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Rivara FP, Roberts T, De Leon FR, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Salomon JA, Sampson U, Sanman E, Schwebel DC, Segui-Gomez M, Shepard DS, Singh D, Singleton J, Sliwa K, Smith E, Steer A, Taylor JA, Thomas B, Tleyjeh IM, Towbin JA, Truelsen T, Undurraga EA, Venketasubramanian N, Vijayakumar L, Vos T, Wagner GR, Wang M, Wang W, Watt K, Weinstock MA, Weintraub R, Wilkinson JD, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Yip P, Zabetian A, Zheng ZJ, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
2. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, Gale CP, Maggioni AP, Petersen SE, Huculeci R, Kazakiewicz D, de Benito Rubio V, Ignatiuk B, Raisi-Estabragh Z, Pawlak A, Karagiannidis E, Treskes R, Gaita D, Beltrame JF, McConnachie A, Bardinet I, Graham I, Flather M, Elliott P, Mossialos EA, Weidinger F, Achenbach S, Atlas Writing Group ESoC. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *European heart journal*. 2022;43(8):716-99.
3. Deutsche Herzstiftung. 32. Deutscher Herzbericht 2020 - Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland 2021 [Available from: <https://www.herzstiftung.de/system/files/2021-06/Deutscher-Herzbericht-2020.pdf>; Zugriff zuletzt am 18.04.2022.
4. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ, Group ESCSD. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European heart journal*. 2020;41(3):407-77.

5. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, Douglas PS, Foody JM, Gerber TC, Hinderliter AL, King SB, 3rd, Kligfield PD, Krumholz HM, Kwong RY, Lim MJ, Linderbaum JA, Mack MJ, Munger MA, Prager RL, Sabik JF, Shaw LJ, Sikkema JD, Smith CR, Jr., Smith SC, Jr., Spertus JA, Williams SV, American College of Cardiology F, American Heart Association Task Force on Practice G, American College of P, American Association for Thoracic S, Preventive Cardiovascular Nurses A, Society for Cardiovascular A, Interventions, Society of Thoracic S. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(24):e44-e164.
6. pain. NIfHaCEC. Recent-onset chest pain of suspected cardiac origin: assessment and diagnosis. NICE pathway. 2017 [updated 30. November 2016. Available from: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/chest-pain>.
7. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990;15(4):827-32.
8. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(1):158-65.
9. Villines TC, Hulten EA, Shaw LJ, Goyal M, Dunning A, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng VY, Chinnaiyan K, Chow BJ, Delago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Lin FY, Maffei E, Raff GL, Min JK, Investigators CR. Prevalence and severity of coronary artery disease and adverse events among symptomatic patients with coronary artery calcification scores of zero undergoing coronary computed tomography angiography: results from the CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter) registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(24):2533-40.
10. Blaha M, Budoff MJ, Shaw LJ, Khosa F, Rumberger JA, Berman D, Callister T, Raggi P, Blumenthal RS, Nasir K. Absence of coronary artery calcification and all-cause mortality. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(6):692-700.
11. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F, European Association for Cardiovascular P, Rehabilitation, Guidelines ESCCfP. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European heart journal*. 2012;33(13):1635-701.
12. Diederichsen AC, Mahabadi AA, Gerke O, Lehmann N, Sand NP, Moebus S, Lambrechtsen J, Kalsch H, Jensen JM, Jockel KH, Mickley H, Erbel R. Increased discordance between HeartScore and coronary artery calcification score after introduction of the new ESC prevention guidelines. *Atherosclerosis*. 2015;239(1):143-9.

13. Eccles M, Mason J. How to develop cost-conscious guidelines. *Health Technol Assess.* 2001;5(16):1-69.
14. Schuetz GM, Schlattmann P, Achenbach S, Budoff M, Garcia MJ, Roehle R, Pontone G, Meijboom WB, Andreini D, Alkadhi H, Honoris L, Bettencourt N, Hausleiter J, Leschka S, Gerber BL, Meijs MF, Shabestari AA, Sato A, Zimmermann E, Schoepf UJ, Diederichsen A, Halon DA, Mendoza-Rodriguez V, Hamdan A, Norgaard BL, Brodoefel H, Ovrehus KA, Jenkins SM, Halvorsen BA, Rixe J, Sheikh M, Langer C, Martuscelli E, Romagnoli A, Scholte AJ, Marcus RP, Ulimoen GR, Nieman K, Mickley H, Nikolaou K, Tardif JC, Johnson TR, Muraglia S, Chow BJ, Maintz D, Laule M, Dewey M. Individual patient data meta-analysis for the clinical assessment of coronary computed tomography angiography: protocol of the Collaborative Meta-Analysis of Cardiac CT (CoMe-CCT). *Systematic reviews.* 2013;2:13.
15. Haase R, Schlattmann P, Gueret P, Andreini D, Pontone G, Alkadhi H, Hausleiter J, Garcia MJ, Leschka S, Meijboom WB, Zimmermann E, Gerber B, Schoepf UJ, Shabestari AA, Norgaard BL, Meijs MFL, Sato A, Ovrehus KA, Diederichsen ACP, Jenkins SMM, Knuuti J, Hamdan A, Halvorsen BA, Mendoza-Rodriguez V, Rochitte CE, Rixe J, Wan YL, Langer C, Bettencourt N, Martuscelli E, Ghostine S, Buechel RR, Nikolaou K, Mickley H, Yang L, Zhang Z, Chen MY, Halon DA, Rief M, Sun K, Hirt-Moch B, Niinuma H, Marcus RP, Muraglia S, Jakamy R, Chow BJ, Kaufmann PA, Tardif JC, Nomura C, Kofoed KF, Laissy JP, Arbab-Zadeh A, Kitagawa K, Laham R, Jinzaki M, Hoe J, Rybicki FJ, Scholte A, Paul N, Tan SY, Yoshioka K, Rohle R, Schuetz GM, Schueler S, Coenen MH, Wieske V, Achenbach S, Budoff MJ, Laule M, Newby DE, Dewey M, Consortium C-C. Diagnosis of obstructive coronary artery disease using computed tomography angiography in patients with stable chest pain depending on clinical probability and in clinically important subgroups: meta-analysis of individual patient data. *BMJ (Clinical research ed).* 2019;365:l1945.
16. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, Mark D, Min J, O'Gara P, Rubin GD. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 Appropriate Use Criteria for Cardiac Computed Tomography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of cardiovascular computed tomography.* 2010;4(6):407.e1-33.
17. Lau GT, Ridley LJ, Schieb MC, Brieger DB, Freedman SB, Wong LA, Lo SK, Kritharides L. Coronary artery stenoses: detection with calcium scoring, CT angiography, and both methods combined. *Radiology.* 2005;235(2):415-22.
18. Herzog C, Britten M, Balzer JO, Mack MG, Zangos S, Ackermann H, Schaechinger V, Schaller S, Flohr T, Vogl TJ. Multidetector-row cardiac CT: diagnostic value of calcium scoring and CT coronary angiography in patients with symptomatic, but atypical, chest pain. *European radiology.* 2004;14(2):169-77.
19. Schuetz GM, Schlattmann P, Dewey M. Use of 3x2 tables with an intention to diagnose approach to assess clinical performance of diagnostic tests: meta-analytical evaluation of coronary CT angiography studies. *BMJ (Clinical research ed).* 2012;345:e6717.
20. Coughlin SS, Trock B, Criqui MH, Pickle LW, Browner D, Tefft MC. The logistic modeling of sensitivity, specificity, and predictive value of a diagnostic test. *J Clin Epidemiol.* 1992;45(1):1-7.

