Justus-Liebig-Universität Gießen

Fachbereich Medizin

Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie

CHIRURGISCHE MYOKARDREVASKULARISATION MIT ODER OHNE HERZ-LUNGEN-MASCHINE

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach Herzchirurgie
im Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Dr. med. Wilko Reents

Gießen 2020

Inhalt

GLOSSAR 4
TABELLEN- und ABBILDUNGSVERZEICHNIS 5
DANKSAGUNG 7
1. EINLEITUNG 8
2. Die GOPCABE Studie – Off-Pump versus On-Pump in älteren Patienten 11
2.1. Material und Methoden 11
2.1.1. Übersicht und Studiendesign 11
2.1.2. Studienpopulation 12
2.1.3. Randomisierung und Behandlung 13
2.1.4. Studienendpunkte 14
2.1.5. Fallzahlberechnung 16
2.1.6. Statistische Analyse 16
2.2. Ergebnisse 17
2.2.1. Rekrutierung 17
2.2.2. Patientencharakteristika 19
2.2.3. Chirurgische Therapie 23
2.2.4. Primärer Endpunkt 27
2.2.5. Sensitivitätsanalyse 30
2.2.6. Sekundäre Endpunkte 32
3. Langzeitergebnisse nach 5 Jahren 33
3.1. Material und Methoden 33
3.1.1. Übersicht und Studiendesign 33
3.1.2. Statistische Analyse 33
3.2. Ergebnisse 34
3.2.1. Überleben 34
3.2.2. Myokardinfarkt 36
3.2.3. Erneute Revaskularisierung 37
3.2.4. Vollständige/ unvollständige Revaskularisierung 37
4. Weibliches Geschlecht als Risikofaktor für die Herz-Bypass Operation 43
4.1. Material und Methoden 43
4.1.1. Übersicht und Studiendesign 43
4.1.2. Statistische Analyse 43
4.2. Ergebnisse 44
4.2.1. Unabhängige Variablen 44
4.2.2. Intra-und Postoperative Variablen 48

4.2.3. Analyse der Zielvariablen 49
4.2.4. Adjustierte Betrachtungen 49
5. Einfluss von präoperativem Vorhofflimmern Off-Pump versus On-Pump 54
1. Material und Methoden 54
5.1.1. Übersicht und Studiendesign 54
1.1. Statistische Analyse 54
2. Ergebnisse 55
6. Akutes Nierenversagen nach Herz-Bypass-Operation: Off-Pump versus On-Pump 60
6.1. Material und Methoden 60
6.1.1. Übersicht und Studiendesign 60
6.1.2. Statistische Analyse 61
6.2. Ergebnisse 61
7. Schlaganfall nach Herz-Bypass Operation: Off-Pump versus On-Pump 66
7.1. Material und Methoden 66
7.1.1. Übersicht und Studiendesign 66
7.1.2. Statistik 67
7.2. Ergebnisse 67
8. Diskussion 72
9. Fazit 91
10. Literaturverzeichnis 92

GLOSSAR

acute kidney injury (AKI)	deutsch: akutes Nierenversagen, akute Niereninsuffizienz; innerhalb von Stunden - Tagen auftretende Verschlechterung der Nierenfunktion. Das Ausmaß der Schädigung wird in verschiedene Stadien (AKIN, RIFLE) eingeteilt
AKIN	Akronym für „Acute Kidney Injury Network“; 2007 stattgehabte Konsensus-Konferenz, bei der die Definition und Stadieneinteilung der akuten Nierenschädigung überarbeitet wurde und der Begriff „akutes Nierenversagen“ durch „acute kidney injury“ ersetzt wurde.
CABG	coronary artery bypass grafting; Englisch für „Herz-Bypass-Operation“
CORONARY	Akronym für „CABG Off or On Pump Revascularization Study“; internationale Multicenter-Studie, 4752 randomisierte Patienten in 79 Zentren in 19 Ländern
DGTHG	Deutsche Gesellschaft für Thorax- Herz- und Gefäßchirurgie
DOORS	Akronym für „Danish on-pump versus off-pump randomization study“; dänische Multicenter-Studie, 900 randomisierte Patienten in 5 Zentren
Euro-SCORE	EuroSCORE ist ein Risikomodell, mit dem die erwartete 30-Tages-Sterblichkeit nach einer Herzoperation berechnet werden kann. Das Modell fragt nach 17 Informationen über den Patienten, den Zustand des Herzens und die vorgeschlagene Operation und berechnet anhand der logistischen Regression das Sterberisiko.
GOPCABE	Akronym für „German Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in Elderly Patients“; deutsche Multicenter-Studie, 2493 randomisierte Patienten in 12 Zentren
KCH-Score	Risikomodell, mit dem die erwartete 30-Tages-Sterblichkeit nach einer Herz.Bypass-Operation berechnet werden kann. Die Datenbasis für das dem KCH-Score zugrunde liegende Regressionsmodell sind die verpflichtend zu erhebenden Daten der Qualitätssicherung. Der KCH-Score wird jährlich adjustiert.
off-pump	Herz-Bypass Operation ohne Herz-Lungen-Maschine
OPCAB	off-pump coronary artery bypass grafting;
RIFLE	Einheitliche Definition und Stadieneinteilung des akuten Nierenversagens durch eine internationalen Konsensuskonferenz (2004) die RIFLE-Kriterien. RIFLE ist ein Akronym und steht für **R**isk – **I**njury – **F**ailure – **L**oss – **E**SRD (End Stage Renal Disease)
ROOBY	Akronym für „Randomized On/Off Bypass trial“; US-amerikanische Multicenter-Studie des Department of Veterans Affairs , 2203 randomisierte Patienten in 18 Zentren

TABELLEN- und ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Tabellen

Tabelle 1: Übersicht und Funktion der beteiligten Personen an der GOPCABE-Studie (Seite 11)

Tabelle 2: Studienzentren mit Anzahl der rekrutierten Patienten (Seite 11)

Tabelle 3: Definitionen der Variablen des primären Endpunktes (Seite 15)

Tabelle 4: Patientencharakteristika (Seite 20 - 21)

Tabelle 5: Basischarakteristika Studienpopulation versus nicht inkludierte Patienten (Seite 22 - 23)

Tabelle 6: Intra- und postoperative Variablen (Seite 24 - 25)

Tabelle 7: Endpunkte nach 30 Tagen und nach einem Jahr (Seite 27)

Tabelle 8: Endpunkte per protocol Analyse (Seite 30)

Tabelle 9: flow chart fünf-Jahres follow-up (Seite 34)

Tabelle 10: Einzel-Ereignisse im Langzeit-Verlauf (Seite 35)

Tabelle 11: Patienten-Charakteristika off-pump Gruppe inkomplette versus komplette Revaskularisierung (Seite 38 - 40)

Tabelle 12: Patienten-Charakteristika on-pump Gruppe inkomplette versus komplette Revaskularisierung (Seite 40 - 42)

Tabelle 13: Patienten-Charakteristika Männer / Frauen (Seite 44 - 45)

Tabelle 14 - 16: Effektstärke Einzelvariablen Gender-Analyse (Seite 46 - 47)

Tabelle 17: Postoperative Variablen Gender-Analyse (Seite 48)

Tabelle 18: Zielvariablen Gender-Analyse (Seite 49)

Tabelle 19: Vorhersagekraft des Risikoscores mit und ohne den Faktor Geschlecht (Seite 50)

Tabelle 20: Einfluss-Faktoren Regressionsmodell auf die 30-Tages Mortalität der GOPCABE-Population (Seite 51)

Tabelle 21: Anpassung des eigenen Regressionsmoddels an die 30 Tages Mortalität (Seite 52)

Tabelle 22: Patienten-Charakteristika mit und ohne Vorhofflimmern (Seite 55 - 56)

Tabelle 23: Postoperative Parameter (Seite 57)

Tabelle 24: Primärer Endpunkt Sinusrhythmus versus Vorhofflimmern (Seite 58)

Tabelle 25: Primärer Endpunkt Vorhofflimmern off-pump versus on-pump (Seite 58)

Tabelle 26: Definitionen Stadien acute kidney injury (AKIN) (Seite 61)

Tabelle 27: Patienten-Charakteristika Evaluation acute kidney injury (Seite 61 - 62)

Tabelle 28: präoperative Nierenfunktion KDOQ (Seite 64)

Tabelle 29: Akute Nierenschädigung nach off-pump oder on-pump CABG (Seite 64)

Tabelle 30: Akute Nierenschädigung, stratifiziert nach präoperativer Nierenfunktion (Seite 65)

Tabelle 31: Apoplex und Technik aortale Anastomose (intention to treat) (Seite 68)

Tabelle 32: Primärer Endpunkt off-pump und Technik aortale Anastomose (intention to treat) (Seite 68)

Tabelle 33: Apoplex und Technik aortale Anastomose (per protocol) (Seite 68)

Tabelle 34: Primärer Endpunkt off-pump und Technik aortale Anastomose (per protocol) (Seite 69)

Tabelle 35; Fallzahl-Kalkulation Studie perioperativer Schlaganfall (Seite 70)

Tabelle 36: Risikofaktoren im KCH score für die Mortalität nach Herz- Bypass-Operation (Seite 81)

Abbildungen

Abbildung 1: flow-chart Patienten-Rekrutierung (Seite 19)

Abbildung 2 flow chart treatment crossover: Zeitpunkt und Gründe für den Wechsel der randomisierten Operationstechnik (Seite 26)

Abbildung 3: Darstellung odds ratio primärer Endpunkt off-pump / on-pump auf Zentrumsebene (Seite 28)

Abbildung 4: Kaplan Meier Kurve für den primären Endpunkt nach 12 Monaten (Seite 29)

Abbildung 5: Kaplan-Meier Überlebenskurve 5 Jahres follow-up off-pump versus on-pump (Seite 35)

Abbildung 6: Kaplan-Meier Überlebenskurve der GOPCABE Kohorte im Vergleich zur deutschen Gesamtbevölkerung (Seite 36)

Abbildung 7: Überleben nach vollständiger und unvollständiger Revaskularisierung (Seite 38)

Abbildung 8 : Grenzwert-Optimierungskurve (receiver operating characertistic - ROC) Risiko-Scores mit und ohne den Faktor Geschlecht (Seite 50)

Abbildung 9: Grenzwert-Optimierungskurve (receiver operating characertistic - ROC) des eigenen Regressionsmodells (Seite 52)

Abbildung 10: Forest plot primärer Endpunkt für Patienten mit Sinusrhythmus / Vorhofflimmern auf Zentrums-Ebene (Seite 59)

Abbildung 11: Akute Nierenfunktion, stratifiziert nach präoperativer Nierenfunktion (Seite 66)

Abbildung 12: Schlaganfall nach Herz-Bypass-Operation in Deutschland (Seite 70)

Abbildung 13: perioperative Schlaganfall-Raten aktuelle Multicenter-Studien (Seite 71)

Abbildung 14: Forest plot 30-Tages Mortalität ROOBY, CORONARY und GOPCABE (Seite 74)

Abbildung 15: Glomeruläre Filtrationsrate nach OP off-pump und on-pump (Seite 84)

DANKSAGUNG

Diese Habilitationsschrift beinhaltet eine Zusammenfassung verschiedener Publikationen zum Thema chirurgische Myokardrevaskularisation mit und ohne Herz- Lungen-Maschine. Zahlreiche Personen waren neben mir an der Entstehung, Erhebung und Auswertung der unterschiedlichen Datensätze beteiligt. Ihnen gebührt mein Dank.

Mein besonderer Dank gilt Professor Dr. Anno Diegeler. Dank seiner Unterstützung konnte ich mich als Chirurg und Autor dieser Thematik widmen, zudem bin ich ihm auch für die Unterstützung im Rahmen dieses Habilitationsverfahrens dankbar. Herrn Dipl.-Math. Dr. med. Michael Zacher danke ich für seine Ratschläge bezüglich Methodik und für die statistischen Auswertungen und Herrn Professor Dr. Andreas Böning und der Universität Gießen danke ich für die Möglichkeit, meine bisherige wissenschaftlichen Tätigkeit in Form dieser Habilitation Gestalt zu geben.

Und zuletzt möchte ich mich bei allen Patienten bedanken, deren Einverständnis zur Datenerhebung diese Habilitation ermöglicht hat und zugleich Verpflichtung zur Evaluation der bestmöglichen medizinischen Behandlung bedeutet.

1. EINLEITUNG

Die Herz-Bypass-Operation am schlagenden Herzen ist auch nach zwei Jahrzehnten weitverbreiteter Anwendung zwischen Befürwortern und Gegnern umstritten [1]. Die Rationale dieser Operationstechnik ist es, die negativen Auswirkungen der Herz-Lungen-Maschine zu vermeiden. Eine dieser potentiell deletären Folgen ist eine systemisch-inflammatorische Reaktion durch die Aktivierung von Gerinnungs- und Entzündungsmediatoren [2]. Neben dem Operationstrauma wird diese Entzündungsreaktion verursacht durch den Kontakt des Blutes an den Fremdoberflächen der extrakorporalen Zirkulation. Als Folge dieser generalisierten Entzündungsreaktion kann die Funktion verschiedener Organe bzw. Organsysteme beeinträchtigt sein. Diese postoperativ auftretende Dysfunktion multipler Organsysteme ist häufig selbstlimitierend. Jedoch sind insbesondere bei entsprechender Vorschädigung postoperative Komplikationen wie Myokardinfarkt, respiratorische Insuffizienz, Niereninsuffizienz, neurologische Dysfunktion, Gerinnungsstörungen mit vermehrter Blutung, und Leberfunktionsstörungen möglich, bis hin zum Multi-Organversagen und Tod [3,4].

Weitere, potentiell schwerwiegende Komplikation sind arterielle Embolien. Diese können sich als perioperativer Apoplex oder seltener, als viszerale Ischämie oder als akute Extremitäten-Ischämie manifestieren. Als ein möglicher Pathomechanismus werden hier die chirurgischen Manipulationen an der Aorta ascendens angesehen. Durch das Einführen von Kanülen für die extrakorporale Zirkulation sowie die Applikation von Gefäßklemmen können atherosklerotische Plaques aufgebrochen und atheromatöser Debris mit dem Blutstrom in die Peripherie gespült werden.

Bei der Myokardrevaskularisation am schlagenden Herzen (Off-Pump coronary artery bypass grafting / OPCAB) werden die Gefäßanastomosen mit den epikardial verlaufenden Koronarien angefertigt. Der Anastomosenbereich wird hier mit einem Stabilisator fixiert, während unter dem immobilisierten Areal das Herz weiter schlägt. Damit weiter suffiziente Kreislaufverhältnisse bestehen, darf die myokardiale Funktion nicht durch die Exposition und Stabilisierung im Anastomosenbereich kompromittiert werden. Die koronare Anastomose selbst wird in der Regel über einen intrakoronar platzierten Shunt angefertigt. Der Shunt ermöglicht neben der notwendigen Sicht auf das eröffnete Koronargefäß auch eine weiterbestehende Perfusion in dem abhängigen Myokardareal. Die Verbindung der Bypässe zum arteriellen Gefäßsystem erfolgt entweder über Anastomosen an der Aorta oder über den natürlichen Ursprung bei Verwendung der Brustwandarterien. Mit der Off-Pump Technik ist somit ein vollständiger Verzicht auf jegliche chirurgische Manipulation an der Aorta ascendens möglich (anaortic OPCAB, no-touch technique).

Neben ökonomischen Vorteilen ist die potentielle Verhinderung gravierender Komplikationen für viele Chirurgen die Motivation, die Herz-Bypass-Operation Off-Pump durchzuführen. In Europa und Amerika liegt die Rate der OPCAB-Operationen bei etwa 20%, während in Asien die Mehrheit der Herz-Bypass-Operationen Off-Pump durchgeführt wird [5].

Initiale Studien zeigten, dass in ausgewählten Patienten die Herz-Bypass-Operation Off-Pump mit vergleichbaren Ergebnissen möglich ist [6]. In erfahrenen Zentren war die Rate an schweren Komplikationen, Vollständigkeit der Revaskularisation sowie angiographisch nachgewiesener Offenheit der Bypässe zwischen On- und Off-Pump operierten Patienten gleich [7, 8]. Im Gegensatz dazu ergaben sich in risikoadjustierten Registerstudien für OPCAB eine geringere Rate an früh postoperativen Komplikationen inklusive der Schlaganfälle [9, 10]. Im Langzeitverlauf ergaben sich ebenfalls widersprüchliche Ergebnisse, einige Studien zeigten eine erhöhte Sterblichkeit für OPCAB, während andere keinen Unterschied in der 5-Jahresmortalität berichten [10-12]. Die Evidenz bezüglich OPCAB war somit nicht eindeutig, begründet auf zahlreiche Anwendungsbeobachtungen und nur wenige randomisierte Studien mit relativ kleiner Fallzahl.

Neben der allgemeinen Betrachtung der Myokardrevaskularisation mit und ohne Herz-Lungen-Maschine wurden in dieser Habilitationsschrift spezielle Aspekte der Myokardrevaskularisierung wie einzelne Risikogruppen und Komplikationen analysiert. Die Ergebnisse dieser Habilitation sind in sieben Publikationen, unter anderem im New England Journal of Medicine, zusammengefaßt [13-19].

Spezielle Aspekte der Myokardrevascularisation mit oder ohne Herz-Lungen-Maschine

Frauen haben ein höheres operatives Risiko bei herzchirurgischen Eingriffen, was sich in der Mehrzahl der Risikoscores, wie z.B. im EuroSCORE und dem Koronarchirurgie (KCH)-Score wiederspiegelt [20–22]. Es gibt jedoch Berichte, die diesen Zusammenhang in Frage stellen und eher von einem höheren Risikoprofil der Frauen (z.B. eine höhere Diabetesrate, ältere Patienten) an sich ausgehen. Jedoch sind diese Arbeiten auf retrospektive Analysen reduziert. Dementsprechend haben wir uns der Fragestellung an einem prospektiven Datenkollektiv angenommen.

Ein weiterer Risikofaktor ist Vorhofflimmern, das als unabhängiger Prädiktor für Mortalität

und Morbidität nach Herz-Bypass-Operationen beschrieben wurde [23, 24]. In einer retrospektiven, propensity-score gematchten single-center-Analyse ergab sich ein möglicher Vorteil für die Off-Pump operierten Patienten mit präoperativ vorhandenem Vorhofflimmern [25]. Dementsprechend haben wir eine Analyse von Patienten mit präoperativem Vorhofflimmern vorgenommen.

Ein nicht zu vernachlässigender Faktor ist die Nierenschädigung. Bei bis zu einem Drittel der Patienten entwickelt sich nach herzchirurgischen Operationen eine akute Nierenschädigung unterschiedlichen Ausmaßes und bei etwa 2% ist eine temporäre Nierenersatz-Therapie / Dialyse notwendig [26]. Das Auftreten einer akuten Nierenschädigung ist assoziiert mit einer erhöhten Sterblichkeit, sowohl kurzfristig als auch im Langzeit-Verlauf [27, 28]. Eine präventive oder therapeutische Strategie zur Beeinflussung der akuten Nierenschädigung wäre daher von besonderem Wert. Die Pathogenese der akuten Nierenschädigung ist multifaktoriell und beinhaltet eine gestörte Autoregulation durch Komorbidität und Medikamente, eine Perfusionsminderung durch die veränderte Hämodynamik während und nach der Operation und die systemisch-inflammatorische Reaktion als Reaktion auf das Operationstrauma [29-31]. Einige Faktoren werden von der Off-Pump Technik beeinflusst. Die extrakorporale Zirkulation mit der Herz-Lungen-Maschine ist mit einem Kontakt des Blutes zu Fremdoberflächen verbunden, was einen Grund für die Entzündungsreaktion darstellt. Zum anderen führt der Verlust des pulsatilen Blutflusses während der extrakorporalen Zirkulation zu einer veränderten Perfusion der Nieren. Daher erscheint es möglich, dass Patienten mit einer Herz-Bypass-Operation der Verzicht auf die extrakorporale Zirkulation einen positiven Effekt auf die Nierenfunktion hat. Das Ziel dieser Untersuchung war es daher, die Häufigkeit und das Ausmaß der akuten Nierenschädigung Off-Pump versus On-Pump zu untersuchen.

Die von Patienten und Ärzten gleichermaßen mit am meisten gefürchtete Komplikation einer Herz-Bypass-Operation sind neurologische Schäden. Daher ist das wahrscheinlich wichtigste Argument für die Off-Pump – Technik die Aussicht auf eine verringerte Schlaganfall-Rate. Bei einer Herz-Bypass-Operation ohne Herz-Lungen-Maschine können sämtliche Manipulationen an der Aorta wegfallen. Die Kanülierung der Aorta sowie das aortale Abklemmen (cross-clamping) entfällt und wenn man die Arteria thoracica interna in situ als zuführendes Gefäß bzw. Gefäße für das Bypass-System verwendet, dann ist auch keine aortale Anastomose notwendig (anaortic OPCAB, no-touch technique). Damit wird das mechanische Aufbrechen atherosklerotischer Plaques in der Aorta ascendens und die zerebrale Embolisation von atheromatösem Debris eliminiert und so ein pathopysiologischer Mechanismus des perioperativen Apoplex ausgeschaltet.

2. Die GOPCABE Studie – Off-Pump versus On-Pump in älteren Patienten

2.1. Material und Methoden

2.1.1. Übersicht und Studiendesign

Die „German Off-Pump versus On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in Elderly Patients“ (GOPCABE) Studie ist eine randomisierte, kontrollierte Multicenter-Studie, die an zwölf herzchirurgischen Zentren in Deutschland durchgeführt wurde. Die Studie wurde initiiert durch die Arbeitsgruppe „Neue Technologien“ der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG). Die Mitglieder der Arbeitsgruppe sowie deren Rolle bei der Planung, Durchführung und Veröffentlichung der Studie sind in folgender Übersicht aufgeführt.

Tabelle 1: Übersicht und Funktionen der beteiligten Personen an der GOPCABE-Studie

Funktion	Beteiligte Person
Leitungs-Kommittee	A Diegeler (Chair und Principal Investigator), M Hilker (Co-Principal Investigator)
Sicherheits-Ausschuss	A Krian, D Birnbaum
Monitoring der Studienzentren und der Daten-qualität	IKKF: T Fetsch; E Brunn
Datenanalyse und statistische Beratung	M Zacher, RH Boedeker

Tab 1: Übersicht und Funktionen Personen des steering committee der GOPCABE-StudieIKKF-Institut für klinisch-kardiovaskuläre Forschung

Tabelle 2: Studienzentren mit Anzahl der rekrutierten Patienten

Studienzentrum	Patienten (n)	Studienleiter und Chirurgen
Herz- und Gefäß-Klinik Bad Neustadt	431	A Diegeler, W Dinstak, O Friesewinkel, S Klügl, W Reents, B Rosada;
Herz- und Diabeteszentrum Bad Oeyn-hausen	323	J Börgermann, J Gummert, K Hakim, L Hornik, N Mirow
Herzzentrum Dresden	312	K Alexiou, S Brose, U Kappert, K Matschke, K Plötze, SM Tugetkin

Studienzentrum	Patienten (n)	Studienleiter und Chirurgen
Universitätsklinik Regensburg	222	M Hilker, R Kobuch, L Rupprecht, C Schmid
Universitätsklinik Jena	190	T Bossert, M Breuer, T Doenst, G Färber, K Hekmat
Universitätsklinik Giessen	174	A Böning, O Coskun, P Roth
Robert Bosch Krankenhaus Stuttgart	150	M Albert, A Blehm, UFW Franke, M Maedge, R Nagib, A Ursulescu
Herzzentrum Universität Leipzig	144	F Bakhtiary, AK Funkat, J Garbade, D Holzhey, S Lehmann, A Rastan
Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf	138	H Gulbins, M Ismail, P Marcsek, H Treede
Albertinen-Krankenhaus Hamburg	132	E Cramer, L Hansen, C Lehmann, FC Rieß, J Stripling, S Winkel
Klinikum für Herzchirurgie Karlsruhe	95	M Cakir, R Kiefer, J Loew, F Noak, F Rose, P Veeckman
Universität Bochum	83	A Asfoor, A Laczkovics, D Reber

Tab 2: Dargestellt sind die beteiligten Zentren sowie der Leiter der Studie auf Zentrumsebene und die beteiligten Chirurgen; die Reihenfolge entspricht der Anzahl an rekrutierten Patienten.

Sponsor der Studie war die DGTHG. Die Firma Maquet (Maquet Deutschland GmbH, 76437 Rastatt) unterstützte die Studie finanziell durch eine nicht gebundene Zuwendung an den Sponsor, hatte aber ansonsten keinen Einfluss auf Planung, Studiendesign, Durchführung und Veröffentlichung der Studie.

Alle teilnehmenden Kliniken führten vor Beginn der Studie routinemäßig Herz-Bypass-Operationen Off-Pump durch und waren somit zur Zeit der Planung und Durchführung der Studie die Protagonisten der OPCAB-Chirurgie in Deutschland. Das Institut für klinisch-kardiovaskuläre Forschung (IKKF, 80335 München) war beauftragt mit der Erfassung der Daten.

2.1.2. Studienpopulation

Die GOBCABE-Studie konzentriert sich auf ältere Patienten. In dieser Patientenpopulation ist mit einer höheren Ereignis-Rate zu rechnen, so dass ein möglicher Vorteil der Off-

Pump-Technik in einem Kollektiv mit einem höheren Operationsrisiko deutlich zum Vorschein kommen würde. Eingeschlossen wurden daher Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation mindestens 75 Jahre oder älter waren und bei denen auf Grund einer koronaren Herzerkrankung die Indikation zur Bypassoperation bestand. Ausschlusskriterien waren Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, die eine weitere simultane Operation am Herzen oder Gefäßen notwendig machten, Patienten mit vorangegangener Perikarderöffnung, eine Operation innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme in das Krankenhaus (Notfall-Operation), eine geplante Bypass-Operation ohne Sternotomie (z.B. MIDCAB-OP) sowie Patienten, die kein schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme geben wollten oder konnten. Die Anzahl und die Basisdaten aller Patienten $\geq$ 75 Jahre mit isolierter Herz-Bypass-Operation, die nicht randomisiert wurden, wurden in einem Screening-Logbuch erfasst. Hierbei wurde auch der Grund für die nicht erfolgte Studienteilnahme (Ausschlusskriterien, organisatorische Gründe) dokumentiert.

2.1.3. Randomisierung und Behandlung

Nach erfolgter schriftlicher Zustimmung der Patienten wurden diese zufällig der Operation mit oder ohne Herz-Lungen-Maschine zugeordnet. Die Randomisierung erfolgte erst, nachdem die Basisdaten der Patienten inklusive Anzahl und Zielgefäße der geplanten Bypässe in die zentrale Datenbank eingegeben wurden. Es wurde eine nach Zentrum stratifizierte Blockrandomisation mit einer Blocklänge von 8 durchgeführt. Die Blocklänge war den Untersuchern unbekannt. Dieses Verfahren wurde gewählt um die Strukturgleichheit zwischen den Gruppen schon auf Zentrumsebene zu gewährleisten. Die notwendige Zufallszahlenfolge wurde mit Hilfe des Programms „Random Allocation Software“ Version 1.0.0 erstellt und dem Datenmanagement übermittelt (IKKF München). Die Zuteilung in die Gruppen erfolgte im Verhältnis 1:1.

An allen teilnehmenden Zentren wurden vor dem Beginn der Studie regelmäßig Herz-Bypass-Operationen Off-Pump durchgeführt. Die beteiligten Zentren nominierten vorab Chirurgen, welche die Operation bei den Studienpatienten durchführen durften. Die Studienchirurgen wiesen für die jeweilige Operationstechnik eine ausgewiesene Expertise auf. Vor Studienbeginn hatten die Off-Pump-Chirurgen durchschnittlich 514 Patienten (Median 322) und die On-Pump-Chirurgen 1378 Patienten (Median 578) operiert. Die technischen Details der Operation sowie die verwendeten Materialen wurden dem jeweiligen Chirurgen überlassen. Für alle Off-Pump-Prozeduren wurden kommerziell erhältliche Stabilisatoren verwendet, um einen bewegungsarmen Operationssitus zu erhalten.

2.1.4. Studienendpunkte

Primärer Endpunkt war der kombinierte Endpunkt aus Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall, erneute Revaskularisation und neu aufgetretener Dialyse bis zum 30. postoperativen Tag. Die Definitionen der einzelnen Variablen sind in Tabelle 3 dargestellt. Als sekundäre Endpunkte wurden die Variablen Operationszeit, Beatmungszeit, Liegezeit auf Intensivstation, Verweildauer im Krankenhaus und die Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate festgelegt. Im Langzeitverlauf wurden die Variablen erneute Revaskularisation, Myokardinfarkt, cerebrovaskuläre Ereignisse, neu aufgetretene Dialysepflichtigkeit und die Sterblichkeit beobachtet. Analog des primären Endpunktes nach 30 Tagen wurde für die Zeit nach einem Jahr ebenfalls ein kombinierter Endpunkt definiert.

