

Aus dem Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik  
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
(Direktor: Herr Prof. Dr. Johannes Haerting)

**Off-Pump- und On-Pump-Technik bei der operativen Koronarrevaskularisation.  
Ein systematischer Review von Propensity Score Analysen.**

Dissertation  
Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Benita Ruth Dorli Irmgard von Salviati  
geboren am 22.11.1981 in Kronberg im Taunus

Gutachter: Prof. Dr. Jan Gummert  
Prof. Dr. Johannes Haerting

Eröffnungsdatum: 03.02.2009

## **Meiner Mutter**

## Referat und bibliographische Beschreibung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um einen systematischen Review und eine Meta-Analyse, welche 35 Propensity Score Analysen einschließt. Diese Analysen untersuchen den möglichen Unterschied zwischen zwei Methoden in der operativen Koronarrevaskularisation, der Off- und der On-Pump-Technik.

Trotz zahlreicher randomisierter und nicht randomisierter Studien in der Vergangenheit konnte sich weder Off-Pump noch On-Pump als die überzeugendere Methode erweisen. Jedoch limitieren die starke Patientenselektion sowie kleine Studienpopulationen die Evidenz von randomisierten klinischen Studien. Andererseits limitiert das Fehlen einer Randomisation die Evidenz von nicht randomisierten Studien.

Von Propensity Score Analysen wird allgemein erwartet, wenigstens einige dieser Mängel zu vermeiden. Nach unserem Wissensstand wurde bis zum heutigen Tage kein systematischer Review durchgeführt, welcher nur Propensity Score Analysen berücksichtigt.

Wir suchten in 8 Datenbanken, im freien Web und mittels Citation Tracking nach Propensity Score Analysen, welche die Off- und die On-Pump-Technik verglichen. Zwei voneinander unabhängige Untersucher abstrahierten die Daten von 11 binären Kurzzeitoutcomes. Zur Beschreibung des Behandlungseffektes nutzten wir das Odds Ratio. Um das Odds Ratio verschiedener Studien zusammenzufassen, verwendeten wir die Inverse Variance Methode.

Von anfangs 58 gefundenen Studien, wählten wir 35 Studien für die finale Analyse aus, welche zusammen 123137 Patienten zählten. Das geschätzte OR lag für alle ausgewählten Outcomes  $<1$  zugunsten der Off-Pump-Methode. Dieser Erfolg ist statistisch signifikant für Mortalität (OR 0,69, KI [0,60-0,75],  $p < 0,0001$ ) Schlaganfall, Nierenversagen, Fremdblutgabe ( $p < 0,0001$ ), Wundinfektion ( $p < 0,001$ ), postoperativ verlängerte Beatmungszeit ( $p < 0,01$ ), Einsatz von Inotropika ( $p = 0,02$ ) und IABP ( $p = 0,01$ ). Die ORs für Myokardinfarkt, Vorhofflimmern und Reintervention aufgrund von Blutungen blieben nicht signifikant.

Unser Systematischer Review und unsere Meta-Analyse von PS Analysen ergaben in allen beurteilten Kurzzeitoutcomes und speziell für die Mortalitätsrate einen Vorteil der Off-Pump-Methode gegenüber der On-Pump-Methode.

Diese Ergebnisse sind in Konkordanz mit vorherigen systematischen Reviews von randomisierten und nicht randomisierten klinischen Studien.

# Inhaltsverzeichnis

1	<u>EINLEITUNG</u>	01
	1.1 Anatomie	01
	1.2 Grunderkrankung, Inzidenz, Mortalität	01
	1.3 Operationsverfahren	02
	1.3.1 On-Pump-Technik	03
	1.3.2 Off-Pump-Technik	05
	1.4 Fragestellung, vorherige Studien	09
	1.5 Bewertung vorheriger systematischer Reviews	12
	1.6 Propensity Score	13
	1.6.1 Matching	14
	1.6.2 Stratifikation	15
	1.6.3 Regressionsadjustierung	16
	1.6.4 Schlussfolgerung	16
2	<u>ZIELSTELLUNG</u>	17
3	<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	18
	3.1 Studiendesign	18
	3.2 Suchstrategie	18
	3.3 Datensammlung und –management	19
	3.3.1 Auswahlkriterien	19
	3.3.2 Weitere Datenerfassung	20
	3.3.2.1 Beschreibung der Studie	20
	3.3.2.2 Risikofaktoren der Studienpopulation	20
	3.3.2.3 Studienqualität	21
	3.3.2.4 Ergebnisse der Studie	22
	3.3.3 Datenmanagement	25
	3.4 Statistische Methoden	25
4	<u>ERGEBNISSE</u>	27
	4.1 Suchergebnisse	27
	4.2 Allgemeine Informationen zu den Studien	28
	4.3 Qualität der ausgewählten Studien	33
	4.4 Ergebnisse der ausgewählten Studien	37
5	<u>DISKUSSION</u>	43
	5.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	43
	5.2 Methodische Stärken	43
	5.2.1 Propensity Score	43
	5.2.2 Hohe Patientenzahl	45
	5.2.3 Meta-Regression	45
	5.2.4 Funnel Plots	45
	5.3 Methodische Schwächen	46
	5.3.1 Propensity Score	46
	5.3.2 Qualität der ausgewählten Studien	46
	5.3.3 Ergebnisse	47
	5.4 Operative Stärken und Schwächen	48

	5.5 Vergleiche zu anderen Systematischen Reviews	49
	5.6 Zukünftige Studien	52
6	<u>SCHLUSSFOLGERUNGEN</u>	54
7	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	56
8	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	58
	8.1 Literaturverzeichnis	58
	8.2 Studien der Meta-Analyse	62
	8.3 Ausgeschlossene Studien	65
9	<u>Anlagen</u>	68
	9.1 Erhebungsbogen	68
10	<u>Thesen</u>	76

## Abkürzungsverzeichnis

A	Arteria
Abb.	Abbildung
BMI	( <i>engl.</i> ) Body Mass Index
BvS	Benita von Salviati, Medizinstudentin
BS	Beobachtungsstudie
bzw.	beziehungsweise
ca	circa
CABG	( <i>engl.</i> ) Coronary Artery Bypass Grafting
CCTR	( <i>engl.</i> ) Cochrane Central Register of Controlled Trials
CDSR	( <i>engl.</i> ) Cochrane Database of Systematic Reviews
cm	Centimeter
DARE	( <i>engl.</i> ) Database of Abstracts of Reviews of Effects
d.h.	das heisst
EK	Erythrozytenkonzentrat
et al.	und Mitarbeiter
EuroSCORE	( <i>engl.</i> ) European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IABP	( <i>engl.</i> ) Intraaortic Balloon Pump
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
JB	OA Dr. med. Jochen Börgermann, Herz-Thorax-Chirurg
KI	Konfidenzintervall
Kont	Kontinuierlich
KrCl	Kreatininclearance
MAPS	Meta-Analyse von Propensity Score Analysen
MI	Mitralinsuffizienz
MIDCAB	( <i>engl.</i> ) minimally invasive direct coronary artery bypass
NNT	( <i>engl.</i> ) Number needed to treat
OK	Dr. Oliver Kuß, Biostatistiker
OPCAB	( <i>engl.</i> ) Off Pump Coronary Artery Bypass Grafting
OPs	Operationen
OR	Odds Ratio
R	Ramus
RCT	( <i>engl.</i> ) Randomised Clinical Trial

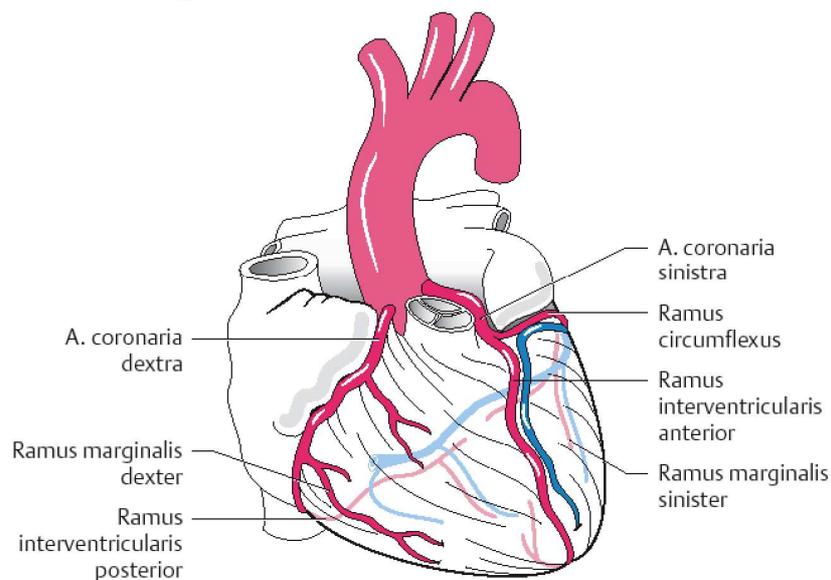
Rf	Risikofaktoren
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RR	Relatives Risiko
z.B.	zum Beispiel

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Anatomie

Die ersten Äste der Aorta stellen die Koronararterien dar, welche unmittelbar oberhalb der Aortenklappe abgehen. Der linke Hauptstamm, die A. coronaria sinistra teilt sich nach etwa 1 cm in den Ramus interventricularis anterior (RIVA) und den R. circumflexus auf. Der RIVA versorgt die Vorderwand des linken Ventrikels und das Septum. Die Lateral- und Hinterwand des linken Ventrikels werden durch den R. circumflexus versorgt. Die A. coronaria dextra versorgt mit ihren Ästen vor allem den rechten Ventrikel<sup>(44)</sup>. Eine Schemazeichnung der Koronararterien ist in Abb. 1.1.1 zu erkennen.

Schemazeichnung der Koronararterien.



*Abb. 1.1.1:* aus Henne-Bruns, D., Dürig, M., Kremer, B.: Duale Reihe-Chirurgie<sup>(14)</sup>

## 1.2 Grunderkrankung, Inzidenz, Mortalität

Nach Angaben des statistischen Bundesamtes führen Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems die Todesursachenstatistik mit 43,4% der Todesfälle an. Im Jahre 2007 wurden in Deutschland allein 9,3% der Todesfälle nur auf die chronisch ischämische Herzkrankheit und 6% auf den akuten Myokardinfarkt zurückgeführt. Die Herzinsuffizienz verursachte 6% der

Todesfälle. Das statistische Bundesamt gibt weiterhin an, dass vor allem ältere Menschen infolge von kardiovaskulären Erkrankungen starben. Über 91% der Verstorbenen seien danach älter als 65 Jahre gewesen (<sup>18</sup>). Koronaratherosklerose ist in den Industrieländern also noch immer die häufigste Todesursache.

Bei der Erkrankung kommt es im Myokard durch flusslimitierende Koronarstenosen zu einer Myokardischämie, d.h. zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot. Hauptrisikofaktoren dafür sind Zigarettenrauchen, arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Diabetes mellitus, Lebensalter und genetische Belastung. Die Myokardischämie kann zu einem plötzlichen Herztod, einer Angina Pectoris, einem Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen oder einer Linksherzinsuffizienz führen. In 40% ist die Erstmanifestation der Koronaratherosklerose eine Angina Pectoris, bei weiteren 40% führt sie als Erstereignis zu einem akuten Koronarsyndrom bzw. zu einem Myokardinfarkt. Der plötzliche Herztod tritt bei immerhin 20% der Betroffenen als erste Manifestation ein (<sup>15</sup>).

Die Lebenszeitprävalenz der Koronaratherosklerose liegt in Deutschland für Männer bei 30% und für Frauen bei 15%. Die Inzidenz der Myokardinfarkte zeigt große geographische Unterschiede, in Deutschland und Nordamerika liegt sie bei 300/100000/Jahr (<sup>15</sup>).

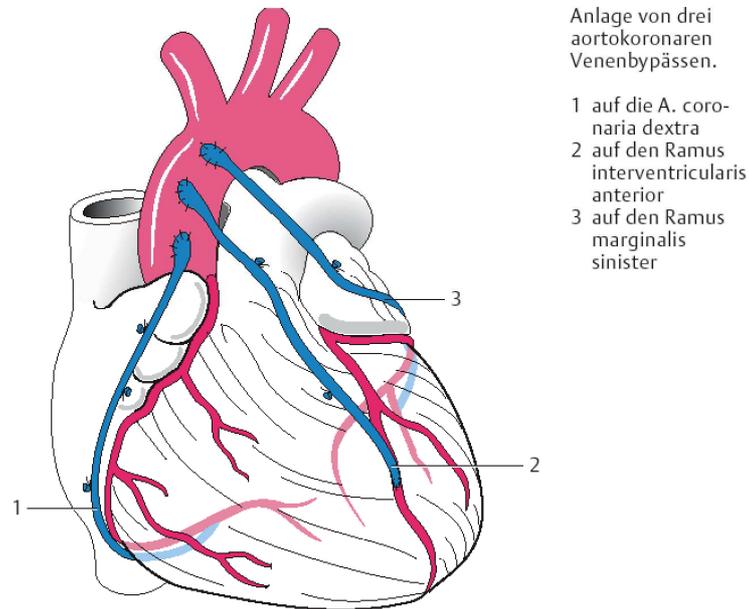
Die Therapie der Koronaratherosklerose kann medikamentös oder durch eine Revaskularisation erfolgen. Die Revaskularisation wird entweder interventionell mittels einer perkutanen transluminaren coronaren Angioplastie (PTCA) oder operativ erreicht (<sup>15</sup>). 90% der Patienten werden heute interventionell oder konservativ behandelt. Eine Operation wird nur bei 10% der Betroffenen vorgenommen (<sup>29</sup>).

### 1.3 Operationsverfahren

Eine der Therapiemöglichkeiten der Koronaratherosklerose ist die operative Koronarrevaskularisation, eine Bypass-Operation. In Deutschland haben jährlich über 50000 Menschen eine solche Operation (<sup>13,22,28</sup>). Es besteht ein Trend, dass zunehmend ältere und kränkere Personen operiert werden (<sup>13,28</sup>).

Die Entscheidung zu einer operativen Koronarrevaskularisation wird durch die individuellen Risikofaktoren des Patienten beeinflusst. Berücksichtigt werden dabei das Verteilungsmuster der Koronarstenosen, die Herzfunktion, die Symptomatik, die Komorbidität und das Ansprechen bzw. Versagen der konservativen Therapie. Man kann zwischen einer Ein-, Zwei-

oder Dreifgefäßerkrankung unterscheiden, je nachdem wie viele der Koronararterien betroffen sind (<sup>44</sup>).

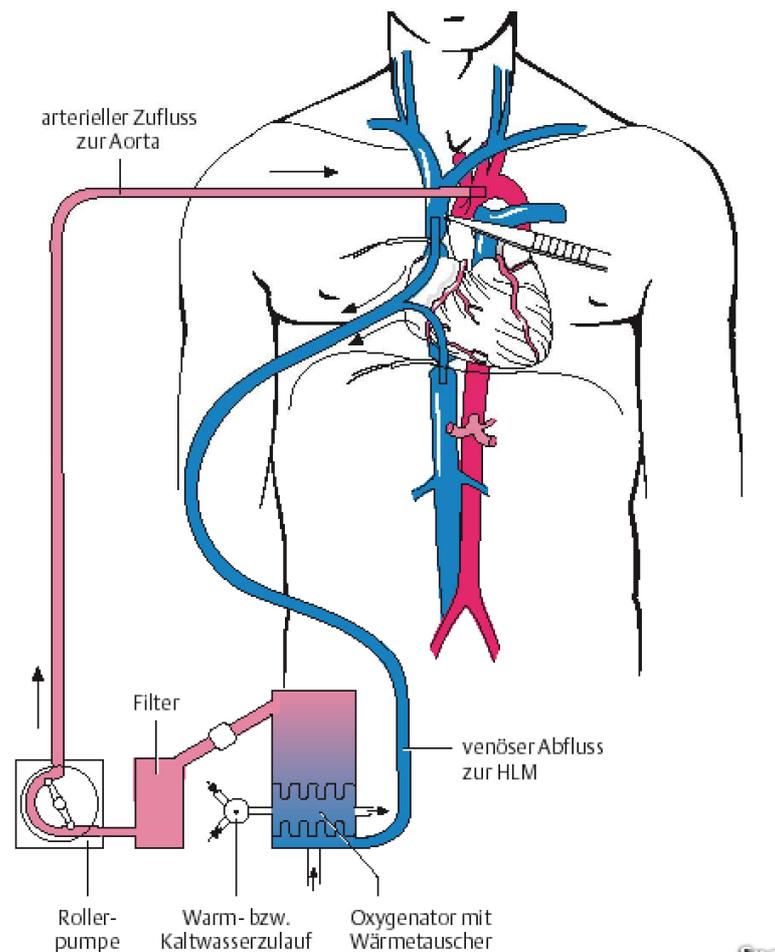


*Abb. 1.3.1:* aus Henne-Bruns, D., Dürig, M., Kremer, B.: Duale Reihe-Chirurgie (<sup>14</sup>)

### 1.3.1 On-Pump-Technik

Heutzutage ist die Standardmethode der Herz-Thorax-Chirurgen für eine operative Koronarrevaskularisation die klassische On-Pump-Technik (<sup>22,41</sup>). Alle neueren Verfahren müssen sich an den Ergebnissen dieses Goldstandards messen (<sup>22</sup>). Bei dieser Methode übernimmt eine externe Herz-Lungen-Maschine die Pumpfunktion des Herzens und die Gasaustauschfunktion der Lungen (<sup>22,41</sup>). Eine schematische Darstellung der extrakorporalen Zirkulation zeigt Abbildung 1.3.1.1.

Schematische Darstellung der extrakorporalen Zirkulation (EKZ).



**Abb. 1.3.1.1:** aus Henne-Bruns, D., Dürig, M., Kremer, B.: Duale Reihe-Chirurgie <sup>(14)</sup>

Nach einer medianen Sternotomie befindet sich das Herz bei dieser Methode während der gesamten Operation im Stillstand. Diesen Stillstand erzielt man, indem die Koronararterien mit einer etwa 4-10 Grad kalten, kaliumreichen Lösung perfundiert werden. Dadurch erhöht sich die extrazelluläre Kaliumkonzentration, welche zu einer Depolarisation der Zellmembran führt. So wird der diastolische Herzstillstand erreicht, welchen man Kardioplegie nennt. Die Kälte der Lösung führt zu einer Myokardunterkühlung, welche in Kombination mit der Kardioplegie eine Reduzierung der Stoffwechselprozesse ermöglicht. Das Myokard toleriert dabei eine Ischämie bis zu zwei Stunden.

Über drainierende Kanülen im rechten Vorhof, in den beiden Hohlvenen oder der Vena femoralis fließt das venöse Blut gemäß der Schwerkraft in ein Reservoir. Von dort wird es dann durch eine Pumpe in den Oxygenator gepumpt, in welchem CO<sub>2</sub> aus dem Blut entfernt und O<sub>2</sub> dem Blut zugeführt wird. Das nun sauerstoffreiche Blut wird in die Aorta oder die

Arteria femoralis zurückbefördert. Dieser kardiopulmonale Bypass kann partiell, wenn noch Blut in das Herz fließt oder total sein. Beim totalen Bypass wird das gesamte Blut in die Herz-Lungen-Maschine drainiert und die Aorta ascendens abgeklemmt.

Das Blut wird bei diesem mechanischen Transport erhöhten Scherkräften ausgesetzt, weiterhin kommt es in der Herz-Lungen-Maschine mit Fremdoberflächen in Kontakt. Es resultiert eine Aktivierung des Komplementsystems, woraufhin sowohl eine humorale als auch eine zelluläre Immunantwort des Körpers folgt. Eine Hämolyse von Erythrozyten findet statt. Es entsteht eine Thrombozytopenie. Die Leukozyten werden aktiviert, welche wiederum die Aktivierung von Mediatoren, wie zum Beispiel Zytokinen, induzieren. Es entwickelt sich eine generalisierte Abwehrreaktion des Organismus, welche mit einer systemischen Entzündung vergleichbar ist (<sup>14,44</sup>). Die resultierenden Organdysfunktionen tragen entscheidend zur Mortalität und Morbidität koronarchirurgischer Eingriffe bei (<sup>13,33</sup>), wobei ältere Patienten mit eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion bzw. zerebralen Vorschäden besonders gefährdet sind. In den letzten Jahren ist der Anteil dieser herzchirurgischen Risikopatienten angestiegen und er wird weiter zunehmen (<sup>13</sup>).

### 1.3.2 Off-Pump-Technik

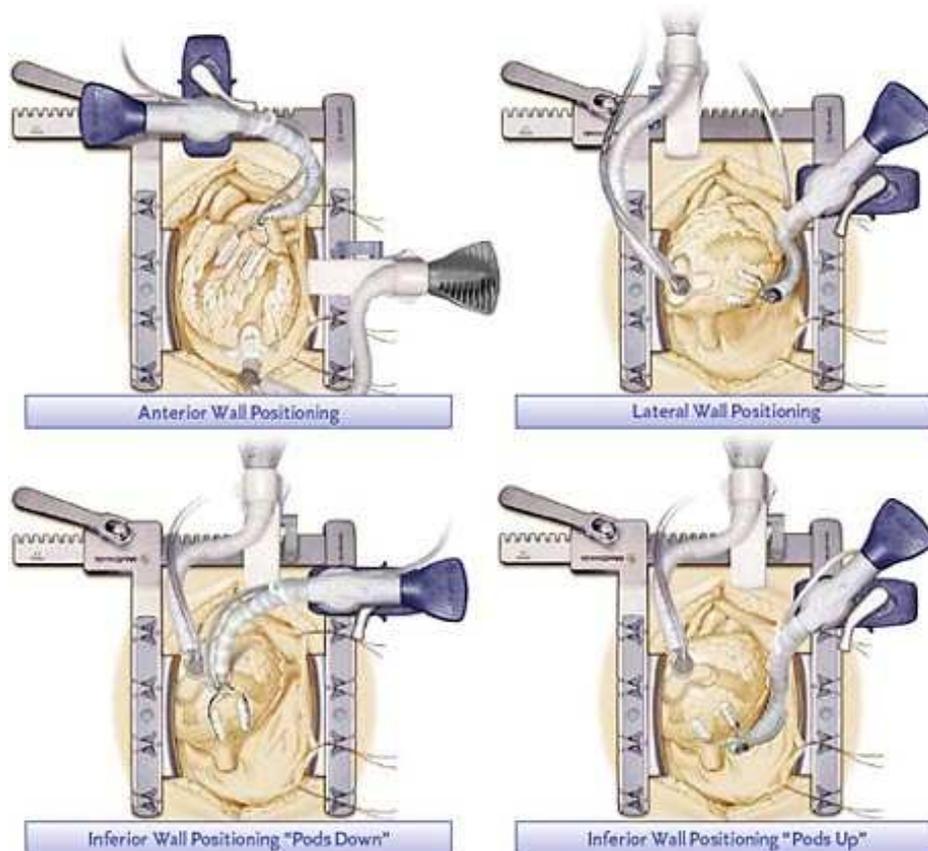
Aufgrund der zwar selten vorkommenden aber immer noch vorhandenen postoperativen Morbidität und Mortalität koronarchirurgischer Eingriffe suchte man nach Alternativen zur routinemäßig durchgeführten Standard-Methode, speziell im Hinblick darauf, dass der Anteil herzchirurgischer Risikopatienten in den letzten Jahren angestiegen ist. Mitte der 90er Jahre kam die Off-Pump-Technik auf, welche am schlagenden Herzen arbeitet und somit auf den Gebrauch der Herz-Lungen-Maschine verzichten kann (<sup>13,22,33</sup>). In den USA macht diese Methode heutzutage 20-25% der Koronarrevaskularisationen aus. In Deutschland hat die Off-Pump-Methode mit einem Anteil von 10% im Jahre 2005 noch nicht diesen hohen Stellenwert erreicht. Die Gründe dafür liegen bei der Überzeugung und Spezialisierung der Chirurgen, der Interaktion zwischen den Anästhesisten und den Chirurgen, in der Personalstruktur der Kliniken und besonders auch der speziellen Ausbildung zu diesem Verfahren (<sup>13</sup>).