21. Simmonds MC, Higgins JP. A general framework for the use of logistic regression models in meta-analysis. *Stat Methods Med Res.* 2016;25(6):2858-77.
22. Leisenring W, Alonzo T, Pepe MS. Comparisons of predictive values of binary medical diagnostic tests for paired designs. *Biometrics.* 2000;56(2):345-51.
23. Leisenring W, Pepe MS, Longton G. A marginal regression modelling framework for evaluating medical diagnostic tests. *Stat Med.* 1997;16(11):1263-81.
24. Alkadhi H, Scheffel H, Desbiolles L, Gaemperli O, Stolzmann P, Plass A, Goerres GW, Luescher TF, Genoni M, Marincek B, Kaufmann PA, Leschka S. Dual-source computed tomography coronary angiography: influence of obesity, calcium load, and heart rate on diagnostic accuracy. *European heart journal.* 2008;29(6):766-76.
25. Alkadhi H, Stolzmann P, Desbiolles L, Baumueller S, Goetti R, Plass A, Scheffel H, Feuchtner G, Falk V, Marincek B, Leschka S. Low-dose, 128-slice, dual-source CT coronary angiography: accuracy and radiation dose of the high-pitch and the step-and-shoot mode. *Heart (British Cardiac Society).* 2010;96(12):933-8.
26. Bettencourt N, Rocha J, Carvalho M, Leite D, Toschke AM, Melica B, Santos L, Rodrigues A, Goncalves M, Braga P, Teixeira M, Simoes L, Rajagopalan S, Gama V. Multislice computed tomography in the exclusion of coronary artery disease in patients with presurgical valve disease. *Circulation Cardiovascular imaging.* 2009;2(4):306-13.
27. Bonmassari R, Muraglia S, Centonze M, Coser D, Stoppa G, Disertori M. Noninvasive detection of coronary artery stenosis with 16-slice spiral computed tomography in a population at low to moderate risk for coronary artery disease. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md).* 2006;7(11):817-25.
28. Chen CC, Chen CC, Hsieh IC, Liu YC, Liu CY, Chan T, Wen MS, Wan YL. The effect of calcium score on the diagnostic accuracy of coronary computed tomography angiography. *The international journal of cardiovascular imaging.* 2011;27 Suppl 1:37-42.
29. Dewey M, Zimmermann E, Deissenrieder F, Laule M, Dubel HP, Schlattmann P, Knebel F, Rutsch W, Hamm B. Noninvasive coronary angiography by 320-row computed tomography with lower radiation exposure and maintained diagnostic accuracy: comparison of results with cardiac catheterization in a head-to-head pilot investigation. *Circulation.* 2009;120(10):867-75.
30. Diederichsen AC, Petersen H, Jensen LO, Thayssen P, Gerke O, Sandgaard NC, Hoiland-Carlsen PF, Mickley H. Diagnostic value of cardiac 64-slice computed tomography: importance of coronary calcium. *Scandinavian cardiovascular journal : SCJ.* 2009;43(5):337-44.
31. Garcia MJ, Lessick J, Hoffmann MH. Accuracy of 16-row multidetector computed tomography for the assessment of coronary artery stenosis. *Jama.* 2006;296(4):403-11.
32. Gueret P, Deux JF, Bonello L, Sarran A, Tron C, Christiaens L, Dacher JN, Bertrand D, Leborgne L, Renard C, Caussin C, Cluzel P, Helft G, Crochet D, Vernhet-Kovacsik H, Chabbert V, Ferrari E, Gilard M, Willoteaux S, Furber A, Barone-Rochette G, Jankowski A, Douek P, Mousseaux E, Sirol M, Niarra R, Chatellier G, Laissy JP. Diagnostic performance of computed tomography coronary angiography (from the Prospective National Multicenter Multivendor EVASCAN Study). *The American journal of cardiology.* 2013;111(4):471-8.
33. Halvorsen BA, Rodevand O, Hagen G, Herud E, Mielczarek W, Molstad P. [Angiography with 64-channel CT upon suspicion of stable coronary disease]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2008;128(19):2172-6.
34. Herzog BA, Wyss CA, Husmann L, Gaemperli O, Valenta I, Treyer V, Landmesser U, Kaufmann PA. First head-to-head comparison of effective radiation dose from low-dose 64-slice CT with prospective ECG-triggering versus invasive coronary angiography. *Heart (British Cardiac Society).* 2009;95(20):1656-61.