Tabelle 3: Definition der Variablen des primären Endpunktes

Endpunkt	Definition
Mortalität	Tod jeglicher Ursache im Beobachtungszeitraum
Schlaganfall	Neu aufgetretenes fokal-neurologisches Defizit dessen Symptome länger als 24 Stunden anhalten. Die Diagnose „Schlaganfall“ musste durch einen Facharzt für Neurologie bestätigt werden. Bildgebende Verfahren (CT, MRT) wurden zur Differenzierung zwischen ischämisch oder hämorrhagischen bedingtem Schlaganfall empfohlen.
Myokardinfarkt:	**Ein Myokardinfarkt innerhalb von 72 Stunden postoperativ liegt vor, wenn mindestens eines der folgenden drei Kriterien erfüllt ist:** 1. CK-MB > 5x größer als der obere Grenzwert des Normalwertes 2. Angiographischer Nachweis eines neu aufgetretenen Verschlusses eines Koronargefäßes oder Bypass 3. durch Bildgebung nachgewiesener neu aufgetretener Verlust vormals vitalen Myokards **Ein Myokardinfarkt später als 72 Stunden postoperativ ist definiert als ein Anstieg von kardialen Enzymen über die 99te Perzentile des oberen Grenzwertes in Verbindung mit dem Nachweis einer Myokardischämie durch mindestens eines der folgenden Kriterien**: 1. klinische Symptome vereinbar mit einer Myokardischämie oder 2. EKG-Veränderungen, die auf eine Myokardischämie hinweisen (neu aufgetretenen ST-Strecken-Veränderungen oder neuer Linksschenkelblock) oder 3. Entwicklung von pathologischen Q-Zacken oder 4. durch Bildgebung nachgewiesener neu aufgetretener Verlust von vormals vitalem Myokard oder neue regionale Wandbewegungsstörungen Ein Myokardinfarkt nach einer perkutanen Koronarintervention ist in dieser Gruppe enthalten und definiert als ein Anstieg von kardialen Enzymen um mehr als das 3-fache des oberen Grenzwertes
Nierenversagen / Dialyse:	Neu aufgetretene Indikation zur Dialyse oder kontinuierlichen Hämofiltration. Die Durchführung einer Dialyse oder Hämofiltration während der Operation an der Herz-Lungen-Maschine ist in dieser Definition nicht enthalten. Dieser Endpunkt wird bei Patienten mit bereits präoperativ bestehendem dialysepflichtigem Nierenversagen nicht gewertet.

Erneute koronare Revaskularisation:	Jegliche erneute Herz-Bypass Operation oder perkutane Koronarintervention nach der Index-Operation

Tab 3: CT-Computertomographie, MRT-Magnetresonanztomographie

2.1.5. Fallzahlberechnung

Zum Zeitpunkt der Studienkonzeption zeigte sich für die geplante Studienpopulation in den beteiligten Zentren eine Rate von 15% für den primären kombinierten Endpunkt. Für die Off-Pump-Technik wurde eine mögliche Reduzierung der Ereignisrate auf 10% als klinisch relevant und plausibel postuliert. Es wurde beschlossen, die Fallzahl basierend auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5%, einer Trennschärfe (Power) 1-β von 90% sowie einer odds ratio (OR) von 0.63 ($P_{Off\text{-}Pump}$ = 0.10 und $P_{On\text{-}Pump}$ = 0.15) zu kalkulieren. Unter der Annahme einer Therapiewechslerrate von nicht mehr als 5% ergaben sich im balancierten Fall 1000 benötigte Teilnehmer pro Gruppe. Zur Berechnung wurde das Programm nQuery Advisor 5.0 verwendet [32]. Nach 500 eingeschlossenen Teilnehmern wurde eine verblindete Fallzahladjustierung vorgenommen. Zum damaligen Zeitpunkt zeigte sich eine Ereignisrate von 0.11. Auf Basis der im Studienprotokoll angegebenen Formeln ergab sich daher eine Schätzung für die Ereignisraten $P_{On\text{-}Pump}$ = 0.13 und $P_{Off\text{-}Pump}$ = 0.088. Um die angestrebte Power von 90% zu erhalten, wurde die geplante Fallzahl auf insgesamt 2500 Patienten angehoben.

2.1.6. Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde grundsätzlich anhand des „Intention To Treat"- Prinzips durchgeführt. Dies bedeutet, dass die Gruppenzugehörigkeit zum Zeitpunkt der Randomisierung entscheidend für die Auswertung ist. Ein essentieller Teil der Studie war es, die zufällig zugeordnete Operationstechnik durch für die Studie nominierte Chirurgen mit einer nachgewiesenen Expertise durchführen zu lassen. Somit konnte die Randomisierung nicht direkt im Operationssaal erfolgen. Es musste vielmehr für die OP-Planung ein Zeitfenster zwischen Randomisierung und Operation bestehen. In dieser Zeit war es möglich, dass aus organisatorischen oder medizinischen Gründen (z.B. es war kurzfristig kein Studienchirurg für die randomisierte OP-Technik verfügbar oder es wurde zwischenzeitlich eine zusätzliche, interventionsbedürftige Herzklappen- oder Gefäßerkrankung diagnostiziert) die Randomisierung nicht eingehalten werden konnte. Laut Studienprotokoll wurden diese Patienten nachträglich von der Analyse ausgeschlossen. Die Auswertung erfolgte somit anhand einer modifizierten Intention-To-Treat-Analyse. Da dass Intention-To-Treat – Prinzip ein zentrales Element zur Vermeidung von bias bei der Durchführung randomi-

sierter Studien ist, wurde der Einfluss dieses nachträglichen Ausschluss von randomisierten Patienten in einer separaten Sensitivitäts-Analyse untersucht.
Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Version 20.0. Nominal und ordinal skalierte Variablen wurden mit ihrer gültigen Anzahl und gegebenenfalls mit ihrem Anteil am Kollektiv in % angegeben. Metrisch skalierte Größen wurden mit Median, Mittelwert, und Standardabweichung charakterisiert. Wenn es sinnvoll erschien, wurden für die Schätzer 95%-Konfidenzintervalle berechnet. Für den deskriptiven Vergleich der unabhängigen Variablen wurde der Chi-Quadrat, T- oder Kruskal-Wallis-Test, je nach Voraussetzungen, verwendet.

Die Zielvariable wurde primär mit der Hilfe der logistischen Regression zur Adjustierung möglicher confounder und sekundär mittels kontinuitätskorrigierter Chi-Quadrat-Statistik nach Yates analysiert. Die Mantel-Haenszel-Statistik wurde dabei verwendet um eine Adjustierung des Zentrumseffekts zu erreichen. Die Darstellung mittels „forest-plots“ erfolgte mit dem Review Manager (RevMan) Version 5.1.4 (Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008).

Mögliche confounder unter den unabhängigen Variablen wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-Kennwertes zunächst statistisch gesucht. Mittels häufig verwendeter Grenzen wurde der mögliche Effekt in eine der Kategorien klein, mittel oder groß einsortiert. Die Aufnahme in das Regressionsmodell erfolgte für alle unabhängigen Variablen mit mittlerem oder großem Effekt, wenn nach herzchirurgischer Kenntnis ein Zusammenhang mit dem kombinierten Endpunkt nicht ausgeschlossen werden konnte und die beobachtete Gruppendifferenz als klinisch bedeutsam eingestuft wurde.

Für die logistische Regression wurden die Zentren beginnend mit dem kleinsten so zusammengefasst, dass jeweils mindestens 300 Teilnehmer zusammenkamen.

Ereignis- und Sterberaten im Langzeitverlauf wurden mit dem Kaplan-Meier-Schätzer dargestellt. Gruppenunterschiede wurden mittels log-rank-Statistik analysiert. Uni- und multivariate Untersuchungen des möglichen Einflusses der bekannten Variablen auf diese Raten wurden mit Hilfe der Cox-Regression vorgenommen.

2.2. Ergebnisse

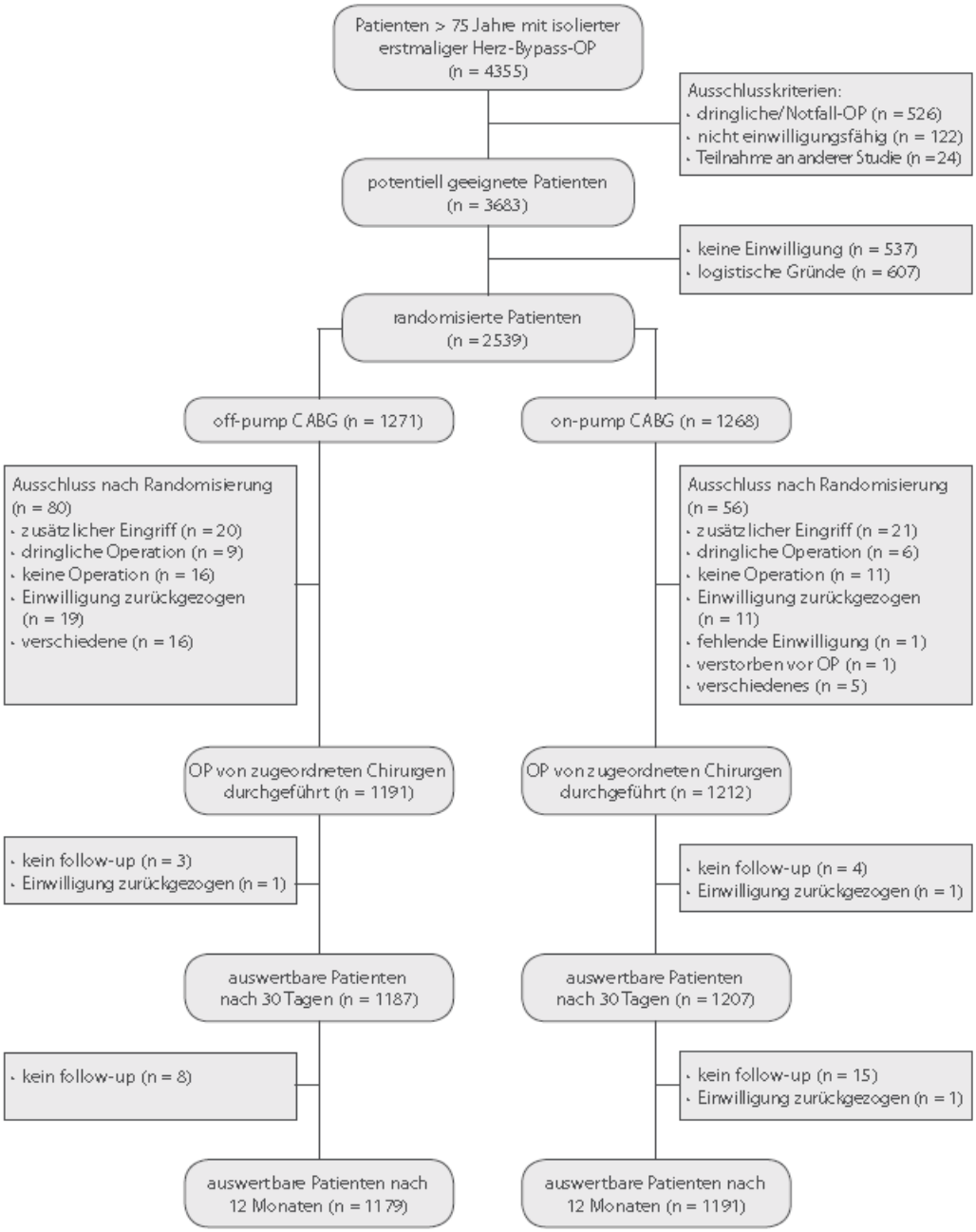
2.2.1. Rekrutierung

Der erste Patient wurde am 25.6.2008 und der letzte Patient am 9.9.2011 eingeschlossen. In dieser Rekrutierungsphase wurden an den beteiligten Zentren insgesamt 4355

Patienten operiert, die mindestens 75 Jahre alt waren und bei denen eine isolierte Herz-Bypass-Operation ohne vorangegangene Perikarderöffnung durchgeführt wurde. Bei 672 Patienten bestanden Ausschluss-Kriterien (dringliche oder Notfall OP: n = 526; fehlende Konsenfähigkeit: n = 122; konkurrierende Studie: n = 24), so dass im Rekrutierungszeitraum 3683 Patienten für die Studienteilnahme in Frage kamen. 607 potentielle Aspiranten (16,5%) wurden aus logistischen Gründen nicht gefragt und 537 Patienten (14,5%) haben eine Studienteilnahme abgelehnt. 2539 Patienten wurden im Rekrutierungszeitraum eingeschlossen und randomisiert einer der beiden Behandlungsarme (1271 Off-Pump, 1268 On-Pump) zugeordnet. Damit wurden primär 69% aller möglichen Patienten in die GOPCABE-Studie eingeschlossen.

Nach der Randomisierung wurden 80 Patienten der Off-Pump-Gruppe und 56 Patienten der On-Pump-Gruppe nachträglich ausgeschlossen. Die Gründe für den nachträglichen Ausschluss waren die Notwendigkeit eines zusätzlichen kardiovaskulären Eingriffs (n = 41), dringliche OP ohne verfügbaren Studienoperateur (n = 15), keine Operation durchgeführt (n = 27), Widerruf der Einwilligung zur Studienteilnahme (n = 31), Tod vor OP (n = 1), sowie andere, verschiedene Gründe (n = 21). Die verbleibenden 1191 Patienten der Off-Pump-Gruppe und die 1212 Patienten der On-Pump-Gruppe wurden entsprechend dem Protokoll von dem zuständigen Studienchirurgen operiert. Nach der Operation haben in den ersten 30 Tagen weitere 2 Patienten ihre Einwilligung zurückgezogen und bei 7 Patienten konnte der postoperative Status nicht ermittelt werden (lost to follow-up). Somit verblieben 2394 Patienten zur Analyse des primären Endpunktes am 30. Tag nach der Operation (1187 Off-Pump und 1207 On-Pump). Nach 12 Monaten hatte ein weiterer Patient sein Einverständnis widerrufen und bei 23 Patienten konnte der postoperative Status nicht ermittelt werden. Damit verblieben 2370 Patienten für die Analyse des primären Endpunktes nach 12 Monaten (1179 Off-Pump, 1191 On-Pump). Im Ablaufdiagramm (Abbildung 1) sind die Patientenzahlen und Ausschlussgründe für das Studienkollektiv und die beiden Behandlungsgruppen dargestellt.

Abbildung 1: Patienten Flow-Chart



2.2.2. Patientencharakteristika

Die demographischen und klinischen Charakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 4 dargestellt. Insgesamt waren die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen balanciert. Der mögliche Einfluss der Patientencharakteristika auf den primären Endpunkt bei Off-Pump oder On-Pump operierten Patienten erscheint

vernachlässigbar gering. Das mittlere Alter betrug 78 Jahre mit einer Spannbreite zwischen 75 und 90 Jahren. Nahezu ein Drittel aller Studienpatienten waren Frauen. Insgesamt hatten 37% aller Patienten bereits einen Myokardinfarkt erlitten und bei einem Drittel war die linksventrikuläre Funktion reduziert (EF < 50%). Die Ausprägung der koronaren Herzerkrankung zeigte bei Mehrzahl der Patienten (89%) eine koronare Drei-Gefäß-Erkrankung und / oder eine Hauptstamm-Stenose. Die prognostizierte Sterblichkeit im Krankenhaus anhand des Koronarchirurgie-Scores [20] betrug 3,8% in beiden Gruppen.

Tabelle 4: Patientencharakteristika

	Off-Pump (n=1187)	On-Pump (n=1207)
Frauen [No. (%)]	366 (30.8)	389 (32.2)
Alter [Jahre]	78,6 ± 2.98	78,4 ± 2.87
Body -Mass Index [kg/m2]	27,8 ± 4.1	27,8 ± 4.1
Insulinpflichtiger Diabetes mellitus [No. (%)]	179 (15,1)	166 (13,8)
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung [No. (%)]	127 (10,7)	118 (9,8)
Vorangegangener Schlaganfall [No. (%)]	121 (10,2)	95 (7,9)
Periphere Gefäßerkrankung [No. (%)]*	388 (32,7)	392 (32,5)
Pulmonal-arterieller Hypertonus [No. (%)] §	39 (3,3)	26 (2,2)
Vorangegangener Myokardinfarkt [No. (%)]	427 (36,0)	456 (37,8)
Vorangegangene perkutane Koronarintervention [No.(%)]	268 (22,6)	263 (21,8)
Vorhofflimmern [No. (%)]	177 (14.9)	190 (15.7)
Implantierter Schrittmacher [No. (%)]	31 (2.6)	33 (2.7)

	Off-Pump (n=1187)	On-Pump (n=1207)
Linksventrikuläre Auswurf-Fraktion [No. (%)]		
< 30%	25 (2,1)	39 (3,2)
30-50%	365 (30,7)	341 (28,3)
> 50%	797 (67,1)	827 (68,5
CCS angina Skala [No. (%)] Ω		
I	224 (18,9)	230 (19,0)
II	396 (33,4)	425 (35,2)
III	523 (44,1)	496 (41,1)
IV	44 (3,7)	56 (4,6)
Kreatinin [No. (%)]		
≤ 2,3 mg/dl	1150 (96,9)	1169 (96,9)
> 2,3 mg/dl	26 (2,2)	27 (2,2)
Chronische Dialyse [No. (%)]	11 (0,9)	11 (0,9)
Kritischer Zustand [No. (%)] Δ	22 (1,9)	36 (3,0)
Logistischer EuroScore #†	8,31 ± 7,17	8,23 ± 6,61
KCH-Score #‡	3,85 ± 4,02	3,82 ± 3,51

Tab 4: Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Soweit nicht anders angegeben erfolgt die Darstellung als Anzahl (%) oder als Mittelwert + Standardabweichung.

*Periphere Gefäßerkrankung beinhaltet Stenosen der hirnversorgenden Gefäße > 50% bzw. Verschluß derselben, Stenosen bzw. Verschluß sonstiger peripherer Gefäße sowie Aneurysmen der Aorta.

§ Pulmonal-arterielle Hypertonie war definiert als ein systolischer pulmonal-arterieller Druck > 60 mmHg.

Ω Die Skala der Canadian Cardiovascular Society (CCS) gibt das Ausmaß der Angina-pectoris-Beschwerden wieder, wobei höhere Werte eine stärkere Limitation der körperlichen Aktivität durch Angina pectoris bedeuten.

Δ kritischer Zustand war definiert als das Vorhandensein von einem oder mehreren der folgenden Punkte: kardiogener Schock oder Reanimation innerhalb von 48h vor Krankenhausaufnahme, maschinelle Beatmung, Therapie mit Katecholaminen oder intraaortale Ballon-Pumpe.

Das operative Risiko wurde mit Hilfe des logistischen European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) †[20] und dem Koronarchirurgie-Score (KCH) ‡ [21] ermittelt. Der EuroSCORE und der KCH-Score sind multivariable Modelle, die anhand von klinischen Charakteristika die individuelle 30-

Tages-Sterblichkeitsrate errechnen. Der EuroSCORE wurde 1998 aus Daten von herzchirurgischen Patienten aus acht europäischen Ländern ermittelt. Der KCH-Score wird jährlich aus denverbindlich zu erhebenden Register-Daten aller Herz-Bypass-Operationen in Deutschland ermittelt.

Die demographischen und klinischen Charakteristika der Patienten, die potentiell für die Studie geeignet waren aber nicht inkludiert wurden, wurden in dem Screening-Logbuch aufgezeichnet. Von den 1144 nicht eingeschlossenen Patienten wurden die Daten von 1028 Patienten erfasst (Tabelle 2). Im Vergleich zur Studienpopulation waren diese Patienten etwas älter, hatten häufiger Ruhe-Angina und mehr Patienten hatten eine höhergradig reduzierte linksventrikuläre Funktion (EF < 30%). Mehr als dreimal so viele Patienten wiesen präoperativ einen kritischen Zustand auf. Als kritischer Zustand war definiert, wenn die Patienten innerhalb von 48 Stunden reanimiert wurden, im kardiogenen Schock waren, maschinell beatmet wurden oder eine Therapie mit inotropen Substanzen oder einer intraaortalen Ballonpumpe notwendig war. Insgesamt wurden von diesen Patienten 46% (473 von 1028) Off-Pump operiert. Dieser hohe Prozentsatz an Off-Pump-Operationen unterstreicht noch einmal, dass in den beteiligten Studienzentren das Verfahren regelmäßig angewendet wurde.

Tabelle 5: Basischarakteristika Studienpopulation versus nicht inkludierte Patienten

	Nicht inkludiert (n=1028)	Studienpopulation (n=2539)
Frauen [No. (%)]	324 (31.5)	755 (31.5)
Alter [Jahre] *	78,8 ± 3,2	78,5 ± 2,9
Insulinpflichtiger Diabetes mellitus [No. (%)]	170 (16,5)	345 (14,4)
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung [No. (%)]	92 (8,9)	245 (10,2)
Vorangegangener Schlaganfall [No. (%)] **	116 (11,3)	190 (8,1)
Periphere Gefäßerkrankung [No. (%)]*	272 (26,5)	780 (32,6)
Pulmonal-arterieller Hypertonus [No. (%)] §	31 (3,0)	65 (2,7)
Vorangegangener Myokardinfarkt [No. (%)] ***	243 (23,6)	883 (36,9)

	Nicht inkludiert (n=1028)	Studienpopulation (n=2539)
Vorhofflimmern [No. (%)] *	127 (12,3)	232 (9,7)
Implantierter Schrittmacher [No. (%)]	30 (2,9)	64 (2,7)
Linksventrikuläre Auswurf-Fraktion [No. (%)] **		
< 30%	44 (4,3)	64 (2,7)
30-50%	314 (30,5)	706 (29,5)
> 50%	670 (65,2)	1624 (67,8)
CCS angina Skala [No. (%)] Ω ***		
I	399 (38,8)	454 (19)
II	282 (27,4)	821 (34,3)
III	271 (26,4)	1019 (42,6)
IV	76 (7,4)	100 (4,2)
Kreatinin [No. (%)] *		
≤ 2,3 mg/dl	982 (95,5)	2319 (96,9)
> 2,3 mg/dl	46 (4,5)	53 (2,2)
Kritischer Zustand [No. (%)] Δ ***	84 (8,2)	58 (2,4)
Logistischer EuroScore #† *	8,86 ± 8,84	8,27 ± 6,89
KCH-Score #‡ **	4,38 ± 5,49	3,83 ± 3,77

Tab 5: Legende siehe Tabelle 4. Bei dem Vergleich der Gruppen bedeutet: * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$ und *** = $p < 0,001$

2.2.3. Chirurgische Therapie

Die intra- und postoperativen Variablen inklusive der geplanten und tatsächlich angefertigten Anastomosen sind in Tabelle 6 aufgeführt. Bevor der Patient in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert wurde, mussten die geplante Anzahl der Bypässe bzw. Anastomosen sowie die Zielgefäße in das Datenformular eingegeben werden. Bei der Mehrzahl der Operationen (79% Off-Pump und 78% On-Pump) waren zwei oder drei

Bypässe geplant. In der On-Pump-Gruppe wurden mehr Bypässe als in der Off-Pump-Gruppe geplant (3,0 vs 2,9; $p < 0,05$). Tatsächlich wurden in der Off-Pump-Gruppe weniger Anastomosen als in der On-Pump-Gruppe angefertigt. Die durchschnittliche Anzahl an Anastomosen betrug 2,7 in der Off-Pump-Gruppe und 2,8 in der On-Pump-Gruppe ($p < 0,001$). Als eine mögliche Definition für die Vollständigkeit der Revaskularisation kann das Verhältnis von geplanten zu tatsächlich durchgeführten Bypässen herangenommen werden [33, 34]. Bei Verwendung dieser Definition wurde insgesamt annähernd ein Drittel aller Patienten inkomplett revaskularisiert. Die inkomplett revaskularisierten Patienten überwogen in der Off-Pump-Gruppe (34% versus 29%; $p < 0,001$).

Tabelle 6: Intra- und postoperative Variablen

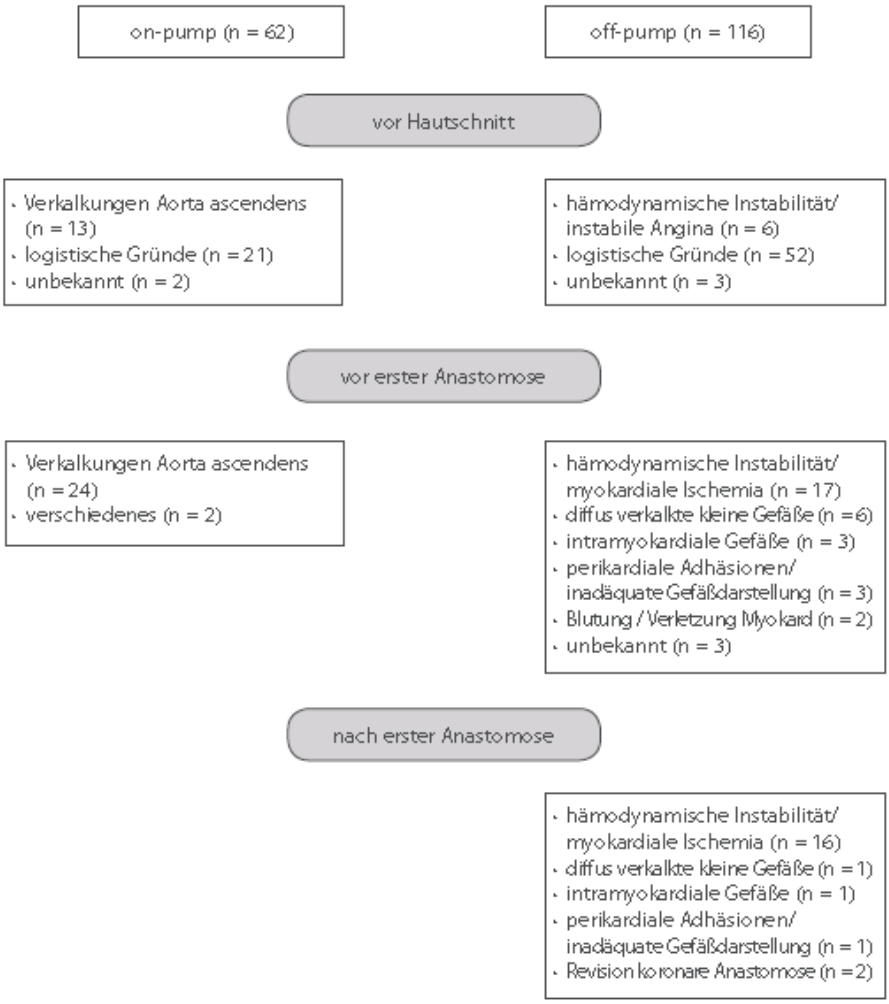
		Off-Pump (n=1187)	On-Pump (n=1207)
Operative Variablen ‡ [No. (%)]			
Geplante koronare Anastomosen *		2,95	3,0
Anzahl geplante koronare Anastomosen			
	1	28 (2,4%)	12 (1%)
	2	242 (20,4%)	260 (21,5%)
	3	700 (59,0%)	683 (56,6%)
	4	197 (16,6%)	222 (18,4%)
	>4	20 (1,7%)	30 (2,5%)
Ausgeführte koronare Anastomosen ***			
	1	74 (6,2 %)	44 (3,6 %)
	2	414 (34,9 %)	382 (31,6 %)
	3	557 (46,9 %)	551 (45,7 %)
	4	123 (10,4 %)	187 (15,5 %)
	>4	19 (1,6 %)	43 (3,5 %)

	Off-Pump (n=1187)	On-Pump (n=1207)
Geplante versus ausgeführte koronare Anastomosen ***		
Anzahl geplant = Anzahl ausgeführt	663 (56%)	651 (54 %)
Anzahl geplant < Anzahl ausgeführt	121 (10 %)	202 (17 %)
Anzahl geplant > Anzahl ausgeführt	403 (34 %)	354 (29 %)
Wechsel der Operationstechnik ***	115 (9,7%)	62 (5,1%)
Postoperative Variablen [No. (%)]		
Anzahl Patienten mit Bluttransfusion ***	668 (56,3%)	757 (62,7%)
Transfundierte Erythrozytenkonzentrate † ***	2,0 (1)	2,4 (2)
Operationsdauer [min] †	175 (170)	174 (168)
Dauer maschinelle Beatmung [h] †	25,1 (12)	30,7 (12)
Dauer Aufenthalt Intensivstation [Tage] †	3,7 (2)	4,3 (2)
Dauer Aufenthalt Krankenhaus [Tage] †	11,5 (9)	11,6 (9)

Tab 6: ‡ Vor Randomisierung musste die geplante Anzahl der koronaren Anastomosen sowie die Zielgefäße angegeben werden.
† Darstellung als Mittelwert (Median).
Bei dem Vergleich der Gruppen bedeutet: * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$ und *** = $p < 0,001$

Die Zeitpunkte und Gründe für einen Wechsel der Operationstechnik sind in Abbildung 2 dargestellt. Eine Konversion der initial randomisierten Operationstechnik erfolgte bei 116 (9,7%) Patienten der Off-Pump-Gruppe und bei 62 (5,1%) Patienten der On-Pump-Gruppe ($p < 0,001$). Vor dem Hautschnitt war ein Wechsel der Operationstechnik hauptsächlich durch logistische Gründe (z.B. der Studienchirurg war nicht verfügbar) verursacht. Nach Operationsbeginn waren in der On-Pump-Gruppe atherosklerotische Veränderungen der Aorta ascendens der häufigste Grund für eine Konversion. In der Off-Pump-Gruppe waren die hämodynamische Instabilität, schwer verkalkte Zielgefäße und ungenügende Exposition die Hauptgründe für einen Wechsel der Operationstechnik.