Während der Operation kommen bei dieser Technik nach medianer Sternotomie Stabilisatoren zum Einsatz, welche durch Sog- und Druckfixation zu einem lokal bewegungsfreien Myokardareal führen, während der restliche Myokardanteil ungehindert weiter schlagen kann. Die Luxation des Herzens, auch als Enukleation bezeichnet, notwendig

zur Versorgung der Hinterwandgefäße, erfolgt mittels einer an der Herzspitze per Vakuum angelegten Saugglocke. Diese regionale Immobilisation ist die Voraussetzung für die Anfertigung eines qualitativen Bypasses<sup>(11,13,22,33)</sup>. Ein Beispiel für einen solchen Stabilisator und dessen Gebrauch zeigen die Abbildungen 1.3.2.1 und 1.3.2.2.



*Abb. 1.3.2.1:* Stabilisator aus <http://www.ctsnet.org/bostonsci/product/782> (17)



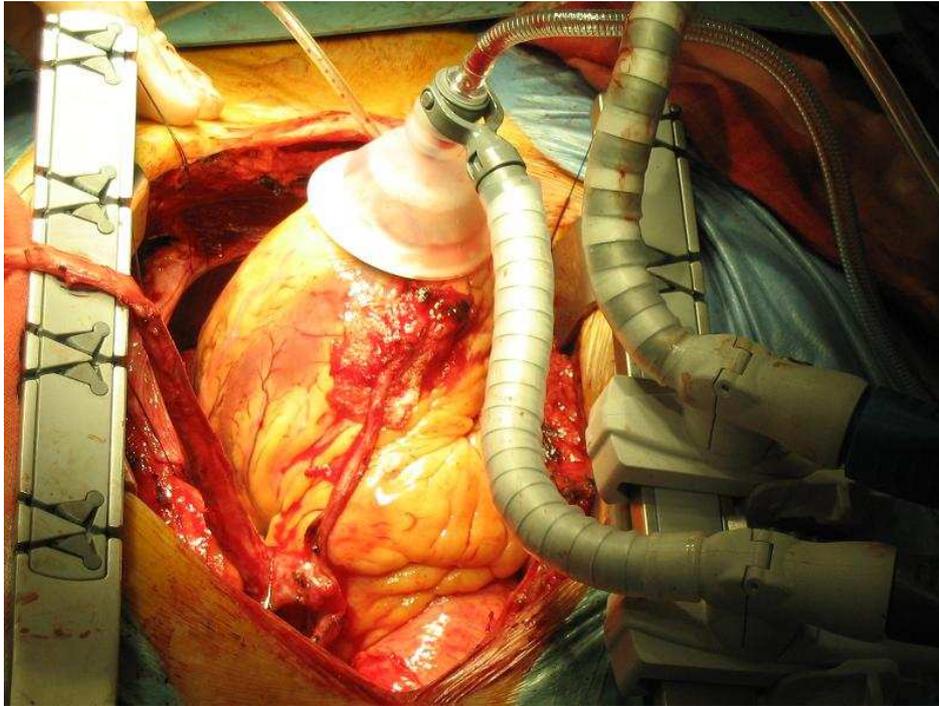
*Abb. 1.3.2.2:* Anwendungsmöglichkeiten des Stabilisators aus [http://medgadget.com/archives/2006/06/the\\_new\\_octopus.html](http://medgadget.com/archives/2006/06/the_new_octopus.html) (19)

Eine stabile Hämodynamik ist wünschenswert und sollte, wenn notwendig, pharmakologisch unterstützt werden. Diese Unterstützung erfolgt durch ein organisiertes perioperatives Anästhesiemanagement in Form eines überlegten Einsatzes von Inotropika, Vasodilatoren, Volumen und passagerem Vorhofpacing<sup>(33)</sup>.

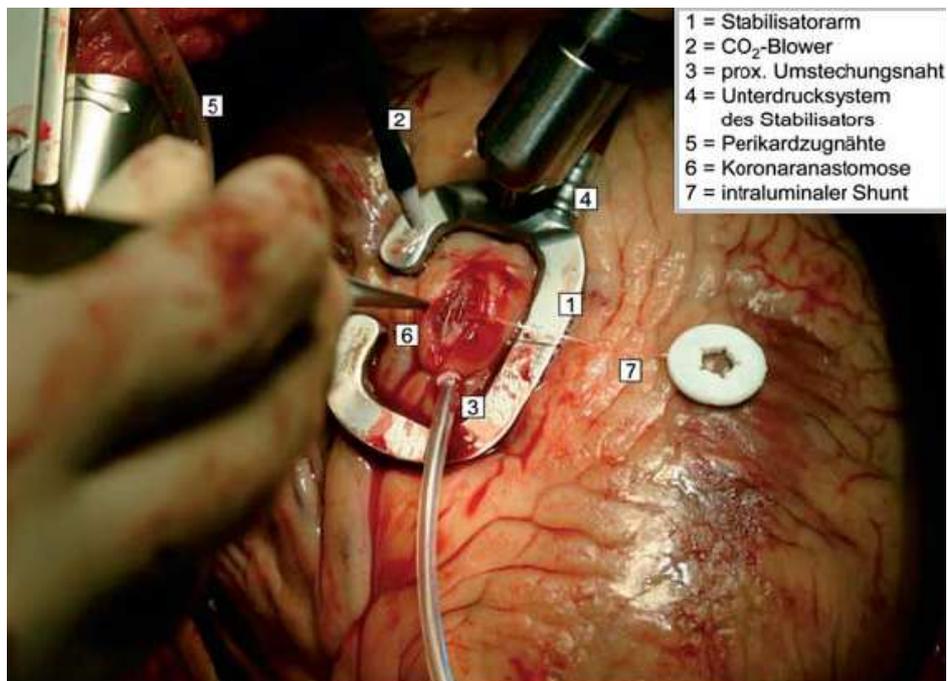
Man erhofft sich von der alternativen Methode bessere postoperative Outcomes<sup>(11,22,33)</sup>, da unter anderem eine systemische inflammatorische Aktivierung bei Verzicht auf die Anwendung einer extrakorporalen Zirkulation signifikant seltener auftritt<sup>(11)</sup>. Zudem werden bei der Off-Pump-Technik der kardioplegische Herzstillstand und die transversale Aortenabklemmung vermieden, was ebenfalls zu einem Rückgang der Morbidität führen könnte. Jede Aortenmanipulation stellt ein Risiko für eine Aortenverletzung oder eine PlaqueeMBOLISATION dar. Des Weiteren liegt die Mikroembolierate bei On-Pump-Operationen vor allem durch die Aortenkanülierung sehr viel höher<sup>(33)</sup>.

Laut Cremer et al. sollen vor allem Hochrisikopatienten unter anderem neurologischer Art oder Patienten mit vorangeschrittenem Alter von der Off-Pump-Methode profitieren<sup>(11)</sup>. Hake et al. gehen davon aus, dass vor allem Patienten mit zerebrovaskulärer Insuffizienz, chronisch obstruktiver Bronchitis, Niereninsuffizienz, generalisierter Atherosklerose und hohem biologischem Alter von der Off-Pump-Technik profitieren<sup>(13)</sup>. Nach Klotz et al. haben ältere Patienten mit zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren den größten Benefit von der Off-Pump-Methode<sup>(22)</sup>.

Die Methode ist jedoch nicht für alle operative Koronarrevaskularisationen anwendbar, beispielsweise ist im Falle einer bilateralen Revaskularisation die Anwendung nur eingeschränkt möglich<sup>(11)</sup>. Die Güte der Koronaranastomose hängt insgesamt hauptsächlich von der individuellen Erfahrung des Chirurgen und seines Teams ab. Ein potentiell Risiko der neuen Methode besteht vor allem in einer perioperativen hämodynamischen Instabilität oder eines plötzlich auftretenden Kammerflimmerns, welches notfallmäßig in einer Konversion zur Herz-Lungen-Maschine enden würde. Mit einer Konversion hängt eine erhöhte Mortalitätswahrscheinlichkeit zusammen. Es gibt weitere Gründe für eine Konversion, wie unter anderem ein tief intramuraler Verlauf von Koronargefäßen oder eine unerwartet komplexe Koronararterienpathologie<sup>(33)</sup>. In den Abbildungen 1.3.2.3 und 1.3.2.4 sind intraoperative Momentaufnahmen einer Off-Pump-Koronarrevaskularisation dargestellt.



*Abb. 1.3.2.3:* Off-Pump intraoperativ aus <http://www.cannula.jp/syasin/132-3214.JPG> (<sup>16</sup>)



*Abb. 1.3.2.4:* Intraoperatives Setup einer Off-Pump-Bypassoperation aus Rastan et al. (<sup>33</sup>)

Zusätzlich zum Verzicht auf die Herz-Lungen-Maschine ist es in bestimmten Fällen möglich bei der Off-Pump-Methode auch auf die konventionelle mediane Sternotomie verzichten. Man eröffnet dabei durch eine anteriore Minithorakotomie (<sup>11,33</sup>). Allerdings gelingt dieses minimalinvasive Verfahren lediglich bei der einfachen Revaskularisation des Ramus interventricularis anterior (RIVA). Die Indikation hierfür stellt sich sehr selten und diese Technik verlangt hohe chirurgische Qualifikation. Daher wird dieses sogenannte MIDCAB-Verfahren nur noch in spezialisierten Zentren angeboten. Wird diese Methode jedoch fachmännisch durchgeführt, resultieren geringere Reinterventionsraten und eine niedrigere Inzidenz weiterer kardialer Eingriffe. In solchen spezialisierten Zentren arbeiten sie mit niedrigen Konversionsraten und die Patienten werden oft schon im Operationssaal extubiert (<sup>11</sup>). Auf diese spezielle Methode wird in dieser Arbeit nicht weiter eingegangen.

#### **1.4 Fragestellung, vorherige Studien**

Die Frage, welche dieser beiden Methoden die Erfolg versprechendere Technik mit geringeren Anteilen an postoperativer Morbidität und Mortalität ist, ist eine der am heißesten diskutierten und polarisierendsten Frage in der Herz-Thorax-Chirurgie (<sup>33,41,43</sup>). Aufgrund der enormen Relevanz dieser Frage, wurde bereits eine große Anzahl von randomisierten klinischen Studien durchgeführt, wovon die meisten auch schon in einem systematischen Review (<sup>9,27,40,51</sup>) zusammengefasst sind. Wijeyesundera et al. fassen in ihrer Meta-Analyse 3449 Patienten aus insgesamt 37 randomisierten klinischen Studien zusammen (<sup>51</sup>). Cheng et al. fassen in ihrem systematischen Review 37 randomisierte klinische Studien zusammen, mit einer Studienpopulation von insgesamt 3369 Patienten (<sup>9</sup>), bei Sedrakyan et al. (<sup>40</sup>) sind es 3996 Patienten aus 41 randomisierten klinischen Studien und bei Möller et al. (<sup>27</sup>) sind es 5537 Patienten aus 66 randomisierten klinischen Studien. Signifikante Ergebnisse der genannten Reviews sind in Tabelle 1.4.1 und Tabelle 1.4.2 dargestellt.

**Table 1.4.1:** Übersicht der signifikanten Ergebnisse aus Wijeysondera et al. <sup>(51)</sup> und Cheng et al. <sup>(9)</sup>

	Wijeysondera et al. <sup>(51)</sup>		Cheng et al. <sup>(9)</sup>	
	Patientenanzahl	OR, p-Wert	Patientenanzahl	OR, p-Wert
<b>Vorhofflimmern</b>	2516 Patienten aus 18 Studien	OR=0,59 95%KI= 0,46-0,77 P< 0,0001	2425 Patienten aus 17 Studien	OR=0,58 95%KI= 0,44-0,77 p< 0,0001
<b>Einsatz von Inotropika</b>	1688 Patienten aus 16 Studien	OR=0,48 95%KI= 0,33-0,71 P= 0,0003	1655 Patienten aus 16 Studien	OR=0,48 95%KI= 0,32-0,73 P< 0,0001
<b>Fremdblutgabe</b>	2387 Patienten aus 17 Studien	OR=0,33 95%KI= 0,21-0,53 p< 0,00001	2412 Patienten aus 17 Studien	OR=0,43 95%KI= 0,29-0,65 P< 0,0001

**Table 1.4.2:** Übersicht der signifikanten Ergebnisse aus Sedrakyan <sup>(40)</sup> und Moller et al. <sup>(27)</sup>

	Sedrakyan et al. <sup>(40)</sup>		Moller et al. <sup>(27)</sup>	
	Patientenanzahl	RR	Patientenanzahl	RR, p-Wert
<b>Vorhofflimmern</b>	2613 Patienten aus 19 Studien	RR=0,70 95%KI= 0,57-0,84	3634 Patienten aus 30 Studien	RR=0,69 95%KI= 0,57-0,83
<b>Schlaganfall</b>	3062 Patienten aus 27 Studien	RR=0,50 95%KI= 0,57-0,84	4535 Patienten aus 47 Studien	RR=0,53 95%KI= 0,31-0,91 P=0,02

In Tabelle 1.4.1 sind signifikante Ergebnisse für einen positiven Effekt der Off-Pump-Methode in den Outcomes Vorhofflimmern, Inotropikaeinsatz und Fremdblutgabe zu sehen. In diesen beiden Reviews zeigen die Ergebnisse für die klinisch relevanten postoperativen Outcomes Mortalität, Schlaganfall und Myokardinfarkt jeweils einen Trend in Richtung eines

Vorteiles der Off-Pump-Technik. Dieser Trend konnte allerdings nicht mit statistischer Signifikanz nachgewiesen werden. In Tabelle 1.4.2 sind signifikante Ergebnisse für einen Vorteil der Off-Pump-Technik gegenüber der On-Pump-Technik für die Outcomes Vorhofflimmern und Schlaganfall dargestellt. Auch bei diesen beiden Reviews besteht für alle anderen Outcomes außer für Reintervention ein Trend in Richtung eines Vorteiles der Off-Pump-Methode ohne statistische Signifikanz. Ein Cochrane Review ist noch in Arbeit (<sup>49</sup>).

Zusätzlich zu den randomisierten klinischen Studien wurde auch eine Reihe nicht-randomisierter klinischer Studien durchgeführt. Die jeweiligen Daten wurden auch hier von Wijeysondera et al. in einem systematischen Review zusammengefasst (<sup>51</sup>). In der entsprechenden Meta-Analyse, welche 22 Beobachtungsstudien mit insgesamt 293617 Probanden zusammenfasste, wurden neben den signifikanten Ergebnissen für Outcomes, welche bei den genannten systematischen Reviews über randomisierte klinische Studien signifikant waren, auch signifikante Ergebnisse für die klinisch wichtigeren Outcomes gefunden. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 1.4.3 dargestellt.

**Tabelle 1.4.3:** Übersicht einiger signifikanter Ergebnisse aus Wijeysondera et al. (<sup>51</sup>)

<b>Wijeysondera et al. (<sup>51</sup>)</b>		
	<b>Patientenanzahl</b>	<b>OR, p-Wert</b>
<b>Mortalität</b>	268547 Patienten aus 14 Studien	OR= 0,72 (95%KI= 0,66-0,78) p< 0,00001
<b>Schlaganfall</b>	290621 Patienten aus 15 Studien	OR= 0,62 (95%KI= 0,55-0,69) p< 0,00001
<b>Myokardinfarkt</b>	24796 Patienten aus 6 Studien	OR= 0,66 (95%KI= 0,50-0,88) P= 0,004
<b>Akutes Nierenversagen</b>	237990 Patienten aus 8 Studien	OR= 0,54 (95%KI= 0,39-0,77) P= 0,0006

## 1.5 Bewertung vorheriger systematischer Reviews

Es besteht die übereinstimmende Meinung, dass die Ergebnisse von Beobachtungsstudien nicht dafür genutzt werden sollten, Therapieempfehlungen zu erstellen <sup>(26)</sup>. Es werden bei Beobachtungsstudien Patientengruppen verglichen, die sich in ihren Risikofaktoren unterscheiden. Somit kann man oft nicht sagen, ob der Unterschied der Outcomes in den zwei Gruppen von der unterschiedlichen Behandlung oder von den verschiedenen Risikofaktoren der beobachteten Gruppen herrührt <sup>(6)</sup>.

Nicht randomisierte klinische Studien vermeiden allerdings zwei große Defizite der randomisierten klinischen Studien. Erstens sind RCTs von geringer externer Validität. Das bedeutet, dass RCTs regelmäßig in stark selektierten Patientengruppen durchgeführt werden <sup>(37)</sup>, diese Gruppen ähneln kaum noch den Patientengruppen aus dem klinischen Alltag und es ist daher schwer möglich, die Ergebnisse zu generalisieren <sup>(9,51)</sup>. Die Studienteilnehmer sind in der Regel jünger und gesünder als der durchschnittliche Patient, daraus resultiert ein geringeres Aufkommen von klinisch wichtigen Outcomes wie Mortalität, Myokardinfarkt und Schlaganfall <sup>(4,7)</sup>. Zweitens, und das ist in der Herz-Thorax-Chirurgie sehr wichtig, werden klinisch wichtige Outcomes nur selten beobachtet. Bei randomisierten klinischen Studien wären riesige Kohorten nötig, um die selten vorkommenden wichtigen Outcomes und deren Unterschied in den zu vergleichenden Gruppen zu erkennen. Zum Beispiel, würde eine Studie, welche eine Reduktion der postoperativen Todesrate von 3 % auf 2 % mit 80 % Power und  $\alpha=5\%$  statistisch signifikant sichern würde, mehr als 8000 Patienten erfordern. Diese gigantische Zahl vergleichen wir einmal mit der Stichprobengröße der bisher größten randomisierten klinischen Studie, welche je gemacht wurde und welche 388 Patienten eingeschlossen hatte <sup>(45)</sup>. Die Anzahl der Patienten in den zwei größten systematischen Reviews zu unserer Fragestellung bis heute war 3996 (aus 41 Studien) <sup>(40)</sup> beziehungsweise 5537 (auch aus 66 Studien) <sup>(27)</sup>. Also nicht einmal die größten systematischen Reviews in diesem Gebiet hätten genug Umfang gehabt, um den dargestellten Unterschied von postoperativen Todesfällen zu erfassen. Beobachtungsstudien im Gegenzug betrachten große Kohorten und betrachten den klinischen Alltag, ohne die Patientengruppen zu manipulieren. Trotz allem ist der Grund für das Nichtvertrauen in Beobachtungsstudien als Basis für Behandlungsvorschläge natürlich die fehlende Randomisation. Randomisation gewährleistet, dass alle bekannten und unbekanntes Risikofaktoren in beiden Gruppen ausgeglichen sind. Randomisierte klinische Studien sind immer noch der Gold-Standard der klinischen Studien.

Es gibt jedoch Fragestellungen, bei welchen aus ethischen oder praktischen Gründen keine randomisierten klinischen Studien durchgeführt werden können <sup>(1)</sup>.

Bei Beobachtungsstudien hingegen müssen wir statistischen Methoden wie Stratifikation, Regressionsadjustierung oder Matching vertrauen, welche im Nachhinein zum Ausgleich von Störgrößen in den Behandlungsgruppen führen sollen <sup>(23)</sup>. Neuere Methoden können die Gefahr von systematischen Fehlern in Beobachtungsstudien reduzieren <sup>(5)</sup>.

## 1.6 Propensity Score

Eine viel versprechende Technik für das retrospektive Angleichen der Behandlungsgruppen ist die so genannte „Propensity Score Methode“ <sup>(36)</sup>. Bei einer nicht randomisierten klinischen Studie sind weder die Anzahl der Patienten noch die Charakteristika der Patienten in den zu vergleichenden Patientengruppen vergleichbar. So genannte „Balancing Scores“ erreichen im Nachhinein lokales Gleichgewicht der Patientencharakteristika <sup>(6)</sup>. Der bekannteste und am häufigsten angewendete Balancing Score ist der PS. Bei dessen Anwendung wird, in einer durch zwei Schritte durchgeführten Methode immerhin ein Ausgleich von bekannten bzw. gemessenen Risikofaktoren gesichert <sup>(36)</sup>. Man versucht, retrospektiv eine ähnliche Situation herzustellen, wie sie bei der Randomisation gegeben ist, um so die Vorteile der Beobachtungsstudie und der randomisierten klinischen Studie zu vereinen <sup>(12)</sup>. Die Propensity Score Methode, zum ersten Mal schon 1983 beschrieben von Paul Rosenbaum und Donald Rubin <sup>(36)</sup>, wird erst in der jüngsten Zeit für die klinische Forschung eingesetzt. Sie zeigt einen ansteigenden Einsatz vor allem bei Studien in der Kardiologie und Herz-Thorax-Chirurgie <sup>(12,46)</sup>. Es gibt Hinweise, dass der Propensity Score statistisch besser ist als die bisherigen Standardmethoden für Regressionsadjustierung <sup>(7,8,34,42)</sup>, vor allem wenn die Zahl postoperativer Events so niedrig wie in der operativen Koronarrevaskularisation ist <sup>(8,20)</sup>.

Nach Paul Rosenbaum und Donald Rubin ist der Propensity Score die Wahrscheinlichkeit  $[0;1]$  eines Individuums, einer bestimmten Therapiegruppe anzugehören <sup>(35,36)</sup>. Der Vorteil dieses Scores gegenüber anderen Methoden zum retrospektiven Angleichen der Behandlungsgruppen ist, dass alle bekannten und gemessenen Risikofaktoren in einem Wert ausgedrückt werden <sup>(38)</sup>. Jedoch hat der Propensity Score auch wiederum den Nachteil, dass die nicht gemessenen und unbekanntes Risikofaktoren nicht berücksichtigt werden <sup>(8)</sup>. Die unbekanntes Risikofaktoren können zwar nicht ausgeglichen werden, allerdings kann man die Empfindlichkeit des Modells gegenüber unbekanntes Risikofaktoren schätzen <sup>(42)</sup>. Bei der

Kalkulation des Propensity Score wird eine logistische Regression durchgeführt bei welcher die Zielgröße die Behandlung ist. Die Kovariablen sind in dem Fall die Risikofaktoren (<sup>1</sup>). Es entsteht dabei für jeden Risikofaktor ein Koeffizient, welcher dann mit dem individuellen Wert des Patienten multipliziert wird.