35. Husmann L, Herzog BA, Burger IA, Buechel RR, Pazhenkottil AP, von Schulthess P, Wyss CA, Gaemperli O, Landmesser U, Kaufmann PA. Usefulness of additional coronary calcium scoring in low-dose CT coronary angiography with prospective ECG-triggering impact on total effective radiation dose and diagnostic accuracy. *Academic radiology*. 2010;17(2):201-6.
36. Kajander S, Joutsiniemi E, Saraste M, Pietila M, Ukkonen H, Saraste A, Sipila HT, Teras M, Maki M, Airaksinen J, Hartiala J, Knuuti J. Cardiac positron emission tomography/computed tomography imaging accurately detects anatomically and functionally significant coronary artery disease. *Circulation*. 2010;122(6):603-13.
37. Leschka S, Alkadhi H, Plass A, Desbiolles L, Grunenfelder J, Marincek B, Wildermuth S. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *European heart journal*. 2005;26(15):1482-7.
38. Leschka S, Scheffel H, Desbiolles L, Plass A, Gaemperli O, Stolzmann P, Genoni M, Luescher T, Marincek B, Kaufmann P, Alkadhi H. Combining dual-source computed tomography coronary angiography and calcium scoring: added value for the assessment of coronary artery disease. *Heart (British Cardiac Society)*. 2008;94(9):1154-61.
39. Leschka S, Scheffel H, Husmann L, Gaemperli O, Marincek B, Kaufmann PA, Alkadhi H. Effect of decrease in heart rate variability on the diagnostic accuracy of 64-MDCT coronary angiography. *AJR American journal of roentgenology*. 2008;190(6):1583-90.
40. Martuscelli E, Romagnoli A, D'Eliseo A, Razzini C, Tomassini M, Sperandio M, Simonetti G, Romeo F. Accuracy of thin-slice computed tomography in the detection of coronary stenoses. *European heart journal*. 2004;25(12):1043-8.
41. Meijboom WB, Meijs MF, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, Nieman K, van Werkhoven JM, Pundziute G, Weustink AC, de Vos AM, Pugliese F, Rensing B, Jukema JW, Bax JJ, Prokop M, Doevendans PA, Hunink MG, Krestin GP, de Feyter PJ. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(25):2135-44.
42. Meijboom WB, Mollet NR, Van Mieghem CA, Kluin J, Weustink AC, Pugliese F, Vourvouri E, Cademartiri F, Bogers AJ, Krestin GP, de Feyter PJ. Pre-operative computed tomography coronary angiography to detect significant coronary artery disease in patients referred for cardiac valve surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(8):1658-65.
43. Meijboom WB, Weustink AC, Pugliese F, van Mieghem CA, Mollet NR, van Pelt N, Cademartiri F, Nieman K, Vourvouri E, Regar E, Krestin GP, de Feyter PJ. Comparison of diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography in women versus men with angina pectoris. *The American journal of cardiology*. 2007;100(10):1532-7.
44. Mendoza-Rodriguez V, Llerena LR, Llerena LD, Rodriguez L, Olivares E, Linares R, Lopez L, Hernandez J, Linares J, Alvarez R. Ischemic heart disease diagnosed by 64 slice computed tomography coronary angiography. 2008;7(2).
45. Nikolaou K, Rist C, Wintersperger BJ, Jakobs TF, van Gessel R, Kirchin MA, Knez A, von Ziegler F, Reiser MF, Becker CR. Clinical value of MDCT in the diagnosis of coronary artery disease in patients with a low pretest likelihood of significant disease. *AJR American journal of roentgenology*. 2006;186(6):1659-68.
46. Ovrehus KA, Jensen JK, Mickley HF, Munkholm H, Bottcher M, Botker HE, Norgaard BL. Comparison of usefulness of exercise testing versus coronary computed tomographic angiography for evaluation of patients suspected of having coronary artery disease. *The American journal of cardiology*. 2010;105(6):773-9.