Abbildung 2 Treatment crossover: Zeitpunkt und Gründe für den Wechsel der randomisierten Operationstechnik



2.2.4. Primärer Endpunkt

Die Variablen des primären Endpunktes nach 30 Tagen sowie nach einem Jahr sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 7: Endpunkte nach 30 Tagen und nach einem Jahr

Endpunkte [No (%)]	Off-Pump	On-Pump	OR [95%CI]	p-Wert
30 Tage postoperativ	**n=1187**	**n=1207**		
Primärer kombinierter Endpunkt	93 (7,8)	99 (8,2)	0,95 [0,71–1,28]	0,74
30 Tage-Mortalität	31 (2,6)	34 (2,8)	0,92 [0,57–1,51]	0,75
Myokardinfarkt	18 (1,5)	20 (1,7)	0,92 [0,51–1.66]	0,79
Schlaganfall	26 (2,2)	32 (2,7)	0,83 [0,50–1,38]	0,47
Erneute Revaskularisierung	15 (1,3)	5 (0,4)	2,42 [1,03–5,72]	0,04
Neue Dialyse	29 (2,4)	37 (3,1)	0,80 [0,49–1,29]	0,36
12 Monate postoperativ £	**n = 1179**	**n = 1191**	**HR [95% CI]**	
Primärer kombinierter Endpunkt †	154 (13,1)	167 (14,0)	0,93 [0,76–1,16]	0,48
Ein-Jahres-Mortalität	83 (7,0)	95 (8,0)	0,88 [0,65–1,18]	0,38
Myokardinfarkt	25 (2,1)	28 (2,4)	0,90 [0,53–1,54]	0,70
Schlaganfall	41 (3,5)	52 (4,4)	0,79 [0,5–1,19]	0,26
erneute Revaskularisierung	36 (3,1)	24 (2,0)	1,52 [0,90–2,54]	0,11
neue Dialyse	34 (2,9)	42 (3,5)	0,82 [0,52–1,28]	0,38

Tab 7: HR-hazard ratio, OR-odds ratio.
† Der primäre kombinierte Endpunkt bestand aus den Einzelereignissen Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, erneute Revaskularisierung und neue Dialyse nach 30 Tagen und nach einem Jahr postoperativ.

£ Für den Gruppenvergleich wurde für die Endpunkte nach 30-Tagen der Chi-Quadrat-Test und nach 12 Monaten der log-rank-Test verwendet.

Innerhalb von 30 Tagen nach der primären Operation trat der kombinierte Endpunkt aus Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt, neu aufgetretener dialysepflichtige Niereninsuffizienz sowie erneute myokardialer Revaskularisierung bei 93 (7,8%) Patienten der Off-Pump-Gruppe und bei 99 (8,2%) Patienten der On-Pump-Gruppe auf (OR 0,95; CI: 0,71 – 1,28; p = 0,74). Eine erneute Revaskularisierung wurde häufiger bei Patienten in der Off-Pump-Gruppe durchgeführt (15 Patienten [1.3%] versus 5 Patienten [0.4%]; OR 2,42; 95% CI: 1.03 – 5.72; p = 0.04). Zur adujstierten Kalkulation der Odds Ratio der Zielvariablen zwischen den Gruppen wurden die einzelnen Zentren als Einflussgröße berücksichtigt [35]. Hier zeigte sich anhand einer logistischen Regressionsanalyse kein Behandlungseffekt der einzelnen Zentren auf das Studienergebnis (Abbildung 3).

Abbildung 3: Forest plot primärer Endpunkt auf Zentrumsebene

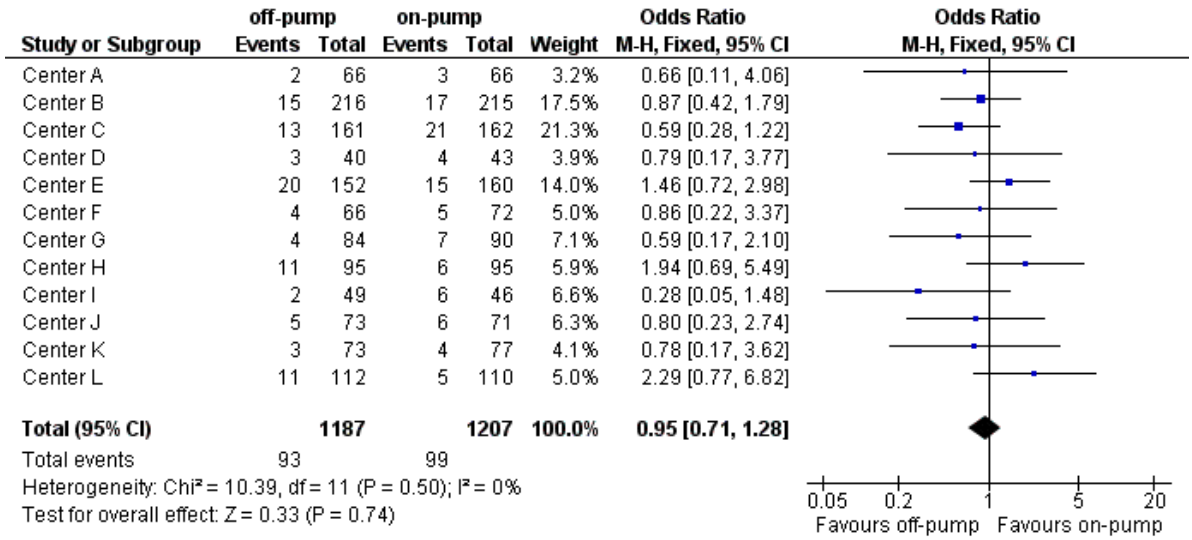


Abb 3:: Die odds ratio off-pump / on-pump sowie das 95% Konfidenzintervall wird für den kombinierten primäre Endpunkt bestehend aus Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, erneuter Revaskularisierung und neue Dialyse nach 30 Tagen für die einzelnen Zentren als forest plot dargestellt. Die Berechnung sowie die Darstellung als forest plot wurde mit dem Review Manager der Cochrane Library (RevMan Version 5.1) erstellt.

Nach 12 Monaten war bei 154 Patienten (13,1%) der Off-Pump-Gruppe und 167 Patienten der On-Pump-Gruppe ein Ereignis des primären Endpunktes aufgetreten (Hazard Ratio 0,93; 95% CI: 0,76 – 1.16; p = 0,48) (Tabelle 7, Abbildung 4). Für den kombinierten Endpunkt sowie für die einzelnen Ereignisse Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt, neu aufgetretener dialysepflichtige Niereninsuffizienz oder erneute myokardialer Revaskularisierung ergab sich kein signifikanter Unterschied. Die Sterblichkeit nach einem Jahr betrug 7% in der Off-Pump-Gruppe und 8% in der On-Pump-Gruppe (Hazard Ratio 0,88; 95% CI:

0,65 – 1,18; p = 0,38). Der Unterschied bei der Rate der erneuten Revaskularisierung war nach einem Jahr nicht mehr signifikant.

Abbildung 4 Kaplan-Meier-Kurve für den primären Endpunkt

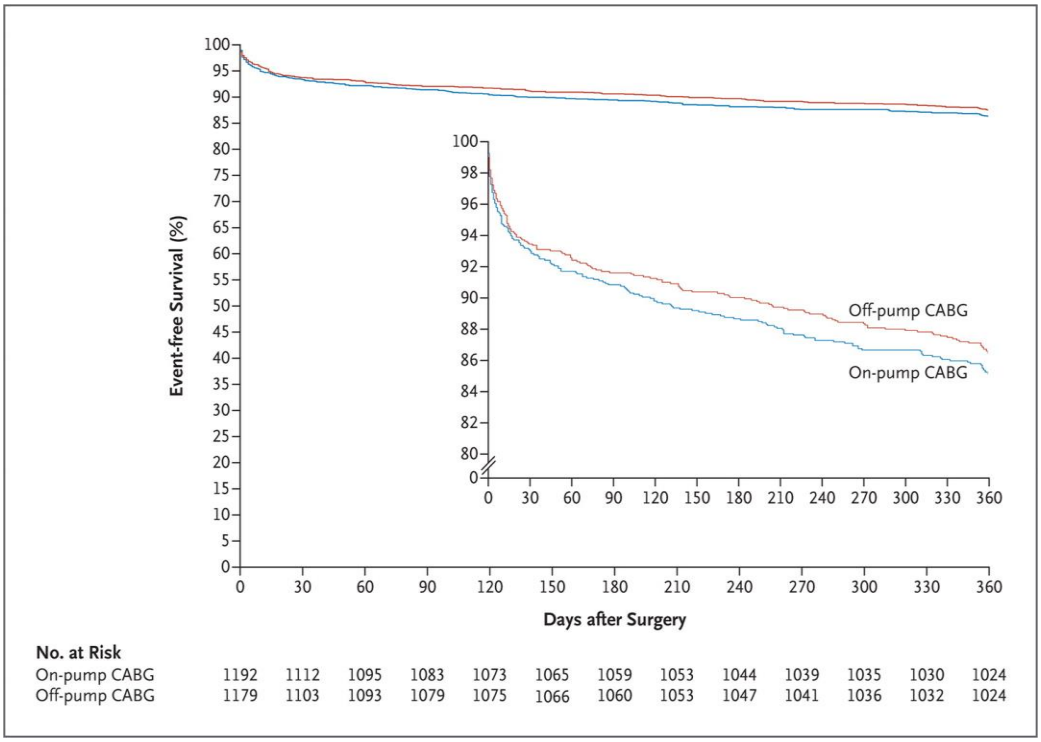


Abb 4: Der primäre kombinierte Endpunkt bestand aus den Einzelereignissen Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, erneuter Revaskularisierung und neue Dialyse nach 30 Tagen und nach einem Jahr. Der Einschub zeigt dieselben Daten auf einer vergrößerten y-Achse.

Die Analyse anhand der tatsächlich durchgeführten Operationsmethode (per protocol), bei der die 177 konvertierten Patienten ausgeschlossen wurden, ergab ein vergleichbares Resultat (Tabelle 8). Der kombinierte Endpunkt innerhalb von 30 Tagen nach der Operation trat bei 75 Patienten (7,0%) der Off-Pump-Gruppe und bei 92 Patienten (8%) der On-Pump-Gruppe auf (OR 0,87; 95% CI: 0,63 – 1,20; p=0,40). Eine erneute Revaskularisierung wurde häufiger bei Patienten in der Off-Pump-Gruppe durchgeführt (14 Patienten [1,3%] versus 4 Patienten [0,3%]; OR 2,65; 95% CI: 1,10 – 6,40; p = 0,03). Nach einem Jahr ergab sich weder für den kombinierten Endpunkt noch für die jeweiligen Einzelkomponenten ein signifikanter Unterschied.

Tabelle 8: Endpunkt Per-Protocol Analyse

Endpunkte [No (%)]	Off-Pump	On-Pump	OR [95%CI]	p-Wert
30 Tage postoperativ	**n=1071**	**n=1145**		
Primärer kombinierter Endpunkt	75 (7,0)	92 (8,0)	0,87 [0,63–1,20]	0,40
30 Tage-Mortalität	22 (2,1)	31 (2,7)	0,76 [0,44–1,31]	0,32
Myokardinfarkt	13 (1,2)	19 (1,7)	0,77 [0,40–1,47]	0,42
Schlaganfall	20 (1,9)	32 (2,8)	0,68 [0,39–1,18]	0,17
Erneute Revaskularisierung	14 (1,3)	4 (0,3)	2,65 [1,10–6,40]	0,03
Neue Dialyse	24 (2,2)	33 (2,9)	0,80 [0,48–1,34]	0,40
12 Monate postoperativ £	**n = 1066**	**n = 1132**	**HR [95%CI]**	
Primärer kombinierter Endpunkt †	137 (12,9)	161 (14,2)	0,89 [0,71–1,12]	0,313
Ein-Jahres-Mortalität	65 (6,1)	87 (7,7)	0,78 [0,57–1,08]	0,14
Myokardinfarkt	18 (1,7)	26 (2,3)	0,73 [0,40–1,33]	0,30
Schlaganfall	34 (3,2)	51 (4,5)	0,70 [0,45–1,08]	0,10
erneute Revaskularisierung	34 (3,2)	21 (1,9)	1,70 [0,99–2,94]	0,051
neue Dialyse	29 (2,7)	38 (3,4)	0,80 [0,49–1,30]	0,36

HR-hazard ratio, OR-odds ratio.
† Der primäre kombinierte Endpunkt bestand aus den Einzelereignissen Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, erneute Revaskularisierung und neue Dialyse nach 30 Tagen und nach einem Jahr postoperativ.
£ Für den Gruppenvergleich wurde für die Endpunkte nach 30-Tagen der Chi-Quadrat-Test und nach 12 Monaten der log-rank-Test verwendet.

2.2.5. Sensitivitätsanalyse

Dias Studienprotokoll erlaubte den nachträglichen Ausschluß von Patienten, wenn zwischen Randomisierung und Operation medizinische oder organisatorische Umstände auftraten, die eine Behandlung nach Protokoll unmöglich machten. Im Verlauf der Studie wurden letztendlich mehr Patienten ausgeschlossen, die initial in die Off-ump-Gruppe randomisiert waren. Diese Ungleichheit könnte theoretisch das Intention-To-Treat – Prinzip unterminieren und zu einer Verzerrung (bias) der Ergebnisse führen. Um den mögli-

chen Einfluß dieses ungleichen nachträglichen Ausschlusses zu untersuchen, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt [36]. Hierbei wurde für die 136 nachträglich ausgeschlossenen Patienten (80 Patienten der Off-Pump-Gruppe und 56 Patienten der On-Pump-Gruppe) systematisch ein schlechteres Ergebnis mit höheren Ereignishäufigkeiten angenommen. In der ersten Annahme wurde mit einer Ereignishäufigkeit von 25% für den primären kombinierten Endpunkt nach 30 Tagen gerechnet. Dies würde eine dreifach höhere Ereignisrate gegenüber der in der Studie tatsächlich beobachteten Rate von 8% bedeuten. Zudem wurde angenommen, dass alle Ereignisse jeweils nur in der randomisierten Off-Pump- oder On-Pump-Gruppe auftraten. Diese Annahmen würden einem worst-case-Szenario einer reinen Intention-To-Treat – Analyse entsprechen.

- 56 Patienten randomisiert zur On-Pump-Gruppe* 25% = 14 Patienten mit kombiniertem primärem Endpunkt
- 80 Patienten randomisiert zur Off-Pump-Gruppe* 25% = 20 Patienten mit kombiniertem primärem Endpunkt

Bei Addition einer 25% Ereignis-Rate (**14 Patienten**) nur zur on-pump-Gruppe ergibt sich:

	Off-Pump	On-Pump	Gesamt
Patienten mit primärem Endpunkt	93 + 0	99 + **14**	206
Patienten ohne primärem Endpunkt	1178	1155	2333
Summe	1271	1268	2539

p=0,162 (Chi-Quadrat Test)

Bei Addition einer 25% Ereignis-Rate (**20 Patienten**) nur zur off-pump-Gruppe ergibt sich:

	Off-Pump	On-Pump	Gesamt
Patienten mit primärem Endpunkt	93 + **20**	99 + 0	212
Patienten ohne primärem Endpunkt	1178	1169	2327
Summe	1271	1268	2539

p = 0,234 (Chi-Quadrat-Test)

Dies bedeutet, dass selbst unter der Annahme dieses worst-case-Szenarios für die nachträglich ausgeschlossenen Patienten sich die Aussage und Schlussfolgerungen der Stu-

die nicht ändern würde. Einer Änderung des Ergebnisses (d.h., Chi-Quadrat-Test mit einem p-Wert < 0,05) würde passieren, wenn:

- 23 oder mehr von 56 Patienten der On-Pump-Gruppe ein Ereignis des kombinierten Endpunkts erleiden (Ereignis-Rate: 42%) **und** gleichzeitig keiner von 80 Patienten der off-pump-Gruppe

oder

- 36 oder mehr von 80 Patienten der Off-Pump-Gruppe ein Ereignis des kombinierten Endpunkts erleiden (Ereignis-Rate: 45%) **und** gleichzeitig keiner von 56 Patienten der On-Pump-Gruppe

Zusammengefasst bedeutet dies, dass das Ergebnis der Studie sich nur ändern würde, wenn bei den nachträglich ausgeschlossenen Patienten eine erheblich höhere Ereignisrate (> 40% anstatt der in der Studie beobachteten 8%) auftreten würde und zudem die Ereignisse fast ausschließlich in einer Behandlungsgruppe auftreten müssten. Eine solche Annahme erscheint nicht realistisch. Somit ist es sehr unwahrscheinlich, dass der nachträgliche Ausschluss von primär randomisierten Patienten zu einer systematischen Verzerrung des Studienergebnisses führen konnte.

2.2.6. Sekundäre Endpunkte

Die sekundären Endpunkte sind in Tabelle 6 aufgeführt. Im Vergleich zu den Patienten der On-Pump-Gruppe erhielten die Off-Pump-Patienten weniger Erythrozyten-Konzentrate. Der Anteil an Patienten, die keine Transfusion oder sonstige Blutprodukte erhielten war ebenfalls in der Off-Pump-Gruppe höher. Die Operationszeit, Dauer der maschinellen Beatmung, die Zeitdauer auf der Intensiv-Station sowie der gesamte Krankenhausaufenthalt waren in beiden Gruppen vergleichbar.

3. Langzeitergebnisse nach 5 Jahren

3.1. Material und Methoden

3.1.1. Übersicht und Studiendesign

Das Kollektiv der GOPCABE Studie wurde nach 5 Jahren re-evaluiert.
Follow-up-Informationen wurden durch Telefonanrufe von Patienten, ihren Angehörigen oder ihren Hausärzten erhalten. Die beteiligten Zentren waren angehalten, nach einem Jahr, mindestens jedoch fünf Jahre nach der Operation Folgeinformationen zu erheben. Die Sammlung und Bereinigung der Daten wurde durch die Herz- und Gefäß-Klinik GmbH, Bad Neustadt, durchgeführt.

Für die 5-Jahres Follow-up-Studie war der primäre Endpunkt die Gesamtmortalität.
Zusätzliche Ereignisse waren die Rate von Myokardinfarkten und die erneute koronare Revaskularisation. Es gab keine externen Finanzmittel für die Datenerhebung im Rahmen der verlängerten Nachbeobachtungszeit. Der Principal Investigator erhielt einen internen institutionellen Zuschuss für das Datenmanagement und die Studienorganisation.

Vor der Randomisierung mussten die zu erwartende Anzahl an koronaren Anastomosen und Informationen über die entsprechenden Zielgefäße in die Datenvorlage eingegeben werden. Die Revaskularisierung wurde als vollständig definiert, wenn die Anzahl der durchgeführten Koronaranastomosen gleich oder höher als die Anzahl der erwarteten Anastomosen war. Umgekehrt, wenn die Anzahl der durchgeführten Koronaranastomosen niedriger war als erwartet, wurde die Myokardrevaskularisation als unvollständig beurteilt. Gemäß dieser Definition trat die unvollständige Revaskularisierung bei Patienten, die zur Off-Pump-Gruppe randomisiert wurden, häufiger auf (34% versus 29%; p <0,001) [13].

3.1.2. Statistische Analyse

Die Analyse wurde anhand des bereits erläuterten modifizierten Intention-To-Treat-Prinzip durchgeführt. Dies beinhaltete alle randomisierten Patienten, bei denen eine isolierte Herz-Bypass-Operation vom zugewiesenen Studienarzt durchgeführt wurde. Die Überlebensraten wurden unter Verwendung von Kaplan-Meier-Kurven analysiert, und ein Vergleich zwischen der On-Pump- und Off-Pump-Gruppe wurde mit dem Log-Rank-Test durchgeführt. Die Langzeitergebnisse für die vollständige versus unvollständige Revaskularisation wurden als Zeit-zu-Ereignis- Analyse unter Verwendung des Cox-Regressions-Modells untersucht. Der Behandlungseffekt wird als hazard ratio mit 95%-

Konfidenzintervallen ausgedrückt, die aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell abgeleitet wurden.

3.2. Ergebnisse

Von Juni 2008 bis September 2011 wurden 2539 Patienten randomisiert einer Herz-Bypass-Operation mit und ohne Herz-Lungen-Maschine zugewiesen.
Nach fünf Jahren konnten bei 2206 Patienten, entsprechend 92% der gesamten Studienpopulation, Informationen über den Vitalstatus und das Sterbedatum erhoben werden. Die Studie überblickt 11.260 Patientenjahre mit einer durchschnittlichen Mortalitätsrate von 6,3% pro Jahr (95% CI: 5,9 – 6,8). Die verstorbenen 713 Patienten hatten eine mediane Überlebenszeit von 3,3 Jahren, die übrigen überlebenden Patienten eine mediane Nachbeobachtungszeit von 5,3 Jahren.

Tabelle 9: Flow-chart Fünf-Jahres follow-up

	Randomisierte Patienten	
	Off-Pump (n=1271)	**On-Pump (n=1268)**
Zuordnung	Zugewiesene Operation nicht durchgeführt: n = 80 • zusätzlicher Eingriff (n = 20) • Notfall-Operation (n = 9) • keine Operation (n = 16) • Einverständnis widerrufen (n = 19) • diverse Gründe (n = 16)	zugewiesene Operation nicht durchgeführt: n = 56 • zusätzlicher Eingriff (n = 21) • Notfall-Operation (n = 6) • keine Operation (n = 11) • Einverständnis widerrufen (n = 11) • fehlende Einverständnis-Erklärung (n = 1) • vor OP verstorben (n = 1) • diverse Gründe (n = 5)
Follow-up	zugewiesene Operation durchgeführt: n = 1191 Nach einem Jahr: • fehlende Information (n = 8) Ein-Jahres Analyse: n = 1.179 Follow-up < fünf Jahre n = 75	zugewiesene Operation durchgeführt: n = 1212 Nach einem Jahr: • fehlende Information (n = 15) • Einverständnis widerrufen (n = 1) Ein-Jahres Analyse: n = 1.191 Follow-up < 5Jahre n = 89
Analyse	Follow-up ≥ fünf Jahre: n = 1104	Follow-up ≥ fünf Jahre: n = 1102

Tab 9: flow chart fünf-Jahres follow-up

3.2.1. Überleben

Während der Nachuntersuchungszeit starben 361 Patienten der Off-Pump Gruppe und 352 Patienten der On-Pump-Gruppe. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate der gesamten Kohorte war 75,4% (95% CI 74 – 77), 75,4% (95% CI 73 – 78) für die Off-Pump-Gruppe und 75,5% (95% CI: 73 – 78) für die On-Pump-Gruppe. Die Hazard-Ratio für Off-Pump im Vergleich zu On-Pump betrug 1,03 (95% CI: 0,89 – 1,19; p = 0,71) (Abbildung 5, Tabelle 10).

Abbildung 5 Kaplan-Meier Überlebenskurve Off-Pump versus On-Pump

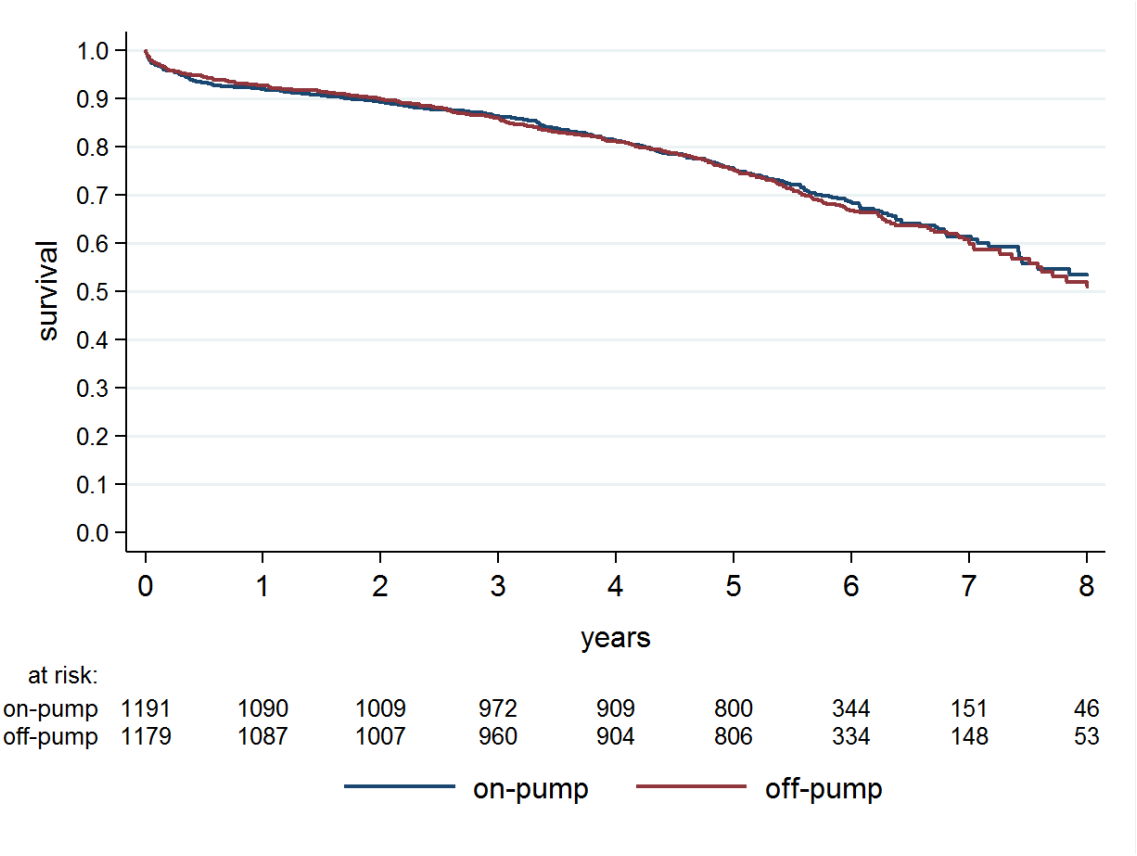


Abb 5: Gezeigt werden die Kaplan-Meier Überlebenskurven entsprechend der randomisierten Gruppe (off-pump oder on-pump) mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 5 Jahren. Zudem sind die Anzahl der lebenden Patienten zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt (patients at risk) aufgeführt.

Tabelle 10: Fünf-Jahres Ereignisse

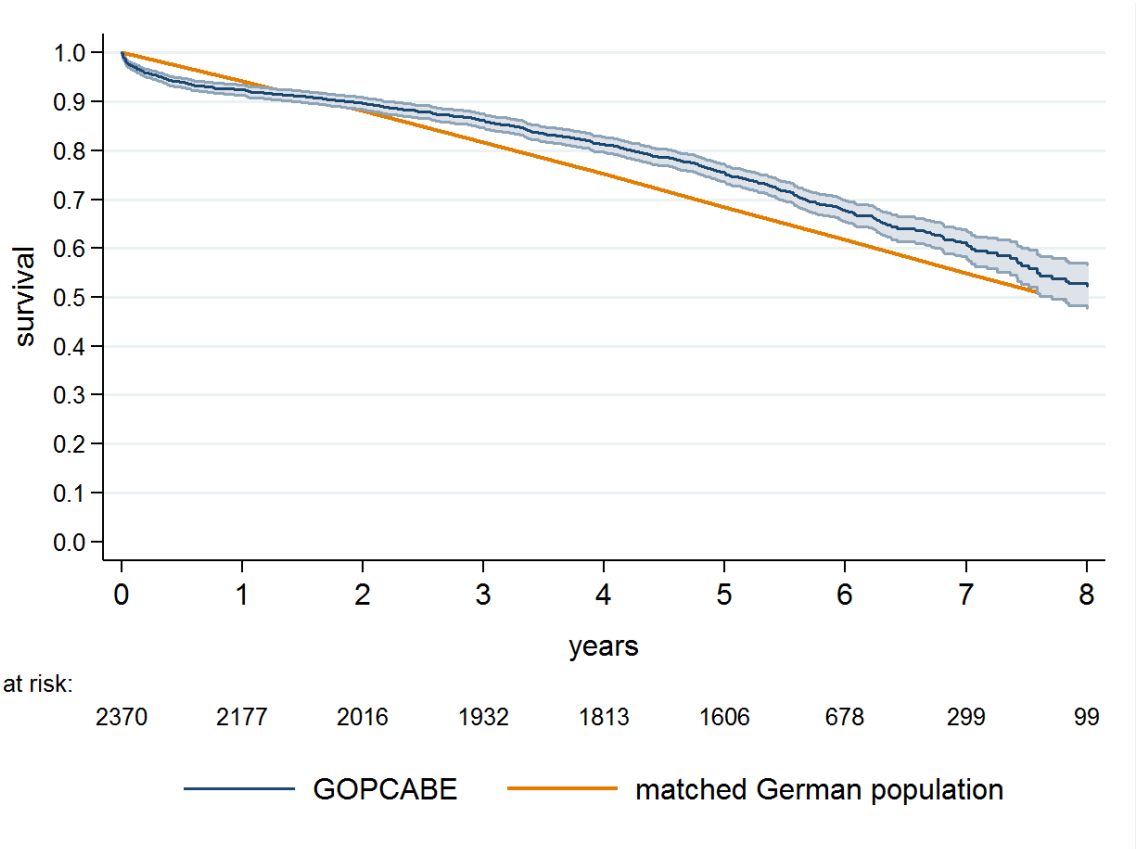
	Off-Pump	On-Pump	Hazard Ratio (95% CI)	p -Wert
Tod	361/1179 (31%)	352/1191 (30%)	1,03 (0,89–1,19)	0,710
Myokardinfarkt	21/993 (2,1%)	15/991 (1,5%)	1,69 (0,78–3,70)	0,181
erneute Revaskularisie-	43/1025 (4,1%)	34/1023 (3,2%)	1,34 (0,83–2,15)	0,228

rung				
kombinierter Endpunkt*	397/1179 (34%)	389/1191 (33%)	1,03 (0,89–1,18)	0,704

Tab 10: Die Daten sind als Anzahl/Gesamt-Anzahl (%) dargestellt.
*Der kombinierte Endpunkt besteht aus Tod, Myokardinfarkt und erneuter Revaskularisierung innerhalb von fünf Jahren nach der primären Herz-Bypass-Operation.