Zum Beispiel: ist der Koeffizient für das Alter 0,023 und ein Patient ist 61,3 Jahre alt, dann ergibt sich ein Wert von 1,41.

Alle Werte des einzelnen Patienten werden am Ende zusammengezählt und dazu wird der spezifische Intercept des PS-Modells summiert (<sup>6</sup>). Durch Anwendung der expit-Funktion [ $\text{expit}(a) = \frac{\exp(a)}{1 + \exp(a)}$ ] ergibt sich daraus der Propensity Score eines Patienten (<sup>36</sup>). Er stellt die geschätzte Wahrscheinlichkeit für das Eintreten der Zielgröße, der Behandlung dar. Dies ist auch der fundamentale Unterschied einer Propensity Score Analyse zum Multivariate Adjustment. Beim Multivariate Adjustment wird die Beziehung zwischen Risikofaktoren der Patienten und dem Outcome fokussiert, wohingegen bei einer PS-Analyse die Beziehung zwischen Risikofaktoren und der Behandlung fokussiert wird. Bei einer RCT ist die Wahrscheinlichkeit, Behandlung A oder B zu bekommen, konstant und jeweils  $\frac{1}{2}$ , zumindest dann, wenn genau zwei Behandlungen verglichen werden. Bei Beobachtungsstudien ist die Wahrscheinlichkeit, Behandlung A oder B zu bekommen, abhängig von den Risikofaktoren des Patienten und letztendlich der Empfehlung des zu behandelnden Arztes. Diese Tatsache führt zu ungleichen Behandlungsgruppen und nimmt die Glaubwürdigkeit von Ergebnissen bei einem Vergleich der Outcomes der beiden Behandlungsgruppen. Das beschriebene Problem löst der Propensity Score in seiner Analyse, indem er die Wahrscheinlichkeit einer Behandlungsgruppe anzugehören berücksichtigt (<sup>12</sup>). Hat man den Propensity Score eines jeden Probanden kalkuliert, folgt der zweite Schritt, welcher drei mögliche Wege aufweist: Matching, Stratifikation und Regressionsadjustierung (<sup>1,6</sup>).

### 1.6.1 Matching

Zum einen könnte ein Matching durchgeführt werden. Hierbei entstehen Paare, deren Propensity Scores einander am nächsten sind, jeweils ein Paar aus einem Probanden in der Behandlungsgruppe A und einem Probanden in der Behandlungsgruppe B. Das heißt, es werden Patienten miteinander verglichen, deren Chance einer Behandlungsgruppe anzugehören ähnlich ist, welche jedoch unterschiedlich behandelt wurden. Der Vorteil des Propensity Score ist, dass auch bei vielen berücksichtigten Risikofaktoren das Matching

möglich ist, da sie alle in einem Wert ausgedrückt werden <sup>(1,6)</sup>. Die Abbildung 1.4.1.1 zeigt das Ergebnis eines Matchings aus Sabik et al. <sup>(S26)</sup>. Die gemessenen Risikofaktoren sind in beiden Gruppen gleich verteilt.

**TABLE 1. Comparison of patient characteristics in propensity-matched pairs**

Characteristics	On pump (n = 406)	Off pump (n = 406)	P value
<b>Demography</b>			
Age (mean ± SD)	66 ± 11.3	66 ± 11	.9*
Male	284 (70)†	280 (69)	.8
<b>Noncardiac</b>			
<b>Diabetes</b>			
Insulin treated	35 (8.6)	44 (11)	.3
Oral hypoglycemics	80 (20)	76 (19)	.7
Previous stroke	23 (5.7)	38 (9.4)	.05
Carotid disease	79 (19)	88 (22)	.4
Peripheral vascular disease	50 (12)	74 (18)	.02
Smoking history	258 (64)	162 (65)	.7
Chronic obstructive pulmonary disease	78 (19)	60 (21)	.5
Hypertension	295 (73)	300 (74)	.7
Renal disease	10 (2.5)	4 (1.0)	.1

*Abb. 1.6.1.1:* Ergebnis eines Matchings bei einer PS-Analyse aus Sabik et al. <sup>(S26)</sup>

## 1.6.2 Stratifikation

Des Weiteren kann als zweiter Schritt der Propensity Score Analyse die Subklassifikation, oder auch Stratifikation, zum Einsatz kommen. Bei dieser entstehen mehrere Subklassen, z.B. fünf Quintilen. Jede einzelne dieser Subklassen wirkt wie eine individuell randomisierte Studie mit eigenen Auswahlkriterien. In jeder Subklasse befinden sich Patienten, deren Propensity Scores. Die Outcomes werden in diesem Fall innerhalb der Subklassen verglichen <sup>(1,6)</sup>.

### 1.6.3 Regressionsadjustierung

Als dritte Möglichkeit kann auch eine Regressionsadjustierung zum Einsatz kommen, bei welchem eine zweite logistische Regression durchgeführt wird. Die erste logistische Regression wird wie schon beschrieben zur Kalkulation des Propensity Score durchgeführt, wobei die Behandlung die abhängige Variable, also die Zielgröße ist und die Risikofaktoren sind die unabhängigen Variablen, die Kovariablen. Bei der zweiten logistischen Regression ist nun das Outcome die Zielgröße und der Propensity Score ist die Kovariable. Der PS, welcher eine Zusammenfassung von mehreren Risikofaktoren darstellt, kann hier mit oder ohne zusätzliche Risikofaktoren als Kovariable genutzt werden (<sup>1,6,42</sup>).

### 1.6.4 Schlussfolgerung

Der große Vorteil des Propensity Score ist, dass er Bias in nicht randomisierten klinischen Studien reduziert. Er ist sehr vielseitig anwendbar. Weiterhin kann der Vergleich verschiedener Outcomes mit ein und demselben PS durchgeführt werden, der PS wird für jeden Vergleich separiert genutzt (<sup>1</sup>).

Bis heute wurde nach unserem Wissensstand kein systematischer Review gemacht, welcher ausschließlich Propensity Score Analysen beinhaltet.

## 2 ZIELSTELLUNG

In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um einen systematischen Review zu der Fragestellung, ob die Off-Pump-Technik gegenüber der On-Pump-Technik eine vorteilhafte Methode darstellt. In der Medizin stellen sich viele Fragen zu den Vorteilen neuer Behandlungsmethoden oder neuer Medikamente, daher wird in allen Gebieten der Medizin eine große Anzahl von Studien durchgeführt. Zu ein und derselben Fragestellung erscheinen nicht selten viele verschiedene Publikationen. Es ist daher von großem Vorteil aus den vielen Ergebnissen der verschiedenen Publikationen ein zusammenfassendes Ergebnis zu erstellen, um dem wahren Wert der zu untersuchenden Behandlung möglichst nahe zu kommen.

Da der eventuelle Vorteil der Off-Pump-Methode bei der operativen Koronarrevaskularisation gegenüber der On-Pump-Methode eine heiß diskutierte Angelegenheit in der Herz-Thorax-Chirurgie darstellt, haben wir uns die Aufgabe gestellt, die zahlreichen Publikationen in diesem Gebiet zusammenzufassen. Wir haben uns für die Zusammenfassung von Propensity Score Analysen entschieden, da es bis zum jetzigen Zeitpunkt noch keinen systematischen Review gibt, welcher nur Propensity Score Analysen beinhaltet. Es existieren systematische Reviews zu der genannten Fragestellung, welche nur randomisierte klinische Studien zusammenfassen und ebenfalls diverse, welche nur Beobachtungsstudien zusammenfassen. Die Ergebnisse gehen dabei auseinander oder sind nicht signifikant bzw. im Falle der Beobachtungsstudien nicht glaubwürdig genug.

Der Propensity Score stellt eine viel versprechende Methode dar, die Glaubwürdigkeit einer Beobachtungsstudie zu erhöhen und Ergebnisse aus randomisierten klinischen Studien zumindest zu approximieren.

## 3 MATERIAL UND METHODEN

### 3.1 Studiendesign

Es handelt sich bei dieser Arbeit um einen systematischen Review und eine Meta-Analyse von Propensity Score Analysen, welche sich mit dem möglichen Unterschied zwischen der Off-Pump-Methode und der On-Pump-Methode bei operativen Koronarrevaskularisationen in der Herz-Thorax-Chirurgie auseinandersetzen.

### 3.2 Suchstrategie

Einer der aufwendigsten und auch wichtigsten Arbeitsschritte bei der Durchführung eines systematischen Reviews ist die Suche und das Finden von möglichst allen vorhandenen Studien über die betrachtete Fragestellung weltweit. Die Suche muss mit großer Genauigkeit durchgeführt werden und darf sich nicht auf eine einzige Datenbank verlassen. Trotz umfangreicher und genauer Suche ist jeder systematischer Review empfänglich für die Publikationsverzerrung. Sie entsteht, da Studien, deren Ergebnisse nicht signifikant sind, öfter nicht publiziert werden als Studien mit signifikanten Ergebnissen. Berücksichtigt man in einem systematischen Review nur publizierte Studien, können die Ergebnisse falsch signifikant sein<sup>(52)</sup>. Diese Verzerrung kann in jedem systematischen Review entstehen. Wir berücksichtigten dies und setzten uns zum Ziel, eine besonders exakte Suche durchzuführen. Die Suche in unserem systematischen Review wurde durch zwei Personen, OK und BvS unabhängig voneinander durchgeführt und begann in der ersten Februarwoche 2006. Unsere Suchstrategie beinhaltete vier Arbeitsschritte.

1. Wir durchsuchten die Literatur der Datenbanken Medline, EMBASE, ACP Journal Club, CCTR, CDSR, DARE, EBM Reviews und im Web of Science (<http://www.isiknowledge.com>). Ohne jegliche Zeitbegrenzung suchten wir nach den Schlüsselwörtern "Propensity" und "off-pump". Wir einigten uns auf diese zwei Schlüsselwörter und behielten diese bis zum Ende bei.
2. Wir analysierten die Zitierungen der sechs wichtigsten Veröffentlichungen<sup>(6,12,20,35,36,38)</sup> zur Propensity Score Methodik per Web of Science (<http://www.isiknowledge.com>). Dieses so genannte "Citation Tracking" trägt dazu bei, übersehene Studien auffindig zu machen<sup>(24)</sup>.

3. Wir durchsuchten die offenen Forschungsdatenbanken Google Scholar (<http://www.scholar.google.com>), Scirus (<http://www.scirus.com>) und Vivismo clustering (<http://www.vivismo.com>) ebenso mit den Schlüsselwörtern „Propensity“ und „Off-Pump“.
4. Wir analysierten die Referenzen von allen erhältlichen Veröffentlichungen.

Meeting Abstracts und nicht veröffentlichte Arbeiten wurden mit einbezogen. Autoren von Meeting Abstracts wurden per E-Mail kontaktiert, um zusätzliche Informationen zu den beschriebenen Studien zu erhalten. Wir berücksichtigten alle gefundenen Studien unabhängig davon, in welcher Sprache sie geschrieben wurden. Um die Wahrscheinlichkeit für Publikationsbias unserer Arbeit zu analysieren, fertigten wir Funnel Plots zur graphischen Darstellung an.

### **3.3 Datensammlung und -management**

#### **3.3.1 Auswahlkriterien**

Alle anfänglich abgerufenen Publikationen wurden von zwei Personen (OK; BvS) unabhängig voneinander in vollem Text gelesen. Die Daten wurden in einen eigens dafür entwickelten Erhebungsbogen eingetragen, welcher vorher in einer kleinen, aus fünf Studien bestehenden Pilotstudie positiv getestet worden war. Der Erhebungsbogen ist im Anhang unter 9.1 zu finden. Zur Systematisierung und um sich zunächst einen besseren Überblick zu verschaffen, hat der Erhebungsbogen auf seiner ersten Seite generelle Informationen zusammengefasst wie den Titel, die Autoren und die Quelle. Durch sechs Fragen wurde eine erste Filterung der Studien bewirkt. Studien wurden danach in den Review aufgenommen, wenn sie:

1. Eine tatsächlich durchgeführte Datenanalyse
2. Daten von Humanpopulationen
3. Eine Propensity Score Analyse (und zwar unabhängig davon, ob Matching, Regressionsadjustierung oder Stratifikation angewandt wurde)
4. Klinisch wichtige Outcomes
5. Einen Vergleich von Off-Pump zu On-Pump
6. Originale Daten

enthielten.

Randomisierte klinische Studien, Beobachtungsstudien ohne Propensity Score Analyse und Systematische Reviews ohne neue originale Daten wurden von der Meta-Analyse ausgeschlossen.

Doppelt publizierte Studien wurden wieder herausgenommen. Wir schlossen aber Analysen von derselben Studienpopulation ein, wenn keine Überschneidung in der Propensity Score Analysen-Population bestand.

### **3.3.2 Weitere Datenerfassung**

Nach dieser ersten Filterung der gefundenen Studien folgen 4 weitere Teile des Erhebungsbogens zur Informationssystematisierung.

#### **3.3.2.1 Beschreibung der Studie**

Folgende Punkte wurden auf dieser Seite erfasst:

1. Der Ort der Studie
2. Der Zeitrahmen, in welchem die Studie stattfand
3. Die Anzahl der Studienzentren
4. Wie viel Prozent der Off-Pump-Patienten zu On-Pump konvertierten
5. Ob eine Hochrisikopatientengruppe betrachtet wurde
6. Ob die Daten vorher schon einmal publiziert wurden

#### **3.3.2.2 Risikofaktoren der Studienpopulation**

Es wurden Informationen zur Studienpopulation erhoben, wobei wir die gemessenen und beschriebenen Risikofaktoren dokumentiert haben und die Anzahl der Patienten, welche zur Propensity Score Analyse zählten.

### 3.3.2.3 Studienqualität

Es wurde die Qualität der Studie betrachtet. Hierbei wurde festgehalten:

1. Wurden die Risikofaktoren des Propensity Score Modells dargelegt?
2. Wurde die Methode für die Auswahl der Risikofaktoren angegeben?
3. Wurde die Zahl der Events pro Risikofaktor berichtet?
4. Gab es fehlende Werte?  
→ Wenn ja, wie wurde diese Tatsache behandelt?
5. Wurde die funktionale Form der eingeschlossenen kontinuierlichen Risikofaktoren betrachtet?
6. Wurden Interaktionen zwischen den Risikofaktoren berücksichtigt?
7. Wurde auf Kollinearität der Risikofaktoren geprüft?
8. Wurde ein Anpassungstest zur Prüfung der Modellgüte angewandt (goodness-of-fit-test)?
9. Wurde eine c-statistik berechnet?  
→ Wenn ja, welcher Wert ergab sich?
10. Wurde die Verteilung der Risikofaktoren vor der PS Analyse verglichen?  
→ Wenn ja, wie?
11. Wurde die erreichte Balance der Risikofaktoren getestet?  
→ Wenn ja, wie?
12. Wurde die Methode für den zweiten Schritt in der PS Analyse genannt?  
→ Wenn ja, welche wurde angewandt?

Diese Qualitätskontrolle machte deutlich, ob die Hintergrundinformationen transparent dargestellt werden.

Es ist von Bedeutung, ob klinisch wichtige Risikofaktoren in das PS Modell eingegangen sind und es gibt mehrere Methoden, welche zu der Entscheidung führen, welche Risikofaktoren das sind. Der Leser sollte darüber informiert werden, welche Risikofaktoren und warum diese Risikofaktoren in das PS Modell eingegangen sind oder nicht. Es zeugt von Qualität, wenn ein Forscher darüber berichtet, mit welcher Methode die Risikofaktoren ausgewählt wurden<sup>(50)</sup>.

Die Anzahl von Events pro Risikofaktor ist von Bedeutung, da ein logistisches Modell unter 10 Events pro Risikofaktor seine Präzision verliert<sup>(50)</sup>.

Wenn Werte fehlen, kann das zu Bias führen, es ist daher wichtig, wie Forscher fehlende Werte behandelten.

Auch von Bedeutung ist, dass Autoren meist annehmen, die funktionale Form von kontinuierlichen Risikofaktoren sei linear. Sie ist es jedoch oft nicht, was zu Ungenauigkeiten im geschätzten PS führen kann. Daher ist es ein Qualitätsmerkmal, wenn Autoren die funktionale Form bewertet haben <sup>(50)</sup>.

Interaktionen zwischen Risikofaktoren können den geschätzten PS verändern und somit Bias erzeugen. Es ist somit von Relevanz, ob Forscher Interaktionen berücksichtigten <sup>(50)</sup>.

Kollinearität besteht, wenn mehrere Risikofaktoren stark miteinander zusammenhängen <sup>(3)</sup>. Manche Statistiker vermuten, dass die Koeffizienten der Risikofaktoren zur Kalkulation des PS bei stark vorhandener Kollinearität unrealistisch groß werden <sup>(50)</sup>. Das würde wiederum zu Bias führen. Forscher sollten also die in das PS Modell eingehenden Risikofaktoren vorher auf Kollinearität testen <sup>(50)</sup>

Der goodness-of-fit-test und die c-Statistik sind statistische Tests, welche das Modell testen, um dessen Güte zu bestimmen.

Das Ziel des PS ist ein Ausgleich der Risikofaktoren in den zu vergleichenden Behandlungsgruppen, welcher für den Leser einer Studie dargestellt werden sollte<sup>(50)</sup>. Daher nahmen wir auch den Nachweis ausgeglichener Behandlungsgruppen als Qualitätsmerkmal auf.

#### **3.3.2.4 Ergebnisse der Studien**

In diesem Teil des Erhebungsbogens wurden alle gemessenen Kurzzeit-Outcomes aufgenommen, möglichst mit Angabe der Effektschätzer und der 95% Konfidenzintervalle. Wir berücksichtigten nur die Kurzzeit-Outcomes, es gab ohnehin nur bei wenigen Studien Informationen über Langzeit-Outcomes. Zunächst sammelten wir alle angegebenen Kurzzeitoutcomes, letztendlich nahmen wir nur 11 Outcomes in die finale Analyse auf. Wir entschieden uns für die binären Outcomes Mortalität, Schlaganfall, Myokardinfarkt, Vorhofflimmern, Nierenversagen, Wundinfektion, Reintervention aufgrund von Blutungen, IABP, Fremblutgabe, Einsatz von Inotropika und postoperativ verlängerte Beatmungszeit. Studien mit lediglich experimentellen Outcomes (d.h. Labor- oder anderen Surrogatparametern) wurden ausgeschlossen. Wir behielten in allen Fällen die Outcome-Definition des Forschers selber bei. Das bedeutet als Beispiel, dass ein Forscher die Mortalität

---

als 3-Tages-Mortalität betrachtete und ein anderer als 3-Wochen-Mortalität und wir es in beiden Fällen als postoperative Mortalität aufnahmen. Tabelle 3.3.2.4.1 zeigt, welche Outcome-Definitionen der einzelnen Studien wir zusammengefasst haben unter einem unserer zuvor definierten Outcomes.

**Table 3.3.2.4.1:** Outcome-Definitionen der einzelnen Forscher

<b>Outcome</b>	<b>Original angegebene Outcomes</b>
Mortalität	30-day Mortality, Death, Deaths, Hospital mortality, In-hospital death, In-hospital mortality, In-hospital mortality (regardless of cause), Mortality, Operative mortality, Operative mortality death within 30 days of surgery or death in hospital, Perioperative mortality
Schlaganfall	Cerebrovascular accident, Cerebrovascular event, Focal Neurological Deficit, In-hospital stroke, Permanent neurologic deficit, Postoperative Stroke, Stroke, Stroke (All neurologic events)
Myokardinfarkt	AMI (Acute myocardial infarction), Acute MI, Acute myocardial infarction, In-hospital myocardial infarction, Myocardial infarct, Myocardial infarction, Perioperative MI, Perioperative myocardial infarction
Vorhofflimmern	Arrhythmia, Atrial arrhythmia, New onset postoperative New-onset A-fib (atrial fibrillation), Post - operative arrhythmia, Postop AF, Postoperative AF
Nierenversagen	Acute renal failure, Acute renal failure requiring dialysis, Adverse renal outcome, Dialysis, Dialysis required, In-hospital acute renal disease, New renal failure, Postoperative renal failure, Renal failure, (Renal failure, Post-OP creatinine > 200nmol/L or dialysis)
Einsatz von Inotropika	Catecholamines postoperatively, Inotrope support, Inotropic support, Intra - or post-operative inotropes
Fremdblutgabe	Any RBC transfusion, Multiple - unit intra-op and/or post-op blood transfusion, RBC transfusion, Red Cell transfusion, Transfused patients, Transfusion, Transfusion of RBC units
Wundinfektion	Chest infection, Deep sternal wound infection, Deep wound infection, Mediastinitis, Sternal infection, Sternal wound infection, Surgical infection, Wound infection
Reintervention aufgrund von Blutungen	Hemorrhage - related re-exploration, Re-exploration for bleeding, Re-operation for Post-OP bleeding, Reexploration for bleeding, Reoperation for bleeding, Reoperation for bleeding/tamponade, Reoperative bleeding tamponade, Rethoracotomy for bleeding
IABP	IABP, IABP Placement, IABP post-op, IABP support, IABP support (Post-OP), Postoperative IABP
Postoperativ verlängerte Beatmungszeit	Duration of ventilation >48 h, Ventilated >= 10 h, Ventilation > 24h, Ventilation > 48 hours, Ventilation longer than 24h

### 3.3.3 Datenmanagement

Die Ergebnisse, welche von OK und BvS in dem Erhebungsbogen festgehalten wurden, wurden in eine Microsoft ACCESS Datenbank eingegeben. Die Datenbank erfasste automatisch Unterschiede, welche bei der Eingabe in den Erhebungsbogen zwischen OK und BvS bestanden. Mit Hilfe einer kappa-Statistik konnten diese Unterschiede gemessen werden. Sie wurde angewendet für die Kriterien

1. Studien, welche in die finale Analyse gewählt wurden
2. Hochrisiko-Population
3. Typ der PS Analyse
4. Berichten von Risikofaktoren im PS Modell.

Die kappa-Statistik misst die Übereinstimmung zweier Beurteilungen.

Unterschiedliche Beurteilungen diskutierten OK und BvS aus und einigten sich. Missverständnisse wurden ausgeräumt.

Gab es trotzdem verschiedene Meinungen zu manchen Punkten, wurde eine dritte Person (JB) zur Beurteilung hinzugezogen.

## 3.4 Statistische Methoden

Wir benutzten das Odds Ratio um den Behandlungseffekt zu beschreiben. Aus den Studien, welche Regressionsadjustierung oder Stratifikation in der Propensity Score Analyse verwendeten, wurde das Odds Ratio mit dem dazu gehörendem Konfidenzintervall direkt aus dem Text entnommen. In Studien, bei welchen mit Matching die Propensity Score Analyse durchgeführt wurde, extrahierten wir die absoluten Häufigkeiten und berechneten Odds Ratios nach den Standard Methoden. Studien, in welchen es für ein Outcome in einer der beiden Behandlungsgruppen keinen Fall gab, das OR also nicht definiert werden konnte, wurden korrigiert durch den Kehrwert der Fälle der anderen Behandlungsgruppe<sup>(47)</sup>. In einer Studie wurde das relative Risiko genutzt, um den Behandlungseffekt zu beschreiben. Da RRs und ORs annähernd gleich sind bei seltenen Outcomes, nahmen wir bei dieser Studie das RR als ein OR.