47. Ovrehus KA, Munkholm H, Bottcher M, Botker HE, Norgaard BL. Coronary computed tomographic angiography in patients suspected of coronary artery disease: impact of observer experience on diagnostic performance and interobserver reproducibility. *Journal of cardiovascular computed tomography*. 2010;4(3):186-94.
48. Scheffel H, Alkadhi H, Plass A, Vachenaer R, Desbiolles L, Gaemperli O, Schepis T, Frauenfelder T, Schertler T, Husmann L, Grunenfelder J, Genoni M, Kaufmann PA, Marincek B, Leschka S. Accuracy of dual-source CT coronary angiography: First experience in a high pre-test probability population without heart rate control. *European radiology*. 2006;16(12):2739-47.
49. Shabestari AA, Abdi S, Akhlaghpour S, Azadi M, Baharjoo H, Pajouh MD, Emami Z, Esfahani F, Firouzi I, Hashemian M, Kouhi M, Mozafari M, Nazeri I, Roshani M, Salevatipour B, Tavalla H, Tehrai M, Zarrabi A. Diagnostic performance of 64-channel multislice computed tomography in assessment of significant coronary artery disease in symptomatic subjects. *The American journal of cardiology*. 2007;99(12):1656-61.
50. Sun K, Han RJ, Cui LF, Zhao RP, Ma LJ, Wang LJ, Li LG, Li CY. Feasibility and Diagnostic Accuracy for Assessment of Coronary Artery Stenosis of Prospectively Electrocardiogram-gated High-pitch Spiral Acquisition Mode Dual-source CT Coronary Angiography in Patients with Relatively Higher Heart Rates: in Comparison with Catheter Coronary Angiography. *Chinese medical sciences journal = Chung-kuo i hsueh k'o hsueh tsa chih / Chinese Academy of Medical Sciences*. 2013;27(4):213-9.
51. Ugolini P, Pressacco J, Lesperance J, Berry C, L'Allier PL, Ibrahim R, Gregoire J, Ouellet R, Heinonen T, Levesque S, Guertin MC, Tardif JC. Evaluation of coronary atheroma by 64-slice multidetector computed tomography: Comparison with intravascular ultrasound and angiography. *The Canadian journal of cardiology*. 2009;25(11):641-7.
52. Wieske V, Walther M, Dubourg B, Alkadhi H, Norgard BL, Meijs MFL, Diederichsen ACP, Wan YL, Mickley H, Nikolaou K, Shabestari AA, Halvorsen BA, Martuscelli E, Sun K, Herzog BA, Marcus RP, Leschka S, Garcia MJ, Ovrehus KA, Knuuti J, Mendoza-Rodriguez V, Bettencourt N, Muraglia S, Buechel RR, Kaufmann PA, Zimmermann E, Tardif JC, Budoff MJ, Schlattmann P, Dewey M, Consortium C-C. Computed tomography angiography versus Agatston score for diagnosis of coronary artery disease in patients with stable chest pain: individual patient data meta-analysis of the international COME-CCT Consortium. *European radiology*. 2022.
53. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ, Guidelines ESCCfP, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Document R, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Ryden L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirir A, Zamorano JL. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2013;34(38):2949-3003.
54. Akram K, O'Donnell RE, King S, Superko HR, Agatston A, Voros S. Influence of symptomatic status on the prevalence of obstructive coronary artery disease in patients with zero calcium score. *Atherosclerosis*. 2009;203(2):533-7.

55. AlJaroudi W, Mansour MJ, Chedid M, Hamoui O, Asmar J, Mansour L, Chammas E. Incremental value of stress echocardiography and computed tomography coronary calcium scoring for the diagnosis of coronary artery disease. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2019;35(6):1133-9.
56. Alqarqaz M, Zaidan M, Al-Mallah MH. Prevalence and predictors of atherosclerosis in symptomatic patients with zero calcium score. *Academic radiology*. 2011;18(11):1437-41.
57. Arbab-Zadeh A, Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Niinuma H, Gottlieb I, Paul N, Clouse ME, Shapiro EP, Hoe J, Lardo AC, Bush DE, de Roos A, Cox C, Brinker J, Lima JA. Diagnostic accuracy of computed tomography coronary angiography according to pre-test probability of coronary artery disease and severity of coronary arterial calcification. The CORE-64 (Coronary Artery Evaluation Using 64-Row Multidetector Computed Tomography Angiography) International Multicenter Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(4):379-87.
58. Becker A, Leber A, White CW, Becker C, Reiser MF, Knez A. Multislice computed tomography for determination of coronary artery disease in a symptomatic patient population. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2007;23(3):361-7.
59. Bom MJ, Van der Zee PM, Van der Zant FM, Knol RJ, Cornel JH. Independent prognostic value of coronary artery calcium score and coronary computed tomography angiography in an outpatient cohort of low to intermediate risk chest pain patients. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*. 2016;24(5):332-42.
60. Dedic A, Rossi A, Ten Kate GJ, Neeffjes LA, Galema TW, Moelker A, van Domburg RT, Schultz CJ, Mollet NR, de Feyter PJ, Nieman K. First-line evaluation of coronary artery disease with coronary calcium scanning or exercise electrocardiography. *International journal of cardiology*. 2013;163(2):190-5.
61. Ergun E, Kosar P, Ozturk C, Basbay E, Koc F, Kosar U. Prevalence and extent of coronary artery disease determined by 64-slice CTA in patients with zero coronary calcium score. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2011;27(3):451-8.
62. Gabriel FS, Goncalves LFG, Melo EV, Sousa ACS, Pinto IMF, Santana SMM, Matos CJO, Souto MJS, Conceicao F, Oliveira JLM. Atherosclerotic Plaque in Patients with Zero Calcium Score at Coronary Computed Tomography Angiography. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(5):420-7.
63. Gottlieb I, Miller JM, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Clouse ME, Sara L, Niinuma H, Bush DE, Paul N, Vavere AL, Texter J, Brinker J, Lima JA, Rochitte CE. The absence of coronary calcification does not exclude obstructive coronary artery disease or the need for revascularization in patients referred for conventional coronary angiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(7):627-34.
64. Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, Bruning R, Reiser M, Steinbeck G. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(2):451-7.
65. Hulten E, Bittencourt MS, Ghoshhajra B, O'Leary D, Christman MP, Blaha MJ, Truong Q, Nelson K, Montana P, Steigner M, Rybicki F, Hainer J, Brady TJ, Hoffmann U, Di Carli MF, Nasir K, Abbara S, Blankstein R. Incremental prognostic value of coronary artery calcium score versus CT angiography among symptomatic patients without known coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2014;233(1):190-5.
66. Kelly JL, Thickman D, Abramson SD, Chen PR, Smazal SF, Fleishman MJ, Lingam SC. Coronary CT angiography findings in patients without coronary calcification. *AJR American journal of roentgenology*. 2008;191(1):50-5.