Wenn man die Überlebenskurve mit einer für Alter und Geschlecht angepassten gesamtdeutschen Population vergleicht, zeigt sich kurz nach der Operation ein erhöhtes Todesrisiko für die operierten Patienten. Danach hat die Überlebenskurve einem flacheren Verlauf, kreuzte die Überlebenskurve der Allgemeinbevölkerung bei 1,5 Jahren und zeigt eine höhere Überlebensrate innerhalb der nächsten fünf bis sechs Jahre (Abbildung 6).

Abbildung 6: Kaplan-Meier Überlebenskurve GOPCABE-Kohorte im Vergleich zur deutschen Gesamtbevölkerung



Kaplan-Meier-Kurven der GOPCABE Studienkohorte mit 95% Konfidenzintervall (blauer Bereich) und die errechnete Überlebenskurve einer alters- und geschlechts-gematchten deutschen Gesamtbevölkerung. Die Überlebenskurve der Gesamtbevölkerung wurde anhand der Sterbetafeln des Bundesamtes für Statistik [37] (grüne Linie) berechnet.

3.2.2. Myokardinfarkt

Ein Myokardinfarkt trat bei 21 Patienten (2,1%) der Off-Pump-Gruppe bzw. 15 (1,5%) Patienten der On-Pump-Gruppe auf (Hazard Ratio: 1,69; 95% CI: 0,87 – 3,7; p = 0,181) (Tabelle 10).

3.2.3. Erneute Revaskularisierung

Eine erneute Revaskularisation mit entweder einer perkutanen Koronarintervention oder einer erneuten Herz-Bypass-Operation wurde bei 43 Patienten (4,1%) der Off-Pump Gruppe durchgeführt und bei 34 Patienten (3,2%), die der On-Pump Gruppe zugeordnet waren (Hazard Ratio 1,34; 95% CI: 0,83 – 2,15; p = 0,228) (Tabelle 10).

3.2.4. Vollständige/ unvollständige Revaskularisierung

Bei 398 von 1179 Patienten (34%) der Off-Pump-Gruppe wurden weniger Koronaranastomosen durchgeführt als ursprünglich geplant waren. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate dieser Untergruppe betrug 72% (95% CI: 67 – 76) gegenüber 76% (95% CI: 74 – 80) der Gruppe mit kompletter Revaskularisierung (Log-Rank-Test p = 0,02) (Abb. 7).

In der On-Pump-Gruppe wurden 350 von 1191 Patienten (29%) mit weniger Bypässen als geplant revaskularisiert. Ihr Fünf-Jahres-Überleben betrug 72% (95% CI: 67 –- 76) gegenüber 77% (95% CI: 74 – 80) für die Gruppe der Patienten mit einer vollständigen Revaskularisierung (Log-Rank-Test p = 0,03) (Abb. 7).

Abbildung 7: Überleben nach vollständiger und unvollständiger Revaskularisierung

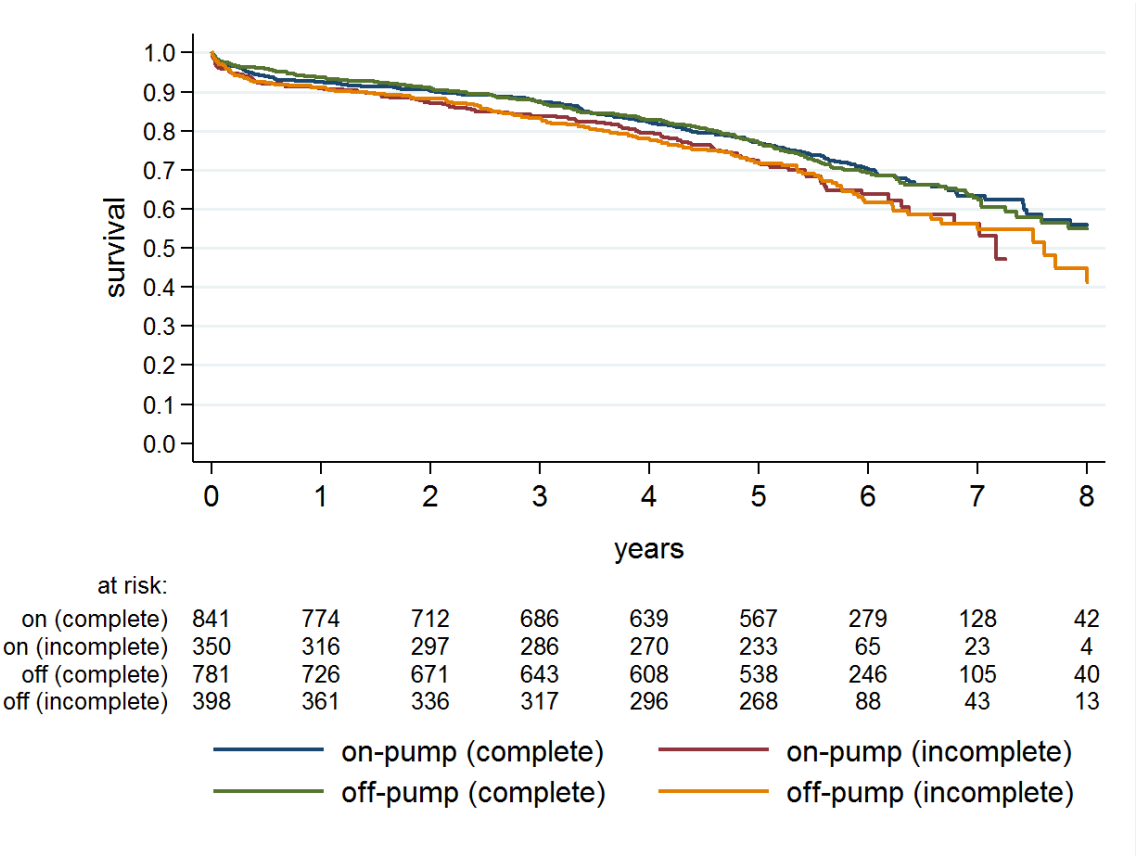


Abb 7: Kaplan-Meier Überlebenskurven, aufgeteilt nach Randomisierungsgruppe (off-pump und on-pump) und Status der Revaskularisierung zum Zeitpunkt der Operation (vollständig und unvollständig). Eine vollständige Revaskularisierung war definiert als Anzahl tatsächlich angelegter Bypässe ≥ Anzahl geplanter Bypässe; eine unvollständige Revaskularisierung war definiert als Anzahl tatsächlich angelegter Bypässe < Anzahl geplanter Bypässe

In beiden Gruppen waren Patienten mit kompletter und inkompletter Revaskularisierung strukturell unterschiedlich mit ungleich verteilten Basis-Charakteristika. In der Off-Pump-Gruppe (Tabelle 11) waren die unvollständig revaskularisierten Patienten häufiger männlich, älter, hatten einen höheren logistischen EuroSCORE [20], einen höheren Anteil mit einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion und einer pulmonal-arteriellen Hypertonie.

Tabelle 11: Patienten-Charakteristika off-pump Gruppe inkomplette versus komplette Revaskularisierung

Basis-Merkmale	inkomplette Revaskularisation (n= 398)	komplette Revaskularisation (n = 781)	p-Wert
Weibliches Geschlecht	99 (25)	263 (34)	0,002
Alter	78,9 ± 3,1	78,5 ± 2,9	0,030

Basis-Merkmale	inkomplette Revaskularisation (n= 398)	komplette Revaskularisation (n = 781)	p-Wert
Body-mass index	27,8 ± 3,8	27,9 ± 4,1	0,779
Insulinpflichtiger Diabetes mellitus	60 (15)	119 (15)	1,00
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	43 (11)	84 (11)	0,775
Vorangegangener Schlag-anfall	45 (11)	75 (10)	0,360
Periphere Gefäßerkrankung*	137(34)	249 (32)	0,379
Pulmonal-arterieller Hyperto-nus §	21 (5)	18 (2)	0,020
Vorangegangener Myokardin-farkt	152 (38)	270 (35)	0,220
Vorangegangene percutane Koronarintervention	94 (24)	173 (22)	0,569
Vorhofflimmern	60 (15)	114 (15)	0,827
Implantierter Schrittmacher	12 (3)	18 (2)	0,709
Linksventrikuläre Ejek-tionsfraktion < 30% 30 - 50% > 50%	 12 (3) 137 (34) 249 (63)	 11 (1) 223 (29) 547 (70)	0,013
CCS angina Skala Ω I II III IV	 81 (23) 124 (31) 170 (43) 13 (3)	 133 (17) 268 (34) 349 (45) 31 (4)	0,180

Basis-Merkmale	inkomplette Revaskularisation (n= 398)	komplette Revaskularisation (n = 781)	p-Wert
Ausmaß der KHK Ein-Gefäß-Erkrankung Zwei-Gefäß-Erkrankung Drei-Gefäß-Erkrankung Hauptstamm-Stenose mit 1-3-Gefäß-Erkrankung	 2 (0,5) 26 (7) 252 (63) 118 (30)	 21 (3) 93 (12) 456 (58) 211 (27)	< 0,001
Kreatinin > 2,3 mg/dl < 2,3 mg/dl	 10 (3) 385 (97)	 16 (2) 757 (97)	0,792
Chronische Dialyse	3 (1)	8 (1)	0,146
Kritischer Zustand Δ	6 (2)	15 (2)	0,612
logistischer EuroSCORE #†	8,85 ± 7,9	7,97 ± 6,6	0,058

Legende: siehe Tabelle 4

In der On-Pump-Kohorte (Tabelle 12) hatten Patienten mit unvollständiger Revaskularisierung durchschnittlich einen höheren logistischen EuroSCORE, einen höheren Anteil an Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit, insulinabhängigem Diabetes und stattgehabtem Myokardinfarkt. Zusammenfassend charakterisierte die inkomplette Revaskularisation eine strukturell unterschiedliche Patientengruppe mit tendenziell schwerer erkrankten Patienten.

Tabelle 12: Patienten-Charakteristika off-pump Gruppe inkomplette versus komplette Revaskularisierung

Basis-Merkmale	inkomplette Revaskularisation (n= 350)	komplette Revaskularisation (n = 841)	p-Wert
Weibliches Geschlecht	111 (32)	271 (32)	0,892
Alter	78,2 ± 2,8	78,5 ± 2,9	0,128
Body-mass index	27,9 ± 4,3	27,7 ± 4,0	0,553
Insulinpflichtiger Diabetes mellitus	60 (17)	102 (12)	0,021

Basis-Merkmale	inkomplette Revaskularisation (n= 350)	komplette Revaskularisation (n = 841)	p-Wert
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	32 (9)	85 (10)	0,611
Vorangegangener Schlag-anfall	29 (8)	66 (8)	0,815
Periphere Gefäßerkrankung*	141 (40)	243 (29)	< 0,001
Pulmonal-arterieller Hyper-tonus§	8 (2)	17 (2)	0,146
Vorangegangener Myokar-dinfarkt	150 (43)	302 (36)	0,026
Vorangegangene percutane Koronarintervention	72 (21)	186 (22)	0,589
Vorhofflimmern	58 (17)	126 (15)	0,489
Implantierter Schrittmacher	9 (3)	24 (3)	0,254
Linksventrikuläre Ejek-tionsfraktion < 30% 30 - 50% > 50%	 15 (4) 109 (31) 226 (65)	 21 (3) 227 (27) 593 (71)	0,067
CCS angina Skala Ω I II III IV	 73 (21) 134 (28) 125 (36) 18 (5)	 155 (18) 280 (33) 369 (44) 337 (4)	0,143
Ausmaß der KHK Ein-Gefäß-Erkrankung Zwei-Gefäß-Erkrankung Drei-Gefäß-Erkrankung Hauptstamm-Stenose mit 1-3-Gefäß-Erkrankung	 3 (1) 19 (5) 236 (67) 92 (26)	 11 (1) 87 (10) 480 (57) 263 (31)	0,003
Kreatinin > 2,3 mg/dl	 6 (2)	 21 (3)	0,710

Basis-Merkmale	inkomplette Revaskularisation (n= 350)	komplette Revaskularisation (n = 841)	p-Wert
< 2,3 mg/dl	341 (97)	813 (97)	
Chronische Dialyse	3 (1)	7 (1)	0,169
Kritischer Zustand Δ	11 (3)	22 (3)	0,698
logistischer EuroSCORE #†	8,88 ± 7,0	7,86 ± 6,3	0,019

Tab12: Legende siehe Tabelle 4

Eine unvollständige Revaskularisierung war mit einem verringerten Langzeitüberleben mit ähnlichen Überlebenskurven für beide operativen Techniken verbunden (Abbildung 7). Für die gesamte Patientenkohorte ergab die Cox-Regressionsanalyse eine Hazard Ratio für die unvollständige / vollständige Revaskularisation von 1,185 (95% CI: 1,012 – 1,387; p= 0,04).

Um den Einfluss der unvollständigen Revaskularisation abzuschätzen, wurde die „number needed to harm“ berechnet, das heißt die Anzahl der Off-Pump zu operierenden Patienten für einen zusätzlichen Todesfall innerhalb von fünf Jahren. Die Off-Pump Technik führte zu einer absoluten fünf prozentigen Zunahme der unvollständigen Revaskularisation. Die unvollständige Revaskularisation führte zu einer verminderten Überlebensrate, wobei die absolute Abnahme nach fünf Jahren fünf Prozent betrug. Der Einfluss der Off-Pump-Technik auf das Fünf-Jahres-Überleben, beeinflusst durch unvollständige Revaskularisation, betrug daher 5% x 5% =0,25%. Mit anderen Worten, die Anzahl, die erforderlich ist, um einen Patienten mit einer Off-Pump Operation aufgrund einer unvollständigen Revaskularisierung über einen Zeitraum von 5 Jahren zu schädigen, wären 400 Patienten.

4. Weibliches Geschlecht als Risikofaktor für die Herz-Bypass Operation

4.1. Material und Methoden

4.1.1. Übersicht und Studiendesign

Wir untersuchten den Einfluss des Geschlechts auf die 30-Tagesmortalität. Die Off-Pump Operation hatte hier weder bei Männern noch bei Frauen einen Vorteil gezeigt (Männer: odds ratio on-pump / off-pump 0,90 [0,63 - 1,27]; Frauen: odds ratio on-pump / off-pump 1,07 [0,62 - 1,87]. Auf Grund dieser Tatsache und der Randomisation kann man die Variablen Gruppe und Geschlecht als unabhängig voneinander ansehen. Bei der Datenanalyse zur Variablen Geschlecht ist daher keine Aufteilung in die Operationsgruppen notwendig.

Interessant ist aber, dass sowohl die Sterblichkeit als auch der kombinierte Endpunkt bei den Frauen deskriptiv etwas niedriger ist als bei den Männern. Das ist bemerkenswert, da im Allgemeinen davon ausgegangen wird, dass das Merkmal „weibliches Geschlecht“ ein unabhängiger Risikofaktor für ein schlechteres postoperatives Ergebnis ist.

Mit Hilfe der logistischen Regression sind anerkannte Risikomodelle publiziert. Nach dem EuroSCORE beträgt das Odds-Ratio für die Frau im Vergleich zum Mann 1,3915. Das heißt, nach diesem Modell ist die Chance, innerhalb von 30 Tagen postoperativ zu versterben für eine Frau 1,3915-mal so hoch wie für einen Mann, wenn sonst alle Risikovariablen identisch sind.

Der in diesem Datenset verwendete KCH-Score setzt diese Größe sogar auf 2,10 für Frauen zwischen 66 und 80 Jahren und auf 4,44 für Frauen jenseits des 80. Lebensjahres. Frauen unter 66 Jahren haben in diesem Modell die gleiche Sterblichkeitschance wie Männer. In der Zusammenschau würde man also erwarten, dass in einem Kollektiv, in dem Frauen und Männer vergleichbare Risikofaktoren haben, die Frauen ein schlechteres Ergebnis zeigen. In unserem Studienkollektiv ist genau dies nicht der Fall, was Veranlassung zu einer nähren Untersuchung gab.

4.1.2. Statistische Analyse

Die Basisvariablen wurden mittels Chi-Quadrat -Test, t-Test oder Kruskal-Wallis Test verglichen. Und der kontinuitäts-korrigierte Chi-Quadrat Test wurde für den Vergleich des 30-Tagesendpunkt gewählt. Weiterhin wurde die Odds Ratio und das 95%ige Konfidenzintervall bestimmt. Weiterhin nahmen wir ein risikoadjustiertes Modelling vor. Für die logistische Regression wurde die „conditional backward elimination“ verwendet. Da es keinen geschlechtsspezifischen Unterschied zwischen Off-Pump und On-Pump gab, wurden die Gruppen für die Analyse kombiniert.

4.2. Ergebnisse

4.2.1. Unabhängige Variablen

Es ist evident, dass sich Menschen verschiedenen Geschlechts in sehr vielen Punkten voneinander unterscheiden. Im Rahmen unseres Datenkollektivs wurden aus datenhygienischen und pragmatischen Gründen nur unabhängige Variablen inkludiert, die zur Kalkulation des EuroSCORES oder des KCH Scores notwendig sind. Im Rahmen einer randomisierten Studie reicht das aus, um die Strukturgleichheit der Gruppen zu plausibilisieren. Gleichzeitig ist man sicher, die allseits akzeptierten Risikofaktoren für die Zielvariablen erfasst zu haben. Dieser Variablensatz reicht aber nicht, um die Unterschiede zwischen den Geschlechtern darzustellen oder gar bezüglich dieser Unterschiede zu adjustieren.

In Tabelle 13 sind die Basisvariablen der männlichen und weiblichen Studienpatienten dargestellt.

Tabelle 13: Basisvariablen männliche und weibliche Studienpatienten

	Männlich (n = 1639)	Weiblich (n = 155)	P-Wert
Alter [Jahre]	78,5 ± 2,9	78,7 ± 3	0,049
Body-Mass-Index [kg/m2]	27,5 ± 3,8	28,4 ± 4,5	<0,001
Insulinpflichtiger Diabetes mellitus [No. (%)]	198 (12,1)	147 (19,5)	<0.001
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung [No. (%)]	191 (11,7)	54 (7,2)	0,003
Vorangegangener Schlaganfall [No. (%)]	152 (9,3)	64 (8,5)	0,591
Periphere Gefäßerkrankung [No. (%)]	563 (34,4)	217 (28,7)	0,007
Pulmonal-arterieller Hypertonus [No. (%)]	45 (2,7)	20 (2,6)	0,367
Vorangegangener Myokardinfarkt [No. (%)]	628 (38,3)	255 (33,8)	0,036

	Männlich (n = 1639)	Weiblich (n = 155)	P-Wert
Vorangegangene percutane Koronarintervention [No. (%)]	372 (22,7)	159 (21,1)	0,397
Vorhofflimmern [No. (%)]	258 (15,7)	109 (14,4)	0,428
Implantierter Schrittmacher [No. (%)]	49 (3,0)	15 (2,0)	0,01
Linksventrikuläre Auswurf-Fraktion [No. (%)]			<0.001
• < 30%	57 (3,5)	7 (0,9)	
• 30-50%	532 (32,5)	174 (23,0)	
• > 50%	1050 (64,1)	574 (76,0)	
CCS angina Skala [No. (%)]			0,005
keine/fehlende Angabe	207 (12,6)	72(9,5)	
I	128 (7,8)	47 (6,2)	
II	571 (34,8)	250 (33,1)	
III	676 (41,2)	343 (45,4)	
IV	57 (3,5)	43 (5,7)	
Ausmaß der koronaren Herzerkrankung			0,736
Ein-Gefäß-Erkrankung	22 (1,3)	5 (2,0)	
Zwei-Gefäß-Erkrankung	152 (9,3)	73 (9,7)	
Drei-Gefäß-Erkrankung	991 (60,5)	451 (59,7)	
Hauptstamm-Stenose + Ein-Dreigefäß-Gefäß-Erkrankung	474 (28,9)	216 (28,6)	
Kreatinin			0,022
<=2,3 mg/dl	1577 (96,2)	742 (98,3)	
>2,3 mg/dl	45 (2,7)	8 (1,1)	
dialysepflichtige Niereninsuffizienz [No. (%)]	17 (1,0)	5 (0,7)	
Kritischer präoperativer Zustand	40 (2,4%)	18 (2,4)	1,0
EuroSCORE [%]	7,99 ± 6,69	8,88 ± 6,71	0,003
KCH-Score	3,57 ± 3,65	4,42 ± 3,97	<0,001

Tab 13: Legende siehe Tabelle 4

Beim Vergleich der Basisvariablen zeigen sich Unterschiede bei der Mehrzahl der erhobenen Variablen, was auch so zu erwarten war. Bemerkenswert ist, dass bei näherer Betrachtung die Frauen dieses Kollektivs scheinbar „gesünder“ waren als die Männer. Man kann das zum Beispiel an der besseren linksventrikulären Ejektionsfraktion, dem Herzrhythmus, der Nierenfunktion und der geringeren COPD (chronic obstructive pulmonary disease)-Rate ablesen. Andererseits sind sie im Durchschnitt einen Hauch älter und haben einen höheren BMI, häufiger einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus sowie ausgeprägtere Angina pectoris (CCS).

Betrachtet man nun die Scores, dann ist sowohl der EuroSCORE als auch der KCH-Score bei den Frauen höher als bei den Männern. Nimmt man die Scores als prognostizierte Wahrscheinlichkeit für die perioperative Sterblichkeit, dann müsste bei Vergleichbarkeit aller anderer Faktoren das berechnete Odds Ratio beim Euro-Score ungefähr 1,39 und beim KCH-Score größer gleich 2,1 sein. Die für das Kollektiv prognostizierte Odds Ratio beträgt aber für den EuroSCORE nur 1,12 und den KCH-Score nur 1,25. Das bedeutet, dass die eingeschlossenen Frauen ein niedrigeres Risikoprofil haben als die Männer. Der Grund für dieses Phänomen kann nicht von den Daten abgeleitet werden.

Analog zu den Auswertungen bezüglich der Randomisationsgruppen werden nun Schätzer für die Effektstärke der verschiedenen Variablen angegeben.

Tabelle 14 Schätzer Cohen’s w zur Effektstärke

Variable	Cohen’s w	Effektstärke
CCS-Stadium	0,078	klein
Ejektionsfraktion	0,128	mittel
Kreatinin	0,057	klein
Anamnestisch Vorhofflimmern	0,017	klein
Kritischer präoperativer Zustand	0,002	klein
Insulinpflichtiger Diabetes mellitus	0,098	klein
Kürzlich Myokardinfarkt	0,044	klein
Arteriopathie	0,056	klein
Chronic obstructive pulmonary disease	0,07	klein
Pulmonale Hypertonie	0,029	klein

Neurologische Dysfunktion	0,027	klein
Schlaganfall in der Anamnese	0,013	klein
Zustand nach PCI	0,018	klein

Tab 14: Effektstärke Einzelvariablen gender-Analyse; CCS-Canadian Cardiovascular Society, PCI-peripheral coronary intervention

Tabelle 15 Schätzer Cohen's d zur Effektstärke

Variable	Cohen's w	Effektstärke
Alter [Jahre]	0,09	klein
Body mass index	0.20	klein
Logistischer EuroSCORE	0,13	klein
KCH-Score	0,22	klein

Tab 15: Effektstärke Einzelvariablen gender-Analyse; KCH-Koronarchirurgie

Tabelle 16 Schäter Cohen's g zur Effektstärke

Variable	Mann-Whitney-Kennzahl	95% Konfidenzinterval	Effektsärke
Alter [Jahre]	0,524	0,500 to 0,549	klein
Body-Mass-Index	0,555	0,529 to 0,581	klein
logistischer EuroSCORE	0,577	0,554 to 0,60	mittel
KCH-Score	0,591	0,567 to 0,615	mittel

Tab 16: Effektstärke Einzelvariablen gender-Analyse; KCH-Koronarchirurgie

Nach Analyse der Effektstärkenschätzer besteht abgesehen von der Ejektionsfraktion kaum eine Notwendigkeit zur Adjustierung bezüglich der bekannten unabhängigen Variablen, falls das Geschlecht einen Einfluss auf die Zielvariablen haben sollte. Die mittleren Effektstärken vom logistischen EuroSCORE und dem KCH-Score sind durch die Überlagerung mit der Gruppenvariable Geschlecht zu erklären.

4.2.2. Intra-und Postoperative Variablen

Die mittlere Operationszeit war mit 175 Minuten für beide Geschlechter identisch. Anhand der gemessenen Variablen kann nicht abgeleitet werden, dass Männer und Frauen verschieden operiert wurden.

Frauen haben im Mittel ein halbes Erythrozytenkonzentrat mehr bekommen als die männlichen Studienteilnehmer. Diese Differenz erscheint biologisch plausibel. Zum einen haben Frauen im Allgemeinen einen niedrigeren Hämoglobinwert als Männer. Da Frauen zudem ein geringeres Blutvolumen als Männer haben, hat sowohl die perioperative Hämodilution als auch der absolute Blutverlust eine größere Auswirkung und führt zu einer stärkeren Absenkung von Hämoglobin und Hämatokrit. Somit wird eine kritische Grenze, ab der eine Bluttransfusion notwendig erscheint, häufiger bei Frauen als bei Männern erreicht und somit häufiger transfundiert.
Bezüglich der Gabe von Blut besteht zwischen den Zentren und auch den Behandlungsgruppen eine große Streuung. Es ist spekulativ möglich, dass diese Beobachtung auch auf diese Differenz hier zutrifft.

Die Operationszeit, die Gesamtbeatmungsstunden und die Aufenthalte auf Intensivstation und im Krankenhaus insgesamt sind absolut vergleichbar. Die deskriptiven Differenzen sind mit dem Zufall vereinbar und hängen offensichtlich nicht vom Geschlecht des Patienten ab.

Tabelle 17: Postoperative Variablen gender-Analyse

Postoperative Variablen [mean (median)]	Männlich (n=1639)	Weiblich (n=755)	p-Wert
Transfundierte Erythrozytenkonzentrate	2,05 (1)	2,57 (2)	<0,001
Operationsdauer [Min]	175 (170)	175 (170)	0,862
Dauer der maschinellen Beatmung [Min]	28 (12)	27 (12)	0,859
Dauer Aufenthalt Intensivstation [Tage]	4 (2)	3,8 (2)	0,509
Dauer Aufenthalt Krankenhaus [Tage]	12 (9)	11 (9)	0,240

4.2.3. Analyse der Zielvariablen

Alle Zielvariablen sind unabhängig vom Geschlecht. Die beobachteten Differenzen sind mit dem Zufall vereinbar. Trotzdem bleibt es bemerkenswert, dass die Frauen so gut abschneiden.

Tabelle 18 Zielvariablen gender Analyse

Ereignis [No. (%)]	Männer	Frauen	p-Wert	OR	95%CI
Patient verstorben	49 (3,0)	16 (2,1)	0,279	0,703	[0,397–1,244]
Myokardinfarkt	31 (1,9)	7 (0,9)	0,111	0,485	[0,213–1,107]
Apoplexie	36 (2,2)	22 (2,9)	0,317	1,336	[0,781–2,288]
Zweite Revaskularisation	17 (1,0)	3 (0,4)	0,147	0,381	[0,111–1,303]
Neue Dialysepflicht	50 (3,1)	16 (2,1)	0,227	0,688	[0,389–1,216]
Kombinierter Endpunkt	142 (8,7)	50 (6,6)	0,090	0,748	[0,535–1,045]

Tab 18: CI-Konfidenzintervall, OR-Odds Ratio

4.2.4. Adjustierte Betrachtungen

Im vorangehenden Abschnitt wurde dargestellt, dass die Ergebnisse bezüglich des Geschlechts mit dem Zufall vereinbar sind. Somit ist eigentlich eine Adjustierung nicht notwendig. Trotzdem ist es interessant, ob die Variable Geschlecht in unserem Kollektiv überhaupt eine Information zur Prognose der Zielvariablen beiträgt.

Aus pragmatischen Gründen und da die Scores nur für das Ziel Sterblichkeit konstruiert sind, beschränkt sich diese Analyse auf die 30-Tage-Sterblichkeit. Diese soll mehr oder weniger gut durch den logistischen Euro- bzw. KCH-Score vorhergesagt werden. In beiden steckt der Faktor Geschlecht. Unter der Annahme, dass in dem Kollektiv der Faktor Geschlecht keine prognostische Bedeutung hat, sollte die Vorhersagekraft und Anpassung der Scores gleich bleiben, wenn man diese Variable bei der Kalkulation weglässt.

Auf diese Weise entstehen zwei modifizierte Scores, bei denen der Prognosefaktor Geschlecht entfernt wurde.