Um die Odds Ratios von unterschiedlichen Studien zu einem Odds Ratio zusammenzufassen, haben wir die Inverse Variance Methode genutzt. Hierbei wird die Tatsache berücksichtigt, dass das OR einer Studie weniger gut den wahren Wert schätzt, wenn sein Konfidenzintervall

groß ist. Das Konfidenzintervall wird groß, wenn die Fallzahl klein ist. Je größer nun das Konfidenzintervall ist, desto größer ist auch die Varianz. Und wiederum je größer die Varianz ist, desto weniger Gewicht hat dieses OR im kalkulierten Gesamt OR, da das Gewicht sich aus dem Kehrwert der Varianz ergibt. Die Rechnungen wurden mit log-umgewandelten ORs durchgeführt, die Ergebnisse wurden wieder umgewandelt. Obwohl uns bekannt ist, dass die Inverse Variance Methode Schwächen hat, ist an dieser Stelle hervorzuheben, dass sie in unserer Situation, in welcher im Falle der gematchten PS Analyse nur absolute Zahlen verfügbar sind, die einzig anwendbare Methode ist.

Um die Interpretation der Ergebnisse zu erleichtern, haben wir Gesamt NNTs berechnet, das heißt die Zahl der Patienten, welche mit der Off-Pump-Methode operiert werden mussten, um ein Event zu vermeiden. Auch die Anzahl von umgangenen Events pro 1000 Off-Pump-Operationen für jedes klinische Outcome wurde kalkuliert. Diese wurden nach der Idee von Zhang und Yu von den Gesamt ORs abgeleitet (<sup>53</sup>). Die nötigen Risikofaktoren wurden den PS Analysen entnommen, welche Matching verwendeten, da nur diese absolute Häufigkeiten angeben.

Es wurde eine Heterogenitätsprüfung durchgeführt, um beurteilen zu können, wie stark die Ergebnisse der verschiedenen Outcomes zwischen den einzelnen Studien variierten.

Weiterhin haben wir eine Meta-Regression von dem Ort der Studien (Nordamerika gegen andere), dem Typ der Propensity Score Analyse (Matching, Stratifikation, Regressionsadjustierung) und dem Populationsrisiko (hohes Risiko gegen Standard Risiko) durchgeführt, um den Einfluss dieser Faktoren auf die Heterogenität der Ergebnisse der einzelnen Studien einzuschätzen.

Ein Test auf p-Wert Homogenität wurde gemacht, um eine mögliche Heterogenität der p-Werte nachzuweisen.

Alle Schätzer sind mit ihren 95% Konfidenzintervallen angegeben. Die Studiendatenbank wurde in Microsoft ACCESS programmiert, alle statistischen Analysen wurden mit SAS, 9.1.2. ausgeführt.

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Suchergebnisse

Die Studiensuche ergab einen Fund von 58 Arbeiten. Davon fanden wir 39 (67%) in den Standard Datenbanken Medline, EMBASE, ACP Journal Club, CCTR, CDSR, DARE, EBM Reviews und Web of Science. 8 (14%) kamen durch Citation Tracking hinzu und 11 (19%) entdeckten wir in den offenen Forschungsdatenbanken.

35 von 58 Publikationen (60%) nahmen wir in die finale Meta-Analyse auf (<sup>S1-S35</sup>) und 23 Publikationen schlossen wir aus der finalen Analyse aus (<sup>A1-A23</sup>), ein Diagramm dazu ist in Abbildung 4.1.1 dargestellt.

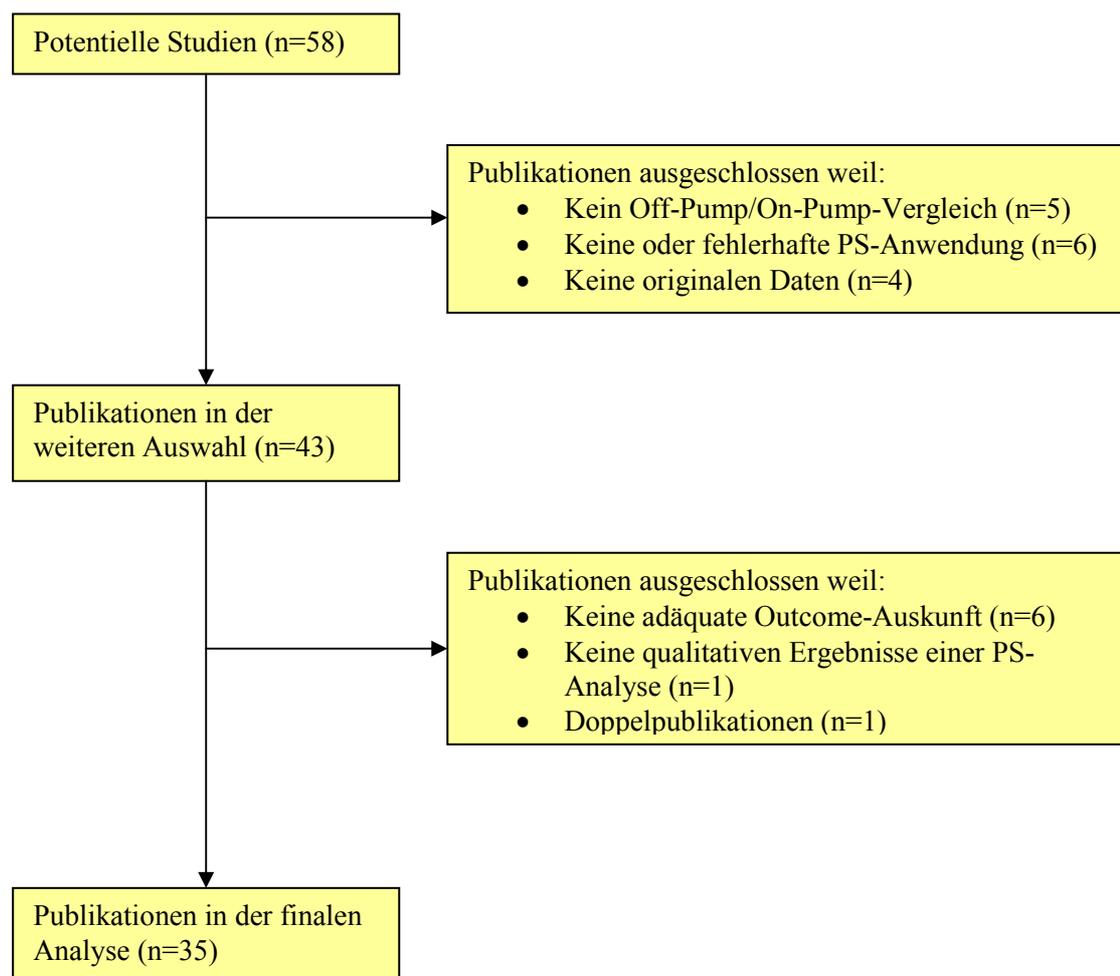


Abb. 4.1.1: Flussdiagramm über den Weg zur Auswahl der Studien

5 Publikationen haben wir ausgeschlossen, da sie keine Off-Pump- mit einer On-Pump-Gruppe verglichen. Weitere 6 schlossen wir aus, da sie entweder von keiner oder einer fehlerhaften Anwendung des Propensity Score berichten. 4 Studien wurden ausgeschlossen, da sie systematische Reviews ohne neue originale Daten sind. In 6 Publikationen werden keine Informationen über die klinischen Outcomes gegeben. In einer Publikation werden die Ergebnisse der PS Analyse nicht dargestellt, stattdessen lediglich ohne qualitative Angaben berichtet. Eine Publikation mussten wir ausschließen, da es eine Doppelpublikation ist. Von den finalen 35 Studien fanden wir 24 (68,5%) in den Standard Literaturdatenbanken, 3 (8,5%) durch Citation Tracking und 8 (23%) in den offenen Forschungsdatenbanken, siehe dazu auch Abb. 4.1.2.

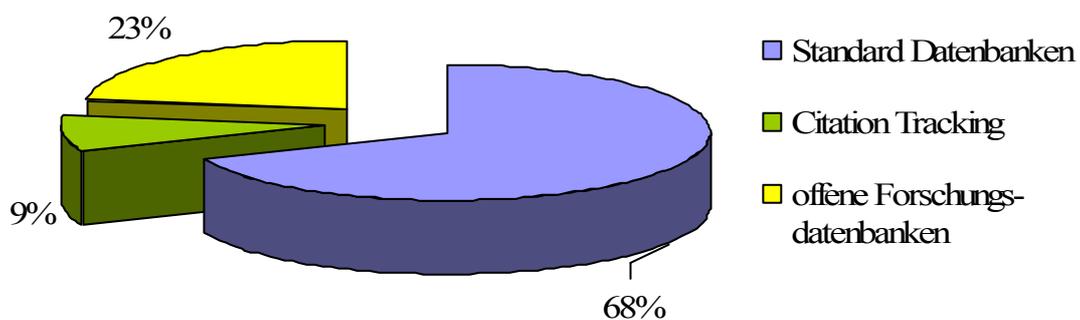


Abb. 4.1.2: Verteilung der Fundorte von Studien

Die Funnel Plots ergaben keine Anzeichen für eine Publikationsverzerrung unserer Arbeit. Die meisten Studien werden wahrscheinlich aufgrund der Brisanz der betrachteten Fragestellung <sup>(41)</sup> publiziert.

## 4.2 Allgemeine Informationen zu den Studien

Tabelle 4.2.1 gibt eine Übersicht über die Studien, welche letztendlich in die Meta-Analyse aufgenommen wurden.

**Tabelle 4.2.1:** Studien der finalen Analyse

Studie	Quelle	Beobachtungs- periode	Studienort	Studienzentren (Nr.)	Hochrisikopatienten nach Autor ja, nein? Wenn ja, welcher Art?	Patienten in der PS Analyse (Nr.)	Off-Pump Patienten	ø Patientenalter	Geschlecht (% männlich)
Ascione 2003(S1)	RP*	4/96-08/02	England	1	Schwere Linksherzinsuffizienz (EF<30%)	250	74	65,3	90,4
Ascione 2002 (S2)	RP	04/96-04/01	England	1	Übergewicht (BMI ≥ 25)	2844	674	63.0	79.5
Boening 2003(S3)	RP	01/98-12/01	Deutschland	1	Nein	169	72	65.5	--
Calafiore 2005(S4)	RP	11/94-12/01	Italien	1	Nein	1194	597	62.6	86.1
Calafiore 2003b(S5)	RP	11/94-12/01	Italien	1	EuroSCORE ≥ 6	1020	510	70.1	71.7
Calafiore 2003a(S6)	RP	11/94-12/01	Italien	1	Nein	1922	961	64.4	83.2
Chukwuemeka 2005(S7)	RP	00/95-00/03	Kanada	1	Präoperative Niereninsuffizienz	584	146	70.3	64.4
Frankel 2005(S8)	RP	01/98-06/02	USA	1	Nein	4282	2141	--	--
Grunkemeier 2002(S9)	RP	00/98-00/00	USA	9	Nein	3110	990	66.5	73.1
Ivanov 2006(S10)	MA*	00/96-00/02	Kanada	1	Nein	1006	503	--	--
Karthik 2004(S11)	RP	04/97-03/02	England	2	Periphere Gefäßerkrankung	422	211	65.6	79.4
Karthik 2003(S12)	RP	04/97-03/02	England	2	Notfallkoronarrevaskularisation	828	417	65.0	72.4
Lamy 2005(S13)	RP	03/01-12/02	Kanada	14	Nein	2466	1233	64.6	--
Lee 2006(S14)	MA	07/99-01/04	Kanada	1	Nein	330	165	--	--
Lu 2005(S15)	RP	04/97-04/03	Groß- Britannien	1	Hauptstammstenose	1197	259	65.7	80.5
Mack 2004a(S16)	RP	01/98-03/02	USA	82	Frauen	7376	3688	68.8	0.0
Mack 2004b(S17)	RP	00/99-00/01	USA	4	Mehrgefäßerkrankung	11548	5774	--	--
Magee 2002(S18)	RP	01/98-07/00	USA	2	Mehrgefäßerkrankung	4818	1606**	--	--
Magee 2003(S19)	RP	01/99-12/00	USA	--	Mehr als zwei Bypasse	33874	16937	68.0	68.6
Meco 2004(S20)	MA	--	Italien	--	Alter > 75	119	78	--	--
Oo 2003(S21)	RP	04/97-09/02	England	1	EuroScore ≥ 6	389	196	71.4	72.6
Pandey 2005(S22)	RP	04/97-09/02	England	1	Nein	720	360	61.9	80.8

Studie	Quelle	Beobachtungs- periode	Studienort	Studienzentren (Nr)	Hochrisikopatienten nach Autor ja, nein? Wenn ja, welcher Art?	Patienten in der PS Analyse (Nr.)	Off-Pump Patienten	ø Patientenalter	Geschlecht (% männlich)
Patel 2002a(S23)	RP	04/97-05/01	England	2	Nein	2327	1117	62.0	78.1
Patel 2002b(S24)	RP	04/97-03/01	England	4	Nein	10941	843	62.8	79.1
Sabik 2002(S25)	RP	01/97-06/00	USA	1	Nein	812	406	66.0	69.5
Saunders 2006(S26)	MA	00/96-00/02	USA	1	Funktionell wirksame Mitralinsuffizienz	254	127	--	--
Seif 2005(S27)	MA	00/93-00/04	USA	1	Nein	7641	1913	--	--
Sharony 2004(S28)	RP	06/93-10/02	USA	1	Atherosklerose der Aorta	490	245	73.0	68.8
Srinivasan 2004(S29)	RP	04/97-09/02	England	1	Diabetes mellitus	951	186	65.2	77.0
Stamou 2006(S30)	RP	01/00-10/03	USA	2	Notfallkoronarrevaskularisation	4026	2013	--	--
Stamou 2004(S31)	RP	10/98-06/01	USA	1	Nein	3666**	1833**	--	--
Stamou 2005(S32)	RP	01/00-12/00	USA	1	Parsonnet score $\geq$ 20 Punkte	513	315	71.0	48.3
Stamou 2002(S33)	RP	06/94-12/00	USA	1	Nein	3340	1670	--	--
Weerasinghe 2005(S34)	RP	01/01-11/03	England	3	Mehrgefäßerkrankung	2041	817	64.5	73.7
Williams 2005(S35)	RP	01/98-09/03	USA	1	Nein	5667	541	63.5	69.8

\*: *RP=regulär publiziert, MA= Meeting Abstract*

\*\**: Zahlen aus dem Text*

Die Unterschiede in der Beurteilung der Studien mittels des Erhebungsbogens von OK und BvS waren minimal, welches auch die Ergebnisse der kappa-Statistiken zeigen.

Die kappa-Statistiken ergaben:

1. Studie aufgenommen in finale Analyse  $\kappa=0,83$  (0,67;0,99)
2. Hochrisiko-Population  $\kappa=0,89$  (0,79;0,99)
3. Typ der Propensity Score Analyse  $\kappa=0,95$  (0,85;1,00)
4. Berichten von Risikofaktoren im PS Modell  $\kappa=0,92$  (0,78;1,00)

Die dennoch vorhandenen Unterschiede konnten ausdiskutiert und Meinungsverschiedenheiten konnten gelöst werden.

30 (86%) Studien wurden regulär veröffentlicht, davon

- 12 in „The Annals of Thoracic Surgery“ (<sup>S1,S3,S7,S9,S11,S15,S18,S23,S29,S32,S33,S34</sup>)
- 7 im „European Journal of Cardiothoracic Surgery“ (<sup>S5,S6,S8,S12,S22,S24,S31</sup>)
- 5 im „Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery“ (<sup>S4,S17,S25,S28,S30</sup>)
- 4 im „Journal of the American Heart Association= Circulation“ (<sup>S2,S16,S19,S35</sup>)
- 2 in „Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery“ (<sup>S20,S21</sup>)
- 1 im „Canadian Journal of Cardiology“ (<sup>S13</sup>).

16 (46%) der Studien wurden in Europa durchgeführt (<sup>S1-S6,S11,S12,S15,S20-S24,S29,S34</sup>), der Rest in Nordamerika.

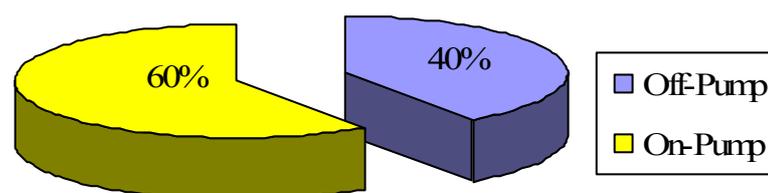
19 (54%) Propensity Score Analysen betrachteten laut Autoren eine Hochrisiko-Population.

Zu den Hochrisiko-Populationen zählten die Autoren:

- Schwere Linksherzinsuffizienz definiert als Ejektionsfraktion unter 30% (<sup>S1</sup>)
- Übergewicht definiert als BMI  $\geq 25$  (<sup>S2</sup>)
- EuroSCORE  $\geq 6$  (<sup>S5,S21</sup>)
- Präoperative Niereninsuffizienz definiert als präoperative KrCl  $< 60$  mL/min (<sup>S7</sup>)
- Periphere Gefäßerkrankung definiert in Absprache mit „The Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland“. Danach zählten Patienten mit Aneurysmen oder okklusiven peripheren Gefäßleiden, Patienten mit Claudicatio intermittens, Patienten, welche gut untersucht und mit der Diagnose periphere Gefäßerkrankung versehen wurden (inklusive Aorta und Karotiden) und

- Patienten, welche in der Vergangenheit aufgrund einer peripheren Gefäßerkrankung therapiert wurden (inklusive Aorta und Karotiden) dazu (<sup>S11</sup>).
- Notfallkoronarrevaskularisation inklusive dringenden Fällen, das heißt Patienten, welche ohne Operation nicht nach Hause entlassen werden konnten. Weiterhin zählten dazu Notfälle, welche unverzüglich operiert werden mussten und Patienten, welche vor der Operation kardiopulmonal reanimiert wurden (<sup>S12,S30</sup>).
  - Hauptstammstenose (<sup>S15</sup>)
  - Frauen (<sup>S16</sup>)
  - Mehrgefäßerkrankung (<sup>S17,S18,S34</sup>)
  - Mehr als 2 Bypässe (<sup>S19</sup>)
  - Alter > 75 Jahren (<sup>S20</sup>)
  - Funktionell wirksame Mitralinsuffizienz, welche mit einem intraoperativem transösophagealem Echo in milde, moderate und schwere MI eingeteilt wurde. Die Patienten mit milder und moderater MI gingen in die Analyse ein (<sup>S26</sup>).
  - Atherosklerose der Aorta, welche ebenfalls mittels einem intraoperativem transösophagealem Echo in 5 Grade eingeteilt wurde. Patienten mit Grad 4 (Atherom größer als 5mm) und Grad 5 (mobiles Atherom) wurden in die Analyse aufgenommen (<sup>S28</sup>).
  - Diabetes mellitus (<sup>S29</sup>)
  - Parsonnet score  $\geq 20$  (<sup>S32</sup>)

Die Anzahl der Patienten in den Propensity Score Analysen liegt zwischen 119 (<sup>S20</sup>) Patienten und 33874 (<sup>S19</sup>) Patienten. 21 der Studien betrachteten über 1000 Patienten in ihrer Propensity Score Analyse (<sup>S2,S4-S6,S8-S10,S13,S15-S19,S23,S24,S27,S30,S31,S33-S35</sup>). Insgesamt addieren sich die Patienten der 35 Publikationen zu einer Population von insgesamt 123137 Probanden. 49718 (40,4%) davon wurden mit der Off-pump-Technik operiert, siehe auch Abb. 4.2.1.



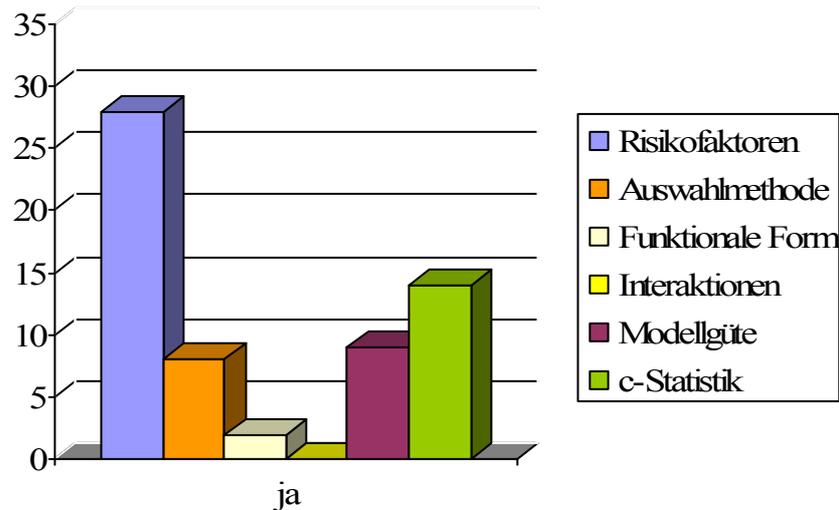
**Abb. 4.2.1:** Verteilung Off-Pump und On-Pump

Es berichten 10 der 35 Studien (29%) darüber, wie viele der Patienten, welche zunächst mit der Off-Pump-Technik operiert werden sollten, letztendlich zur On-Pump-Technik konvertiert sind:

- 0,3% nach Ascione et al. (<sup>S2</sup>)
- 2,8% nach Boening et al. (<sup>S3</sup>)
- 6,5% nach Calafiore et al. (<sup>S4</sup>)
- 2,0% nach Calafiore et al. (<sup>S5</sup>)
- 6,1% nach Calafiore et al. (<sup>S6</sup>)
- 2,8% nach Lamy et al. (<sup>S13</sup>)
- 3,1% nach Lu et al. (<sup>S15</sup>)
- 3,1% nach Sabik et al. (<sup>S25</sup>)
- 1,1% nach Srinivasan et al. (<sup>S29</sup>)
- 2,3% nach Weerasinghe et al. (<sup>S34</sup>)

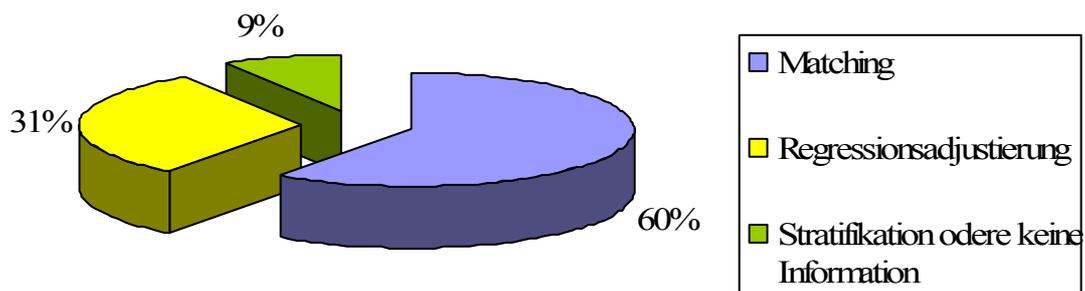
### 4.3 Qualität der ausgewählten Studien

Die Studienqualität der 35 Studien ist in Tabelle 4.3.1 zusammengefasst. Insgesamt wurde über wenige der von uns festgelegten Qualitätskriterien berichtet, welches Abb. 4.3.1 veranschaulicht. 28 (80%) Studien berichten über die Risikofaktoren, welche sie in das PS Modell aufnahmen (<sup>S1-S6,S9,S11-S13, S15-S17,S19,S21-S26,S28-S35</sup>). Allerdings geben nur 8 (23%) der Studien an, welche Methode sie angewandt haben, um diese Risikofaktoren auszuwählen (<sup>S4,S6,S11,S25,S28,S31-S33</sup>). Zu den Risikofaktoren zählten die meisten Autoren unter anderem das Alter, das Geschlecht, Diabetes mellitus, vorherige Herzinfarkte, Herzfehler, Lungenerkrankungen, Niereninsuffizienz, arteriellen Bluthochdruck. 2 (6%) der Studien berücksichtigten die funktionale Form der kontinuierlichen Risikofaktoren (<sup>S1,S25</sup>), keine berücksichtigte potentielle Interaktionen zwischen den Risikofaktoren. Bezogen auf die Bewertung des Modells berichten 9 (26%) Studien von einer goodness-of-fit Statistik (<sup>S4-S6,S23,S24,S30-S33</sup>) und 14 (40%) geben das Ergebnis der c-Statistik an (<sup>S9,S11,S12,S15,S16,S21-S25,S29,S32,S33,S35</sup>).