67. Kim YJ, Hur J, Lee HJ, Chang HJ, Nam JE, Hong YJ, Kim HY, Lee JW, Choi BW. Meaning of zero coronary calcium score in symptomatic patients referred for coronary computed tomographic angiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(9):776-85.
68. Liu YC, Sun Z, Tsay PK, Chan T, Hsieh IC, Chen CC, Wen MS, Wan YL. Significance of coronary calcification for prediction of coronary artery disease and cardiac events based on 64-slice coronary computed tomography angiography. *BioMed research international*. 2013;2013:472347.
69. Meyer M, Henzler T, Fink C, Vliegenthart R, Barraza JM, Jr., Nance JW, Jr., Apfaltrer P, Schoenberg SO, Wasser K. Impact of coronary calcium score on the prevalence of coronary artery stenosis on dual source CT coronary angiography in caucasian patients with an intermediate risk. *Academic radiology*. 2012;19(11):1316-23.
70. Mittal TK, Pottle A, Nicol E, Barbir M, Ariff B, Mirsadraee S, Dubowitz M, Gorog DA, Clifford P, Firoozan S, Smith R, Dubrey S, Chana H, Shah J, Stephens N, Travill C, Kelion A, Pakkal M, Timmis A. Prevalence of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with stable symptoms and a zero-coronary calcium score. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(8):922-9.
71. Moradi M, Varasteh E. Coronary atherosclerosis evaluation among Iranian patients with zero coronary calcium score in computed tomography coronary angiography. *Advanced biomedical research*. 2016;5:24.
72. Nieman K, Galema TW, Neefjes LA, Weustink AC, Musters P, Moelker AD, Mollet NR, de Visser R, Boersma E, de Feijter PJ. Comparison of the value of coronary calcium detection to computed tomographic angiography and exercise testing in patients with chest pain. *The American journal of cardiology*. 2009;104(11):1499-504.
73. Parsons I, Pavitt C, Chamley R, d'Arcy J, Nicol E. CT Coronary Angiography vs. Coronary Artery Calcium Scoring for the Occupational Assessment of Military Aircrew. *Aerospace medicine and human performance*. 2017;88(2):76-81.
74. Schuhbaeck A, Schmid J, Zimmer T, Muschiol G, Hell MM, Marwan M, Achenbach S. Influence of the coronary calcium score on the ability to rule out coronary artery stenoses by coronary CT angiography in patients with suspected coronary artery disease. *Journal of cardiovascular computed tomography*. 2016;10(5):343-50.
75. Sosnowski M, Pysz P, Szymanski L, Gola A, Tendera M. Negative calcium score and the presence of obstructive coronary lesions in patients with intermediate CAD probability. *International journal of cardiology*. 2011;148(1):e16-8.
76. Ueda H, Harimoto K, Tomoyama S, Tamaru H, Miyawaki M, Mitsusada N, Yasuga Y, Hiraoka H. Relation of cardiovascular risk factors and angina status to obstructive coronary artery disease according to categorical coronary artery calcium score. *Heart Vessels*. 2012;27(2):128-34.
77. Rubinshtein R, Gaspar T, Halon DA, Goldstein J, Peled N, Lewis BS. Prevalence and extent of obstructive coronary artery disease in patients with zero or low calcium score undergoing 64-slice cardiac multidetector computed tomography for evaluation of a chest pain syndrome. *The American journal of cardiology*. 2007;99(4):472-5.
78. Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(3):552-7.
79. Investigators S-H, Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR, Flather M, Forbes J, Hunter A, Lewis S, MacLean S, Mills NL, Norrie J, Roditi G, Shah ASV, Timmis AD, van Beek EJR, Williams MC. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *The New England journal of medicine*. 2018;379(10):924-33.

80. Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE, Picard MH, Truong QA, Patel MR, Huang M, Pencina M, Mark DB, Heitner JF, Fordyce CB, Pellikka PA, Tardif JC, Budoff M, Nahhas G, Chow B, Kosinski AS, Lee KL, Douglas PS, Investigators P. Prognostic Value of Noninvasive Cardiovascular Testing in Patients With Stable Chest Pain: Insights From the PROMISE Trial (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation*. 2017;135(24):2320-32.
81. Group DT, Maurovich-Horvat P, Bossert M, Kofoed KF, Rieckmann N, Benedek T, Donnelly P, Rodriguez-Palomares J, Erglis A, Stechovsky C, Sakalyte G, Cemerlic Adic N, Gutberlet M, Dodd JD, Diez I, Davis G, Zimmermann E, Kepka C, Vidakovic R, Francone M, Ilnicka-Suckiel M, Plank F, Knuuti J, Faria R, Schroder S, Berry C, Saba L, Ruzsics B, Kubiak C, Gutierrez-Ibarluzea I, Schultz Hansen K, Muller-Nordhorn J, Merkely B, Knudsen AD, Benedek I, Orr C, Xavier Valente F, Zvaigzne L, Suchanek V, Zajanckauskiene L, Adic F, Woinke M, Hensey M, Lecumberri I, Thwaite E, Laule M, Kruk M, Neskovic AN, Mancone M, Kusmierz D, Feuchtner G, Pietila M, Gama Ribeiro V, Drosch T, Delles C, Matta G, Fisher M, Szilveszter B, Larsen L, Ratiu M, Kelly S, Garcia Del Blanco B, Rubio A, Drobni ZD, Jurlander B, Rodean I, Regan S, Cuellar Calabria H, Boussoussou M, Engstrom T, Hodas R, Napp AE, Haase R, Feger S, Serna-Higuera LM, Neumann K, Dreger H, Rief M, Wieske V, Estrella M, Martus P, Dewey M. CT or Invasive Coronary Angiography in Stable Chest Pain. *The New England journal of medicine*. 2022;386(17):1591-602.
82. Bundesausschuss G. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Beratungsverfahrens: Computertomographie- Koronarangiographie zur Diagnosestellung bei Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf eine chronische koronare Herzkrankheit; Berlin, 17.02.2022. 2022.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Viktoria Milena Wieske, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Koronar-Computertomographie und Kalziumscore zur Diagnose der koronaren Herzkrankheit bei chronischem Koronarsyndrom: Individualpatientendaten Meta-Analyse im Rahmen des internationalen kollaborativen COME-CCT Konsortiums“ selbstständig und ohne nicht offen-gelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Frau Viktoria M. Wieske hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation 1: Wieske V, Walther M, Dubourg B, Alkadhi H, Nørgard BL, Meijs MFL, Diederichsen ACP, Wan Y-L, Mickley H, Nikolaou K, Shabestari AA, Halvorsen BA, Martuscelli E, Sun K, Herzog BA, Marcus RP, Leschka S, Garcia MJ, Ovrehus KA, Knuuti J, Mendoza-Rodriguez V, Bettencourt N, Muraglia S, Buechel RR, Kaufmann PA, Zimmermann E, Tardif J-C, Budoff MJ, Schlattmann P, Dewey M, on behalf of the COME-CCT Consortium. Computed tomography angiography versus Agatston score for diagnosis of coronary artery disease in patients with stable chest pain: individual patient data meta-analysis of the international COME-CCT Consortium. *European Radiology*. 2022.

Beitrag im Einzelnen:

1. Seit 2013 übergeordnetes Management des COME-CCT Konsortiums gemeinsam mit dem Datenmanagementteam des Koordinationszentrums der AG Dewey, Charité Universitätsmedizin Berlin aus Robert Röhle, Prof. Dr. Mario Walther, Robert Haase, Dr. Georg M. Schuetz, Viktoria Wieske und Prof. Dr. Marc Dewey (unter Leitung des Projektverantwortlichen Prof. Dr. Marc Dewey). Seit der Aufnahme meiner Tätigkeit 2013 explizit zu nennen ist die Datenaufbereitung, das Qualitätsmanagement der zugesandten Individualpatientendaten in Hinblick auf die (statistische) Überprüfung der Daten sowie die Aufbereitung des Gesamtdatensatzes, diese umfasst auch die Daten der hier eingebundenen Publikation.
2. Gemeinsam mit Herrn Prof. Dr. Marc Dewey Ausarbeitung einer detaillierten Fragestellung der vorliegenden Publikation.
3. Ausführliche Literaturrecherchen zur Darstellung der Verwendung der CTA bei Patienten mit stabilen Brustschmerzen und Verdacht auf KHK sowie deren Einbettung in verschiedene Leitlinien und Handlungsgrundlagen weltweit. Darüber hinaus ausführliche Literaturrecherche zum Kalziumscore unter besonderer Berücksichtigung des Agatston Scores hinsichtlich physikalischer Grundlagen, der Verwendung in der Praxis, als prognostischen Marker, der Einbettung in Leitlinien sowie die besondere Berücksichtigung der diagnostischen Aussagekraft bei Fehlen von koronaren Verkalkungen (Kalziumscore=0) im Rahmen einer systematischen Suche in PubMed zur Evaluation der Prävalenz der KHK in dieser Patient*innensubgruppe in der Literatur.
4. Vor- und Aufbereitung des Datensatzes der Subgruppe der 2452 Patient*innen zur weiteren statistischen Auswertung welche in enger Abstimmung und stetigem Austausch gemeinsam mit Prof. Dr. Mario Walther (Ernst-Abbe-Hochschule Jena, Jena University of Applied Sciences, Deutschland) erfolgte.
5. Eigenständige Erstellung sämtlicher Tabellen in der Publikation bzw. dem zusätzlichen online publizierten Material sowie der Abbildungen 1, 2, 4.
6. Zuarbeit bzw. Beteiligung für die Erstellung der Abbildungen sowie eigenständige Erstellung der Abbildungsunterschriften für die Abbildungen 3, 5, 6.
7. Erstellung der ersten Manuskriptversion in engem Austausch mit Herrn Prof. Dr. Marc Dewey.

8. Führende Rolle bei der Überarbeitung des Manuskripts gemeinsam mit allen Koautor*innen unter Überprüfung und Einbindung aller Kommentare und Vorschläge der Koautor*innen.
9. Regelmäßige Statusupdates zur vorliegenden Publikation und Kurzpräsentationen im Rahmen der regelmäßigen Treffen mit dem Erstbetreuer, Herrn Prof. Dr. Marc Dewey, bzw. im Rahmen des wöchentlichen Arbeitsgruppentreffens.
10. Präsentation der vorläufigen Ergebnisse im Rahmen des Europäische Röntgenkongresses (ECR, European Congress of Radiology) 2016 im Rahmen der Session „Clinical Trials in Radiology“ (CTiR).
11. Einreichung des Manuskripts sowie eigenständige Bearbeitung aller Reviewerkommentare (Point-to-point Antwort sowie Revisionsdokumente) im Rahmen der verschiedenen Revisionen in enger Abstimmung mit Herrn Prof. Dr. Marc Dewey.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List

European Radiology (siehe Markierung in folgendem Auszug aus der Journal Summary List), Rank 22 von 134 Journalen in der Kategorie „Radiology, Nuclear Medicine and Medical Imaging“ 2020.