Tabelle 19 Vorhersagekraft der Risikoscores mit und ohne den Faktor Geschlecht

Geschlecht	Log. EC	KCH-Score	Log EC ohne Faktor Geschlecht	KCH ohne Faktor Geschlecht
Männlicher Mittelwert	7,99	3,57	7,99	3,57
Weiblicher Mittelwert	8,88	4,42	6,38	3,05

Tab 19: KCH-Koronarchirurgie, Log. EC-logistischer EuroSCORE

Man sieht, dass die Scores für die Männer gleich bleiben und für die Frauen erwartungsgemäß sinken. Die folgende Grafik zeigt die zugehörigen ROC-Plots zur Abschätzung der Vorhersagekraft.

Abbildung 8: : **Grenzwert-Optimierungskurve (receiver operating characertistic - ROC) Risiko-Scores mit und ohne den Faktor Geschlecht**

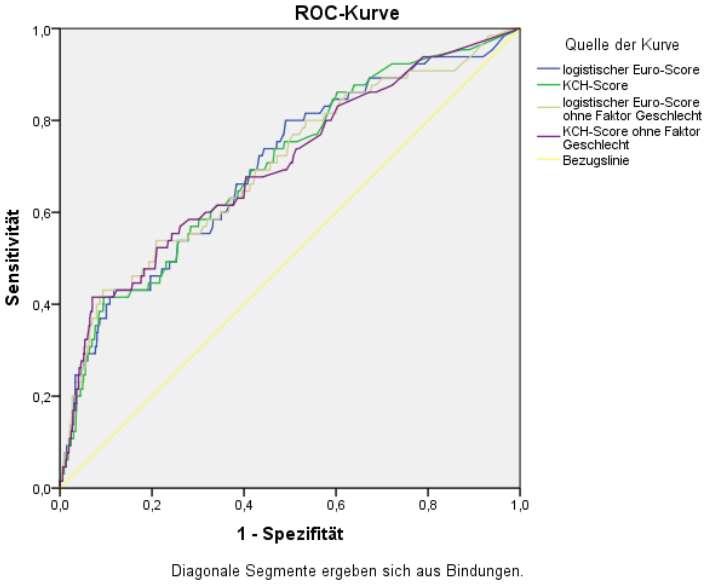


Abb 8: Die ROC-Kurve beschreibt die Vorhersage-Kraft der verschiedenen Risikoscores (logistischer Euro-SCORE, KCH-Score) mit und ohne den Faktor Geschlecht auf die 30-Tages-Mortalität der GOPCABE-Studienpopulation

Die Fläche unter der Kurve beträgt für alle vier Varianten 0,699. Alle Modelle haben damit eine gleich schlechte Vorhersagekraft. Würde man die Scores dazu verwenden die Sterblichkeit der Studienteilnehmer vorherzusagen und würde man hierzu jeweils einen Entscheidungsschwelle so wählen, das mindestens eine Sensitivität von 80% besteht, dann wäre die Spezifität für den EuroSCORE 48% und nach der Modifikation 47%. Beim KCH-Score würde sie sowohl für das Original als auch für den modifizierten Score 42% betragen.

In der Zusammenschau heißt das, das Geschlecht trägt keine Information zur Prognose der Sterblichkeit bei. Es ist schlicht egal ob man diese Variable kennt oder nicht. Die breit akzeptierten Scores sind offensichtlich für unser Kollektiv wenig geeignet. Man kann versuchen eine bessere logistische Regression zu rechnen. Unter Verwendung der bedingten Rückwärtsmethode und Verwendung aller zur Verfügung stehender unabhängiger Variablen inklusive Randomisation und Geschlecht kommt es nach 16 Iterationen zu der folgenden signifikanten Regression, die die 30-Tage-Sterblichkeit modelliert.

Tabelle 20 Einfluss-Faktoren auf die 30-Tages Mortalität der GOPCABE-Population - Regressionsmodell zur Sterblichkeit

Ereignis	Regressions-koeffizient	Standard-fehler	p-Wert	OR	95%CI
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	0,749	0,330	0,023	2,115	[1,108–4,036]
Neurologie			0,631		
Ischämie/Blutung	0,561	0,427	0,189	1,752	[0,759–4,044]
Parkinson/Alzeimer	-17,924	5169,442	0,997	0,000	[0,000]
Beides	-17,313	17819,027	0,999	0,000	[0,000]
Kreatinin			0,013		
Kreatinin > 2,6 mg/dl	1,337	0,476	0,005	3,806	[1,496– 9,682]
Dialyse	0,843	0,815	0,301	2,323	[0,470–11,484]
Kritischer präoperativer Zustand	1,225	0,492	0,013	3,404	[1,299–8,919]
Vorhofflimmern	0,797	0,283	0,005	2,219	[1,273–3,868]
Kürzlich Infarkt	0,727	0,264	0,006	2,069	[1,234– 3,471]
Lebensalter in Jahren	0,144	0,038	0,000	1,154	[1,071– 1,244]
Konstante	-15,715	3,074	0,000	0,000	

Tab 20: CI-Konfidenzintervall, COPD-chronic obstructive pulmonary disease, OR-Odds Ratio

Von allen bestimmten unabhängigen Variablen bleiben nur COPD, Kreatinin, kritischer präoperativer Status, Vorhofflimmern in der Anamnese, kürzlicher Myokardinfarkt und das Lebensalter als prognostische Faktoren für die Sterblichkeit übrig. Die Randomisationsgruppe und damit die Behandlungsmethode sowie das Geschlecht spielen keine Rolle. Das trifft auch für alle anderen testweise hergestellten Regressionsgleichungen zu.

Die ROC-Kurve ist etwas besser als bei den hergebrachten Scores. Die Fläche unter der Kurve beträgt 0,734. Als gut kann man dies aber noch nicht bezeichnen. Bei einer Test-sensitivität von 80% wäre die Spezifität 44%.

Abbildung 9: Grenzwert-Optimierungskurve (receiver operating characertistic - ROC) des eigenen Regressionsmodells

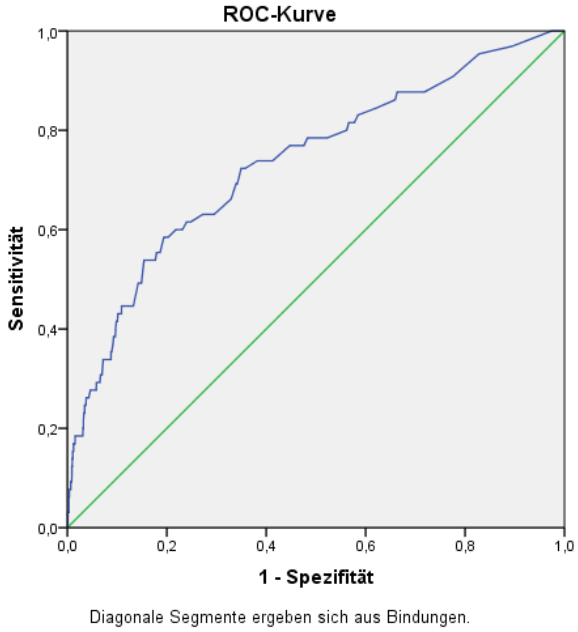


Tabelle 21: Anpassung des eigenen Regressionsmodells an die 30-Tages Mortalität

	Lebt Beobachtet	Lebt Ewartet	Tot Beobachtet	Tot Erwartet	Gesamt
1	240	240,715	2	1,285	242
2	276	277,577	4	2,423	280
3	258	256,997	2	3,003	260
4	233	234,530	5	3,470	238
5	262	259,453	2	4,547	264
6	227	225,231	3	4,769	230
7	235	235,581	7	6,419	242
8	229	228,661	8	8,339	237
9	223	224,207	14	12,793	237
10	120	120,045	18	17,955	138

Immerhin ist die Anpassung der selbst hergeleiteten Regression an die Sterblichkeit augenscheinlich erheblich besser als bei den Scores. Für die Männer prognostiziert diese Gleichung eine Sterblichkeit von 2,83% und für die Frauen von 2,53%.

5. Einfluss von präoperativem Vorhofflimmern Off-Pump versus On-Pump

1. Material und Methoden

5.1.1. Übersicht und Studiendesign

Ein zentraler Aspekt der Untersuchung in Sektion 2 war die Annahme, dass ältere Patienten ein höheres Operationsrisiko und somit eine höhere Ereignisrate haben, so dass ein möglicher Vorteil der Off-Pump Technik in diesem Kollektiv besonders deutlich sichtbar wird. Die Ereignisrate des kombinierten primären Endpunktes nach 30 Tagen, also das Auftreten von Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt und neue Dialyse war jedoch in dem gesamten GOPCABE-Studienkollektiv mit 8% nur etwa halb so groß wie die bei Studienplanung antizipierte Ereignisrate von 15%. Das kalkulierte Risiko der 30-Tage-Sterblichkeit anhand des logistischen EuroSCORE lag bei durchschnittlich 8,3% und war somit moderat erhöht. Patienten mit Vorhofflimmern haben per se ein höheres Risikoprofil, und Vorhofflimmern wurde als unabhängiger Prädiktor für Mortalität und Morbidität nach Herz-Bypass-Operationen beschrieben [23, 24]. Die Rationale dieser Analyse war daher, einen möglichen Einfluss der Operationstechnik für Patienten mit Vorhofflimmern zu untersuchen. Die Hypothese hierbei war, dass die Off-Pump operierten Patienten mit dem höheren Operationsrisiko in besonderer Weise von der Operationstechnik profitieren könnten.

Bei den Basisdaten der Studienteilnehmer wurde der aktuelle Herzrhythmus bei Aufnahme erfasst und ob der Patient jemals Vorhofflimmern hatte. Für die Gruppenzugehörigkeit dieser Analyse war der Rhythmus zum Zeitpunkt der Aufnahme in das Krankenhaus entscheidend. Dies bedeutet, dass nur Patienten mit permanentem oder persistierendem Vorhofflimmern, nicht jedoch solche mit paroxysmalem Vorhofflimmern zur Patientengruppe mit Vorhofflimmern gezählt wurden. Voraussetzung für die Teilnahme war eine geplante isolierte Herz-Bypass-Operation. Weitere geplante Eingriffe zur chirurgischen Therapie von Vorhofflimmern (epikardiale Pulmonalvenenisolation, modifizierte bzw. vollständige MAZE-Operation) stellten ein Ausschluss-Kriterium dar. Die Resektion, Ligatur oder Okklusion des linken Herzohres war nicht als zusätzlicher herzchirurgischer Eingriff klassifiziert und somit auch kein Ausschlusskriterium. Dieser Eingriff wurde jedoch nicht im Rahmen der Datenerhebung erfasst. Es wurde der Herzrhythmus bei Entlassung erfasst, nicht jedoch, ob bei einem Patienten postoperativ Vorhofflimmern auftrat.

1.1. Statistische Analyse

Für diese Analyse wurde das Kollektiv in vier Gruppen aufgeteilt: die Off-Pump Patienten mit Sinusrhythmus und Vorhofflimmern und die On-Pump Patienten mit Sinusrhythmus

und Vorhofflimmern. Die Analyse wurde anhand des Intention-To-Treat – Prinzips durchgeführt. Die Zielvariable des primären Endpunktes wurde mit dem kontinuitäts-korrigierten Chi-Quadrat-Test verglichen. Eine Adjustierung für den Einfluss der verschiedenen Zentren wurde mit dem Mantel-Haenzel-Test durchgeführt. Die Basisvariablen beider Gruppen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test, t-Test oder Kruskal-Wallis-Test verglichen. Dichotome Daten sind als Nummer und Prozentsatz, kontinuierliche Daten als Mittelwert bzw. Median und Standardabweichung angegeben. Die statistische Ananlyse wurde mit SPSS 20.0 (IBM Corp, Armonk, NY) durchgeführt.

2. Ergebnisse

Von den 2303 Patienten, für welche Angaben zum präoperativen Herzrhythmus vorhanden waren hatten 232 Patienten (10%) Vorhofflimmern bei der Aufnahme in das Krankenhaus. Die demographischen und klinischen Charakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 22 dargestellt. Die Alters- und Geschlechterverteilung war in allen Gruppen vergleichbar. Jedoch hatten mehr Patienten mit Vorhofflimmern ein NYHA-Stadium III und IV, eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion und eine pulmonal-arterielle Hypertonie.

Tabelle 22: Patientencharakteristika mit und ohne Vorhofflimmern

	SR Off-Pump (n = 1033)	SR On-Pump (n = 1038)	VF Off-Pump (n = 112)	VF On-Pump (n = 120)	p-Wert
Frauen [No. (%)]	336 (33)	342 (33)	22 (36)	36 (30)	0,034
Alter [Jahre]	78,6	78,4	78,8	78,8	0,206
logistischer EuroSCORE	7,98	7,89	11,1	10,1	< 0,001
NYHA [No. (%)] Ω					0,008
I	146 (14)	138 (13)	12 (10)	13 (11)	
II	433 (42)	467 (45)	33 (30)	42 (35)	
III	433 (42)	407 (39)	60 (54)	62 (52)	
IV	221 (2)	26 (3)	7 (6)	3 (3)	
Linksventrikulare Auswurf-Fraktion [No. (%)]					< 0,001
<30%	15 (2)	28 (3)	6 (5)	8 (7)	
30-50%	299 (30)	82 (27)	51 (46)	41 (34)	

	SR Off-Pump (n = 1033)	SR On-Pump (n = 1038)	VF Off-Pump (n = 112)	VF On-Pump (n = 120)	p-Wert
>50%	719 (68)	728 (70)	55 (49)	71 (59)	
Insulinpflichtiger Diabetes mellitus [No. (%)]	147 (14)	142 (14)	25 (22)	21 (18)	0,072
Vorangegangener Schlaganfall [No. (%)]	102 (10)	85 (8)	12 (11)	11 (9)	0,406
Kreatinin [No. (%)] < 2.3 mg/dl > 2.3 mg/dl Dialyse [No. (%)]	 1007 (98) 19 (2) 7 (1)	 1004 (97) 25 (2) 9 (1)	 103 (93) 6 (5) 3 (3)	 118 (98) 1 (1) 1 (1)	< 0,001
Pulmonal-arterieller Hypertonus [No. (%)]	23 (2)	15 (1)	15 (13)	10 (8)	< 0,001
Periphere Gefäßerkrankung [No. (%)]	332 (32)	337 (33)	39 (35)	42 (35)	0,879
Vorangegangener Myokardinfarkt [No. (%)]	372 (36)	391 (38)	41 (37)	47 (39)	0,830
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung [No. (%)]	106 (10)	94 (9)	17 (15)	19 (16)	0,085
Ausmaß der koronaren Herzerkrankung [No. (%)] Ein-Gefäß-Erkrankung Zwei-Gefäß-Erkrankung Drei-Gefäß-Erkrankung Hauptstamm-Stenose + 1-3-Gefäß-Erkrankung	 21 (2) 101 (10) 632 (61) 279 (27)	 12 (1) 86 (8) 638 (62) 302 (29)	 2 (2) 13(12) 57 (51) 40 (36)	 2 (2) 15 (13) 63 (53) 40 (34)	0,520

Tab 22: SR: Sinusrhythmus; VF: Vorhofflimmern; die p-Werte beziehen sich auf den Vergleich der Gruppen mit und ohne Sinusrhythmus, wobei die On-Pump und Off-Pump operierten Patienten jeweils zusammengefasst wurden.

Die Operationsdauer, Dauer der maschinellen Beatmung, Intensiv- und postoperativer Krankenhaus-Aufenthalt sowie die Anzahl der transfundierten Erythrozyten-Konzentrate sind in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23 Postoperative Parameter

	SR Off-Pump (n = 1033)	SR On-Pump (n = 1038)	VF Off-Pump (n = 112)	VF On-Pump (n = 120)
OP-Dauer [min]	176 [173– 79]	175 [173–178]	175 [166–83]	169 [161–176]
Beatmung [h]	25 [17– 32]	33 [24–41]	30 [15–43]	20 [14–25]
ITS [Tage]	3,6 [3,2–4,1]	4,3 [3,8–4,8]	4,9 [3,8–6.0]	4,4 [3,5–5,3]
Stationärer Aufenthalt [Tage]	11 [10,6–11,6]	12 [11,1–12,3]	15 [10,4–20,3]	12 [10,5–12,8]
Erythrozytenkonzentrate	2.0 [1,7–2,2]	2,5 [2,3–2,7]	2,7 [1,9–3,5]	2,3 [1,7–2,8]

Tab 23: Darstellung als Mittelwert [95%CI]. ITS-Intensivstation, SR-Sinusrhythmus, VF-Vorhofflimmern

Hier sah man bei den Patienten mit Sinusrhythmus die bereits im Gesamtkollektiv beobachtete Reduktion von transfundierten Erythrozytenkonzentraten in der Off-Pump-Gruppe. Ansonsten waren Prozedur-, Beatmungs-, Intensiv- und Krankenhausdauer in allen Gruppen vergleichbar. Nominell ergab sich für die Gruppe der Off-Pump operierten Patienten mit Vorhofflimmern die längste Intensiv- und Krankenhaus-Verweildauer. Bedingt durch die kleinere Fallzahl und damit größere Spannweite des Konfidenzintervalls war der Unterschied jedoch statistisch nicht signifikant.

Das Auftreten von perioperativem Vorhofflimmern wurde im Rahmen der Studie nicht erfasst. Somit kann zu dieser Thematik und einem möglichen Einfluß der Operationstechnik auf postoperatives Vorhofflimmern keine Aussage gemacht werden. Bei Entlassung aus dem Krankenhaus hatten jeweils 5% der On-Pump und Off-Pump operierten Patienten neu aufgetretenes Vorhofflimmern, so dass hier ebenfalls kein Einfluß der Operationstechnik beobachtet wurde.

Patienten mit präoperativ bestehendem Vorhofflimmern hatten eine höhere Mortalitätsrate als die Patientengruppe mit Sinusrhythmus (Tabelle 24). Bedingt durch die höhere 30-Tage-Mortalität trat der kombinierte primäre Endpunkt (Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt,

Dialyse, erneute Revaskularisierung) signifikant häufiger bei Patienten mit Vorhofflimmern auf.

Tabelle 24 Primärer Endpunkt Sinusrhythmus versus Vorhofflimmern

Ereignis [No (%)]	Sinusrhythmus (n = 2071)	Vorhofflimmern (n = 232)	P-Wert
primärer Endpunkt	156 (7,5)	30 (12,9)	0,008
30-Tage-Sterblichkeit	50 (2,4)	14 (6,0)	0,003
Schlaganfall	51 (2,5)	6 (2,6)	0,809
Myokardinfarkt	36 (1,7)	0	0,048
neue Dialyse	52 (2,5)	12 (5,2)	0,016
2. Revaskularisation	15 (0,7)	3 (1,3)	0,050

Tab 24: Der primäre kombinierte Endpunkt besteht aus den Einzelereignissen Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, erneuter Revaskularisierung und neue Dialyse nach 30 Tagen.

Hinsichtlich der Operationstechnik konnte in der Patientengruppe mit Vorhofflimmern kein Effekt beobachtet werden. Nominell hatten die Off-Pump operierten Patienten die höchste Ereignisraten für Mortalität, neue Dialyse sowie für den kombinierten primären Endpunkt (Tabelle 25).

Tabelle 25 Primärer Endpunkt Vorhofflimmern Off-Pump versus On-Pump

Ereignis [No (%)]	Off-Pump (n = 112)	On-Pump (n = 120)
primärer Endpunkt	18 (16,1)	12 (10.0)
30-Tage-Sterblichkeit	9 (8.0)	5 (4,2)
Schlaganfall	3 (2,7)	3 (2,4)
Myokardinfarkt	0	0
neue Dialyse	8 (7,1)	4 (3,3)
2. Revaskularisation	3 (2,7)	0

Tab 25: Der primäre kombinierte Endpunkt bestand aus den Einzelereignissen Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, erneuter Revaskularisierung und neue Dialyse nach 30 Tagen. Das untersuchte Kollektiv waren alle Patienten mit Vorhofflimmern.

Der Unterschied hinsichtlich des primären Endpunktes war, bedingt durch die geringe Fallzahl und Ereignisrate und die dadurch resultierende größere Spannweite des 95%-Konfidenzintervall, statistisch nicht signifikant (OR: 1,75 [0,84 – 3,64]) (Abb. 10).

Abbildung 10 Forest plot primärer Endpunkt primärer Endpunkt Sinusrhythmus/ Vorhofflimmern

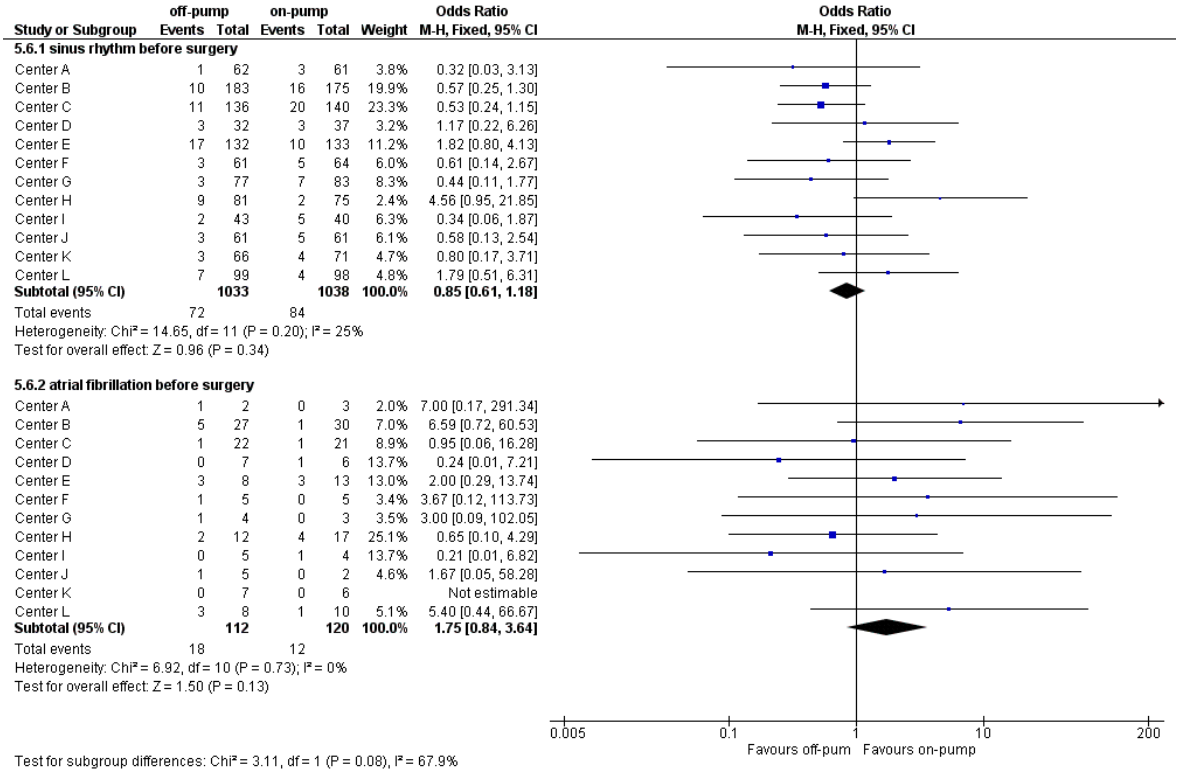


Abb 10: Darstellung des kombinierten primären Endpunktes für Patienten mit Sinusrhyhtmus (n=2071) und Vorhofflimmern (n=232) auf Zentrumsebene. Die Darstellung erfolgt als Mittelwert und 95% Konfidenzintervall. Gezeigt wird die odds ratio off-pump / on-pump sowie das 95% Konfidenzintervall des kombinierten Endpunkts, bestehend aus Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, erneuter Revaskularisierung und neue Dialyse nach 30 Tagen für die einzelnen Zentren als forest plot. Die Berechnung sowie die Darstellung als forest plot wurde mit dem Review Manager der Cochrane Library (RevMan Version 5.1) erstellt.

6. Akutes Nierenversagen nach Herz-Bypass-Operation: Off-Pump versus On-Pump

6.1. Material und Methoden

6.1.1. Übersicht und Studiendesign

Eine akute Nierenschädigung bzw. Nierenversagen (acute kidney injury; AKI) bezeichnet ein klinisches Syndrom gekennzeichnet durch eine plötzliche postoperative Verschlechterung der Nierenfunktion mit einem Anstieg der Serumkonzentration von Harnstoff und Kreatinin sowie einer verringerten Urinausscheidung [29].

In dieser explorativen post-hoc Analyse zur Nierenfunktion wurden die beteiligten Zentren gebeten, die Serum-Kreatininwerte der Patienten vor der Operation sowie bis zum siebten postoperativen Tag zu erheben. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde anhand der gekürzten MDRD-Gleichung errechnet: 186 x (Serum-Kreatinin)$^{-1,154}$ x (Alter)$^{-0,203}$ x 0,742 (wenn weibliches Geschlecht). Die präoperative Nierenfunktion wurde anhand von der Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) vorgeschlagenen Definitionen eingeteilt [38]. Hierbei besteht eine normale Nierenfunktion (Stadium I) bei GFR-Werten von mehr als 89 ml/min/1,73 m^2, eine geringfügig reduzierte Nierenfunktion (Stadium II) bei GFR-Werten zwischen 60 – 89 ml/min/1,73 m^2, eine moderat reduzierte Nierenfunktion (Stadium III) bei GFR-Werten zwischen 30 - 59 ml/min/1,73 m^2, eine deutlich reduzierte Nierenfunktion (Stadium IV) bei GFR-Werten zwischen 15 - 29 ml/min/1,73 m^2 und eine terminale Niereninsuffizienz (Stadium V) bei GFR-Werten unter 15 ml/min/1,73 m^2 oder bei präoperativ bestehender dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. Patienten mit einer präoperativ bestehenden terminalen Niereninsuffizienz (Stadium V) wurden von der Analyse der postoperativen Nierenfunktion / acute kidney injury ausgeschlossen.

Eine akute Nierenschädigung / acute kidney injury innerhalb der der ersten Woche nach der Operation wurde anhand der vom Acute Kidney Injury Network (AKIN) vorgeschlagenen Kriterien definiert und klassifiziert [39]. Die Definitionen sind in Tabelle 26 dargestellt, wobei hier die Höhe des Stadiums mit der Schwere der akuten Nierenschädigung einhergeht.

Tabelle 26 Definition Stadien Acute Kindey Injury (AKIN)

AKIN 1	Serum-Kreatinin-Anstieg > 1,5-fache des Ausgangswertes oder akuter Anstieg > 0,3 mg/dl innerhalb von 48 Stunden
AKIN 2	Serum-Kreatinin-Anstieg ≥ 2-fache des Ausgangswertes
AKIN 3	Serum-Kreatinin-Anstieg ≥ 3-fache des Ausgangswertes oder Serum-Kreatinin > 4 mg/dl oder akuter Anstieg > 0,5 mg/dl innerhalb von 48 Stunden oder neue Dialyse

Tab 26: Definition Stadien acute kidney injury entsprechend der Klassifikation des Acute Kidney Injury Network (AKIN) [39].

Die Inzidenz sowie der Schweregrad der akuten Nierenschädigung wurde zwischen On-Pump und Off-Pump operierten Patienten verglichen und weiter stratifiziert entsprechend der präoperativen Nierenfunktion.

6.1.2. Statistische Analyse

Die Analyse wurde anhand des Intention-To-Treat – Prinzips durchgeführt. Die Häufigkeit und Ausprägung der akuten Nierenschädigung in den beiden Kohorten wurde mittels Chi-Quadrat-Test verglichen. Eine Adjustierung für den Einfluss der verschiedenen Zentren wurde mit dem Mantel-Haenzel-Test durchgeführt. Die Basisvariablen beider Gruppen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test, t-Test oder Kruskal-Wallis-Test verglichen. Dichotome Daten sind als Nummer und Prozentsatz, kontinuierliche Daten als Mittelwert bzw. Median und Standardabweichung angegeben. Die statistische Ananlyse wurde mit SPSS 20.0 (IBM Corp, Armonk, NY) durchgeführt.

6.2. Ergebnisse

In sechs Zentren wurden Serum-Kreatinin-Werte der Studienpatienten nachträglich aus den prospektiv erhobenen Daten erhoben. Daten zur Nierenfunktion von 1612 Patienten wurden gesammelt. Von diesen 1612 Patienten hatten 19 bereits präoperativ eine terminale Niereninsuffizienz (Stadium V). Die verbleibenden 1593 Patienten (On-Pump: 804; Off-Pump: 789) bilden die Studienpopulation für die Evaluation der akuten Nierenschädigung nach Herz-Bypass-Operation mit und ohne Herz-Lungen-Maschine.

Die demographischen und klinischen Charakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle

27 dargestellt.