**Abb. 4.3.1:** Übersicht über die Anzahl der Studien, welche über über die einzelnen Qualitätskriterien berichten

21 (60%) Studien benutzten Matching für das Angleichen durch den Propensity Score (<sup>S3-S8,S10,S13,S14,S16-S19,S22,S25-S28,S30,S31,S33</sup>), 11 (31%) schlossen den PS in eine Regressionsadjustierung für die Outcomes ein (<sup>S1,S11,S12,S15,S21,S23,S24,S29,S32,S34,S35</sup>). Die drei übrigen Studien benutzten die Stratifikation (<sup>S1,S9</sup>) oder sie gaben keine Information darüber (<sup>S20</sup>), welchen Weg der Nutzung des PS sie nahmen, siehe auch Abb. 4.3.2.



**Abb. 4.3.2:** Verteilung von Matching, Regressionsadjustierung und Stratifikation

**Tabelle 4.3.1:** Studienqualität

Studie	Rf angegeben?	Auswahlmethode für Rf angegeben?	Funktionale Form der kont. Rf betrachtet?	Interaktionen zwischen Rf beurteilt?	Modellgüte getestet (goodness-of-fit test)?	c-Statistik berechnet?	Methode im 2. Schritt der PS Analyse
Ascione 2003(S1)	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Regressionsadjustierung
Ascione 2002(S2)	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Stratifikation/Regre.
Boening 2003(S3)	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Matching
Calafiore 2005(S4)	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Matching
Calafiore 2003a(S5)	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Matching
Calafiore 2003b(S6)	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Matching
Chukwuemeka 2005(S7)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Matching
Frankel 2005(S8)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Matching
Grunkemeier 2002(S9)	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Stratifikation
Ivanov 2006(S10)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Matching
Karthik 2004(S11)	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Regressionsadjustierung
Karthik 2003(S12)	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Regressionsadjustierung
Lamy 2005(S13)	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Matching
Lee 2006(S14)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Matching
Lu 2005(S15)	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Regressionsadjustierung
Mack 2004b(S16)	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Matching
Mack 2004a(S17)	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Matching
Magee 2002(S18)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Matching
Magee 2003(S19)	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Matching
Meco 2004(S20)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	--
Oo 2003(S21)	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Regressionsadjustierung
Pandey 2005(S22)	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Matching
Patel 2002a(S23)	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Regressionsadjustierung
Patel 2002b(S24)	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Regressionsadjustierung
Sabik 2002(S25)	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Matching

Studie	Rf angegeben?	Auswahlmethode für Rf angegeben?	Funktionale Form der kont. Rf betrachtet?	Interaktionen zwischen Rf beurteilt?	Modellgüte getestet (goodness-of-fit test)?	c-Statistik berechnet	Methode im 2. Schritt der PS Analyse
Saunders 2006(S26)	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Matching
Seif 2005(S27)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein?	Matching
Sharony 2004(S28)	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Matching
Srinivasan 2004(S29)	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Regressionsadjustierung
Stamou 2006(S30)	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Matching
Stamou 2004(S31)	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Matching
Stamou 2005(S32)	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Regressionsadjustierung
Stamou 2002(S33)	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Matching
Weerasinghe 2005(S34)	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Regressionsadjustierung
Williams 2005(S35)	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Regressionsadjustierung

#### 4.4 Ergebnisse der ausgewählten Studien

Tabelle 4.4.1 gibt eine Übersicht über die geschätzten ORs mit ihren 95% Konfidenzintervallen für die verschiedenen Outcomes in den einzelnen PS Analysen der finalen Analyse.

Tabelle 4.4.2 stellt die Ergebnisse der Meta-Analyse für die 11 Outcomes dar.

Für alle elf Outcomes fanden wir ein geschätztes OR unter 1 zu Gunsten der Off-Pump-Methode.

Dieser Effekt ist hoch signifikant für die Outcomes Mortalität, Schlaganfall, Nierenversagen und Fremdblutgabe ( $p < 0,0001$ ). Die NNT liegt für Mortalität bei 189, für Schlaganfall bei 104, für Nierenversagen bei 82 und für Fremdblutgabe bei 9. In 1000 Off-Pump-Operationen wurden 5,3 Todesfälle, 9,6 Schlaganfälle, 12,2 Nierenversagen und 110,3 Fremdblutgaben vermieden.

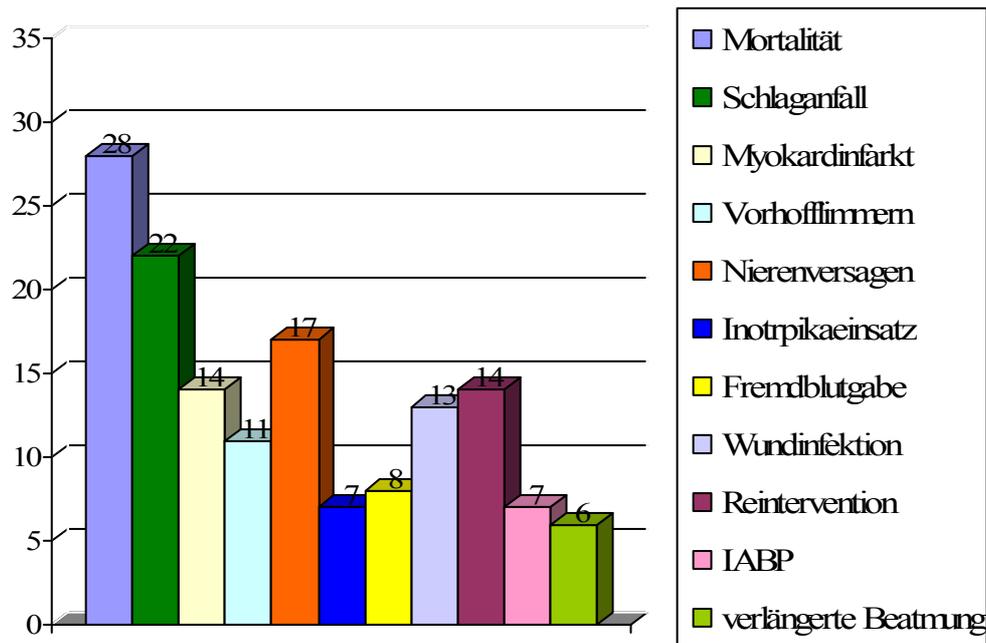
Signifikant sind die Ergebnisse für Wundinfektion ( $p < 0,001$ ), verlängerte Beatmungszeit ( $p < 0,01$ ), IABP ( $p = 0,01$ ) und Einsatz von Inotropika ( $p = 0,02$ ). Die NNT liegt hier für Wundinfektion bei 314, für verlängerte Beatmungszeit bei 116, für IABP bei 245 und Inotropikaeinsatz bei 8. Es wurden 3,2 Wundinfektionen, 8,6 verlängerte Beatmungszeiten, 4,1 IABPs und 120,3 Inotropikaeinsätze in 1000 Off-Pump-Operationen vermieden.

Grenzwertig signifikant ist das Ergebnis für Reintervention aufgrund von Blutungen ( $p = 0,06$ ). Die NNT dafür liegt bei 195 und in 1000 Off-Pump-Operationen wurden 5,1 Reinterventionen umgangen.

Nicht signifikante ORs nahe 1 wurden beobachtet für Myokardinfarkt und Vorhofflimmern.

Die NNT bedeutet, dass diese Anzahl von Off-Pump-Operationen durchgeführt werden muss, um ein Ereignis zu vermeiden.

Abb. 4.2.1 stellt die Verteilung der Anzahl von Studien dar, welche Werte für die verschiedenen Outcomes angeben. Man kann erkennen, dass ein großer Anteil der Studien für die hoch signifikanten Outcomes Mortalität, Schlaganfall und Nierenversagen Werte angeben. Für Mortalität zählen die 28 Studien insgesamt 100066 Patienten und für Schlaganfall 55290 Patienten, welches sehr große Populationen darstellen



**Abb. 4.4.1:** Veranschaulichung der Anzahl von Studien, welche Werte für die verschiedenen Outcomes angeben

Der Test auf p-Wert Homogenität ergab eine signifikante p-Wert Heterogenität für Vorhofflimmern, Inotropikaeinsatz, Fremdblutgabe und Reintervention aufgrund von Blutungen. Für alle anderen Outcomes besteht p-Wert Homogenität.

Die Heterogenität ( $I^2$ ) der ORs der Studien für die verschiedenen Outcomes variierte sehr stark. Sehr große Heterogenität bestand für die Outcomes Einsatz von Inotropika und Fremdblutgabe. Und große Heterogenität existierte für die Outcomes Reintervention und Vorhofflimmern. Alle anderen Outcomes zeigten mäßige oder keine Heterogenität.

Die Meta-Regression hat ergeben, dass die Heterogenität der Ergebnisse weder mit den verschiedenen Orten der Studien oder dem Typ der Propensity Score Analysen noch mit dem Populationsrisiko der Studienpopulationen erklärt werden kann.

Die Ergebnisse der Meta-Regression sind detailliert in Tabelle 4.4.3 dargestellt.

**Table 4.4.3:** Ergebnisse der Meta-Regression

	ja	nein	p-Wert
<b>Matching</b>	OR= 0,7 (95% KI= 0,65-0,77)	OR= 0,7 (95%KI=0,61-0,8)	0,91
<b>Nordamerika</b>	OR= 0,72 (95% KI= 0,67-0,79)	OR= 0,66 (95% KI= 0,59-0,75)	0,23
<b>Hochrisikopopulation</b>	OR= 0,71 (95% KI= 0,66-0,78)	OR= 0,68 (95% KI= 0,6-0,77)	0,56

**Table 4.4.1:** Ergebnisse der einzelnen PS-Analysen

Studie	Mortalität	Schlaganfall	Myokardinfarkt	Vorhofflimmern	Nierenversagen	Einsatz von Inotropika
Ascione 2003 (S1)	1.45 [0.51, 4.17]	---	1.61 [0.71, 3.85]	0.85 [0.39, 1.87]	0.70 [0.28, 1.79]	0.22 [0.08, 0.56]
Ascione 2002 (S2)	0.37 [0.18, 0.77]	---	2.29 [0.91, 5.76]	0.73 [0.51, 1.04]	0.90 [0.44, 1.85]	0.81 [0.63, 1.03]
Boening 2003 (S3)	2.74 [0.24,30.85]	---	1.01 [0.22, 4.66]	---	---	1.33 [0.71, 2.47]
Calafiore 2005 (S4)	0.63 [0.24, 1.64]	1.25 [0.33, 4.69]	1.51 [0.42, 5.36]	---	---	---
Calafiore 2003a (S5)	0.41 [0.21, 0.79]	0.26 [0.09, 0.80]	0.66 [0.30, 1.48]	0.64 [0.49, 0.84]	0.80 [0.31, 2.03]	---
Calafiore 2003b (S6)	0.52 [0.28, 0.96]	0.18 [0.05, 0.63]	0.76 [0.33, 1.76]	0.79 [0.56, 1.12]	---	---
Chukwuemeka 2005 (S7)	0.90 [0.24, 3.31]	0.00 [0.00,100]**	1.13 [0.43, 2.94]	---	0.81 [0.22, 2.96]	1.27 [0.87, 1.85]
Frankel 2005 (S8)	---	---	---	---	---	---
Grunkemeier 2002 (S9)	---	0.37 [0.17, 0.77]	---	---	---	---
Ivanov 2006 (S10)	0.71 [0.22, 2.26]	0.11 [0.01, 0.87]	---	---	---	---
Karthik 2004 (S11)	0.98 [0.35, 2.75]	0.09 [0.02, 0.50]	0.96 [0.24, 3.92]	1.39 [0.84, 2.30]	0.59 [0.26, 1.34]	---
Karthik 2003 (S12)	0.83 [0.36, 1.93]	0.36 [0.08, 1.53]	0.72 [0.26, 1.98]	1.30 [0.89, 1.88]	0.44 [0.22, 0.90]	---
Lamy 2005 (S13)	0.90 [0.48, 1.69]	0.49 [0.23, 1.06]	2.09 [1.18, 3.69]	---	0.23 [0.08, 0.69]	---
Lee 2006 (S14)	---	0.14 [0.02, 1.13]	---	---	---	---
Lu 2005 (S15)	0.95 [0.41, 2.18]	0.17 [0.02, 1.31]	---	1.11 [0.81, 1.53]	0.92 [0.42, 1.98]	0.49 [0.35, 0.69]
Mack 2004b (S16)	0.81 [0.63, 1.04]	---	---	---	1.07 [0.64, 1.78]	---
Mack 2004a (S17)	0.54 [0.43, 0.68]	0.64 [0.48, 0.85]	0.58 [0.40, 0.85]	0.79 [0.73, 0.87]	0.50 [0.41, 0.61]	---
Magee 2002 (S18)	0.53 [0.32, 0.83]	---	---	---	---	---
Magee 2003 (S19)	0.83 [0.72, 0.96]	---	---	---	---	---
Meco 2004 (S20)	0.09 [0.01, 0.83]	---	---	---	---	---
Oo 2003 (S21)	0.57 [0.21, 1.56]	0.17 [0.03, 0.93]	---	---	0.35 [0.14, 0.89]	0.35 [0.21, 0.59]
Pandey 2005 (S22)	0.39 [0.12, 1.27]	0.00 [0.00, 100]**	---	1.03 [0.73, 1.45]	0.61 [0.25, 1.48]	0.33 [0.23, 0.49]
Patel 2002a (S23)	---	0.24 [0.08, 0.74]	---	---	---	---
Patel 2002b (S24)	0.59 [0.31, 1.12]	0.26 [0.09, 0.70]	0.81 [0.44, 1.51]	---	---	---
Sabik 2002 (S25)	0.50 [0.09, 2.73]	0.60 [0.14, 2.51]	0.60 [0.14, 2.51]	---	0.00 [0.00,58E12]	---
Saunders 2006 (S26)	0.87 [0.30, 2.47]	---	---	---	---	---
Seif 2005 (S27)	---	---	---	0.91 [0.78, 1.07]	---	---
Sharony 2004 (S28)	0.54 [0.29, 1.03]	0.27 [0.09, 0.84]	---	---	0.66 [0.23, 1.88]	---
Srinivasan 2004 (S29)	0.53 [0.18, 1.55]	0.15 [0.02, 0.96]	0.68 [0.31, 1.48]	1.21 [0.85, 1.72]	0.38 [0.16, 0.94]	---
Stamou 2006 (S30)	0.81 [0.57, 1.15]	0.60 [0.33, 1.08]	---	---	0.52 [0.37, 0.72]	---
Stamou 2004 (S31)	0.63 [0.50, 0.83]	---	---	---	---	---
Stamou 2005 (S32)	0.48 [0.23, 0.98]*	---	---	---	---	---
Stamou 2002 (S33)	---	0.56 [0.33, 1.00]	---	---	---	---
Weerasinghe 2005 (S34)	---	---	---	---	0.69 [0.56, 0.85]	---
Williams 2005 (S35)	0.53 [0.22, 1.24]	0.78 [0.33, 1.87]	---	---	---	---

\* *Relatives Risiko*

Studie	Fremdblutgabe	Wundinfektion	Reintervention aufgrund einer Blutung	IABP	Verlängerte Beatmungszeit
Ascione 2003 (S1)	---	0.84 [0.16, 4.55]	0.50 [0.10, 2.50]	1.59 [0.57, 4.55]	---
Ascione 2002 (S2)	0.40 [0.30, 0.52]	0.83 [0.42, 1.66]	0.56 [0.28, 1.10]	0.39 [0.14, 1.15]	0.86 [0.67, 1.10]
Boening 2003 (S3)	---	1.00 [0.00, 117E9]	0.44 [0.04, 4.33]	0.01 [0.00, 362E4]	---
Calafiore 2005 (S4)	---	---	---	---	---
Calafiore 2003a (S5)	---	---	---	---	---
Calafiore 2003b (S6)	0.59 [0.42, 0.81]	---	---	---	---
Chukwuemeka 2005 (S7)	---	0.86 [0.18, 4.16]	---	---	---
Frankel 2005 (S8)	0.50 [0.39, 0.58]	---	0.80 [0.53, 1.24]	---	---
Grunkemeier 2002 (S9)	---	---	---	---	---
Ivanov 2006 (S10)	---	---	---	---	---
Karthik 2004 (S11)	---	0.50 [0.11, 2.33]	1.03 [0.27, 3.95]	---	---
Karthik 2003 (S12)	---	---	1.72 [0.73, 4.04]	0.44 [0.21, 0.96]	0.58 [0.31, 1.08]
Lamy 2005 (S13)	---	---	---	---	0.61 [0.36, 1.04]
Lee 2006 (S14)	---	---	---	---	---
Lu 2005 (S15)	---	0.73 [0.33, 1.61]	1.39 [0.63, 3.07]	1.07 [0.52, 2.18]	0.83 [0.43, 1.61]
Mack 2004b (S16)	---	0.50 [0.21, 1.17]	---	---	---
Mack 2004a (S17)	---	0.54 [0.31, 0.97]	0.46 [0.35, 0.60]	---	---
Magee 2002 (S18)	---	---	---	---	---
Magee 2003 (S19)	---	---	---	---	---
Meco 2004 (S20)	---	---	---	---	---
Oo 2003 (S21)	0.12 [0.07, 0.22]	---	---	0.48 [0.19, 1.23]	0.36 [0.15, 0.86]
Pandey 2005 (S22)	0.15 [0.10, 0.23]	0.41 [0.19, 0.92]	0.56 [0.23, 1.36]	---	---
Patel 2002a (S23)	---	---	---	---	---
Patel 2002b (S24)	---	---	1.45 [0.90, 2.31]	---	---
Sabik 2002 (S25)	0.64 [0.48, 0.84]	0.12 [0.02, 0.99]	0.69 [0.26, 1.84]	---	---
Saunders 2006 (S26)	---	---	---	---	---
Seif 2005 (S27)	---	---	---	---	---
Sharony 2004 (S28)	---	0.50 [0.04, 5.53]	0.12 [0.02, 0.98]	---	---
Srinivasan 2004 (S29)	0.21 [0.14, 0.32]	0.65 [0.29, 1.42]	0.74 [0.25, 2.23]	---	0.52 [0.22, 1.26]
Stamou 2006 (S30)	---	---	0.70 [0.50, 1.00]	0.46 [0.30, 0.71]	---
Stamou 2004 (S31)	---	---	---	---	---
Stamou 2005 (S32)	---	---	---	---	---
Stamou 2002 (S33)	---	---	---	---	---
Weerasinghe 2005 (S34)	---	---	---	---	---
Williams 2005 (S35)	0.80 [0.66, 0.99]	0.56 [0.23, 1.34]	---	---	---

Tabelle 4.4.2: Ergebnisse der Meta-Analyse

Outcome	Studienanzahl (Anzahl der Patienten)	Studien	OR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Homogenität	I <sup>2</sup> (%)	NNT	Vermiedene Ereignisse in 1000 OPs
<b>Mortalität</b>	28 (100066)	S1-S7,S10-S13,S15-S22,S24-S26,S28,S29,S30-S32,S35	0.69 [0.60-0.75] p<0.0001	0.18	14	189 [155, 251]	5.3 [4.0, 6.5]
<b>Schlaganfall</b>	22 (55290)	S4-S7,S9-S15,S17, S21-S25,S28-S30,S33,S35	0.42 [0.33-0.54] p<0.0001	0.16	16	104 [90, 132]	9.6 [7.6, 11.1]
<b>Myokardinfarkt</b>	14 (35951)	S1-S7,S11-S13,S17, S24,S25,S29	0.97 [0.73-1.30] p=0.86	0.06	32	2685 [254, -229]	0.4 [-4.4, 3.9]
<b>Vorhofflimmern</b>	11 (29343)	S1,S2,S5,S6,S11,S12, S15,S17,S22,S27,S29	0.92 [0.80-1.05] p=0.20	0.01	51	79 [33, -143]	12.7 [-7.0, 30.7]
<b>Nierenversagen</b>	17 (38866)	S1,S2,S6,S7,S11,S12,S13,S15-S17,S21,S22,S25,S28-S30,S34	0.60 [0.51-0.70] p<0.0001	0.21	11	82 [67, 110]	12.2 [9.1, 15.0]
<b>Einsatz von Inotropika</b>	7 (6153)	S1-S3,S7,S15,S21,S22	0.59 [0.38-0.90] p=0.02	p<0.0001	82	8 [5, 41]	120.3 [24.2, 200.6]
<b>Fremdblutgabe</b>	8 (16685)	S2,S5,S8,S21,S22,S25,S29,S35	0.36 [0.25-0.54] p<0.0001	p<0.0001	91	9 [7, 13]	110.3 [76.9, 134.3]
<b>Wundinfektion</b>	13 (33030)	S1-S3,S7,S11,S15,S17, S22,S25,S28,S29,S35	0.59 [0.45-0.77] p<0.001	0.97	0	314 [235, 553]	3.2 [1.8, 4.3]
<b>Reintervention aufgrund von Blutungen</b>	14 (39480)	S1-S3,S8,S11,S12,S15, S17,S22,S24,S25,S28-S30	0.76 [0.57-1.02] p=0.06	<0.01	50	195 [107, -2753]	5.1 [-0.4, 9.3]
<b>IABP</b>	7 (9703)	S1-S3,S12,S15,S21,S30	0.60 [0.41-0.89] p=0.01	0.18	10	245 [164, 904]	4.1 [1.1, 6.1]
<b>Verlängerte Beatmungszeit</b>	6 (8675)	S2,S12-S14,S21,S29	0.71 [0.56-0.89] p<0.01	0.32	0	116 [77, 312]	8.6 [3.2, 12.9]

## 5 DISKUSSION

### 5.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Wir nahmen 35 Studien in die finale Analyse auf (<sup>S1-S35</sup>), davon fanden wir 68,5% in den Standard Literaturdatenbanken. Insgesamt addieren sich die Patienten der 35 Publikationen zu einer Population von 123137 Probanden. 49718 (40,4%) davon wurden mit der Off-Pump-Technik operiert. Es wurden wenige der von uns festgelegten Qualitätskriterien berücksichtigt oder zumindest wurde nicht darüber berichtet. Die Heterogenität ( $I^2$ ) der ORs der Studien für die verschiedenen Outcomes variiert sehr stark. Die Meta-Regression hat ergeben, dass die Heterogenität der Ergebnisse weder mit den verschiedenen Orten der Studien oder dem Typ der Propensity Score Analysen noch mit dem Populationsrisiko der Studienpopulationen erklärt werden kann. Der Test auf p-Wert Homogenität ergab eine signifikante p-Wert Heterogenität für Vorhofflimmern, Inotropikaeinsatz, Fremdblutgabe und Reintervention aufgrund von Blutungen. Für alle anderen Outcomes besteht p-Wert Homogenität.