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2020** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **“RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE and MEDICAL IMAGING”** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 134 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JACC-Cardiovascular Imaging	14,398	14.805	0.032190
2	RADIOLOGY	72,249	11.105	0.053000
3	JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE	32,949	10.057	0.032490
4	IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING	27,030	10.048	0.033600
5	EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING	20,634	9.236	0.024430
6	MEDICAL IMAGE ANALYSIS	11,568	8.545	0.018360
7	Photoacoustics	1,093	8.484	0.001780
8	CLINICAL NUCLEAR MEDICINE	6,344	7.794	0.006990
9	Circulation-Cardiovascular Imaging	7,640	7.792	0.015510
10	ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY	18,164	7.299	0.018820
11	INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS	50,525	7.038	0.039410
12	European Heart Journal-Cardiovascular Imaging	8,423	6.875	0.020790
13	NEUROIMAGE	119,618	6.556	0.105820
14	ULTRASCHALL IN DER MEDIZIN	2,911	6.548	0.003340
15	RADIOTHERAPY AND ONCOLOGY	22,462	6.280	0.024940
16	INVESTIGATIVE RADIOLOGY	7,700	6.016	0.007870
17	JOURNAL OF NUCLEAR RADIOLOGY	5,882	5.952	0.005390
18	SEMINARS IN RADIATION ONCOLOGY	2,837	5.934	0.002710
19	Journal of the American College of Radiology	6,584	5.532	0.013810
20	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE	6,935	5.364	0.010460

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21	RADIOGRAPHICS	16,021	5.333	0.012160
22	EUROPEAN RADIOLOGY	29,642	5.315	0.035390
23	Insights into Imaging	3,147	5.231	0.005200
24	HUMAN BRAIN MAPPING	27,538	5.038	0.035480
25	Zeitschrift für Medizinische Physik	781	4.820	0.001270
26	JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING	21,238	4.813	0.023350
27	COMPUTERIZED MEDICAL IMAGING AND GRAPHICS	3,232	4.790	0.003470
28	MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE	38,556	4.668	0.027450
29	Molecular Imaging	1,323	4.488	0.001050
30	SEMINARS IN NUCLEAR MEDICINE	2,729	4.446	0.002640
31	Journal of Cardiovascular Computed Tomography	2,352	4.309	0.004610
32	MEDICAL PHYSICS	30,918	4.071	0.025740
33	JOURNAL OF DIGITAL IMAGING	3,680	4.056	0.004420
34	NMR IN BIOMEDICINE	8,939	4.044	0.009700
35	Diagnostic and Interventional Imaging	2,437	4.026	0.003290
36	AMERICAN JOURNAL OF ROENTGENOLOGY	39,721	3.959	0.024610
37	INTERNATIONAL JOURNAL OF HYPERTHERMIA	6,199	3.914	0.006060
38	CANCER IMAGING	2,143	3.909	0.002280
39	Quantitative Imaging in Medicine and Surgery	2,318	3.837	0.003810
40	AMERICAN JOURNAL OF NEURORADIOLOGY	27,423	3.825	0.024030
41	Biomedical Optics Express	12,803	3.732	0.021630
42	Ultrasonography	887	3.675	0.001650

Druckexemplar der Publikation

Computed tomography angiography versus Agatston score for diagnosis of coronary artery disease in patients with stable chest pain: individual patient data meta-analysis of the international COME-CCT Consortium.

Wieske V, Walther M, Dubourg B, Alkadhi H, Nørgard BL, Meijs MFL, Diederichsen ACP, Wan Y-L, Mickley H, Nikolaou K, Shabestari AA, Halvorsen BA, Martuscelli E, Sun K, Herzog BA, Marcus RP, Leschka S, Garcia MJ, Ovrehus KA, Knuuti J, Mendoza-Rodriguez V, Bettencourt N, Muraglia S, Buechel RR, Kaufmann PA, Zimmermann E, Tardif J-C, Budoff MJ, Schlattmann P, Dewey M, on behalf of the COME-CCT Consortium. *European Radiology*. 2022. Aug;32(8):5233-5245.

doi: <https://doi.org/10.1007/s00330-022-08619-4>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35267094/>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

Erstautorenschaft

1. **Wieske V**, Walther M, Dubourg B, Alkadhi H, Nørgard BL, Meijs MFL, Diederichsen ACP, Wan Y-L, Mickley H, Nikolaou K, Shabestari AA, Halvorsen BA, Martuscelli E, Sun K, Herzog BA, Marcus RP, Leschka S, Garcia MJ, Ovrehus KA, Knuuti J, Mendoza-Rodriguez V, Bettencourt N, Muraglia S, Buechel RR, Kaufmann PA, Zimmermann E, Tardif J-C, Budoff MJ, Schlattmann P, Dewey M, on behalf of the COME-CCT Consortium. Computed tomography angiography versus Agatston score for diagnosis of coronary artery disease in patients with stable chest pain: individual patient data meta-analysis of the international COME-CCT Consortium. *European Radiology*. 2022. 10.1007/s00330-022-08619-4

Impact Factor: 5.315 (2020)