Tabelle 27 Patientencharakteristika Evaluation acute kidney injury

	Off-Pump (n=789)	On-Pump (n=804)
Frauen [No. (%)]	241 (30,5)	255 (31,7)
Alter [Jahre]	78,6 ± 2,9	78,4 ± 2,8
Body -Mass Index [kg/m2]	27,9 ± 4	27,9 ± 4,1
Insulinpflichtiger Diabetes mellitus [No. (%)]	110 (13,9)*	82 (10,2)*
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung [No. (%)]	81 (10,3)	76 (9,5)
Vorangegangener Schlaganfall [No. (%)]	87 (11,0)	68 (8,5)
Periphere Gefäßerkrankung [No. (%)]*	270 (34,2)	264 (32,8)
Pulmonal-arterieller Hypertonus [No. (%)] §	27 (3,4)	14 (1,7)
Vorangegangener Myokardinfarkt [No. (%)]	273 (34,6)	292 (36,3)
Vorangegangene perkutane Koronarintervention [No.(%)]	179 (22,7)	177 (22,0)
Vorhofflimmern [No. (%)]	124 (15,7)	137 (17,0)
Implantierter Schrittmacher [No. (%)]	23 (2,9)	18 (2,2)
Linksventrikuläre Auswurf-Fraktion [No. (%)]		
< 30%	521 (66,0)	554 (69,9)
30-50%	254 (32,2)	225 (28,0)
> 50%	14 (1,8)	25 (3,1)
CCS angina Skala [No. (%)] Ω		
I	144 (18,3)	149 (18,5)
II	250 (31,7)	283 (35,2)
III	371 (47)	348 (42,3)
IV	24 (3,0)	24 (3,0)

	Off-Pump (n=789)	On-Pump (n=804)
Ausmaß der koronaren Herzerkrankung		
Ein-Gefäßerkrankung	15 (1,9)	13 (1,6)
Zwei-Gefäßerkrankung	80 (10,1)	66 (8,2)
Drei-Gefäßerkrankung	470 (59,6)	473 (58,8)
Hauptstamm-Stenose + Ein-bis Drei-Gefäßerkrankung [No. (%)]	224 (28,4)	252 (31,3)
Kritischer Zustand [No. (%)] Δ	12 (1,5)	19 (2,4)
Logistischer EuroScore #†	8,2 ± 6,9	8,1 ± 6,6
KCH-Score #‡	3,8 ± 3,8	3,7 ± 3,4

Tab 27: Die Studienpopulation umfasst alle Patienten der GOPCABE-Kohorte, bei denen perioperativ Serum-Kreatinin.Werte verfügbar waren und die nicht bereits präoperativ dialysepflichtig waren (n = 1593). Legende siehe Tabelle 4; Unterschiede zwischen den Gruppen (p<0,05) sind mit * gekennzeichnet.

Abgesehen von mehr Patienten mit einem insulinpflichtigem Diabetes mellitus in der Off-Pump-Gruppe (13,9% versus 10,2%) waren die präoperativen Charakteristika zwischen beiden Gruppen balanciert. Das Durchschnittsalter betrug 78 Jahre und annähernd ein Drittel der Studienteilnehmer waren Frauen. 37% der Patienten hatten bereits einen Myokardinfarkt erlitten und knapp ein Drittel wies eine reduzierte linksventrikuläre Funktion auf.

Die große Mehrheit (89%) hatte eine koronare Dreigefäß-Erkrankung, mit oder ohne Hauptstamm-Beteiligung. Wie erwartet, hatte in dieser Altersgruppe ein substantieller Anteil von Patienten weitere Komorbiditäten wie periphere arterielle Gefäßerkrankungen, vorangegangene Schlaganfälle oder Vorhofflimmern.

Die Nierenfunktion sowie das Ausmaß einer bereits präoperativ vorhandenen Einschränkung der Nierenfunktion war in beiden Gruppen vergleichbar (Tabelle 28). 638 Patienten (40%) hatten bereits präoperativ eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einer GFR < 60 ml/min (Stadium III - IV).

Tabelle 28: Präoperative Nierenfunktion

	Off-Pump (n=789)	On-Pump (n=804)
I (GFR > 89 ml/min/1,73m^2)	97 (12,3)	117 (14,6)
II (GFR 60 – 89 ml/min/1,73m^2)	393 (49,8)	363 (45,1)
III (GFR 30 – 59 ml/min/1,73m^2)	268 (34,0)	303 (37,7)
IV (GFR 15 – 29 ml/min/1,73m^2)	31 (3,9)	21 (2,6)

Darstellung der Daten als Anzahl (%). Die Nierenfunktion ist eingeteilt von I bis IV entsprechend der Klassifikation der Kidney Disease Outcome Quality Initiative [38].

Eine akute Nierenschädigung jedweden Schweregrades trat postoperativ bei der Hälfte aller Patienten auf (793 von 1593 Patienten; 50%). Hierbei wies die große Mehrheit den geringsten Schweregrad / Stadium 1 nach der AKIN-Klassifikation auf (Tabelle 29). Zwischen On-Pump und Off-Pump operierten Patienten ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit und der Ausprägung der akuten postoperativen Nierenschädigung (Tabelle 29; p = 0,174).

Tabelle 29: Akute Nierenschädigung nach Off-Pump oder On-Pump CABG

Ereignis [No (%)]	Off-Pump n=789	On-Pump n=804	p-Wert
Erhaltene Nierenfunktion	373 (47,3%)	424 (52,7%)	0,174
AKIN stage 1	329 (41,7%)	298 (37,1%)	
AKIN stage 2, RIFLE injury	43 (5,4%)	38 (4,7%)	
AKIN stage 3, RIFLE failure	44 (5,6%)	44 (5,5%)	
RIFLE risk	132 (16,7%)	115 (14,3%)	
Neue Dialyse	21 (2,7%)	26 (3,2%)	

30-Tage Mortalität	17 (2,2%)	17 (2,1%)	

Tab 29: Daten sind dargestellt als Anzahl (%). CABG-Coronary artery bypass graft. Eine akute Nierenschadigung wurde entsprechend den Kriterien des Acute Kidney Injury Network (AKIN) [39] als auch entsprechend der RIFLE-Kriterien (risk, injury, failure, loss und end-stage kidney disease [40]) klassifiziert. AKIN stage 1: Anstieg Serum- Kreatinin x 1,5 gegenuber praoperativ oder Anstieg > 0,3 mg/dl innerhalb 48h; RIFLE risk: Anstieg Serum- Kreatinin x 1,5 gegenuber praoperativ; AKIN stage 2, RIFLE injury: Anstieg Serum- Kreatinin x 2 gegenuber präoperativ; AKIN stage 3, RIFLE failure: Anstieg Serum- Kreatinin x 3 gegenuber praoperativ oder Kreatinin > 4mg/dl mit einem Anstieg > 0,5 mg/dl innerhalb 48h oder neue Dialyse.

Auch bei einer Stratifizierung anhand der präoperativen Nierenfunktion ergaben sich vergleichbare Häufigkeiten für On-Pump und Off-Pump operierte Patienten (Tabelle 30; Abb. 11). Bei der Inzidenz eines dialysepflichtigen akuten Nierenversagens (On-Pump: 3,2%, Off-Pump: 2,7%) sowie bei der 30-Tage Mortalität (On-Pump 2,1%, Off-Pump 2,2%) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Ereignis [No (%)]		**preserved renal function**	**AKI 1**	**AKI 2**	**AKI 3**	**Dialyse**	**30-Tages Mortalität**
I (GFR > 89 ml/min/1,73m^2)	On-Pump	78 (67%)	32 (27%)	6 (5%)	1 (1%)	-	-
	Off-Pump	67 (69%)	26 (27%)	2 (2%)	2 (2%)	-	-
II (GFR 60–89 ml/min/1,73m^2)	On-Pump	219 (60%)	112 (31%)	17 (5%)	15 (4%)	8 (2%)	8 (2.2%)
	Off-Pump	215 (55%)	152 (39%)	18 (5%)	8 (2%)	3 (1%)	9 (2.3%)
III (GFR 30–59 ml/min/1,73m^2)	On-Pump	118 (39%)	149 (49%)	15 (5%)	21 (7%)	15 (5%)	8 (2.6%)
	Off-Pump	86 (32%)	139 (52%)	22 (8%)	21 (8%)	12 (5%)	6 (2.2%)
IV (GFR 15-29 ml/min/1,73m^2)	On-Pump	9 (43%)	5 (24%)	-	7 (33%)	3 (14%)	1 (4.8%)

	Off-Pump	5 (16%)	12 (39%)	1 (3%)	13 (42%)	6 (19%)	2 (6.5%)

Tabelle 30: AKI stratifiziert nach präoperativer Nierenfunktion

Tab 30: Darstellung der Daten als Anzahl (%). Die Nierenfunktion ist eingeteilt von I bis IV entsprechend der Klassifikation der Kidney Disease Outcome Quality Initiative [38]. Eine akute Nierenschädigung wurde entsprechend den Kriterien des Acute Kidney Injury Network (AKIN) [39] klassifiziert.

Abbildung 11: AKI stratifiziert nach präoperativer Nierenfunktion

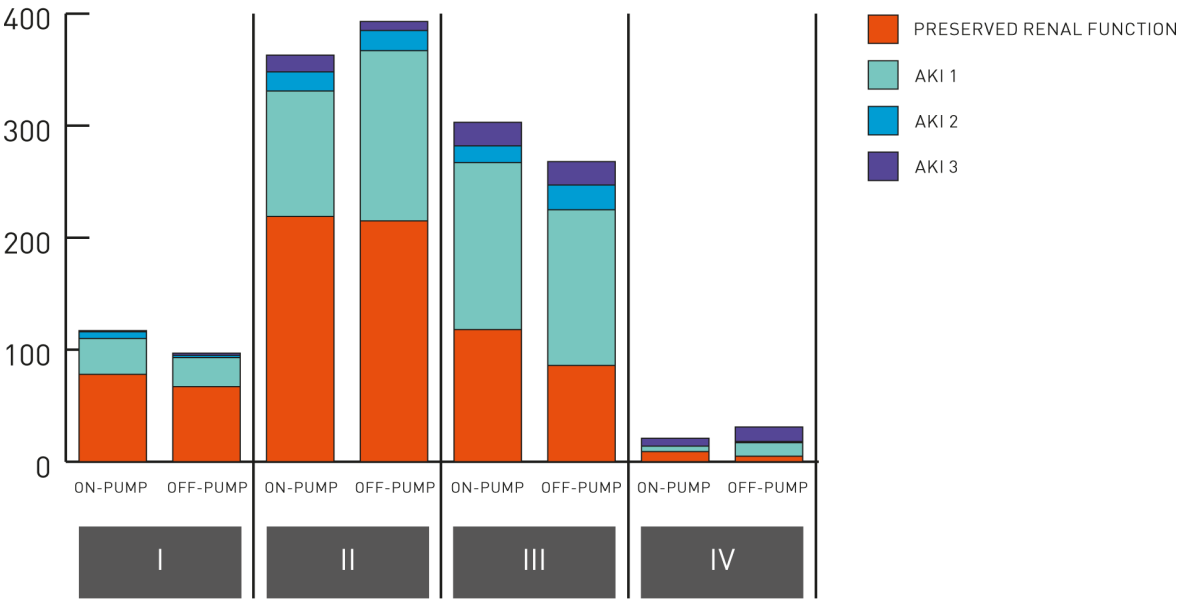


Abb 11: X-Achse: I - IV: Nierenfunktion eingeteilt entsprechend der Klassifikation der Kidney Disease Outcome Quality Initiative [38]; Y-Achse: Anzahl Patienten; AKI: acute kidney injury, klassifiziert entsprechend den Kriterien des Acute Kidney Injury Network (AKIN) [39]

7. Schlaganfall nach Herz-Bypass Operation: Off-Pump versus On-Pump

7.1. Material und Methoden

7.1.1. Übersicht und Studiendesign

Bei dieser multizentrischen randomisierten Studie war die Durchführung der Off-Pump-Operation den einzelnen Chirurgen überlassen, ohne dass technische Details über die Art der zentralen Anastomosen des Bypass-Systems vorgeschrieben waren. Allerdings wurden die verwendeten Techniken dokumentiert. Es waren hier folgende Möglichkeiten auswählbar:

1. partial clamping: tangentiales Ausklemmen der Aorta ascendens zur Anlage der aortalen Anastomosen des Bypass-Systems

2. clampless /device: Verwendung eines zugelassenen Systems zur klemmenlosen Anlage der aortalen Anastomosen des Bypass-Systems. Die am häufigsten verwendeten, kommerziell zugelasssenen Systeme waren das PAS-Port ® proximal anastomosis system (CARDICA, INC. 900 Saginaw DriveRedwood City, CA 94063, USA) und das

Heart-String-System (MAQUET Deutschland GmbH, 76437 Rastatt, Germany).

3. no-touch technique: keine aortale Anastomose, das Bypass-System wird in der Regel über die in situ belassene A. thoracica interna gespeist.

Das Ziel dieser Analyse ist es, den Einfluß der chirurgischen Manipulation an der Aorta auf die Schlaganfallrate innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ zu untersuchen. Die Hypothese hierbei ist, dass neben dem Verzicht auf die Herz-Lungen-Maschine die Vermeidung der chirurgischen Manipulation zu einer Reduktion von perioperativen Schlaganfällen führt.

7.1.2. Statistik

Die Auswertung erfolgt nach dem Intention-To-Treat Prinzip. Zusätzlich wurde auch eine Per-Protocol Auswertung vorgenommen, in welche nur die Patienten, die entsprechend der Randomisierung behandelt wurden, eingeflossen sind.
Dichotome Daten sind als Nummer und Prozentsatz dargestellt, weiterhin wurde die Odds Ratio inklusive Konfidenzintervall bestimmt.

7.2. Ergebnisse

Die Ergebnisse sind in den Tabellen 31 und 32 für die Auswertung nach dem Intention-To-Treat Prinzip und in den Tabellen 33 und 34 für die Auswertung Per Protocol dargestellt. In dem Kollektiv lag die Schlaganfallrate innerhalb von 30 Tagen für die On-Pump-Gruppe bei 2,7% versus 2,2% in der Off-Pump-Gruppe und war somit nicht signifikant unterschiedlich (Odds Ratio 0,83 [0,5 – 1,38]; p = 0,47). Bei den Off-Pump operierten Patienten wurde in etwas mehr als der Hälfte aller Fälle (55%) die Aorta tangential ausgeklemmt. Bei den verbliebenen Patienten wurde zu gleichen Teilen ein System zur klemmenlosen Konstruktion der aortalen Anastomosen verwendet (23%) oder vollständig auf eine aortale Anastomose verzichtet (22%). Die Apoplexrate war in allen Gruppen vergleichbar und lag zwischen 1,8% und 2,4%. Ein statistisch signifikanter Unterschied war nicht vorhanden. Bemerkenswerterweise kam es auch in der Gruppe ohne aortale Manipulation bei 6 von 255 Patienten (2,4%) innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ zu einem Schlaganfall. Auch hinsichtlich der weiteren Endpunkte Tod, Myokardinfarkt, Dialyse, erneute Revaskularisierung sowie dem kombinierten primären Endpunkt ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Techniken zur Anlage der zentralen Anastomosen (Tabelle 32) . Vergleichbare Werte zeigten sich auch, wenn nur die entsprechend der Randomisierung behandelten Patienten (Per Protocol) verwendet wurden (Tabellen 33, 34).

Tabelle 31: Apoplex und Technik der aortalen Anastomose (Intention-to-Treat)

Ereignis [No (%)]	Aortale Anastomose	Anzahl Patienten	Apoplex	OR	95% CI OR
Off-Pump	keine	255	6 (2,4%)	1,19	[0,35 - 4,06]
	tang. Abklemmen	655	15 (2,3%)	0,86	[0,47 - 1,60]
	Device/Clampless	277	5 (1,8%)	0,53	[0,06 - 4,69]
On-Pump		1206	32 (2,7%)		

Tab 31: In der off-pump Kohorte wurde die Verbindung der Bypässe mit der zentralen Zirkulation / Aorta durch tangentiales Ausklemmen der Aorta (tang. Abklemmen), Anfertigung der Anastomose mit Verwendung eines klemmenlosen device (device / clampless) oder ohne Manipulation an der Aorta / Blutfluss über die arteria thoracica interna (keine) durchgeführt. Darstellung als Anzahl (%), Gruppenzugehörigkeit entsprechend der Randomisierung (intention to treat; OR-odds ratio

Tabelle 32: Zielvariablen Off-Pump nach Technik der proximalen Anastomose (Intention-to-Treat)

Ereignis [No (%)]	keine aortale A-nastomose (n = 255)	tangentiales Ab-klemmen (n = 655)	mit Device / Clampless (n = 277)	p-Wert
Verstorben	7 (2,7%)	18 (2,7%)	6 (2,2%)	0,868
Myokardinfarkt	4 (1,6%)	8 (1,2%)	6 (2,2%)	0,557
Apoplex	6 (2,4%)	15 (2,3%)	5 (1,8%)	0,881
2. Revaskularisation	6 (2,4%)	6 (0,9%)	3 (1,1%)	0,209
Neue Dialyse	2 (0,8%)	16 (2,4%)	11 (4,0%)	0,059
Komb. Endpunkt	21 (8,2%)	49 (7,5%)	23 (8,3%)	0,881

Tab 32: Primärer Endpunkt sowie Einzelereignisse in der off-pump Kohorte in Abhängigkeit von der Technik der aortalen Anastomose. Darstellung als Anzahl (%), Gruppenzugehörigkeit entsprechend der Randomisierung (intention to treat)

Tabelle 33: Apoplex und Technik der aortalen Anastomose (Per Protocol)

Ereignis [No (%)]	Aortale Anastomose	Anzahl Patienten	Apoplex	OR	95% CI OR
Off-Pump	keine	239	6 (2,5%)	1,07	[0,31 - 3,71]
	tang. Abklemmen	561	9 (1,6%)	0,64	[0,32 - 1,29]

	Device/Clampless	271	5 (1,8%)	0,37	[0,04 - 3,29]
On-Pump		1144	32 (2,8%)		

Tab 33: Legende siehe Tabelle 31. Gruppenzugehörigkeit entsprechend der tatsächlich verwendeten Operationstechnik (per protocol)

Tabelle 34: Zielvariablen Off-Pump nach Technik der proximalen Anastomose (Per Protocol)

Ereignis [No (%)]	keine aortale Anastomose (n = 239)	tangentiales Abklemmen (n = 527)	mit Device/ Clampless (n = 271)	p-Wert
Verstorben	7 (2,9%)	18 (2,0%)	4 (1,5%)	0,501
Myokardinfarkt	3 (1,3%)	5 (0,9%)	5 (1,8%)	0,499
Apoplex	6 (2,5%)	9 (1,6%)	5 (1,8%)	0,687
2. Revaskularisation	6 (2,5%)	5 (0,9%)	3 (1,1%)	0,172
Neue Dialyse	2 (0,8%)	11 (2,0%)	11 (4,1%)	0,040
Komb. Endpunkt	20 (8,4%)	34 (6,1%)	21 (7,7%)	0,432

Tab 34: Legende siehe Tabelle 32. Gruppenzugehörigkeit entsprechend der tatsächlich verwendeten Operationstechnik (per protocol)

7.2.2. Fallzahl-Abschätzung

Post-hoc wurde eine Analyse durchgeführt, um festzustellen, ob es tatsächlich keinen Unterschied zwischen den Gruppen gibt, oder ob die Fallzahl zu gering war, um einen klinisch bedeutsamen Unterschied zu entdecken. Die folgende Fallzahlberechnung für das Ereignis perioperativer Schlaganfall soll daher eine Abschätzung der Spezifität (es gibt On-Pump und Off-Pump keinen Unterschied der Schlaganfallraten und das statistische Testverfahren führt zu einer richtigen Entscheidung) sowie für die Wahrscheinlichkeit eines Fehlers 2. Art (es gibt On-Pump und Off-Pump unterschiedliche Schlaganfall-Raten, aber der statistische Test führt zu einer irrtümlichen Ablehnung dieses Sachverhaltes) ermöglichen. Die Häufigkeit eines Schlaganfalles betrug in unserem Kollektiv mit einem mittleren Patientenalter von 78 Jahren 2,4%. Die Schlaganfall-Rate in den aktuellen randomisierten Studien [41 - 43] zur Off-Pump Chirurgie betrug 3,1% (DOORS; mittleres Alter 75 Jahre), 1,1% (CORONARY; mittleres Alter 68 Jahre), und 1% (ROOBY, mittleres Alter 63 Jahre). Für alle Patienten mit isolierter Herz-Bypass-Operation liegt die Häufigkeit eines Schlaganfalles in Deutschland seit Jahren bei etwa 1,5%

(Abbildung 12).

Abbildung 12: Schlaganfall nach Herz-Bypass Operation in Deutschland

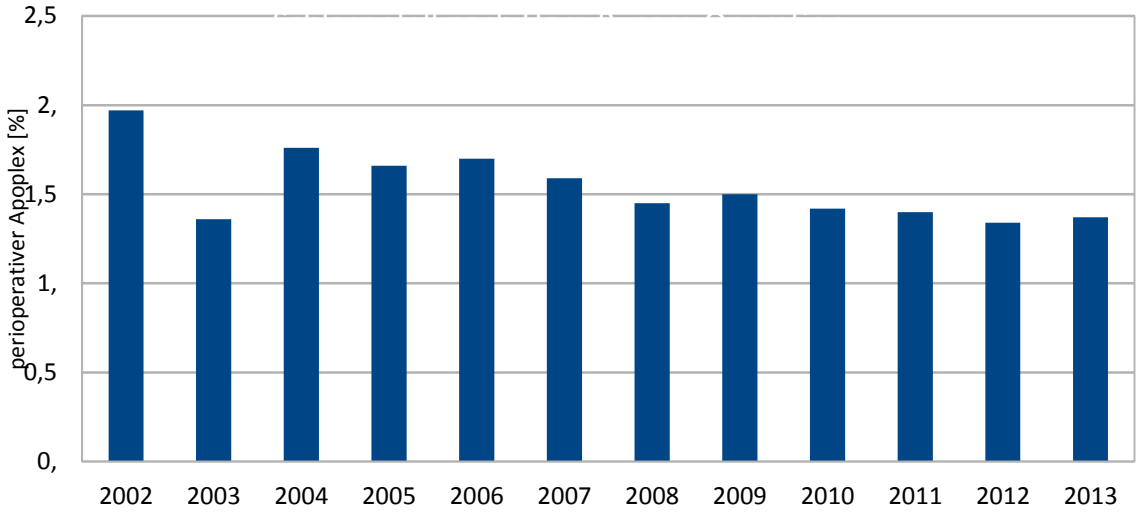


Abb 12: Häufigkeit eines Schlaganfalls innerhalb der ersten 30 Tage nach Herz-Bypass-Operation in Deutschland von 2002 - 2013. Daten entsprechend den Angaben des Bundesinstituts für Qualitätssicherung (BQS, von 2002 bis 2011) bzw des AQUA-Instituts (2012 - 2014)

Ein Unterschied kann als klinisch bedeutsam postuliert werden, wenn die Maßnahme (Operation Off-Pump statt On-Pump) zu einer Reduktion der Schlaganfall-Rate um 25% bis 50% führt. In Tabelle 31 ist die notwendige Fallzahl pro Gruppe angegeben, die nötig wäre, um eine relative Risikoreduktion um 25% (von 1,5% auf 1,125%; OR von 0,747), 33% (von 1,5% auf 1%; OR von 0,663) oder 50% (von 1,5% auf 0,75%; OR von 0,496) zu entdecken. Die weiteren Voraussetzungen wären die gleiche Gruppengröße sowie der Vergleich mit einem zweiseitiger 4-Felder-Test (chi-Quadrat). Für die Größe des Fehlers 2.Art (β; d,h, einen Unterschied nicht zu finden, obwohl er tatsächlich vorhanden ist) wurden einmal 10% und einmal 20% angesetzt. Somit würde die power einer solchen Studie, mit der angegebenen Fallzahl einen tatsächlich vorhandenen Unterschied zu entdecken 80% bzw. 90% betragen. Zur Berechnung wurde das Programm nQuery Advisor 5.0 verwendet [32].

Tabelle 35: Fallzahl-Kalkulation perioperativer Schlaganfall

power (1 – β)	RRR 25%	RRR 33%	RRR 50%
0,8	14.458	7.750	3.104

0,9	19.355	10.375	4.154

Tab 35: RRR-relative Risikoreduzierung; Annahmen: Fehler 1. Art = 5%; zweiseitiger 4-Felder Test (chi-Quadrat Test); dargestellt ist die benötigte Anzahl von Patienten pro Gruppe bei gleicher Gruppengröße.

Dies bedeutet, dass eine Studie mit der Hypothese “OPCAB reduziert die Schlaganfall-Rate” zwischen 6‘200 und bis zu 40‘000 Patienten benötigt, um mit einer adäquaten power die Studiehypothese annehmen oder ablehnen zu können. Da unser Patientenkollektiv diese Patientenzahl nicht erreichte, wurden vier Studien zur Off-Pump Chirurgie hinzugezogen.

GOPCABE, CORONARY, ROOBY und DOORS beinhalten zusammen mehr als 10.000 randomisierte Patienten. Mit einem Patientenkollektiv dieser Größenordnung ist ein Vergleich der Schlaganfall-Raten sinnvoll möglich. Da diese Studien im selben Zeitraum durchgeführt wurden und hinsichtlich der Studienqualität vergleichbar sind, erscheint eine aggregierte Auswertung gerechtfertigt. Die Berechnung sowie die Darstellung als forest plot wurde mit dem Review Manager der Cochrane Library (RevMan Version 5.1) erstellt.

Die Ergebnisse der Meta-analyse sind in Abbildung 13 zusammengefasst.

Abbildung 13 Schlaganfallraten Off-Pump versus On-Pump

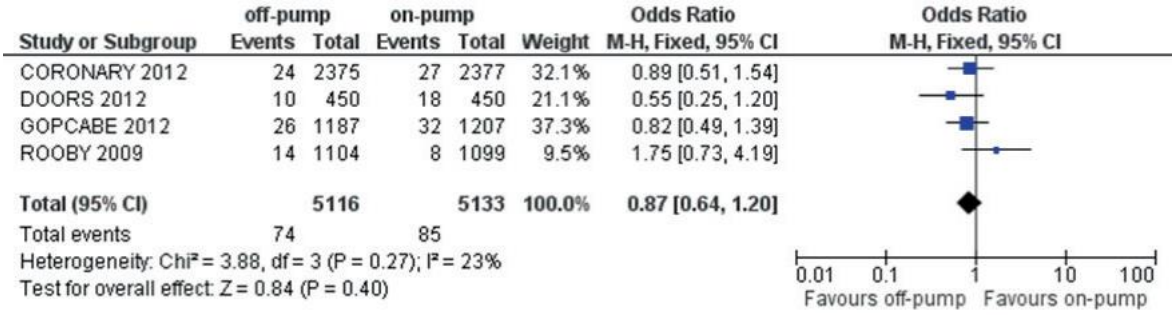


Abb 13: Darstellung der Häufigkeit eines Schlaganfalls innerhalb von 30 Tagen nach der Herz-Bypass-Operation in den vier großen, prospektiv-randomisierten Multicenter-Studien (CORONARY [43], DOORS [41], GOPCABE [13] und ROOBY [42]) sowie subsummiert als Meta-Analyse. Die Berechnung sowie die Darstellung als forest plot wurde mit dem Review Manager der Cochrane Library (RevMan Version 5.1) erstellt.

8. DISKUSSION

Die GOPCABE-Studie zeigte für ältere Patienten mit einer Herz-Bypass-Operation keinen signifikanten Unterschied zwischen Off-Pump und On-Pump operierten Patienten. Mit einem mittleren Alter von 78 Jahren und einer erwarteten Sterblichkeit von 3,8% waren die Patienten der GOPCABE-Studie repräsentativ für eine Population mit einem erhöhten Operationsrisiko. Für Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko ist die bisherige Studienlage inkonsistent [44 - 46]. Die Annahme, dass insbesondere Patienten mit einem erhöhten Operationsrisiko von der Off-Pump Operationstechnik profitieren, wird durch die GOPCABE-Studie nicht gestützt.

Im Gegensatz zu den weiteren groß angelegten aktuellen Studien [40, 41, 44] gab es bei der GOPCABE-Studie keine Beschränkungen bezüglich der Koronarmorphologie oder der myokardialen Funktion. Dies bedeutet, dass prinzipiell alle älteren Patienten mit isolierter primärer Bypass-Operation für die Studie in Frage kamen („all-comers approach“). In dieser Hinsicht bemerkenswert ist die Rekrutierungsquote von 58% aller gescreenten Patienten. Die GOPCABE-Studie erreichte hier die höchste Ausschöpfungsquote aller von der Größenordnung her vergleichbaren aktuellen Studien zur Off-Pump Chirurgie (ROOBY: 23%; DOORS: 53%; CORONARY: keine Angabe zur Anzahl gescreenter Patienten) [41 - 43].

Ein weiteres Alleinstellungsmerkmal der GOPCABE-Studie ist die Erfassung der Patientencharakteristika von nahezu 90% aller im Studienzeitraum nicht rekrutierten Patienten in einem Screening-Logbuch. Diese Daten ermöglichen eine nahezu vollständige Abbildung aller gescreenten Patienten im Studienzeitraum und einen Vergleich mit der Studienpopulation. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass 46% der gescreenten und nicht eingeschlossenen Patienten Off-Pump operiert wurden. Somit erscheint ein systematischer bias durch eine durchgehende Präferenz für eine bestimmte Operationstechnik unwahrscheinlich. Insgesamt kann das Studienkollektiv als repräsentativ für ältere Patienten mit isolierter primärer Bypass-Operation gelten.

Obwohl es Unterschiede im Studiendesign und in der Patientenpopulation gibt, kommen die aktuellen großen Studien zur Off-Pump Chirurgie [41 - 43] zu bemerkenswert ähnlichen Resultaten. In allen vier Studien gab es innerhalb der ersten 30 Tage weder eine Überlegenheit noch eine Unterlegenheit einer Operationstechnik bezüglich Tod und schwerwiegenden Komplikationen. Die Off-Pump operierten Patienten hatten in allen Studien durchgehend weniger Bypässe und sowohl eine höhere Konversionsrate als auch

einen höheren Anteil erneuter Revaskularisationen. Dies gibt insbesondere für die Langzeitprognose der Off-Pump operierten Patienten Anlass zur Besorgnis.