Unsere Meta-Analyse zeigt in allen elf ausgewerteten Outcomes einen Vorteil für die Off-Pump-Methode gegenüber der On-Pump-Methode. Hervorzuheben ist dabei, dass in den Outcomes Mortalität, Schlaganfall und Nierenversagen die Ergebnisse sogar hoch signifikant waren. Werte für diese Outcomes wurden durch einen großen Anteil der Studien angegeben und es bestand kaum oder keine Heterogenität für diese Ergebnisse zwischen den Studien.

### 5.2 Methodische Stärken

#### 5.2.1 Propensity Score

Randomisierte klinische Studien haben zwei große Defizite. Erstens sind RCTs von geringer externer Validität, d.h. RCTs werden regelmäßig in stark selektierten Patientengruppen durchgeführt (<sup>37</sup>), diese Gruppen ähneln kaum noch den Patientengruppen aus dem klinischen Alltag und es ist daher schwer möglich, die Ergebnisse zu generalisieren (<sup>9,51</sup>). Zweitens, und das ist in der Herz-Thorax-Chirurgie sehr wichtig, werden klinisch wichtige Outcomes nur selten beobachtet. Bei randomisierten klinischen Studien wären riesige Kohorten nötig, um die selten vorkommenden wichtigen Outcomes und deren Unterschied in den zu vergleichenden Gruppen zu erkennen.

Beobachtungsstudien im Gegenzug betrachten große Kohorten und den klinischen Alltag, ohne die Patientengruppen zu manipulieren. Es besteht allerdings die einstimmige Meinung, dass die Ergebnisse von Beobachtungsstudien nicht dafür genutzt werden sollten, Therapieempfehlungen zu erstellen <sup>(26)</sup>. Es werden bei Beobachtungsstudien Patientengruppen verglichen, die sich in ihren Risikofaktoren unterscheiden <sup>(6)</sup>.

So genannte „Balancing Scores“ erreichen im Nachhinein lokales Gleichgewicht der Patientencharakteristika in Beobachtungsstudien <sup>(6)</sup>. Der bekannteste und am häufigsten angewendete Balancing Score ist der Propensity Score. Bei dessen Anwendung wird, in einer durch zwei Schritte durchgeführten Methode immerhin ein Ausgleich von bekannten bzw. gemessenen Risikofaktoren gesichert <sup>(36)</sup>. Man versucht, retrospektiv eine ähnliche Situation herzustellen, wie sie bei der Randomisation gegeben ist, um so die Vorteile der Beobachtungsstudie und der randomisierten klinischen Studie zu vereinen <sup>(12)</sup>. Bei einer RCT ist die Wahrscheinlichkeit, Behandlung A oder B zu bekommen, konstant und jeweils  $\frac{1}{2}$ , zumindest dann, wenn genau zwei Behandlungen verglichen werden. Bei Beobachtungsstudien ist die Wahrscheinlichkeit, Behandlung A oder B zu bekommen, abhängig von den Risikofaktoren des Patienten und letztendlich der Empfehlung des behandelnden Arztes. Diese Tatsache führt zu ungleichen Behandlungsgruppen und nimmt die Glaubwürdigkeit von Ergebnissen bei einem Vergleich der Outcomes der beiden Behandlungsgruppen. Das beschriebene Problem löst der Propensity Score in seiner Analyse, indem er die Wahrscheinlichkeit einer Behandlungsgruppe anzugehören berücksichtigt <sup>(12)</sup>.

Die Propensity Score Methode, zum ersten Mal schon 1983 beschrieben von Paul Rosenbaum und Donald Rubin <sup>(36)</sup>, wird erst in der jüngsten Zeit für die klinische Forschung eingesetzt. Sie zeigt einen ansteigenden Einsatz vor allem bei Studien in der Kardiologie und Herz-Thorax-Chirurgie <sup>(12,46)</sup>. Es gibt Hinweise, dass der Propensity Score statistisch besser ist als die bisherigen Standardmethoden für Regressionsadjustierung <sup>(5,10,34,42)</sup>, vor allem wenn die Zahl postoperativer Events so niedrig wie in der operativen Koronarrevaskularisation ist <sup>(5,20)</sup>. Unsere Meta-Analyse ist die erste, welche lediglich PS Analysen einschließt. Der PS genießt vor allem in der Herz-Thorax-Chirurgie zunehmende Beliebtheit und hat in Gebieten mit wenig Events viele Vorteile, was auch auf das Feld der operativen Koronarrevaskularisation zutrifft.

### 5.2.2 Hohe Patientenzahl

Die größte Stärke unseres Reviews ist die extrem große Patientenzahl von 123137 Probanden. Diese hohe Anzahl wurde in Reviews über randomisierte klinische (<sup>9,27,40,51</sup>) bisher niemals erreicht. Da gerade in dem Therapiefeld, welches wir untersuchten die Outcomes sehr selten auftreten, braucht man große Populationen, um einen Therapieeffekt feststellen zu können. Diese Anforderung erfüllt unser Review im Gegensatz zu bisherigen Reviews über randomisierte klinische Studien. Diese Tatsache könnte auch eine Erklärung dafür sein, warum die Ergebnisse der systematischen Reviews über RCTs nur mit einem unsignifikanten Trend in Richtung eines Vorteiles der Off-Pump-Methode deuten.

### 5.2.3 Meta-Regression

Ein weiteres sehr positives Kriterium, welches die Glaubwürdigkeit der Ergebnisse stärkt, ist das Ergebnis der Meta-Regression. Unsere Ergebnisse sind danach unabhängig davon, an welchem Ort jede einzelne Studie durchgeführt wurde. Es ist nicht von Relevanz, ob die Studie zum Beispiel in Amerika oder in Europa durchgeführt wurde. Ebenso werden die Ergebnisse nicht davon beeinflusst, welches PS Verfahren der Forscher gewählt hat, ob Matching, Stratifikation oder Regressionsadjustierung. Auch eine Hochrisikopopulation, welche in manchen Studien untersucht wurde, verfälscht die Ergebnisse nicht.

### 5.2.4 Funnel Plots

Trotz umfangreicher und genauer Suche ist jeder systematischer Review empfänglich für die Publikationsverzerrung. Sie entsteht, da Studien, deren Ergebnisse signifikant sind, öfter publiziert werden als Studien mit nicht signifikanten Ergebnissen. Berücksichtigt man in einem systematischen Review nur publizierte Studien, können die Ergebnisse falsch signifikant sein (<sup>52</sup>). Diese Verzerrung kann in jedem systematischen Review entstehen. Wir haben versucht dem entgegen zu wirken durch eine sehr genaue Suche mit 4 Arbeitsschritten durch 2 voneinander unabhängige Personen. Nur 70% der Studien fanden wir in den Standard Literaturdatenbanken, was die Wichtigkeit einer erweiterten Suche im freien Web und mittels Citation Tracking unterstreicht. Weiterhin fertigten wir Funnel Plots an, welche keine

Anzeichen für eine Publikationsverzerrung unserer Arbeit ergaben. Die meisten Studien werden wahrscheinlich aufgrund der Brisanz der betrachteten Fragestellung (<sup>41</sup>) publiziert.

## **5.3 Methodische Schwächen**

### **5.3.1 Propensity Score**

Die betrachteten Studien dieses Reviews sind nicht randomisiert, welches seine größte Schwäche darstellt.

Der Grund für das Nichtvertrauen in Beobachtungsstudien als Basis für Behandlungsvorschläge ist die fehlende Randomisation. Randomisation gewährleistet, dass alle bekannten und unbekanntes Risikofaktoren in beiden Gruppen ausgeglichen sind. Randomisierte klinische Studien sind immer noch der Goldstandard der klinischen Studien (<sup>1</sup>). Bei Beobachtungsstudien hingegen müssen wir statistischen Methoden wie Stratifikation, Regressionsadjustierung oder Matching vertrauen, welche im Nachhinein zum Ausgleich von Störgrößen in den Behandlungsgruppen führen sollen (<sup>23</sup>).

Es gibt jedoch Fragestellungen, bei welchen aus ethischen oder praktischen Gründen keine randomisierten klinischen Studien durchgeführt werden können (<sup>1</sup>). Neuere Methoden wie der Propensity Score, welcher immerhin die bekannten Risikofaktoren ausgleicht, können die Gefahr von systematischen Fehlern in Beobachtungsstudien immerhin reduzieren (<sup>5</sup>).

Unsere Ergebnisse sollten dennoch durch einen Review über randomisierte klinische Studien gesichert werden.

### **5.3.2 Qualität der ausgewählten Studien**

Bei der Beurteilung mit Hilfe des Erhebungsbogens der in unsere Meta-Analyse eingegangenen Studien, haben wir auch die Qualität der Durchführung der Propensity Score Methode bewertet. Diese Qualitätskontrolle machte deutlich, ob die Hintergrundinformationen transparent dargestellt werden. Viele der Qualitätskriterien, welche wir betrachtet haben, wurden von wenigen oder sogar keinem Forscher eingehalten oder zumindest nicht berichtet.

Interaktionen zwischen Risikofaktoren können den geschätzten PS verändern und somit Bias erzeugen. Es ist somit von Relevanz, ob Forscher Interaktionen berücksichtigten<sup>(50)</sup>. In keiner der Studien wurden potentielle Interaktionen berücksichtigt.

Der goodness-of-fit-test und die c-Statistik sind statistische Tests, welche das Modell testen, um dessen Güte zu bestimmen. 9 (26%) Studien berichten von einer goodness-of-fit Statistik<sup>(S4-S6,S23,S24,S30-S33)</sup> und 14 (40%) geben das Ergebnis der c-Statistik an<sup>(S9,S11,S12,S15,S16,S21-S25,S29,S32,S33,S35)</sup>.

Da diese und andere Mängel in den einzelnen Studien bestanden, ist die Gefahr für Bias höher und somit besteht auch die Gefahr, dass in unserem Review ein systematischer Fehler besteht.

### 5.3.3 Ergebnisse

Unsere Analyse berücksichtigt lediglich Kurzzeit-Outcomes, sie kann somit keine Aussagen machen, ob der nachgewiesenen Vorteil der Off-Pump-Methode auch nach ein paar Jahren noch besteht. Unter den wenigen Publikationen zu Langzeit-Outcomes wird mehrfach über schlechte Offenheitsraten, höhere Myokardinfarktraten und der Notwendigkeit erneuter invasiver Revaskularisationen berichtet<sup>(32,39)</sup>.

Auch über die Qualität der Bypässe und deren Durchgängigkeit im Vergleich der beiden Techniken geben wir keine Informationen an. Jedoch geben Hake et al. an, dass die Hauptargumente der Chirurgen gegen die Off-Pump-Technik Zweifel an der Qualität der Anastomosen insbesondere im Hinterwandbereich sowie die Gefahr der unvollständigen Revaskularisation seien<sup>(13)</sup>. Eine Meta-Analyse ergab, dass nach Off-Pump-Operationen ein erhöhter Bedarf zur Nachrevaskularisation besteht<sup>(31)</sup>. Außerdem deuten neuere Analysen darauf hin, dass On-Pump eine bessere Bypassdurchgängigkeit gewährleistet<sup>(25,48,21)</sup>. Der Grund, dass wir die Qualität der Bypässe nicht beurteilten, ist, dass selten Informationen darüber in den Studien angegeben werden. Cheng et al. merken sogar an, dass, dass Outcomes nicht wie gefordert pro Patient sondern pro Bypass berichtet werden<sup>(9)</sup>.

In den Studien wird weiterhin keine Angabe über die Erfahrung der Chirurgen, welche die Off-Pump-Technik durchführten, gegeben. Wenn sich die Chirurgen noch in der Anfangsphase befunden haben, könnte dies unsere Ergebnisse für die Off-Pump-Technik sogar noch schlechter aussehen lassen.

In Zeiten knapper Ressourcen ist auch der Kostenaspekt nicht unwichtig<sup>(13)</sup>. Wir haben nicht den Unterschied der Kosten zwischen Off- und On-Pump durchleuchtet. Nach Rastan et al.

lassen sich durch verkürzte Liegezeiten, keine HLM, weniger Fremdblutgaben die perioperativen Gesamtkosten durch Anwendung der Off-Pump-Technik senken <sup>(33)</sup>. Auch Sedrakyan et al. gehen davon aus, dass Off-Pump billiger ist <sup>(40)</sup>. Cheng et al. berichten, dass fünf der in dem Review eingeschlossenen Studien Angaben darüber machen, dass Off-Pump billiger zu sein scheint <sup>(9)</sup>.

## 5.4 Operative Stärken und Schwächen

Racz MJ et al. weisen darauf hin, dass die meisten Studien zum Vergleich von Off-Pump und On-Pump in der Phase gelaufen sind, in welcher die Off-Pump-Anwendungen erst gerade am Anfang standen. Die Beobachtungsphase der meisten Studien beginnt Mitte bis Ende der 90er. Erst seit Anfang der 90er wird Off-Pump überhaupt neben On-Pump angewendet. Damals haben sich die Chirurgen laut Racz et al. also noch in der Lernphase befunden. Geht man davon aus, dass die Ergebnisse einer Operation, welche durch einen Chirurgen in der Lernphase durchgeführt wurde, schlechter ausfallen, dann würden die Erfolge der Off-Pump-Technik in diesen Studien noch unterschätzt werden. Auch heute noch sind wenige Chirurgen fähig, eine Off-Pump-Operation durchzuführen und es gehört immer noch zum Standard Lehrplan die On-Pump-Methode zu beherrschen, nicht aber die Off-Pump-Methode. Racz et al. weisen zusätzlich auf die neue Technik und deren stetige Veränderung hin. Zum Beispiel wurde die Möglichkeit der mechanischen Stabilisation des Herzen zum ersten Mal im Jahre 1997 vorgestellt und erst im Jahre 1999 wurde diese Erleichterung der Off-Pump-Technik perfektioniert. 2000 wurden zum ersten Mal Empfehlungen bekannt, wie man das Herz positionieren sollte, damit man einen Bypass auch in die Koronararterien an der Hinterwand des Herzen legen kann. Diese technischen Neuerungen machen eine Off-Pump-Operation einfacher und wirken sich somit auf die postoperativen Outcomes aus <sup>(32)</sup>.

Auch andere Autoren, wie Williams at al. <sup>(35)</sup> und Sedrakyan et al. <sup>(40)</sup> haben diese Beobachtungen gemacht.

Weiterhin ist anzumerken, dass von allen Chirurgen dieser Operationen nur ein kleiner Teil die Off-Pump-Operationen durchgeführt hat. Diese Tatsache kann einen Risikofaktor darstellen. Es kann passieren, dass es nicht möglich ist, die Unterschiede, welche durch die Behandlung entstanden sind, klar von denen, welche durch die Chirurgen entstanden sind, zu separieren. Die Gefahr von Chirurgen-Bias besteht.

Andere Autoren wie z.B. Karthik et al. <sup>(S12)</sup> beobachteten, dass ein Grossteil der Durchführung der On-Pump-Operationen am Anfang ihrer Beobachtungszeit stand und die der Off-Pump-Operationen eher am Ende ihrer Beobachtungszeit. Dies bedeutet wiederum, dass verschiedene Populationen beobachtet wurden.

Ein großer Nachteil der Studien ist, dass nur wenige Studiocenter dokumentiert haben, wie viele Patienten, welche ursprünglich zu der Off-Pump-Gruppe gehörten, zur On-Pump-Gruppe konvertiert sind. Da in den meisten Studiocentern keine Informationen darüber vorhanden sind, oder diese Information nicht angegeben wurde, zählen diese Patienten zu der On-Pump-Gruppe und könnten die Ergebnisse so zu Gunsten der Off-Pump-Methode verfälschen. Lediglich 10 der 35 Studien (29%) geben Informationen darüber.

## 5.5 Vergleiche zu anderen Systematischen Reviews

Unsere Ergebnisse müssen natürlich mit Ergebnissen anderer systematischer Reviews und Meta-Analysen über randomisierte klinische Studien <sup>(9,27,40,51)</sup> und über nicht randomisierte klinische Studien <sup>(51)</sup> verglichen werden. Dabei sollte zunächst betont werden, dass nur eine kleine Überlappung von Studien, welche in unsere Meta-Analyse und die von Wijeyesundera et al. <sup>(51)</sup> über Beobachtungsstudien eingeschlossen wurden, existiert. Es handelt sich um lediglich 7 Studien <sup>(S3,S9,S17,S19,S24,S25,S28)</sup>, daher können unsere Resultate als eigenständig eingestuft werden.

Im Vergleich zu den systematischen Reviews über randomisierte klinische Studien zeigen sich unserer Ergebnisse nicht widersprüchlich zu deren Ergebnissen sondern im Bereich derer Konfidenzintervalle. Die Konfidenzintervalle der Meta-Analysen über randomisierte klinische Studien sind dabei größer als unsere Konfidenzintervalle, da sie eine viel kleinere Studienpopulation betrachten. Außerdem ist zu erwarten, dass die randomisierten klinischen Studien mit einer stark selektierten Population durchgeführt wurden. Einige Differenzen zwischen RCTs und PS Analysen sind daher nicht überraschend.

Verglichen mit den vorherigen Reviews über nicht randomisierte klinische Studien besteht ebenfalls Übereinstimmung in den meisten Outcomes. Die Konfidenzintervalle für das Outcome Schlaganfall zeigten jedoch keine Überschneidung und die Konfidenzintervalle für Vorhofflimmern und Bluttransfusion nur knappe Überschneidungen. Dabei sollte angemerkt werden, dass Meta-Analysen mit großen Studienpopulationen wie die von Wijeyesundera et al.

(<sup>51</sup>) und unsere zu kleinen Konfidenzintervallen führen und nicht alle signifikanten Unterschiede als klinisch relevant betrachtet werden können.

Interessant ist, dass in allen 4 Meta-Analysen über randomisierte klinische Studien (<sup>9,27,40,51</sup>) die Ergebnisse für Vorhofflimmern einen signifikanten Vorteil der Off-Pump-Methode nachwiesen. Das Ergebnis für Vorhofflimmern ist in unserer Meta-Analyse eins von nur zwei nicht signifikanten Outcomes.

Tabelle 5.5.1 stellt die Ergebnisse für die Outcomes, welche bei uns hoch signifikant waren, aus Cheng et al. (<sup>9</sup>) und Wijeysondera et al. (<sup>51</sup>) dar.

**Tabelle 5.5.1:** Übersicht der Ergebnisse, welche in unserer Meta-Analyse hoch signifikant waren aus Wijeysondera et al. (<sup>51</sup>) und Cheng et al. (<sup>9</sup>)

	Wijeysondera et al. ( <sup>51</sup> )		Cheng et al. ( <sup>9</sup> )	
	Patientenanzahl	OR, p-Wert	Patientenanzahl	OR, p-Wert
<b>Mortalität</b>	3254 Patienten aus 10 Studien	OR=0,91 (95% KI= 0,45-1,83) P= 0,79	3.082 Patienten aus 29 Studien	OR=1,02 (95% KI= 0,58-1,80) P= 0,9
<b>Schlaganfall</b>	2968 Patienten aus 12 Studien	OR=0,51 (95% KI= 0,25-1,05) P= 0,07	2859 Patienten aus 21 Studien	OR=0,68 (95% KI= 0,33-1,40) P= 0,3
<b>Nierenversagen</b>	1107 Patienten 5 Studien	OR=0,61 (95% KI= 0,25-1,47) P= 0,25	1467 Patienten aus 10 Studien	OR=0,58 (95% KI= 0,25-1,33) P= 0,2

Tabelle 5.5.2 stellt die Ergebnisse für die Outcomes, welche bei uns hoch signifikant waren, aus Sedrakyan et al. <sup>(40)</sup> und Möller et al. <sup>(27)</sup> dar.

**Table 5.5.2:** Übersicht der Ergebnisse, welche in unserer Meta-Analyse hoch signifikant waren aus Sedrakyan et al. <sup>(40)</sup> und Möller et al. <sup>(27)</sup>

	Sedrakyan et al. <sup>(40)</sup>		Möller et al. <sup>(27)</sup>	
	Patientenanzahl	RR	Patientenanzahl	RR, p-Wert
<b>Mortalität</b>	3298 Patienten aus 32 Studien	RR=0,96 (95% KI= 0,58-1,60)	5202 Patienten aus 57 Studien	RR=0,98 (95% KI= 0,66-1,44)
<b>Schlaganfall</b>	3062 Patienten aus 27 Studien	RR=0,50 (95% KI= 0,57-0,84)	4535 Patienten aus 47 Studien	RR=0,53 (95% KI= 0,31-0,91)
<b>Nierenversagen</b>	1336 Patienten aus 10 Studien	RR=0,61 (95% KI= 0,26-1,45)		

Die Ergebnisse deuten mit einem nicht signifikanten Trend in Richtung unserer Ergebnisse. Nur die Ergebnisse für Schlaganfall sind bei Sedrakyan et al. <sup>(40)</sup> und Möller et al. <sup>(27)</sup> signifikant. Allerdings werden in dem systematischen Review von Wijesundera et al. zum Beispiel für das Outcome Mortalität nur 3254 Patienten <sup>(51)</sup> betrachtet und im systematischen Review von Cheng et al. 3082 Patienten <sup>(9)</sup>. In unserem systematischen Review werden für das Outcome Mortalität 100066 Patienten betrachtet. Die Situation ist bei den anderen Outcomes ähnlich. Und wie bereits erläutert wurde, sind diese Outcomes sehr selten und man braucht eine sehr große Studienpopulation, um einen Therapieeffekt zu erkennen. Die Anzahl der Probanden in diesen beiden systematischen Reviews über randomisierte klinische Studien wäre zu klein, um einen Therapieeffekt zu erkennen, nicht aber in unserem systematischen Review. Cheng et al. bemerken zu ihren nicht signifikanten Ergebnissen für die Outcomes Mortalität, Schlaganfall und Myokardinfarkt: „Diese Ergebnisse zeigen lediglich, dass die

Meta-Analyse zu wenig Patienten betrachtet, um zu beweisen, dass ein oder kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen besteht“<sup>(9)</sup>. Auch Wijeysondera et al. behaupten, die Studien seien zu unterzählig, um signifikante Ergebnisse zu erreichen<sup>(51)</sup>.