Koautorenschaften

1. Roehle R, **Wieske V**, Schuetz GM, Gueret P, Andreini D, Meijboom WB, Pontone G, Garcia M, Alkadhi H, Honoris L, Hausleiter J, Bettencourt N, Zimmermann E, Leschka S, Gerber B, Rochitte C, Schoepf UJ, Shabestari AA, Norgaard B, Sato A, Knuuti J, Meijs MFL, Brodoefel H, Jenkins SMM, Ovrehus KA, Diederichsen ACP, Hamdan A, Halvorsen BA, Rodriguez VM, Wan YL, Rixe J, Sheikh M, Langer C, Ghostine S, Martuscelli E, Niinuma H, Scholte A, Nikolaou K, Ulimoen G, Zhang Z, Mickley H, Nieman K, Kaufmann PA, Buechel RR, Herzog BA, Clouse M, Halon DA, Leipsic J, Bush D, Jakamy R, Sun K, Yang L, Johnson T, Laissy JP, Marcus R, Muraglia S, Tardif JC, Chow B, Paul N, Maintz D, Hoe J, de Roos A, Haase R, Laule M, Schlattmann P, Dewey M. Correction to: Applicability and accuracy of pretest probability calculations implemented in the NICE clinical guideline for decision making about imaging in patients with chest pain of recent onset. *Eur Radiol*. 2018;28(11):4919-21. 10.1007/s00330-018-5521-0

Journal Impact Factor: 3.962 (2018)

2. Haase R, Schlattmann P, Gueret P, Andreini D, Pontone G, Alkadhi H, Hausleiter J, Garcia MJ, Leschka S, Meijboom WB, Zimmermann E, Gerber B, Schoepf UJ,

Shabestari AA, Norgaard BL, Meijs MFL, Sato A, Ovrehus KA, Diederichsen ACP, Jenkins SMM, Knuuti J, Hamdan A, Halvorsen BA, Mendoza-Rodriguez V, Rochitte CE, Rixe J, Wan YL, Langer C, Bettencourt N, Martuscelli E, Ghostine S, Buechel RR, Nikolaou K, Mickley H, Yang L, Zhang Z, Chen MY, Halon DA, Rief M, Sun K, Hirt-Moch B, Niinuma H, Marcus RP, Muraglia S, Jakamy R, Chow BJ, Kaufmann PA, Tardif JC, Nomura C, Kofoed KF, Laissy JP, Arbab-Zadeh A, Kitagawa K, Laham R, Jinzaki M, Hoe J, Rybicki FJ, Scholte A, Paul N, Tan SY, Yoshioka K, Rohle R, Schuetz GM, Schueler S, Coenen MH, **Wieske V**, Achenbach S, Budoff MJ, Laule M, Newby DE, Dewey M, Consortium C-C. Diagnosis of obstructive coronary artery disease using computed tomography angiography in patients with stable chest pain depending on clinical probability and in clinically important subgroups: meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2019;365:l1945. 10.1136/bmj.l1945

Journal Impact Factor: 30.223 (2019)

3. Maurovich-Horvat P, Bossert M, Kofoed KF, Rieckmann N, Benedek T, Donnelly P, Rodriguez-Palomares J, Erglis A, Stechovsky C, Sakalyte G, Cemerlic Adic N, Gutberlet M, Dodd JD, Diez I, Davis G, Zimmermann E, Kepka C, Vidakovic R, Francone M, Ilnicka-Suckiel M, Plank F, Knuuti J, Faria R, Schroder S, Berry C, Saba L, Ruzsics B, Kubiak C, Gutierrez-Ibarluzea I, Schultz Hansen K, Muller-Nordhorn J, Merkely B, Knudsen AD, Benedek I, Orr C, Xavier Valente F, Zvaigzne L, Suchanek V, Zajackauskiene L, Adic F, Woinke M, Hensey M, Lecumberri I, Thwaite E, Laule M, Kruk M, Neskovic AN, Mancone M, Kusmierz D, Feuchtner G, Pietila M, Gama Ribeiro V, Drosch T, Delles C, Matta G, Fisher M, Szilveszter B, Larsen L, Ratiu M, Kelly S, Garcia Del Blanco B, Rubio A, Drobni ZD, Jurlander B, Rodean I, Regan S, Cuellar Calabria H, Boussousou M, Engstrom T, Hodas R, Napp AE, Haase R, Feger S, Serna-Higuera LM, Neumann K, Dreger H, Rief M, **Wieske V**, Estrella M, Martus P, Dewey M. CT or Invasive Coronary Angiography in Stable Chest Pain. *N Engl J Med*. 2022. 10.1056/NEJMoa2200963

Journal Impact Factor: 91.245 (2020)

Danksagung

Besonders danken möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Marc Dewey, für die Überlassung des Themas, die fortwährende Unterstützung im Rahmen der Bearbeitung meiner Dissertation, sowie für die vielen inhaltlich wertvollen Diskussionen, Meetings und nicht zuletzt die Begleitung und Förderung meiner wissenschaftlichen Laufbahn im Rahmen meiner Arbeit in der AG Dewey in den verschiedensten Projekten und Kooperationen. Ohne seine Unterstützung, Expertise und kritische Revisionen wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ein überaus besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. rer. nat. Mario Walther und Herrn Prof. Dr. med. Peter Schlattmann für die statistische Begleitung dieses Projektes und den stets wertvollen statistischen Blickwinkel.

Darüber hinaus möchte ich der gesamten AG Dewey für die Unterstützung und die vielen überaus wertvollen Gespräche danken, den fachlichen wie auch persönlichen Austausch im Laufe der gesamten Zeit. Besonders hervorheben in der Zusammenarbeit bei verschiedenen Projekten möchte ich Herrn Dr. med. Georg M. Schütz, Herrn Robert Röhle, Herrn Robert Haase, Frau Dr. Maria Bosserdt und Frau Dr. Melanie Estrella.

Ich danke Frau Bettina Herwig für die englischsprachliche Überarbeitung des veröffentlichten Artikels.

Zuletzt möchte ich von Herzen meiner Familie für die bedingungslose Liebe und Unterstützung meiner bisherigen beruflichen und wissenschaftlichen Laufbahn danken.