Jedoch zeigte sich nach einem Jahr nur im ROOBY-Trial für den kombinierten Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt und erneute Revaskularisation eine signifikant höhere Ereignisrate in der Off-Pump-Gruppe (9,9% versus 7,4%; relatives Risiko: 1.33 [1.01 to 1.76]; p = 0.04). Dieser negative Trend ließ sich in den anderen drei Studien inklusive der GOPCABE-Studie nicht nachweisen. Hier gab es nach einem Jahr weder für den kombinierten Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, erneute Revaskularisierung, Dialyse) noch für die einzelnen Ereignisse einen signifikanten Unterschied zwischen On-Pump und Off-Pump operierten Patienten. Eine mögliche Ursache könnte die deutlich höhere Erfahrung der Chirurgen sein. Die 53 Chirurgen des ROOBY-Trials operierten pro Jahr durchschnittlich 3,3 Patienten Off-Pump. Zudem wurden mehr als die Hälfte der Operationen unter Anleitung durch Nicht-Fachärzte durchgeführt [47]. Dem gegenüber wurden in der GOPCABE-Studie die Patienten von designierten Studienchirurgen operiert, die im Mittel eine Erfahrung von mehreren Hundert Operationen mit der jeweiligen Technik aufwiesen. Von den Chirurgen des CORONARY-Trial wurde gefordert, dass sie mindestens zwei Jahre als selbständiger Chirurg gearbeitet und mindestens 100 Operationen Off-Pump bzw. On-Pump durchgeführt hatten.

Um eine bessere Einordnung der GOPCABE-Studie zu ermöglichen, sollen hier die Beschränkungen der Studie erläutert und diskutiert werden. Die Studie war fokussiert auf klinisch relevante Endpunkte, die integraler Bestandteil der vorgeschriebenen Angaben zur Qualitätssicherung sind. Dies bedeutet, dass unabhängig von der Studie Angaben zur perioperativen Sterblichkeit, Schlaganfall, Myokardinfarkt, Dialyse und erneuter Revaskularisierung nach vorgegebenen Definitionen von jedem Zentrum erhoben werden mussten. Die Dokumentation und Übermittlung der Daten wird seit Jahren von allen deutschen Zentren durchgeführt. Somit mussten für die Studie selbst keine weiteren Daten erhoben oder diagnostische Untersuchungen durchgeführt werden.

Diese Vereinfachung bedeutet jedoch auch, dass auf die Erhebung weiterer Variablen wie beispielsweise die angiographische Offenheitsrate der Bypässe, neurokognitive Veränderungen oder Daten zu Ökonomie und Lebensqualität verzichtet wurde. Weiterhin gab es kein zentrales, unabhängiges Gremium, welches eine verblindete Bewertung der erfassten Ereignisse vornahm. Die Daten wurden von den lokalen Untersuchern bzw. Studienassistenten anhand der vorgegebenen Definitionen eingegeben. Als unabhängige Kontrollinstanz fungierte das Monitoring des IKKF. Regelmäßig wurden vom IKKF die Studien-

zentren visitiert sowie die Genauigkeit und diagnostische Präzision der Daten überprüft. Die Gründe für den Ausschluss von Patienten nach erfolgter Randomisierung und für die modifizierte Intention-To-Treat-Analyse wurden bereits ausführlich erläutert. Obwohl mehr Patienten der Off-Pump-Gruppe nachträglich ausgeschlossen wurden, erscheint hierdurch nach Durchführung der Sensitivitätsanalyse eine Verzerrung des Studienergebnisses sehr unwahrscheinlich.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei älteren Patienten die Herz-Bypass-Operation ohne Herz-Lungen-Maschine keinen signifikanten Vorteil gegenüber der konventionellen Operation hatte. Bezogen auf den kombinierten Endpunkt bestehend aus Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt, neue Dialyse und erneute Revaskularisation ergab sich sowohl nach 30 Tagen als auch nach einem Jahr kein Unterschied zwischen beiden Operationstechniken. Die Vergleichbarkeit von Off-Pump und On-Pump-Chirurgie zeigt sich konsistent in allen vier aktuellen großen, prospektiv-randomisierten Studien. Wenn man die die Einzelereignisse dieser Studien mit nahezu 10.000 Patienten zusammenfasst, zeigen sich für alle klinischen Endpunkte keine relevanten Unterschiede zwischen Off-Pump und On-Pump operierten Patienten (Abbildung 14).

Abbildung 14: Forest plot 30-Tages-Mortalität ROOBY, CORONARY und GOBCABE

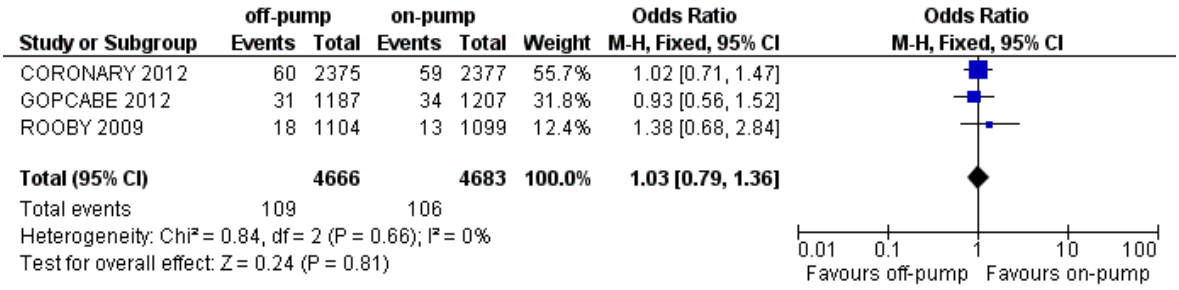


Abb 14: Darstellung der 30-Tages-Mortalität nach der Herz-Bypass-Operation in den drei großen, prospektiv-randomisierten Multicenter-Studien (CORONARY [43], GOPCABE [13] und ROOBY [42]) sowie subsummiert als Meta-Analyse. Die Berechnung sowie die Darstellung als forest plot wurde mit dem Review Manager der Cochrane Library (RevMan Version 5.1) erstellt.

Es ist daher anzunehmen, dass die Operationstechnik per se keinen wesentlichen Einfluss auf klinisch relevante Ereignisse hat. Vielmehr lassen sich mit beiden Techniken vergleichbare Resultate erzielen. Zusammen mit den drei aktuellen großen klinischen Studien untermauert die GOPCABE-Studie die bereits 2005 getroffene Feststellung der American Heart Association: „Ob ein Patient eher von einer On-Pump oder Off-Pump durchgeführten Herz-Bypass-Operation profitiert, scheint letztlich wohl stärker von der

Kenntnis und Vertrautheit des einzelnen Chirurgen mit der jeweiligen Operationsmethode sowie der Beherrschung der spezifischen Operationstechnik abzuhängen als von einem intrinsischen Nutzen der Methode. Sowohl die Off-Pump als auch die On-Pump-CABG erzielen in der Regel hervorragende Ergebnisse und keine Methode sollte im Vergleich mit der anderen als unterlegen beurteilt werden.“ [48].

Die aktuellen 2018 Richtlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) stellen ebenfalls fest, das sowohl die Off-Pump als auch On-Pump CABG exzellente Ergebnisse liefern. Speziell bei der Off-Pump Technik hängt das Ergebnis stark vom jeweiligen Chirurgen ab. In der Subgruppe von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Endstadium gibt es zudem Evidenz, dass der Off-Pump CABG mit einer niedrigeren Krankenhaussterblichkeit und weniger Bedarf an Dialyse assoziiert ist [49].

Langzeitergebnisse

Die GOPCABE-Studie verglich bei 2394 älteren Patienten, die mindestens 75 Jahre alt waren, die Ergebnisse einer Herz-Bypass-Operation mit und ohne Herz-Lungen-Maschine. Fünf Jahre nach der Operation gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf Tod, Myokardinfarkt und erneute Revaskularisation. Intuitiv erscheint es plausibel, dass die Vermeidung der extrakorporalen Zirkulation einen Vorteil früh postoperativ mit weniger Entzündungsreaktion und Embolisation bieten könnte. Auf der anderen Seite kann die Technik des kardioplegischen Herzstillstands zu einer besseren Qualität jeder einzelnen Anastomose und einer vollständigeren Revaskularisierung führen, was sowohl kurz- als auch langfristig zu einem besseren Ergebnis führen könnte. Keines dieser möglichen Szenarien war in der GOPCABE-Studie
sichtbar.

Die veröffentlichten Ergebnisse zum Langzeit-Outcome nach Herz-Bypass-Operationen Off-Pump versus On-Pump bieten ein uneinheitliches Bild. Eine Studie mit Daten aus dem herzchirurgischen Register des Bundesstaates New York ergab ein geringeres Todesrisiko innerhalb von 30 Tagen für Off-Pump, aber keinen signifikanten Mortalitätsunterschied zwischen On- und Off-pump operierten Patienten nach sieben Jahren [50]. Eine vergleichbare Analyse unter Verwendung von Daten aus einem koreanischen Register ergab ähnliche 30-Tage- und Ein-Jahres-Überlebensraten für mit und ohne Herz-Lungen-Maschine operierte Patienten, aber einen Überlebensnachteil für Off-Pump operierte Patienten nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,4 Jahren [51]. Eine Meta-Analyse von elf randomisierten kontrollierten Studien mit einer Nachbeobachtungszeit von

ein bis sechs Jahren ergab ebenfalls ein verringertes Überleben für Off-Pump operierte Patienten [10].

Vergleicht man die Ergebnisse der GOPCABE-Studie mit den anderen kürzlich durchgeführten groß angelegten multizentrischen Studien [11, 12], entsprechen die nahezu identischen Fünf-Jahres Überlebensraten zwischen On- und Off-Pump operierten Patienten der CORONARY-Studie [12]. Ähnlich verhält es sich in einer propensity-matched Untersuchung an Patienten über 80 Jahren („Octogenerians"), die an 10 Zentren in Maryland behandelt wurden. Hier wurden lediglich 14% der Patienten On-Pump behandelt. Es gab keinen Unterschied hinsichtlich der operativen Sterblichkeit, aber die On-Pump Gruppe hatte eine niedrigere Revaskularisierungsrate [52]. Dies steht im partiellen Gegensatz zu einer aktuellen Meta-analyse aus 8 randomisierten Studien mit 8780 Patienten und den Ergebnissen der ROOBY-Studie, in der eine erhöhte Mortalität und eine höhere Rate an Bypass-Verschlüssen bei Patienten beobachtet wurde, die Off-Pump operiert wurden [11,53]. Dabei ist die am häufigsten genannte Einschränkung der ROOBY-Studie die mangelnde Erfahrung der teilnehmenden Chirurgen [47]. Die GOPCABE Chirurgen hatten vor Studienbeginn im Median 322 Patienten Off-Pump operiert. Bei der CORONARY Studie betrug die operative Erfahrung vor Studienbeginn mindestens 100 Off-Pump Operationen und im Mittel 50 Operationen bei den Chirurgen der ROOBY-Studie.

Die 5-Jahres Sterblichkeitsrate in der GOPCABE-Studienpopulation lag höher als die entsprechenden Mortalitätsraten der CORONARY- [12] und ROOBY- [11] Studienpopulation (25,4% gegenüber 14,1% bzw. 13,6%). Jedoch wurden in der GOPCABE-Studie ausschließlich ältere Patienten eingeschlossen mit einem Durchschnittsalter von 78 Jahren im Vergleich zu 68 Jahren des CORONARY bzw. 63 Jahren des ROOBY-Patientenkollektivs. Somit ist die höhere Gesamtmortalität erklärbar. Verglichen mit der alters- und geschlechtsgleichen Population in Deutschland sah man für die GOPCABE-Studienpopulation einen mittelfristigen Überlebensvorteil. Dieser Überlebensvorteil für Patienten nach einer Herz-Bypass-Operation ist bemerkenswert. Im Gegensatz hierzu haben Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die medikamentös-konservativ oder mit einer perkutanen Koronar-Intervention (PCI) behandelt wurden, ein vergleichbares mittelfristiges Überleben wie die allgemeine Bevölkerung [54].

Der zweite wichtige Befund der GOPCABE-Studie ist, dass Patienten, die weniger Bypässe als ursprünglich geplant erhielten, innerhalb von fünf Jahren eine schlechtere Überlebensrate hatten. Interessanterweise war dies unabhängig von der angewandten Operationstechnik. Es gibt mehrere Definitionen, die die vollständige oder unvollständige Revas-

kularisierung charakterisieren [55]. Das Fehlen einer universellen Definition erschwert Vergleiche zwischen Studien zu diesem Thema. Eine vergleichbare Definition für die Vollständigkeit der Revaskularisierung wurde in einer Studie zur Untersuchung der SYNTAX-Studienpopulation verwendet [56]. In dieser Analyse wurden Patienten als unvollständig revaskularisiert kategorisiert, wenn die Anzahl der behandelten Koronarsegmente geringer als vor der Intervention geplant war. Eine unvollständige Revaskularisation war häufiger bei Patienten, die mittels PCI behandelt wurden (PCI 43% versus CABG 37%). Unvollständig revaskularisierte Patienten hatten eine niedrigere, wenn auch nicht signifikant unterschiedliche Drei-Jahres-Überlebensrate und eine höhere Rate an schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen im PCI-Arm.

Gemäß der verwendeten Definition trat eine unvollständige Revaskularisation bei 29% aller On-Pump Patienten und bei 34% der Off-Pump Patienten auf. Dieser absolute Unterschied von 5% ist wahrscheinlich das Ergebnis des technisch anspruchsvolleren Off-Pump Operationsverfahren. Eine unvollständige Revaskularisation war jedoch in beiden Gruppen ein häufiges Ereignis und trat unabhängig von der operativen Technik bei etwa einem Drittel aller Patienten auf. Es ist daher vernünftig anzunehmen, dass eine unvollständige Revaskularisierung in erster Linie den Schweregrad der koronaren Herzkrankheit widerspiegelt und somit ein Surrogatmarker für eine schlechtere Prognose sein kann. Beide Untergruppen von Patienten mit unvollständiger Revaskularisation zeigten signifikante Unterschiede in den Basis-Charakteristika, was einen Hinweis auf ein kränkeres Patientenkollektiv ist. Der Unterschied zwischen den Ausgangsmerkmalen und die mögliche Verzerrung mit der Tendenz der vollständigen Revaskularisierung bei gesünderen Patienten ist aus der Analyse mehrerer Studien und Register bekannt [55]. Alle Bemühungen, diese Unterschiede mittels multivariater Regression zu korrigieren, sind limitiert und kein propensity matching ist in der Lage, die Verzerrung durch zusätzliche, nicht erfasste Faktoren zu eliminieren, wenn eine Patientengruppe offensichtlich kränker ist als die andere. Dementsprechend kann die Unfähigkeit, eine vollständige Revaskularisierung zu erreichen, eher als ein Symptom als die Ursache einer schlechteren Patientenprognose beurteilt werden.

Auf den ersten Blick erscheinen die zentralen Ergebnisse dieser Studie widersprüchlich. Es zeigt sich, dass eine unvollständige Revaskularisation nach einer Off-Pump Operation häufiger vorkam und mit einer verminderten Langzeitüberlebensrate assoziiert war. Aber Patienten, die Off-Pump operiert wurden, hatten eine ähnliche Fünf-Jahres-Überlebensrate als ihre On-Pump operierten Pendants. Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz könnte die Effektstärke sein. Hier würden 400 Off-Pump operierte Patienten

benötigt, um innerhalb von fünf Jahren einen zusätzlichen Todesfall zu verursachen. Aufgrund der Patientenzahl unserer Studie können bei einem solch geringen Effekt die möglichen negativen Auswirkungen auf das Überleben unerkannt bleiben. Die klinische Relevanz erscheint daher zumindest fragwürdig, unabhängig davon, ob eine solche Wirkung auf das Langzeitüberleben besteht oder nicht.

Ein limitierender Faktor ist, dass bezüglich Mortalität nicht zwischen kardialen und nichtkardialen Ursachen unterschieden wurde, da dies in einer relativ alten Patientenpopulation schwierig zu bestimmen ist. Weiterhin ist aus der Analyse nicht erkennbar, ob die erhöhte Mortalität bei den Patienten mit Revaskularisation durch die Revaskularisierung an sich oder aufgrund von Komorbiditäten bedingt ist.

Zusammenfassend zeigt sich nach fünf Jahren ein vergleichbares Ergebnis bei älteren Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die zufällig einer Herz-Bypass-Operation mit oder ohne Herz-Lungen-Maschine zugeordnet wurden. Es war weder ein negativer Effekt, noch ein Vorteil der jeweiligen operativen Technik nachweisbar. Eine unvollständige Revaskularisation war ein häufiges Ereignis in beiden Gruppen und war mit einer schlechteren Überlebensrate verbunden. Generell scheint eine Herz-Bypass-Operation einen mittelfristigen Überlebensvorteil zu bieten im Vergleich zu einer entsprechenden allgemeinen Bevölkerung.

Risikofaktor weibliches Geschlecht

Gemäß des logistischen EuroSCOREs und des KCH-Scores haben Frauen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko, was sich in einer Odds-Ratio von 1,3915 bzw. einer Odds-Ratio von 2,10 für Frauen zwischen 66 und 80 Jahren und 4,44 für Frauen jenseits des 80. Lebensjahres wiederspiegelt. In unserem Kollektiv war jedoch die Sterblichkeit und der kombinierte Endpunkt bei Frauen deskriptiv etwas niedriger als bei Männern. Dieser Unterschied liegt vermutlich darin begründet, dass das Frauenkollektiv an weniger Komorbiditäten litt. Auch mit adjustierter Betrachtung ließ sich kein Effekt des Geschlechts auf die Sterblichkeit ausmachen.

Hierbei ist es wichtig, zu beachten, dass es nicht möglich ist, Antworten mit statistischen Methoden zu finden, wenn die dazu notwendigen Variablen nicht erhoben wurden. In der vorliegenden Studie wurden nur unabhängige Merkmale erfasst, die sich bereits in der Vergangenheit als relevant erwiesen hatten und daher in die bekannten Scores aufgenommen worden sind. Jede Regressionsgleichung gilt nur für das Kollektiv, an dem sie auch entwickelt wurde. Das Kollektiv dieser Studie unterscheidet sich jedoch von den Pa-

tientenpopulationen, an denen der EuroSCORE und der KCH-Score entwickelt wurden. Erstens wurden nur Patienten über 75 Jahre eingeschlossen und zweitens wurden die Eingriffe nur von erfahrenen Chirurgen in drittens Zentren mit großer Expertise durchgeführt. Das für alle Patienten entwickelte Prognosemodell kann daher nicht passen.

Wegen der Beschränkung der eingeschlossenen Parameter ist es kaum möglich, ein eigenes, besser passendes Modell zu entwickeln. Die Risikofaktoren, mit denen man eine bessere Modellierung erreichen könnte, stehen nicht zur Verfügung.

Aus der vorgelegten Analyse ergeben sich jedoch zwei Kernergebnisse:

1. das Geschlecht ist für das Studienkollektiv bezüglich der untersuchten Endpunkte kein Risikofaktor.
2. das bessere Abschneiden der Frauen liegt an deren günstigeren Risikofaktoren gegenüber den Männern. Sie scheinen in diesem Sinne gesünder gewesen zu sein.

Warum die eingeschlossenen Frauen ein messbar niedrigeres Risikoprofil haben als die männlichen Teilnehmer, kann an den Daten naturgemäß nicht erklärt werden. Ebensowenig kann die Frage beantwortet werden, warum das weibliche Geschlecht in dieser Studie kein Risikofaktor ist.

Risikofaktor Vorhofflimmern

Neben anderen Risikofaktoren wurde auch Vorhofflimmern als ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität und Morbidität beschrieben [23, 24].

Unsere Untersuchung hinsichtlich Patienten mit Vorhofflimmern können wie folgt zusammengefasst werden:

1. Ältere Patienten mit Vorhofflimmern haben gegenüber Patienten mit Sinusrhythmus ein erhöhtes Operationsrisiko.

2. Die Herz-Bypass-Operation ohne Herz-Lungen-Maschine führt bei Patienten mit Vorhofflimmern nicht zu einer verringerten Rate schwerwiegender kardiovaskulärer Komplikationen.

Der Einfluss von präoperativ bestehendem Vorhofflimmern wird durchaus kontrovers diskutiert. Obwohl eine Assoziation zwischen Vorhofflimmern und einer erhöhten Mortalität

und Morbidität bekannt ist [57], wurde die Variable Vorhofflimmern zunächst nicht in die beiden meistverwendeten Scoring-Systeme (EuroSCORE bzw. STS-Score) zur Abschätzung des perioperativen Operationsrisikos integriert. Die Assoziation von Vorhofflimmern mit einer erhöhten Sterblichkeit bedeutet nicht notwendigerweise eine kausale Beziehung. Patienten mit Vorhofflimmern sind in der Regel älter und haben mehr Risikofaktoren für Mortalität und Morbidität, so dass der Parameter Vorhofflimmern lediglich ein Marker für ein Patientenkollektiv mit einem erhöhten Risiko sein kann. Es existieren Studien mit kleinerer Fallzahl, die keinen Einfluss von Vorhofflimmern auf frühe Mortalität und Morbidität nachweisen konnten [58].

Bei Studien mit höherer Fallzahl war präoperativ bestehendes Vorhofflimmern jedoch ein unabhängiger Prädiktor für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko [23, 59, 60]. Quader et al. [59] untersuchten nahezu 47.000 Patienten, die sich an der Cleveland Clinic einer primären Herz-Bypass-Operation unterzogen. Da zahlreiche mit Vorhofflimmern assoziierte Parameter auch Risikofaktoren für eine erhöhte Sterblichkeit sind, würde ein direkter Vergleich der Überlebensraten zu einer Überschätzung des Risikofaktors Vorhofflimmern führen. Es wurde daher die Mortalität mit einer propensity-score gematchten Patientengruppe verglichen. Hier hatten die Patienten mit Vorhofflimmern eine geringeres Kurz- als auch Langzeitüberleben als die gematchte Patientengruppe mit Sinusrhythmus. Somit wurde hier präoperatives Vorhofflimmern per se als Risikofaktor für die Sterblichkeit angesehen.

Bei einer Analyse mittels multipler Regression von mehr als 280.000 Patientendaten der amerikanischen STS-Datenbank war präoperatives Vorhofflimmern ebenfalls ein unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Mortalität und Morbidität [61]. Diese Beobachtungen führten dazu, dass der Parameter Vorhofflimmern in die aktuelle Risikokalkulation des amerikanischen STS-Calculator aufgenommen wurde. In Deutschland bedingte die Differenz zwischen der mittels EuroSCORE kalkulierten und tatsächlich beobachteten Mortalität ein neues Risikomodell für die Koronarchirurgie, den KCH-Score [22]. In diesem Risikoscore ist präoperativ bestehendes Vorhofflimmern mit einer Odds Ratio von 1,68 ein signifikanter Prädiktor für die Krankenhaussterblichkeit (Tabelle 36).

Tabelle 36: Risikofaktoren im KCH score für die Krankenhaus-Sterblichkeit nach Herz-Bypass-Operation

Risikofaktor	Odds Ratio	Regressions-koeffizient	p-Wert
Konstante		-5,276	< 0,001
Alter 66 – 80 Jahre	2,10	0,743	< 0,001
Alter > 80 Jahre	4,44	1,490	< 0,001
Weibliches Geschlecht	1,49	0,398	< 0,001
Präoperativer Kreatininwert	2,2	0,790	< 0,001
Extrakardial Arteriopathie	1,66	0,504	< 0,001
Chronische Lungenerkrankung	1,59	0,463	< 0,001
Neurologische Dysfunktion	1,28	0,250	< 0,001
Reoperation	2,65	0,973	< 0,001
Kritischer präoperativer Status	2,59	0,952	< 0,001
LVEF 30 – 50 %	1,56	0,447	< 0,001
LVEF < 30%	2,36	0,860	< 0,001
Kürzlicher Myokardinfarkt	1,53	0,423	< 0,001
Pulmonale Hypertonie	2,14	0,760	< 0,001
Notfall	2,59	0,951	< 0,001
Insulinpflichtiger Diabetes mellitus	1,36	0,306	< 0,001
Vorhofflimmern	1,68	0,521	< 0,001

Tab 36: Daten entnommen aus dem BQS Datenpool 2004. LVEF-Linkventrikuläre Ejektionsfraktion

In unserem Kollektiv war die Rate an schwerwiegenden kardiovaskulären Komplikationen innerhalb von 30 Tagen postoperativ bei Off-Pump operierten Patienten mit Vorhofflimmern höher als bei On-Pump operierten Patienten. Mit einer Odds Ratio von 1,75 [95% CI: 0,84 – 3,64] für den primären Endpunkt sowie einer 30-Tages-Mortalität von 8% gegenüber 4,2% ergab sich kein Anhalt für einen Vorteil der Off-Pump-Technik bei Patienten mit Vorhofflimmern. Die Datenlage zu dieser Thematik ist eher dürftig. Attaran et al. [25]

fanden bei der Analyse ihrer Patientendaten einen möglichen Nutzen der Off-Pump Technik für Patienten mit präoperativ bestehendem Vorhofflimmern.
Die Auswertung beinhaltete 477 Patienten mit Vorhofflimmern aus mehr als 10.000 Patienten, die sich innerhalb eines 10-Jahres-Zeitraumes an einem Zentrum einer Herz-Bypass-Operation unterzogen. Von diesen 477 Patienten wurden 294 On-Pump und 163 Off-Pump operiert. Zu diesen beiden Patientengruppen wurden jeweils korrespondierende Patientengruppen mit Sinusrhythmus, aber vergleichbarem Risikoprofil gebildet (propensity-score matching).

Während die On-Pump operierten Patienten mit Vorhofflimmern eine signifikant höhere Sterblichkeit und Komplikationsrate als das gematchte Kollektiv mit Sinusrhythmus aufwiesen, waren Sterblichkeit und Komplikationsrate der Off-Pump operierten Patienten mit Vorhofflimmern vergleichbar mit dem risikoadjustiertem Kollektiv im Sinusrhythmus. Die Autoren schlussfolgern daher, dass die Off-Pump Technik eine Nivellierung des erhöhten Operationsrisikos bei Patienten mit Vorhofflimmern ermöglicht und somit die OP-Technik der Wahl für dieses Kollektiv sein sollte. Limitierend ist wie immer bei dieser Art von Studien, dass die Patienten nicht prospektiv randomisiert einer OP-Technik zugeordnet wurden. Da die Patienten zu verschiedenen Zeiträumen mit unterschiedlichen Operateuren und sonstigen Rahmenbedingungen behandelt wurden, ist eine Verzerrung (bias) der Resultate immer möglich. Somit können die Ergebnisse propensity-score gematchter Studie im besten Falle hypothesengenerierend sein. Die hier durchgeführte Subgruppenanalyse aus unserem multizentrischen Patientenkollektiv, bei denen ein solcher bias durch das Studiendesign ausgeschlossen ist, lässt keinen Vorteil der Off-Pump-Technik bei Patienten mit Vorhofflimmern erkennen.

Akutes Nierenversagen

Wir untersuchten ebenfalls den Einfluss der operativen Technik hinsichtlich des Auftretens eines akuten Nierenversagens mit passagerer oder permanenter Dialysepflichtigkeit innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff. Dieses Ereignis trat in der Gesamtpopulation bei 2,4% der Off-Pump-Gruppe und bei 3,1% der On-Pump-Gruppe auf ($p = 0,36$). Bei zwei Dritteln der ursprünglichen Studienpopulation war eine detailliertere Analyse der perioperativen Nierenfunktion möglich. Die Ergebnisse dieser Analyse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Bereits präoperativ hatten 40% der Studienpopulation eine eingeschränkte Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min)

2. Eine akute Nierenschädigung (acute kidney injury-AKIN) jedweden Ausmaßes trat bei der Hälfte aller Patienten auf, wobei die leichteste Form (AKIN 1) die große Mehrzahl der Fälle ausmachte. Eine neue Dialyse war bei 3% aller Patienten notwendig.

3. Eine akute Nierenschädigung trat häufiger bei Patienten auf, die bereits präoperativ eine eingeschränkte Nierenfunktion aufwiesen.

4. Eine akute Nierenschädigung trat mit vergleichbarer Häufigkeit bei Off-Pump und On-Pump operierten Patienten auf. Bei Patienten mit bereits präoperativ eingeschränkter Nierenfunktion hatte die Operationstechnik keinen erkennbaren Einfluss auf die Häufigkeit oder den Schweregrad einer postoperativen akuten Nierenschädigung.

In mehreren Publikationen wurde die bereits präoperativ eingeschränkte Nierenfunktion als Prädiktor für das Auftreten einer akuten Nierenschädigung postoperativ identifiziert [62–65]. In unserem Kollektiv gab es einen substantiellen Anteil von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Die Ergebnisse sind daher insbesondere auf die besonders verletzliche Patientengruppe mit eingeschränkter Nierenfunktion übertragbar. Die Häufigkeit einer neu aufgetretenen dialysepflichtigen Niereninsuffizienz war mit 3% innerhalb der in der Literatur beschriebenen Spannbreite von 1% – 6% [65], allerdings eher an der oberen Grenze.