Hinzu kommt der Vorteil, dass Beobachtungsstudien den normalen klinischen Alltag beobachten und daher einen hohen Realitätsbezug haben. Im Gegensatz dazu werden Studienpopulationen bei randomisierten klinischen Studien in gewissen Maßen manipuliert, die Patienten sind gesünder als alltägliche Patienten, was eine Generalisierbarkeit schwierig gestaltet. Wijeysondera et al. kommentieren dazu, dass in randomisierten klinischen Studien oft Patienten mit niedrigem Risiko betrachtet werden. Ihre Ergebnisse der Meta-Analyse zeigen eine signifikante Reduktion von Vorhofflimmern in der Off-Pump-Gruppe. Laut Wijeysondera et al. könnte Vorhofflimmern einen Hochrisikopatienten töten<sup>(51)</sup>. Auch Cheng et al. berichten, dass die meisten RCTs ihres Review Hochrisikopatienten ausgeschlossen haben<sup>(9)</sup>.

Möller et al. geben weiterhin an, dass wenige der RCTs aus ihrem Review mit hoher methodischer Qualität durchgeführt wurden, es bestehe also viel Raum für Bias, nur 5 Studien fallen in die Gruppe mit wenig Wahrscheinlichkeit für Bias. Insgesamt seien die RCTs auch nicht repräsentativ, da die meisten Patienten keine Hochrisikopatienten waren, nur 50% der Patienten hätten beispielsweise eine 3-Gefäßerkrankung<sup>(27)</sup>.

## 5.6 Zukünftige Studien

Es stellt sich die Frage, wie die beiden Verfahren im Vergleich bei Langzeit-Outcomes abschneiden. Bisher wurde kein Systematischer Review über Studien, welche sich mit Langzeit-Outcomes beschäftigt haben, gemacht. Es gibt überhaupt wenige Studien, welche Langzeit-Outcomes betrachten. Auch bei unseren 35 Studien wurden nur in wenigen Informationen darüber angegeben. Nach Cremer et al. sollen die Langzeit-Outcomes unter den wenigen Publikationen schlechte Ergebnisse für die Off-Pump-Methode darstellen. Unter anderem solle es sich dabei um höhere Inzidenzen von Myokardinfarkten, wieder auftretender Angina und erneuter invasiver Revaskularisationen handeln<sup>(11)</sup>. Dies, oder das Gegenteil, gilt es mit zukünftigen Studien und einem systematischen Review zu beweisen.

Des Weiteren sollte auch der Kostenaspekt in Augenschein genommen werden, ist Off-Pump wirklich die sehr viel billigere Methode wie diverse Publikationen<sup>(9,33,40)</sup> vermuten?

Nach Rastan et al. rückt die Frage, welche Risikopopulationen besonders von der Off-Pump-Methode profitieren zunehmend in den Vordergrund (<sup>33</sup>).

Es stellt sich für die Zukunft die Frage, könnte es Patientengruppen geben, für welche die eine oder die andere Methode vorteilhafter ist?

Könnte es Risikogruppen geben, die stark von der Off-Pump-Methode profitieren? In mehreren Publikationen wird angebracht, dass vor allem Hochrisikopatienten von der Off-Pump-Technik profitieren (<sup>9,13</sup>).

Oder gibt es Patienten, welche weniger oder gar nicht mit der Off-Pump-Technik operiert werden sollten.

Auf jeden Fall sollten Patientengruppen definiert werden, bei denen der Verzicht auf die HLM das perioperative Risiko definitiv senkt (<sup>13</sup>).

Nach Klotz et al. weist gerade On-Pump bei der wachsenden Zahl an älteren Patienten deutlich erhöhte Risiken auf. Könnte hier die Zukunft für Off-Pump liegen (<sup>22</sup>)?

## 6 SCHLUSSFOLGERUNGEN

Zusammenfassend ist die Off-Pump-Methode in unserem systematischen Review mit geringerer Mortalität und geringerer Morbidität assoziiert als die On-Pump-Methode. Dies trifft in allen betrachteten Outcomes zu, für die meisten Outcomes sind die Ergebnisse statistisch signifikant und klinisch relevant. Dabei ist zu betonen, dass das Resultat für Mortalität statistisch hoch signifikant ist. Unsere Ergebnisse zeigen damit einen deutlichen Vorteil für die Off-Pump-Methode.

Auch die aktuellen systematischen Reviews und Meta-Analysen über randomisierte klinische Studien weisen diesen Vorteil nach, jedoch ohne Signifikanz. Jedoch werden deren Ergebnisse aufgrund kleiner Studienpopulationen limitiert.

Hervorzuheben ist die Größe der von uns betrachteten Studienpopulation von 123137 Probanden und der hohe Realitätsbezug von Beobachtungsstudien.

Unsere Arbeit ist der erste systematische Review, welcher nur Propensity Score Analysen einschließt. Sie trägt damit auch zum Wissen über statistische Methoden bei. Nur 70% der Studien unseres Reviews haben wir in den Standard Literaturdatenbanken gefunden. Dies unterstreicht noch einmal die Wichtigkeit der exakten Suche auch im freien Web oder durch Citation Tracking in der Vorbereitungsphase einer Meta-Analyse. Weiterhin ist das Ergebnis der Meta-Regression überraschend. Danach besteht kein Einfluss auf die Ergebnisse, wenn unterschiedliche PS Methoden egal ob Matching, Stratifikation oder Regressionsadjustierung angewandt wurden. In der aktuellen Literatur wird jedoch bisher empfohlen, bevorzugt Matching anzuwenden (<sup>2</sup>). Zusätzlich und ebenfalls gegensätzlich zu der laufenden Auffassung besteht kein Unterschied im Ergebnis von Studien mit einer Hochrisikopopulation im Vergleich zu Studien mit einer normalen Population.

Propensity Score Analysen stellen eine statistische Methode für die Analyse von nicht randomisierten klinischen Studien dar. Sie werden vor allem in der Herz-Thorax-Chirurgie mehr und mehr verwendet, da sie sich beim Vergleich von Therapien mit wenig Outcomes gut eignen.

Propensity Score Analysen können zwar bekannte Risikofaktoren ausgleichen, jedoch nicht die unbekanntes und stehen in diesem Punkt den randomisierten klinischen Studien nach. Sie weisen jedoch den bestmöglichen Weg auf, Bias in Beobachtungsstudien zu minimieren und stellen somit eine wichtige Bereicherung der medizinischen Forschung neben randomisierten klinischen Studien dar.

Abschließend lässt sich sagen, dass die aktuelle Studienlage in Richtung eines Vorteiles der Off-Pump-Koronarrevaskularisation zumindest in Bezug auf Kurzzeit-Outcomes deutet. In der Zukunft werden große randomisierte klinische Studien wie die CORONARY Studie aus Kanada (4700 Patienten sind geplant, erwartetes Ende der Beobachtungsphase: Ende Mai 2014, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00463294) und die ROOBY Studie (2200 Patienten geplant, erwartetes Ende der Beobachtungsphase: November 2008) <sup>(30)</sup> zur definitiven Antwort beisteuern.

## 7 ZUSAMMENFASSUNG

Es handelt sich bei dieser Arbeit um einen systematischen Review und eine Meta-Analyse von 35 Propensity Score Analysen, welche sich mit dem möglichen Unterschied zwischen der Off-Pump-Methode und der On-Pump-Methode bei operativen Koronarrevaskularisationen in der Herz-Thorax-Chirurgie auseinandersetzen. Die Off-Pump-Technik ist eine Alternative gegenüber der herkömmlichen On-Pump-Technik, welche auf den Gebrauch der Herz-Lungen-Maschine verzichtet. Der Chirurg arbeitet am schlagenden Herzen und die Nebenwirkungen, welche aufgrund der HLM entstehen, können vermieden werden. Der eventuelle Vorteil der Off-Pump-Methode gegenüber der On-Pump-Methode stellt eine heiß diskutierte Angelegenheit in der Herz-Thorax-Chirurgie dar.

Trotz zahlreicher randomisierter und nicht randomisierter Studien in der Vergangenheit konnte sich weder Off-Pump noch On-Pump als die überzeugendere Methode erweisen. Jedoch limitieren die starke Patientenselektion sowie kleine Studienpopulationen die Evidenz von randomisierten klinischen Studien. Andererseits limitiert das Fehlen einer Randomisation die Evidenz von nicht randomisierten Studien.

Wir haben uns für die Zusammenfassung von PS Analysen entschieden, da es bis zum jetzigen Zeitpunkt noch keinen systematischen Review gibt, welcher nur PS Analysen beinhaltet. Der PS stellt eine viel versprechende Methode dar, die Glaubwürdigkeit einer Beobachtungsstudie zu erhöhen und Ergebnisse aus randomisierten klinischen Studien zumindest zu approximieren.

Wir suchten in 8 Datenbanken, im freien Web und mittels Citation Tracking nach PS Analysen, welche die Off- und die On-Pump-Technik verglichen. Zwei voneinander unabhängige Untersucher abstrahierten die Daten von 11 binären Kurzzeit-Outcomes. Zur Beschreibung des Behandlungseffektes nutzten wir das Odds Ratio. Um das Odds Ratio verschiedener Studien zusammenzufassen, verwendeten wir die Inverse Variance Methode.

Von anfangs 58 gefundenen Studien, wählten wir 35 Studien für die finale Analyse aus, welche zusammen 123137 Patienten zählten. Unsere Meta-Analyse zeigt in allen ausgewählten Outcomes ein geschätztes  $OR < 1$  zugunsten der Off-Pump-Methode. Hervorzuheben ist dabei, dass in den Outcomes Mortalität, Schlaganfall, Nierenversagen und Fremdblutgabe die Ergebnisse sogar hoch signifikant waren ( $p < 0,0001$ ). Werte für diese Outcomes wurden durch einen großen Anteil der Studien angegeben und es bestand kaum oder keine Heterogenität für diese Ergebnisse zwischen den Studien.

Der Erfolg ist weiterhin statistisch signifikant für Wundinfektion ( $p < 0,001$ ), postoperativ verlängerte Beatmungszeit ( $p < 0,01$ ), Einsatz von Inotropika ( $p = 0,02$ ) und IABP ( $p = 0,01$ ). Die ORs für Myokardinfarkt, Vorhofflimmern und Reintervention aufgrund von Blutungen blieben nicht signifikant.

Unser Systematischer Review und unsere Meta-Analyse von PS Analysen ergab in allen beurteilten Kurzzeit-Outcomes und speziell für die Mortalitätsrate einen Vorteil der Off-Pump-Methode gegenüber der On-Pump-Methode. Diese Ergebnisse sind in Konkordanz mit vorherigen systematischen Reviews von randomisierten und nicht randomisierten klinischen Studien.

Die Off-Pump-Methode kann somit dazu beitragen, die Mortalitäts- und Morbiditätsrate von operativen Koronarrevaskularisationen zu reduzieren.

## 8 LITERATURVERZEICHNIS

### 8.1 Literaturverzeichnis

- 1 Adamina M, Guller U, Weber WP et al.: "Propensity scores and the surgeon." Br J Surg 93 (2006) 389-394
- 2 Austin PC: "Propensity-score matching in the cardiovascular surgery literature from 2004 to 2006: a systematic review and suggestions for improvement." J Thorac Cardiovasc Surg 134 (5) (November 2007) 1128-35
- 3 Bagley SC, White H, Golomb BA et al.: "Logistic regression in the medical literature: standards for use and reporting, with particular attention to one medical domain." J Clin Epidemiol 54 (2001) 979-985
- 4 Bartlett C, Doyal L, Ebrahim S et al.: "The causes and effects of socio demographic exclusions from clinical trials." Health Technol Assess 9 (2005) iii-x, 1
- 5 Benson K, Hartz AJ: "A comparison of observational studies and randomized controlled trials." N Engl J Med 342 (2000) 1878-86
- 6 Blackstone EH: "Comparing apples and oranges." J Thorac Cardiovasc Surg 123 (2002) 8-15
- 7 Britton A, Mckee M, Black N et al.: "Choosing between randomised and non randomised studies: a systematic review." Health Technol Assess 2 (1998) i-124
- 8 Cepeda MS, Boston R, Farrar JT et al.: "Comparison of logistic regression versus propensity score when the number of events is low and there are multiple confounders." Am J Epidemiol 158 (2003) 280-287
- 9 Cheng DC, Bainbridge D, Martin JE et al.: "Does off-pump coronary artery bypass reduce mortality, morbidity, and resource utilization when compared with conventional coronary artery bypass? A meta-analysis of randomized trials." Anesthesiology 102 (2005) 188-203
- 10 Cook EF, Goldman L: "Performance of tests of significance based on stratification by a multivariate confounder score or by a propensity score." J Clin Epidemiol 42 (1989) 317-324
- 11 Cremer J, Schöttler J, Fraund S et al.: "Stand der minimalinvasiven Chirurgie." Dtsch Ärztebl Jg.102 (22.04.2005) Heft 16
- 12 D'Agostino RB: "Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group." Stat Med 17 (1998) 2265-2281

- 13 Hake U, Dahm M, Böning A et al.: "Koronaroperationen ohne Herz-Lungen-Maschine." 104 (30) Dtsch Ärztebl A2127-32
- 14 Henne-Bruns D, Dürig M, Kremer B: „Chirurgie.“ Georg Thieme Verlag (2003) S947-S992
- 15 Herold G. et al.: "Innere Medizin" Verlag Arzt und Information, Köln (2006) S202-S224
- 16 <http://www.cannula.jp/syasin/132-3214.JPG>  
Zugang am 03.02.2006
- 17 <http://www.ctsnet.org/bostonsci/product/782>  
Zugang am 03.02.2006
- 18 <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/>  
Zugang am 10.01.2008
- 19 [http://medgadget.com/archives/2006/06/the\\_new\\_octopus.html](http://medgadget.com/archives/2006/06/the_new_octopus.html)  
Zugang am 03.02.2006
- 20 Joffe MM, Rosenbaum PR.: "Invited commentary: propensity scores." Am J Epidemiol 150 (1999) 327-333
- 21 Khan NE, DeSouza A, Mister R et al.: "A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary artery bypass surgery." N Engl J Med 350 (2004) 21-8
- 22 Klotz S, Scheld H: "Moderne Verfahren in der operativen Myokardrevaskularisation." Dtsch Ärztebl 104 (48) (2007) A3334-9
- 23 Klungel OH, Martens EP, Psaty BM et al.: "Methods to assess intended effects of drug treatment in observational studies are reviewed." J Clin Epidemiol 57 (2004) 1223-1231
- 24 Kuper H, Nicholson A, Hemingway H: "Searching for observational studies: what does citation tracking add to PubMed? A case study in depression and coronary heart disease." BMC Med Res Methodol 6 (2006) 4
- 25 Lim E, Drain A, Davies W et al.: "A systematic review of randomized trials comparing revascularization rate and graft patency of off-pump and conventional coronary surgery." J Thorac Cardiovasc Surg 132 (6) (December 2006)1409-13
- 26 Macmahon S, Collins R: "Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity: observational studies." Lancet 357 (2001) 455-462
- 27 Möller CH, Penninga L, Wetterslev J et al.: "Clinical outcomes in randomized trials of off- vs. on-pump coronary artery bypass surgery: systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses." Eur Heart J 29 (2008) 2601-2616

- 28 Mohr DN, Bauer J, Döbler K et al.: "Qualität sichtbar machen." BQS Qualitätsreport (2005). Düsseldorf: BQS Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH 2006
- 29 Müller M et al.: "Chirurgie." Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach (2008/09) S128
- 30 Novitzky D, Shroyer AL, Collins JF et al.: "A study design to assess the safety and efficacy of on-pump versus off-pump coronary bypass grafting: the ROOBY trial." Clinical Trials 4(1) (2007) 81-91
- 31 Parolari A, Alamanni F, Polvani G et al.: "Meta-analysis of randomized trials comparing off-pump with on-pump coronary artery bypass graft patency." Ann Thorac Surg 80 (2005) 2121-5
- 32 Racz MJ, Hannan EL, Isom OW et al.: "A comparison of short- and long-term outcomes after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery with sternotomy." J Am Coll Cardiol Vol 4, No 4 (2004) 557-564
- 33 Rastan AJ, Walther T, Falk V et al.: "Off-Pump-Koronarrevaskularisation: „State of the art“ 2006 und Ergebnisse im Vergleich zur konventionellen Bypassoperation." Herz 31 (2006) 384-95
- 34 Robinson LD, Jewell NP: "Some surprising results about covariate adjustment in logistic-regression models." International Statistical Review 59 (1991) 227-240
- 35 Rosenbaum PR, Rubin DB: "Reducing bias in observational studies using subclassification on the propensity score." J Am Stat Assoc 79 (1984) 516-524
- 36 Rosenbaum PR, Rubin DB: "The central role of the propensity score in observational studies for causal effects." Biometrika 70 (1983) 41-55
- 37 Rothwell PM: "External validity of randomised controlled trials: "to whom do the results of this trial apply?." Lancet 365 (2005) 82-93
- 38 Rubin DB: "Estimating causal effects from large data sets using propensity scores." Ann Thorac Surg 127 (1997) 757-763
- 39 Sabik JF, Blackstone EH, Lytle BW et al.: "Equivalent midterm outcomes after off-pump and on-pump coronary surgery." J Thorac Cardiovasc Surg 127 (2004) 142-148
- 40 Sedrakyan A, Wu AW, Parashar A et al.: "Off-pump surgery is associated with reduced occurrence of stroke and other morbidity as compared with traditional coronary arterx bypass grafting. A meta-analysis of systematically reviewed trials." Stroke 37 (2006) 000-000
- 41 Sellke FW, DiMaio JM, Caplan LR et al.: "Comparing on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting: numerous studies but few conclusions: a scientific

- statement from American Heart Association council on cardiovascular surgery and anesthesia in collaboration with the interdisciplinary working group on quality of care and outcomes research.” Circulation 111 (2005) 2858-2864
- 42 Shah BR, Laupacis A, Hux JE et al.: “Propensity score methods gave similar results to traditional regression modelling in observational studies: a systematic review.” J Clin Epidemiol 58 (2005) 550-559
- 43 Shekar PS: “On-Pump and off-pump coronary artery bypass grafting.” Circulation 113 (2006) e51-e52
- 44 Siewert: “Chirurgie.” Springer Verlag 7.Auflage (2000) S360-S402
- 45 Straka Z, Widimsky P, Jirasek K et al.: “Off-pump versus on-pump coronary surgery: final results from prospective randomized study PRAGUE-4.” Ann Thorac Surg 77 (2004) 789-793
- 46 Sturmer T, Joshi M, Glynn RJ et al.: “A review of the application of propensity score methods yielded increasing use, advantages in specific settings, but not substantially different estimates compared with conventional multivariable methods.” J Clin Epidemiol 59 (2006) 437-447
- 47 Sweeting MJ, Sutton AJ, Lampert PC: “What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data.” Stat Med 23 (2004) 1351-1375
- 48 Takagi H, Tanabashi T, Kawai N et al.: “Off-pump coronary artery bypass sacrifices graft patency: meta-analysis of randomized trials.” J Thorac Cardiovasc Surg 133 (1) (January 2007) e2-e3
- 49 van der Heijden GJMG, Nathoe HM, Jansen EW et al.: “Off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting for coronary artery disease.” CDSR 4 (2006)
- 50 Weitzen S, Lapane KL, Toledano AY et al.: “Principles for modelling propensity scores in medical research: a systematic literature review.” Pharmacoepidemiology and Drug Safety 13 (2004) 841-853
- 51 Wijeyesundera DN, Beattie WS, Djaiani G et al.: “Off-pump coronary Artery surgery for reducing mortality and morbidity : meta-analysis of randomized and observational studies.” J Am Coll Cardiol 46 (2005) 872-882.
- 52 Ziegler A, Lange S, Bender R: “Systematische Übersichten und Meta-Analysen.“ Dtsch Med Wochenschr 129 (2004) T11-T15.
- 53 Zhang J, Yu KF: ”What`s the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes.” JAMA 280 (19) (1998) November 18; 1690-1

## 8.2 Studien der Meta-Analyse

- S1** Ascione R, Narayan P, Rogers CA et al.: “Early and midterm clinical outcome in patients with severe left ventricular dysfunction undergoing coronary artery surgery.” Ann Thorac Surg 76 (2003) 793-799
- S2** Ascione R, Reeve BC, Rees K et al.: “Effectiveness of coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass in overweight patients.” Circulation 106 (2002) 1764-1770
- S3** Boening A, Friedrich C, Hedderich J et al.: “Early and medium-term results after on-pump and off-pump coronary artery surgery: a propensity score analysis.” Ann Thorac Surg 76 (2003) 2000-2006
- S4** Calafiore AM, Di Giammarco G, Deodori G et al.: “Bilateral internal thoracic artery grafting with and without cardiopulmonary bypass: six-year clinical outcome.” J Thorac Cardiovasc Surg 130 (2005) 340-345
- S5** Calafiore AM, Di Mauro M, Canosa C et al.: “Early and late outcome of myocardial revascularization with and without cardiopulmonary bypass in high risk patients (EuroSCORE > or = 6).“ Eur J Cardiothorac Surg 23 (2003) 360-367
- S6** Calafiore AM, Di Mauro M, Canosa C et al.: “Myocardial revascularization with and without cardiopulmonary bypass: advantages and similarities.” Eur J Cardiothorac Surg 24 (2003) 953-960
- S7** Chukwuemeka A, Weisel A, Maganti M et al.: “Renal dysfunction in high-risk patients after on-pump and off-pump coronary artery bypass surgery: a propensity score analysis.” Ann Thorac Surg 80 (2005) 2148-2153
- S8** Frankel TL, Stamou SC, Lowery RC et al.: “Risk factors for hemorrhage-related reexploration and blood transfusion after conventional versus coronary revascularization without cardiopulmonary bypass.” Eur J Cardiothorac Surg 27 (2005) 494-500
- S9** Grunkemeier GL, Payne N, Jin R et al.: “Propensity score analysis of stroke after off-pump coronary artery bypass grafting.” Ann Thorac Surg 74 (2002) 301-305
- S10** Ivanov J, Borger MA, Rao V et al.: “Propensity Score, pairmatched study of early hospital outcomes for off-pump versus on-pump coronary artery bypass.” Ref Type: Abstract (2006) X

Erhältlich unter: <http://www.pulsus.com/cc2004/abs/a233.htm>

- S11** Karthik S, Musleh G, Grayson AD et al.: "Coronary surgery in patients with peripheral vascular disease: effect of avoiding cardiopulmonary bypass." Ann Thorac Surg 77 (2004) 1245-1249
- S12** Karthik S, Musleh G, Grayson AD et al.: "Effect of avoiding cardiopulmonary bypass in non-elective coronary artery bypass surgery: a propensity score analysis." Eur J Cardiothorac Surg 24 (2003) 66-71
- S13** Lamy A, Farrokhyar F, Kent R et al.: "The Canadian off-pump coronary artery bypass graft registry: a one-year prospective comparison with on-pump coronary artery bypass grafting." Can J Cardiol 21 (2005) 1175-1181
- S14** Lee AL, Fox SA, Stitt L et al.: "Off pump versus on pump coronary bypass impact of selection bias on outcomes: matched group and selected group analysis." Ref Type: Abstract (2006) X  
Erhältlich unter: <http://www.pulsus.com/ccs2004/abs/a235.htm>
- S15** Lu JC, Grayson AD, Pullan DM: "On-pump versus off-pump surgical revascularization for left main stem stenosis: risk adjusted outcomes." Ann Thorac Surg 80 (2005) 136-142
- S16** Mack MJ, Brown P, Houser F et al.: "On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery in a matched sample of women: a comparison of outcomes." Circulation 110 (2004) II1-II6
- S17** Mack MJ, Pfister A, Bachand D et al.: "Comparison of coronary bypass surgery with and without cardiopulmonary bypass in patients with multivessel disease." J Thorac Cardiovasc Surg 127 (2004) 167-173
- S18** Magee MJ, Jablonski KA, Stamou SC et al.: "Elimination of cardiopulmonary bypass improves early survival for multivessel coronary artery bypass patients." Ann Thorac Surg 73 (2002) 1196-1202
- S19** Magee MJ, Coombs LP, Peterson ED et al.: "Patient selection and current practice strategy for off-pump coronary artery bypass surgery." Circulation 108 Suppl 1 (2003) II9-14
- S20** Meco M, Caratti A, Khlat B et al.: "Aortocoronary bypass grafting in patients over 75 years. Propensity score analysis of on- versus off-pump, early and midterm results." Interactive Cardiovasc Thorac Surg 3 Supplement 1 (2004) 1-106
- S21** Oo AY, Grayson AD, Patel NC et al.: "Is off-pump coronary surgery justified in EuroSCORE high-risk cases? A propensity score analysis." Interactive Cardiovasc Thorac Surg 2 (2003) 660-664

- S22** Pandey R, Grayson AD, Pullan DM et al.: "Total arterial revascularisation: effect of avoiding cardiopulmonary bypass on in-hospital mortality and morbidity in a propensity-matched cohort." Eur J Cardiothorac Surg 27 (2005) 94-98
- S23** Patel NC, Deodhar AP, Grayson AD et al.: "Neurological outcomes in coronary surgery: independent effect of avoiding cardiopulmonary bypass." Ann Thorac Surg 74 (2002) 400-405
- S24** Patel NC, Grayson AD, Jackson M et al.: "The effect off-pump coronary artery bypass surgery on in-hospital mortality and morbidity." Eur J Cardiothorac Surg 22 (2002) 255-260
- S25** Sabik JF, Gillinov AM, Blackstone EH et al.: "Does off-pump coronary surgery reduce morbidity and mortality?" J Thorac Cardiovasc Surg 124 (2002) 698-707
- S26** Saunders PC, Grossi EA, Schwartz CF et al.: "Revascularization alone for functional mitral regurgitation: a propensity case-match analysis of the off pump coronary artery bypass approach. Myocardial ischemia and information." Ref Type: Abstract (2006) 1079-88
- S27** Seif JS, Zacky SS, Li L et al.: "A propensity matched comparison of cardiac and non-cardiac thoracic surgery patients on the incidence of new onset postoperative atrial arrhythmias." Anesthesiology 103 (2005) A345; Ref Type: Abstract
- S28** Sharony R, Grossi EA, Saunders PC et al.: "Propensity case-matched analysis of off-pump coronary artery bypass grafting in patients with atheromatous aortic disease." J Thorac Cardiovasc Surg 127 (2004) 406-413
- S29** Srinivasan AK, Grayson AD, Fabri BM: "On-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting in diabetic patients: a propensity score analysis." Ann Thorac Surg 78 (2004) 1604-1609
- S30** Stamou SC, Hill PC, Haile E et al.: "Clinical outcomes of nonelective coronary revascularization with and without cardiopulmonary bypass." J Thorac Cardiovasc Surg 131 (2006) 28-33
- S31** Stamou SC, Jablonski KA, Garcia JM et al.: "Operative mortality after conventional versus coronary revascularization without cardiopulmonary bypass." Eur J Cardiothorac Surg 26 (2004) 549-553
- S32** Stamou SC, Jablonski KA, Hill PC et al.: "Coronary revascularization without cardiopulmonary bypass versus the conventional approach in high-risk patients." Ann Thorac Surg 79 (2005) 552-557

- S33** Stamou SC, Jablonski KA, Pfister AJ et al.: "Stroke after conventional versus minimally invasive coronary artery bypass." Ann Thorac Surg 74 (2002) 394-399
- S34** Weerasinghe A, Athanasiou T, Al Ruzzeh S et al.: "Functional renal outcome in on-pump and off-pump coronary revascularization: a propensity-based analysis." Ann Thorac Surg 79 (2005) 1577-1583
- S35** Williams ML, Muhlbaier LH, Schroder JN et al.: "Risk-adjusted short- and long-term outcomes for on-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery." Circulation 112 (2005) I366-I370

### **8.3 Ausgeschlossene Studien**

- A1** Ali IS, Buth KJ: "Preoperative statin use and in-hospital outcomes following heart surgery in patients with unstable angina." Eur J Cardiothorac Surg 27 (2005) 1051-6
- A2** Al-Ruzzeh S, Athanasiou T, George S et al.: "Is the use of cardiopulmonary bypass for multivessel coronary artery bypass surgery an independent predictor of operative mortality in patients with ischemic left ventricular dysfunction?" Ann Thorac Surg 76 (2003) 444-51
- A3** Athanasiou T, Aziz O, Mangoush O et al.: "Does off-pump coronary bypass reduce the incidence of post-operative atrial fibrillation? A question revisited." Eur J Cardiothorac Surg 26 (2004) 701-10
- A4** Ascione R, Nason G, Al-Ruzzeh S et al.: "Coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass in patients with preoperative nondialysis-dependent renal insufficiency." Ann Thorac Surg 72 (2001) 2020-5
- A5** Beauford RB, Goldstein DJ, Sardari FF et al.: "Multivessel off-pump revascularization in octogenarians: early and midterm outcomes." Ann Thorac Surg 76 (2003) 12-7
- A6** Caputo M, Reeves BC, Rajkaruna C et al.: "Incomplete revascularisation during OPCAB surgery is associated with reduced mid-term event-free survival." Ann Thorac Surg 80(6) (2005) 2141-7
- A7** Di Mauro M, Iaco AL, Contini M et al.: "Reoperative coronary artery bypass grafting: analysis of early and late outcomes." Ann Thorac Surg 79 (2005) 81-7
- A8** Farrokhhyar F, Wang X, Kent R et al.: No title. Poster Presentation on the 3rd annual CE&B Research Day, January 28, 2005.

Erhältlich unter:

- [http://www.fhs.mcmaster.ca/ceb/special\\_events\\_page/Poster%20Presentations.pdf](http://www.fhs.mcmaster.ca/ceb/special_events_page/Poster%20Presentations.pdf) .  
Zugang am 22.02.2008
- A9** Guru V, Glasgow KW, Fremes SE et al.: "Off-pump coronary artery bypass (OPCAB) surgery: trends in ontario - fiscal years 2000 and 2001." Unpublizierter Report.  
Erhältlich unter:  
<http://www.ccn.on.ca/pdfs/opcabreportmohsumm-200504.pdf> .  
Zugang am 22.02.2008
- A10** Louagie YA, Jamart J, Gruslin A: "Do coronary bypass graft flows differ between on-pump and off-pump operations?" Ann Thorac Surg 79 (2005) 2004-12
- A11** Ngaage DL: "Off-pump coronary artery bypass grafting: simple concept but potentially sublime scientific value." Med Sci Monit 10 (2004) RA47-54
- A12** Noguera EM, Bashour A, Diaz JL et al.: "Cardiopulmonary bypass is not associated with acute respiratory distress syndrome after coronary artery bypass surgery in an analysis using propensity matching." Crit Care Med 33 (2005) A118. (Abstract Supplement, December 2005.)
- A13** Raja SG: "Pump or no pump for coronary artery bypass:current best available evidence." Tex Heart Inst J 32 (2005) 489-501
- A14** Racz MJ, Hannan EL, Isom OW et al.: "A comparison of short- and long-term outcomes after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery with sternotomy." J Am Coll Cardiol 43 (2004) 557-64
- A15** Sabik JF, Blackstone EH, Lytle BW et al.: "Equivalent midterm outcomes after off-pump and on-pump coronary surgery." J Thorac Cardiovasc Surg 127 (2004) 142-8
- A16** Sergeant P, Wouters P, Meyns B et al.: "OPCAB versus early mortality and morbidity: an issue between clinical relevance and statistical significance." Eur J Cardiothorac Surg 25 (2004) 779-85
- A17** Schwann NM, Horrow JC, Strong MD 3rd et al.: "Does off-pump coronary artery bypass reduce the incidence of clinically evident renal dysfunction after multivessel myocardial revascularization?" Anesth Analg 99 (2004) 959-64
- A18** Shaw RE, Zapolanski A, Korver K et al.: "Beating heart surgery reduces utilization of blood products in coronary revascularization." Heart Surg Forum 5,Suppl 1 (2002) S102-S109.
- A19** Srinivasan AK, Grayson AD, Pullan DM et al.: "Effect of preoperative aspirin use in off-pump coronary artery bypass operations." Ann Thorac Surg 76 (2003) 41-5

- 
- A20** Stallwood MI, Grayson AD, Mills K et al.: “Acute renal failure in coronary artery bypass surgery: independent effect of cardiopulmonary bypass“Ann Thorac Surg 77 (2004) 968-72
- A21** Wijeyesundera DN, Beattie WS, Djaiani G et al.: “Off-pump coronary artery surgery for reducing mortality and morbidity: meta-analysis of randomized and observational studies.“ J Am Coll Cardiol 46 (2005) 872-82
- A22** Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ et al.: “Obesity and risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery.“ Circulation 11 (2005) 3247-55
- A23** Zangrillo A, Crescenzi G, Bandoni G et al.: “Off-pump coronary artery bypass grafting reduces postoperative neurologic complications.“ J Cardiothorac Vasc Anesth 19 (2005) 193-6

## 9 ANLAGEN

### 9.1 Erhebungsbogen

#### GENERAL INFORMATION

Date of data extraction:                      Day                      Month                      Year  
 \_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_

Reviewer: \_\_\_\_\_

#### STUDY ELIGIBILITY ASSESSMENT

Title: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Authors: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Source:

- Regularly published
- Unpublished report
- Meeting abstract

In any case, give the exact source:

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

#### STUDY CHARACTERISTICS

		yes	unclear	no
1.	Is there any form of data analysis*?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
2.	Are the data from human beings?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
3.	Was a propensity analysis used**?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
4.	Are clinical outcomes (mortality, stroke etc.) given?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
5.	Was an Off-Pump-group compared to an On-Pump-Group	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
6.	Are primary data used***?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

\* e.g. a pure methodological paper would have no data analysis involved!

\*\* e.g. a pure multivariate logistic regression model would be no valid propensity analysis!

\*\*\* e.g. a systematic review or a meta-analysis would use no primary data!

Include study                       Exclude study

Notes: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**DESCRIPTION OF THE STUDY**

**Study population**

Observation period

Month	Year	Month	Year
_ _	_ _ _ _	_ _	_ _ _ _

Location of study (Country) \_\_\_\_\_

Study Centers (Number) \_\_\_\_\_

Conversion to On-Pump (%) \_\_\_\_\_

Are the patients from a high-risk group (as reported from the authors)  yes  unclear  no

If yes, which risk: \_\_\_\_\_

Have the data been published previously (maybe in parts)?  yes  unclear  no

If yes, where have they been published previously? \_\_\_\_\_

**Notes:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_





**STUDY QUALITY**

	yes	unclear	no
Are the confounders included in the PS model reported?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Are the methods for confounder selection reported?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Was the number of events per confounder reported?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Were there missing values in the confounders?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
If yes, how were they handled: _____			
Was the functional form of included continuous variables assessed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
If yes, how _____			
Were interactions between confounders assessed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Were confounders checked for collinearity?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Was the model fit assessed (goodness-of-fit test)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Was the discrimination of the PS model assessed (c statistic)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
If yes, which value is given _____			
Were the distributions of confounders compared before the PS analysis?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
If yes, how _____			
Was the achieved balance of confounders assessed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
If yes, how _____			
Was the method of adjustment for the propensity score reported? (matching, stratification, inverse weighting, regression adjustment, combinations of those)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
If yes, which methods were used? _____			







## 10 THESEN

1. Koronaratherosklerose ist in den Industrieländern die häufigste Todesursache. Eine der Therapiemöglichkeiten ist die operative Koronarrevaskularisation, welche in Deutschland jährlich bei circa 54000 Menschen durchgeführt wird.
2. Die Off-Pump-Technik arbeitet bei der operativen Koronarrevaskularisation am schlagenden Herzen und stellt eine Alternative zur Standard-Methode, der On-Pump-Technik dar.
3. Die Frage, ob die Off-Pump- oder die On-Pump-Technik die Erfolg versprechendere Methode ist, ist eine der am heißesten diskutierten und polarisierendsten Frage in der Herz-Thorax-Chirurgie.
4. Trotz zahlreicher randomisierter und nicht randomisierter Studien in der Vergangenheit konnte sich weder Off-Pump noch On-Pump als die überzeugendere Methode erweisen. Jedoch limitieren die starke Patientenselektion sowie kleine Studienpopulationen die Evidenz von randomisierten klinischen Studien. Andererseits limitiert das Fehlen einer Randomisation die Evidenz von nicht randomisierten Studien.
5. Eine viel versprechende Technik für das retrospektive Angleichen von Behandlungsgruppen ist die so genannte „Propensity Score Methode“.
6. Der Propensity Score zählt zu den Balancing Scores. Bei dessen Anwendung gelangt man durch zwei Arbeitsschritte zu einem Ausgleich von berücksichtigten Risikofaktoren. Dadurch wird die Evidenz von Beobachtungsstudien gestärkt.
7. Bis heute wurde kein systematischer Review gemacht, welcher nur Propensity Score Analysen beinhaltet.
8. Es handelt sich bei unserer Arbeit um einen systematischen Review und eine Meta-Analyse von Propensity Score Analysen, welche sich mit dem möglichen Unterschied zwischen der Off-Pump-Methode und der On-Pump-Methode bei operativen Koronarrevaskularisationen in der Herz-Thorax-Chirurgie auseinandersetzen.
9. Wir suchten in 8 Datenbanken, im freien Web und mittels Citation Tracking nach Propensity Score Analysen, welche die Off- und die On-Pump-Technik verglichen.
10. Zwei voneinander unabhängige Untersucher abstrahierten die Daten von 11 binären Kurzzeitoutcomes mit einem eigens dafür entwickelten Erhebungsbogen. Weiterhin wurde die Studienqualität der einzelnen Studien betrachtet.

11. Zur Beschreibung des Behandlungseffektes nutzten wir das Odds Ratio. Um das Odds Ratio verschiedener Studien zusammenzufassen, verwendeten wir die Inverse Variance Methode.
12. Es wurde eine Heterogenitätsprüfung durchgeführt, um beurteilen zu können, wie stark die Ergebnisse der verschiedenen Outcomes zwischen den einzelnen Studien variierten.
13. Von anfangs 58 gefundenen Studien, wählten wir 35 Studien für die finale Analyse aus, welche zusammen 123137 Patienten zählten. Dies stellt eine immens große Studienpopulation dar, vor allem im Vergleich zu den relativ kleinen Populationen von Systematischen Reviews über randomisierte klinische Studien
14. Insgesamt haben die Forscher wenige der von uns festgelegten Qualitätskriterien einer Propensity Score Analyse eingehalten oder zumindest nicht darüber berichtet.
15. Für alle elf Outcomes fanden wir ein geschätztes Odds Ratio unter 1 zu Gunsten der Off-Pump-Methode. Dieser Effekt ist hoch signifikant für die Outcomes Mortalität, Schlaganfall, Nierenversagen und Fremblutgabe. Unsere Ergebnisse sind in Konkordanz mit vorherigen systematischen Reviews von randomisierten und nicht randomisierten klinischen Studien.
16. Die Heterogenität der Ergebnisse für die verschiedenen Outcomes variiert stark. Hervorzuheben ist jedoch, dass für die Outcomes Mortalität, Schlaganfall und Nierenversagen keine oder nur mäßige Heterogenität besteht.
17. Die Off-Pump-Technik bei der operativen Koronarrevaskularisation ist eine vergleichbar gute oder sogar bessere Methode als die routinemäßig durchgeführte On-Pump-Technik.
18. Zukünftige Studien sollten zu einer definitiven Antwort in der behandelten Fragestellung beisteuern und sich mit Langzeit-Outcomes sowie dem Kostenaspekt beschäftigen.

# Curriculum vitae

## Persönliche Daten:

**Name:** Benita Ruth Dorli Irmgard von Salviati  
**Geburtsdatum** 22.November 1981  
**Geburtsort:** Kronberg i. Ts.  
**Staatsbürgerschaft:** Deutsch  
**Familienstatus:** Ledig  
**Eltern:** Renate von Johnston, Grundschullehrerin  
Michael von Salviati, Betriebswirt  
**Geschwister:** Christina von Salviati, Studentin der Veterinärmedizin  
Donata von Salviati, Studentin der Philologie

## Schulausbildung:

**1988-1992:** Grundschule Oberhöchstadt i.Ts.  
**1992-2001:** Gymnasium der Altkönigschule Kronberg i.Ts.  
**2001:** Abitur, Altkönigschule Kronberg i.Ts.

## Berufsausbildung:

**2001-2002:** Ausbildung zur Rettungssanitäterin, Rettungswache Bergen-Enkheim  
**Januar 2002:** Erfolgreich bestandene Prüfung zur Rettungssanitäterin

## Hochschulausbildung:

**2002-2004:** Grundstudium der Humanmedizin, Semmelweis Universität Budapest (Ungarn)  
**August 2004:** Ärztliche Vorprüfung, Semmelweis Universität Budapest (Ungarn)  
**2004-2008:** Hauptstudium der Humanmedizin, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
**Oktober 2008:** Staatsexamen der Humanmedizin, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
**November 2008:** Approbation als Ärztin

## Praktische Erfahrung:

**08.2005-09.2005** 4 Wochen Famulatur, Gynäkologie Kreiskrankenhaus Bad Soden  
**02.2006** 2 Wochen Famulatur, Unfallchirurgie Klinikum Ludwigsburg  
**02.2006-03.2006** 2 Wochen Famulatur, Psychiatrie Klinikum Ludwigsburg  
**07.2006-08.2006** 2 Wochen Famulatur, Kinderarztpraxis Dr. Langer, Dr. Wahl, Dr. Junghanns Frankfurt  
**08.2006** 3 Wochen Famulatur, internistische Facharztpraxis Dr. Zeekorn Bad Homburg  
**08.2006-09.2006** 2 Wochen Famulatur, Privatklinik Dr. Amelung Königstein  
**03.2007-04.2007** 3 Wochen Famulatur, Allgemeinchirurgie Hospital New Plymouth (Neuseeland)  
**08.2007-12.2007** 16 Wochen Praktisches Jahr, Pädiatrie Uniklinik Halle  
**12.2007-03.2008** 16 Wochen Praktisches Jahr, Innere Medizin Regionalspital Lachen (Schweiz)  
**03.2008-06.2008** 13 Wochen Praktisches Jahr, Chirurgie Bezirksspital Affoltern am Albis (Schweiz)

## Fremdsprachen:

**Englisch:** sehr gut  
**Französisch:** Grundlagen  
**Italienisch:** Grundlagen

## Computerkenntnisse:

Microsoft Excel, Word, PowerPoint

## Interessen:

Sport (Tennis, Reiten, Wandern, Skifahren, Ausdauerlaufen)  
Tiere und Natur  
Literatur und Musik  
Reisen und Kulturen

## **Selbständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle, den 20.01.2009

Benita von Salviati

## **Erklärung über Promotionsversuche**

Ich erkläre hiermit, dass ich keinerlei frühere Promotionsversuche unternommen habe und dass an keiner anderen Fakultät oder Universität ein Promotionsverfahren anhängig ist.

Halle, den 20.01.2009

Benita von Salviati

## **Die Ergebnisse dieser Dissertation wurden vorgestellt:**

### **In einem Vortrag:**

J. Börgermann, B. von Salviati, J. Gummert, J. Haerting, O. Kuss. Off-Pump Versus On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting: A Systematic Review and Meta-Analysis of Propensity Score Analyses.

The international society for minimally invasive cardiothoracic surgery, 2008 Annual Scientific Meeting, Boston, 13.6.2008.

### **Als Poster:**

J. Börgermann, B. von Salviati, J. Gummert, J. Haerting, O. Kuss. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: A systematic review and metaanalysis of propensity score analyses.

38. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie 2009, Stuttgart, 17.2.2009.

## **Danksagung**

Für die Möglichkeit der Anfertigung meiner Dissertation an dem Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg möchte ich dem Direktor, Herrn Prof. Dr. J. Haerting, und dem gesamten Institut danken.

Ganz besonders möchte ich Dr. Oliver Kuß für die Unterstützung und engagierte Betreuung im gesamten Verlauf dieser Arbeit sehr herzlich danken. Er stand mir jederzeit für alle Fragen und zur Lösung jeglicher Probleme zur Seite.

Des Weiteren danke ich Dr. J. Börgermann für den Rat und die Unterstützung von Seiten der Herz-Thorax-Chirurgie.

Vielen Dank an Lena Minning, Mareike Kunze und Jörn Kaluke für die Programmierung der Studiendatenbank.

Meiner Familie, insbesondere meinen Eltern und Schwestern danke ich für die ständige seelische und moralische Unterstützung, sowie für ihr ewig währendes Verständnis.

Meiner Mutter danke ich für ihre Motivation zu all meinen Projekten. Im Besonderen danke ich ihr für die Mühe, diese Arbeit Korrektur gelesen zu haben und die konstruktive Kritik bzw. die wertvollen Tipps zur Verbesserung.

Ich danke Joëlle für die Idee, mich um eine Promotion an dem Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik zu bemühen.

Ein großer Dank geht an Joëlle, Anna, Sonja und Henrike für die seelische Begleitung während meines gesamten Studiums und die wertvolle Freundschaft.

Danke an Wilhelm Mirow für den erlösenden Rat im Umgang mit Microsoft Word.

Gerrit Schmidt, Alice v. Schenk danke ich für die Erstellung der PDF-Version meiner Arbeit.

Weiterer Dank geht an Alice, Loli, Kiki, Claudi, Stella, Un-Yong, Caddy, Jen, Fidi, Anka, Anna W., Mayada, Vici, Freddy & Niko, Bine, Bernd, Oli, Thomas F. und Nino.