Bei zwei der drei großen randomisierten Studien zur Off-Pump-Chirurgie gibt es Angaben zur perioperativen Nierenfunktion [42, 43]. In der amerikanischen Randomized On/Off Bypass (ROOBY)-Studie hatten 7,9% der Patienten eine eingeschränkte Nierenfunktion, hier definiert als präoperativer Serum-Kreatinin-Wert >1,5 mg/dl. Hier war eine neue Dialyse bei 0,9% aller Patienten notwendig. Eine detaillierte Analyse der postoperativen akuten Nierenschädigung anhand der AKIN- oder RIFLE-Klassifikation wurde nicht durchgeführt. In der primären Publikation des Coronary artery bypass surgery Off- or On-Pump (CORONARY) Studie wurden keine Angaben zum Anteil der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion gemacht [43]. Jedoch wurde in einer sekundären Arbeit eine detaillierte Analyse zur Nierenfunktion der CORONARY-Studienpopulation beschrieben [66]. Eine eingeschränkte Nierenfunktion (GFR <60 ml/min) lag bei 23% (717 von 3089 Patienten) der Gesamtpopulation vor. Insgesamt benötigten postoperativ 1,2% aller Patienten eine Dialyse. Stratifiziert nach der präoperativen Nierenfunktion war bei 0,6% der Patienten mit normaler Nierenfunktion und bei 3,1% der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Dialyse notwendig. Man kann daher annehmen, dass die relativ hohe Rate von 3%

neuer Dialysetherapie unserer Population primär durch den hohen Anteil von Patienten mit bereits präoperativ eingeschränkter Nierenfunktion verursacht ist.

Eine akute Nierenschädigung jedweden Schweregrades entsprechend der AKIN-Kriterien war ein häufiges Ereignis, welches bei der Hälfte aller Patienten auftrat. Entsprechend dieser Definition wurden eine akute Nierenschädigung nach herzchirurgischen Eingriffen bei etwa einem Drittel aller Patienten beschrieben [43, 62]. Die AKIN-Kriterien, insbesondere der Anstieg des Serum-Kreatinins >0,3 mg/dl innerhalb von 48 Stunden, haben eine hohe Sensitivität, um auch subtile Veränderungen der Nierenfunktion zu erfassen. Aber gerade dieser verhältnismäßig geringe Kreatinin-Anstieg könnte irreführend sein, wenn Kreatinin-Werte vom OP-Tag und vom ersten postoperativen Tag in die Analyse eingehen. In Abbildung 15 ist der zeitliche Verlauf der GFR innerhalb der ersten Woche nach der Operation abgebildet.

Abbildung 15: Glomeruläre Filtrationsrate nach OP Off-Pump und On-Pump

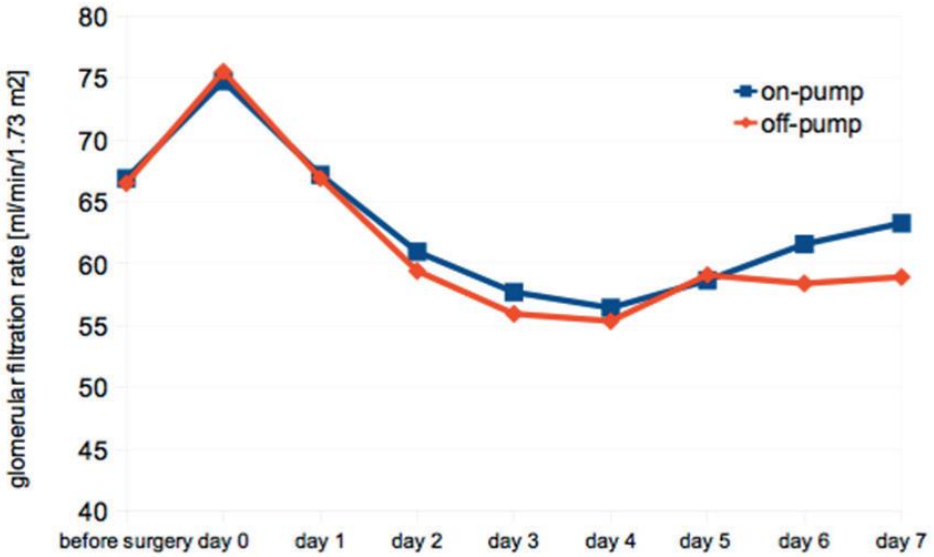


Abb 15: Darstellung der glomerulären Filtrationsrate innerhalb der ersten 7 Tage postoperativ für die GOP-CABE Kohorte mit verfügbaren Kreatininwerten (n = 1593). Die Gruppenzugehörigkeit erfolgt entsprechend der Randomisierung (intention to treat). Day 0: Operationstag

Womöglich sind der Anstieg der GFR am Operationstag und der nachfolgende Abfall am nächsten Tag nicht auf eine reale Veränderung der Nierenfunktion zurück zu führen. Eine plausiblere Erklärung ist, dass die erniedrigten Kreatinin-Werte durch die Hämodilution am OP-Tag verursacht werden und dass der Abfall der GFR ebenfalls durch die Normalisierung der Flüssigkeits-Homöostase beeinflusst wird. In den ursprünglichen RIFLE-Kriterien [40] zur Graduierung der akuten Nierenschädigung qualifiziert ein Kreatinin-Anstieg innerhalb von 48 Stunden nicht für die leichteste Form der Nierenschädigung (RIFLE: risk).

Hingegen sind die weiteren Stufen (RIFLE: injury und failure) identisch in der Definition mit der AKIN-Klassifikation (AKIN 2 und 3). Eine akute Nierenschädigung anhand der RIFLE-Kriterien könnten daher die durch die Hämodilution verursachten artifiziell hohen Quoten der AKIN-Klassifikation vermeiden. Jedoch könnten subtilere Veränderungen der Nierenfunktion im weiteren Verlauf unentdeckt bleiben. Bei einer Analyse der Daten entsprechend den RIFLE-Kriterien (RIFLE: risk, injury und failure) hatten nur 26% der Patienten eine akute Nierenschädigung jedweder Ausprägung (Tabelle 29). Es bleibt offen, anhand welcher Kriterien die akute Nierenschädigung innerhalb der ersten Woche nach Herz-Bypass-Operation am besten erfasst werden soll.

Unabhängig von der verwendeten Definition kam eine akute Nierenschädigung mit gleicher Häufigkeit bei On-Pump und Off-Pump operierten Patienten vor. In diesem großen Patientenkollektiv mit einem substantiellen Anteil von Patienten mit vorbestehend eingeschränkter Nierenfunktion konnten wir keinen Einfluss der chirurgischen Technik auf die postoperative akute Nierenschädigung erkennen. Der Effekt der Off-Pump-Technik auf die postoperative Nierenfunktion wird weiterhin kontrovers diskutiert. Beobachtungsstudien, randomisierte Studien sowie Meta-Analysen, die On- und Off-Pump-Chirurgie miteinander vergleichen, kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen [65].

Eine Untersuchung zur akuten Nierenschädigung unter Verwendung von Daten von 4819 Patienten aus 22 randomisierten Studien fand für die Off-Pump-Gruppe eine relative Risikoreduktion um 40%. Jedoch wurde bei der Bewertung in dem begleitenden Editorial festgehalten, „dass die verschiedenen Definitionen der akuten Nierenschädigung innerhalb der Studien sowie methodische Limitationen eine definitive Bewertung des Behandlungseffektes verhindern“. Eine Meta-Analyse mit insgesamt mehr als 240.000 Patienten fand für die Off-Pump-Technik nur einen Vorteil bei den Beobachtungsstudien (Odds Ratio 0,54 [0,39 – 0,77]). Bei den aggregierten randomisierten Studien ergab sich hingegen kein signifikanter Unterschied (Odds Ratio 0,61 [0,25 – 1,47]) [67]. In der aktuell größten prospektiv randomisierten Studie (CORONARY) ergab sich eine absolute Risikoreduktion von 4,1% für eine akute Nierenschädigung zugunsten der Off-Pump-Gruppe [41]. Diese Verringerung wurde ausschließlich durch das geringere Vorkommen der mildesten Form der Nierenschädigung (AKIN 1) verursacht. Die ausgeprägten Formen der Nierenschädigung (AKIN 2 und 3) sowie die Häufigkeit einer neuen Dialyse waren in beiden Gruppen gleich. Bei einer Substudie dieser Patientenpopulation, die 2932 der ursprünglichen 4752 Patienten (62%) beinhaltete, zeigte sich nach einem Jahr kein signifikanter Unterschied in der

Rate von Patienten mit einem Verlust bzw. Abfall der Nierenfunktion (GFR – Reduktion um > 20% gegenüber präoperativ) [68].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass eine akute Nierenschädigung ein häufiges Ereignis bei älteren Patienten nach einer Herz-Bypass-Operation ist. Diese Nierenschädigung ist in den meisten Fällen nur leicht ausgeprägt. Die Operationstechnik hat keinen Einfluss auf die Häufigkeit oder Ausprägung der akuten Nierenschädigung. Dies gilt insbesondere auch für ältere Patienten mit bereits präoperativ eingeschränkter Nierenfunktion, die 40% der Studienpopulation ausmachten.

Schlaganfall

Analog zu Tabelle 36 haben auch wir eine gesonderte Betrachtung des perioperativen Schlaganfalls vorgenommen, da dieser eine gefürchtete Komplikation ist und das Risiko potentiell durch die Off-Pump Technik vermindert werden kann.

Bei der detaillierten Analyse unserer Daten konnte sowohl für die Off-Pump-Technik insgesamt als auch für Off-Pump-Operationen mit unterschiedlich ausgeprägter Manipulation an der Aorta kein Einfluss auf die Rate an Schlaganfällen gefunden werden. Mögliche Erklärungen für dieses kontraintuitive Ergebnis sind die komplexe Pathophysiologie des perioperativen Apoplex sowie Beschränkungen der statistischen Methodik bei Ereignissen mit geringer Häufigkeit.

- Pathophysiologie perioperativer Schlaganfall

Es gibt vielfältige Mechanismen, die einen perioperativen Schlaganfall verursachen können. Analog zu einem Schlaganfall ohne vorangehende Operation kann ein perioperativer Apoplex prinzipiell ischämisch oder hämorrhagisch bedingt sein. Ein primär hämorrhagischer Insult ist hier eher die Ausnahme. Jedoch kann es bei vorbestehendem chronischem Subduralhämatom oder intrakraniellen Aneurysmen unter der perioperativen Antikoagulation zu einer intrakraniellen Blutung kommen. Eine zweite Möglichkeit ist eine hämorrhagische Transformation eines primär ischämischen Insultes, bei der es sekundär zu einer Einblutung kommt. Die Häufigkeit eines hämorrhagischen Insultes beträgt etwa 1% [69]. Für die überwiegende Mehrheit der perioperativen Schlaganfälle ist eine zerebrale Ischämie ursächlich. Die Ischämie kann hierbei ausgelöst werden durch einen embolischen, thrombotischen oder durch Dissektion bedingten Verschluss intra- oder extrakranieller Gefäße sowie durch eine systemische Hypoperfusion, mit oder ohne vorangehende Stenosen in dem Gefäßstromgebiet. Eine isolierte Hypoxie bei erhaltener Perfusion ist nur

in Ausnahmefällen (z. B. bei technischen Fehlern am Oxygenator der Herz-Lungen-Maschine) ursächlich für eine globale zerebrale Schädigung.

Bei einer thromboembolischen zerebralen Ischämie sind wiederum verschiedene Ursprungsorte möglich. Es können sich, analog zum nativen Apoplex, Thromben im linken Vorhof, Ventrikel, an atherosklerotischen Plaques des Aortenbogens und der hirnversorgenden Gefäße bilden. Wenn sich diese Thromben lösen, kann es zu einem embolisch bedingten Gefäßverschluss kommen. Perioperativ wird die Ausbildung solcher Thromben begünstigt durch die systemische Entzündungsreaktion mit begleitender generalisierter Aktivierung des Gerinnungssystems.

Neben den patienteneigenen, prothrombotischen Gegebenheiten (z. B. Vorhofflimmern, Ventrikelaneurysma, protruierende atherosklerotische Plaques von Aorta ascendens, Aortenbogen und hirnversorgenden Gefäße) beinhaltet jede Herzoperation mit Anwendung der Herz-Lungen-Maschine Manipulationen an Herz und Aorta. Dies sind typischerweise die arterielle Kanülierung sowie das Abklemmen der Aorta ascendens. Bei Herz-Bypass-Operationen werden Anastomosen der Venenbypässe mit der Aorta angefertigt, möglicherweise mit erneutem, tangentialen Ausklemmen der Aorta ascendens. Insbesondere vorbestehende atherosklerotischen Läsionen können mechanisch durch die Applikation von Gefäßklemmen aufgebrochen werden. Die möglichen Folgen sind einmal die direkte Embolisation von atheromatösem Debris sowie die Kreation einer thrombogenen Läsion im Bereich der Aorta ascendens.

Die direkte Retransfusion von mediastinalem Blut aus dem OP-Situs ist eine weitere mögliche Quelle für die Embolisation von Fett-Partikeln sowie die Aktivierung der Gerinnungskaskade.

- Hypoperfusion

Stenosen der hirnversorgenden Gefäße sind mit einem erhöhten Risiko für einen perioperativen Schlaganfall assoziiert [68, 69]. Des Weiteren kommt es nach einer Herzoperation häufiger als in der allgemeinen Schlaganfall-Population zu sogenannten Grenzzonen-Infarkten (10% - >40% versus 2% - 5%) [69 - 71]. Diese Grenzbereiche liegen zum einen an den Rändern der kortikalen vaskulären Territorien von A. cerebri anterior, A. cerebri media und A. cerebri posterior (kortikale Grenzzonen, cortical watershed). Der innere Grenzbereich (internal watershed) befindet sich in der weißen Substanz lateral und oberhalb der beiden Seitenventrikel [72].

Bei einem Grenzzonen-Infarkt wird postuliert, dass eine perioperative Hypoperfusion insbesondere bei vorgeschalteten Stenosen zu zerebralen Infarkten im Grenzbereich des Versorgungsgebietes von zwei Arterien führen kann [73]. Stenosen von hirnversorgenden Gefäßen sind zwar mit einem erhöhten Apoplex-Risiko assoziiert, es wird aber häufig keine Korrelation zwischen der Seitenlokalisation der Stenose und der klinischen Symptomatik gefunden [74, 75]. Daher wurde postuliert, dass die Kombination von Emboli und Hypoperfusion zu einem verringerten „washout“ der Emboli und damit zu vermehrten Grenzzonen-Infarkten führt [76].

Der Zeitpunkt, an dem ein Schlaganfall stattfindet bzw. postoperativ diagnostiziert wird, ermöglicht indirekt Rückschlüsse über den zugrunde liegenden Pathomechanismus. Es existiert ein bimodales Verteilungsmuster für das Auftreten eines postoperativen Apoplex [69, 77]. Etwa die Hälfte der Schlaganfälle wird direkt nach Abklingen der Narkose diagnostiziert. Hier ist die naheliegende Ursache eine Embolisation, verursacht durch die chirurgische Manipulation an Herz und Aorta.

Die andere Hälfte der Patienten entwickelt einen Apoplex, nachdem sie zunächst ohne neurologische Symptome aus der Narkose erwacht sind. In diesem Fall kommt es in der frühen postoperativen Phase zu Interaktionen mit dem durch die generalisierte Entzündungsreaktion multipel aktivierten Gerinnungssystem. Dieser prothrombotische Zustand begünstigt die Entstehung von Thromben an entsprechenden Prädilektionsstellen und ist mitverantwortlich für das erhöhte Apoplex-Risiko in den ersten postoperativen Tagen.

Zusammengefasst bedeutet dies, dass die Manipulation an der Aorta nur einer von mehreren Pathomechanismen für einen perioperativen Schlaganfall ist. Somit kann die Off-Pump-Technik mit Verzicht auf jegliche aortale Manipulation nur einen Aspekt und damit nur bei einem Teil der Patienten die Rate an Schlaganfällen beeinflussen.

- “The absence of proof is not the proof of absence”

Für die Bewertung dieses negativen Ergebnisses ist es entscheidend, ob der fehlende Nachweis bedeutet, dass es keinen Unterschied gibt oder ob die Fallzahl zu gering war, um einen klinisch bedeutsamen Unterschied zu entdecken. Die in Sektion 7.2.2 durchgeführte Fallzahlberechnung zeigt, dass eine Studie mit der Hypothese, dass die Off-Pump Technik die Schlaganfall-Rate reduziert, zwischen 6.200 und bis zu 40.000 Patienten benötigt, um mit einer adäquaten Power die Studienhypothese annehmen oder ablehnen zu können. Somit ist klar, dass unser Kollektiv schon alleine aus methodischer Sicht zu we-

nig Patienten hatte, um mit einer adäquaten Wahrscheinlichkeit einen Unterschied der Schlaganfall-Raten entdecken oder auszuschließen zu können.

Die vier aktuellen Studien zur Off-Pump-Chirurgie GOPCABE, CORONARY, ROOBY und DOORS beinhalten zusammen mehr als 10.000 randomisierte Patienten. Mit einem Patientenkollektiv dieser Größenordnung wäre ein Vergleich der Schlaganfall-Raten sinnvoll möglich. Da diese Studien im selben Zeitraum durchgeführt wurden und hinsichtlich der Studienqualität vergleichbar sind, erscheint eine aggregierte Auswertung gerechtfertigt. Abbildung 13 zeigt die Odds Ratio mit Konfidenzintervall für den perioperativen Schlaganfall in den Einzelstudien sowie für die zusammengelegten Patientenkollektive. Mit einer Odds Ratio von 0,87 und einem Konfidenzintervall von 0,64 bis 1,20 ergibt sich bei dieser Metaanalyse kein Hinweis für einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Schlaganfall-Raten für die beiden Operationstechniken.

Die vorangegangene Fallzahlberechnung macht deutlich, dass bei dieser Patientenzahl eine relative Risiko-Reduktion um 50% - 33% mit einer Wahrscheinlichkeit von 80% - 90% entdeckt worden wäre, wenn es denn eine Risiko-Reduktion gegeben hätte. Somit lässt sich aus dieser Analyse ableiten, dass die Off-Pump-Technik nicht im größeren Maße (d.h., um mehr als die Hälfte bzw. um mehr als ein Drittel) zu weniger perioperativen Schlaganfällen führt.

Kleinere Unterschiede, beispielsweise eine Verringerung um 25%, liegen weiterhin im Bereich des Möglichen. Sie können aber mit dieser Patientenzahl weder bestätigt noch ausgeschlossen werden. Diese Feststellung gilt nur für die Rahmenbedingungen, unter denen die Studien durchgeführt wurden.

Dies bedeutet, dass einzelne Zentren und spezialisierte Chirurgen mit der Off-Pump-Technik eventuell bessere Ergebnisse und niedrigere Schlaganfall-Raten erzielen können. Jedoch nivelliert sich dieser Effekt, wenn die Operationstechnik in mehreren Zentren und von vielen Chirurgen durchgeführt wird. Somit bleibt für den perioperativen Schlaganfall auch zehn Jahre später nach vier Studien mit 10.000 Patienten das Fazit der American Heart Association aus dem Jahr 2005 bestehen:

> „Ob ein Patient eher von einer On-Pump oder Off-Pump durchgeführten Herz-Bypass-Operation profitiert, scheint letztlich wohl stärker von der Kenntnis und Vertrautheit des einzelnen Chirurgen mit der jeweiligen Operationsmethode sowie der Beherrschung der spezifischen Operationstechnik abzuhängen als von einem intrinsischen Nutzen der Methode. Sowohl die Off-Pump als auch

> die On-Pump-CABG erzielen in der Regel hervorragende Ergebnisse und keine Methode sollte im Vergleich mit der anderen als unterlegen beurteilt werden.“ [48].

Ein ähnliches Fazit ziehen 13 Jahre später, im Jahre 2018, die Europäischen Richtlinien, die besagen, dass die Off-Pump Technik in den Händen eines hochqualifizierten und trainierten Teams mit einer Verringerung von Komplikationen wie Schlaganfall oder Bedarf an Transfusionen assoziiert sein kann [49].

9. Fazit

Betrachtet man die Ergebnisse unserer Untersuchungen sowie die publizierten Resultate, so kann man keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Operationstechniken, On-Pump und Off-Pump erkennen. Mit beiden Methoden lassen sich exzellente Ergebnisse erreichen.

Die postulierten Vorteile der Off-Pump Technik sind in den aktuellen prospektiv-randomisierten Studien nicht feststellbar. Ein möglicher Nachteil in Langzeit-Verlauf aufgrund der häufigeren unvollständigen Revaskularisierung ist jedoch bei vorhandener chirurgischer Expertise ebenfalls nicht nachweisbar. Insgesamt bedeutet dies, dass der Einfluss der verwendeten Operationstechnik in dem multifaktoriellen Geschehen so klein ist, dass Morbidität und Mortalität hiervon nicht relevant beeinflusst werden.

Die Off-Pump Technik hat ihre unangefochtene Daseinsberechtigung insbesondere bei massiven Verkalkungen der Aorta ascendens im Sinne einer Porzellan-Aorta. Dem gegenüber besteht für die erfolgreiche Anwendung die Notwendigkeit, die erhöhten technischen Anforderungen der Off-Pump Technik zu meistern. Hier ergibt sich insbesondere für die chirurgische Ausbildung ein Spannungsfeld zwischen technisch optimaler Patientenversorgung und der Notwendigkeit zur Erlangung institutioneller und individueller chirurgischer Expertise.

Für ältere Patienten ist der potentielle Überlebensvorteil durch die Herz-Bypass-Operation, unabhängig von der verwendeten Technik, ein gewichtiges Argument bei der Behandlung der koronaren Herzerkrankung.

10. Literaturverzeichnis

1. Gaudino M, Angelini GD, Antoniades C, Bakaeen F, Benedetto U; Calafiore AM, Di Franco A, Di Mauro M, Fremes SE, Girardi LN, Glineur D, Grau J, He GW, Patrono C, Puskas JD, Ruel M, Schwann TA,. Tam DY, Tatoulis J, Tranbaugh R, Vallely M, Zenati MA, Mack M; Taggart DP, Arterial Grafting International Consortium (ATLANTIC) Alliance

Off-pump coronary artery bypass grafting: 30 years of debate.

J Am Heart Assoc 2018; 7(16): e009934. doi:10.1161/JAHA.118.009934

2. Paparella D, Yau TM, Young E

Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update

Eur J Cardiothorac Surg 2002; 21: 232 – 44

3. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD

Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass

J Thorac Cardiovasc Surg 1983; 86: 845 – 57

4. Pintar T, Collard CD.

The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass.

Anesthesiol Clin North America 2003; 21:453-64

5. Abu-Omar Y, Taggart DP

The present status of off-pump coronary artery bypass grafting

Eur J Cardiothorac Surg 2009; 36: 312 – 21

6. Nathoe HM, van Dijk D, Jansen EW, Suyker WJ, Diephuis JC, van Boven WJ, de la Rivière AB, Borst C, Kalkman CJ, Grobbee DE, Buskens E, de Jaegere PP; Octopus Study Group.

A comparison of on-pump and off- pump coronary bypass surgery in low-risk patients

N Engl J Med 2003; 348: 394 – 402

7. Widimsky P, Straka Z, Stros P, Jirasek K, Dvorak J, Votava J, Lisa L, Budesinsky T, Kolesar M, Vanek T, Brucek Pl.

One-year coronary bypass graft patency: a randomized comparison between off- pump and on-pump surgery: angiographic results of the PRAGUE-4 trial

Circulation 2004; 110: 3418 – 23

8. Puskas JD, Williams WH, Mahoney EM, Huber PR, Block PC, Duke PG, Staples JR, Glas KE, Marshall JJ, Leimbach ME, McCall SA, Petersen RJ, Bailey DE, Weintraub WS, Guyton RA.

Off-pump vs. conventional coronary artery bypass grafting: early and 1-year graft patency, cost, and quality-of- life outcomes: a randomized trial

JAMA 2004; 291: 1841 – 9

9. Mack MJ, Pfister A, Bachand D, Emery R, Magee MJ, Connolly M, Subramanian V.l

Comparison of coronary bypass surgery with and without cardiopulmonary bypass in patients with multivessel disease

J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 127: 167 – 73

10. Racz MJ, Hannan EL, Isom OW, Subramanian VA, Jones RH, Gold JP, Ryan TJ, Hartman A, Culliford AT, Bennett E, Lancey RA, Rose EA.l

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 2004; 43: 557 – 64

11. Shroyer AL, Hattler B, Wagner TH, Collins JF, Baltz JH, Quin JA, Almassi GH, Kozora E, Bakaeen F, Cleveland JC Jr, Bishawi M, Grover FL; Veterans Affairs ROOBY-FS Group.

Five-year outcomes after on-pump and off-pump coronary artery bypass

N Engl J Med 2017;377: 623-32

12. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Straka Z, Piegas LS, Avezum A, Akar AR, Lanas Zanetti F, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Tao L, Olavegogeascoechea PA, Airan B, Sulling TA, Whitlock RP, Ou Y, Gao P, Pettit S, Yusuf S; CORONARY Investigators

Five-year outcomes after off-pump or on-pump coronary artery bypass grafting

N Engl J Med 2016;375:2359-68

13. Diegeler A, Börgermann J, Kappert U, Breuer M, Böning A, Ursulescu A, Rastan A, Holzhey D, Treede H, Rieß FC, Veeckmann P, Asfoor A, Reents W, Zacher M, Hilker M; GOPCABE Study Group.

Off-pump versus on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients.

N Engl J Med 2013; 368: 1189-98

14. Reents W, Hilker M, Börgermann J,. Albert M, Plötze K, Zacher M, Diegeler A, Böning A.

Acute kidney injury after on-pump or off-pump coronary artery bypass grafting in elderly patients.

Ann Thorac Surg. 2014; 98: 9-14; discussion 14-5

15. Böning A, Diegeler A, Hilker M, Zacher M, Reents W, Faerber G, Doenst T for the GOPCABE investigators

Preoperative atrial fibrillation and outcome in patients undergoing on-pump or off-pump coronary bypass surgery: lessons learned from the GOPCABE trial.

Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2015; 20: 74 - 8

16. Diegeler A, Reents W, Zacher M.

Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting.

N Engl J Med. 2013; 369: 196 – 7

17. . Faerber G, Zacher M, Reents W, Boergermann J, Kappert U, Boening A, Diegeler A, Doenst T; GOPCABE investigators.

Female sex is not a risk factor in coronary bypass surgery: A substudy of the GOPCABE trial

PLoS One 2017; 12: e184038

18. Reents W, Zacher M, Boergermann J, Kappert U, Hilker M, Färber G, Albert M, Holzhey D, Conradi L, Riess FC, Veeckman P, Strauch JT, Diegeler A, Böning A.

Off-pump coronary artery bypass grafting and stroke - exploratory analysis of the GOPCABE trial and methodological considerations

Thorac Cardiovasc Surg 2018; 66: 464 – 9.

19. Diegeler A, Börgermann J, Kappert U, Hilker M, Doenst T, Böning A, Albert M, Färber G, Holzhey D, Conradi L, Rieß FC, Veeckmann P, Minorics C, Zacher M, Reents W

Five-year outcome after Off-pump or On-pump Coronary Artery Bypass Grafting in Elderly Patients

Circulation 2019, 136: 1865 - 71

20. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SAM

The logistic EuroSCORE

Eur Heart J 2003; 24: 1 – 2

21. Badreldin AMA, Kania A, Ismail MMA, Lehmann T, Gummert J, Doenst T, Hekmat K.

KCH, the German preoperative score for isolated coronary artery bypass surgery: is it superior to the logistic EuroSCORE?

Thorac Cardiovasc Surg 2011; 59: 399 – 405

22. Bundesgeschaeftsstelle Qualitaetssicherung gGmbH.

Risikoadjustierung der In-Hospital-Letalitaet mit dem logistischen Regressionsmodell: KCH-SCORE 3.0, AKL-SCORE, KBA-SCORE 2008 15.07.2016]. Available from: http://www.bqs-outcome.de/2008/ergebnisse/leistungsbereiche/HCHAORT/buaw/0025_Risikoadj_HCH.html.

23. Ngaage DL, Schaff HV, Mullany CJ, Sundt TM 3rd, Dearani JA, Barnes S, Daly RC, Orszulak TA.

Does preoperative atrial fibrillation influence early and late outcomes of coronary artery bypass grafting?

J Thorac Cardiovasc Surg 2007; 133: 182 – 9

24. Banach M, Mariscalco G, Ugurlucan M, Mikhailidis DP, Barylski M, Rysz J

The significance of preoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: preoperative atrial fibrillation—still underestimated opponent

Europace 2008; 11: 1266 – 70

25. Attaran S, Saleh HZ, Shaw M, Bond L, Pullan MD, Fabri BM

Comparing the outcome of on-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting in patients with preoperative atrial fibrillation

Interact CardioVasc Thorac Surg 2011; 13: 288 – 92

26. Rosner MH, Okusa MD

Acute kidney injury associated with cardiac surgery

Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1: 19 – 32

27. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, Hiesmayr M

Minimal changes in serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study

J Am Soc Nephrol 2004;15: 159 7– 605

28. . Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR

Long- term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis

Am J Kidney Dis 2009; 53: 961 – 73

29. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C

Acute kidney injury

Lancet 2012; 380: 756 – 66

30. Abuelo JG

Normotensive ischemic acute renal failure

N Engl J Med 2007; 357: 797 – 805

31. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A

Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis and therapy

J Clin Invest 2004; 114: 5 – 14

32. Fleiss, J.L., Tytun, A., Ury, S.H.K

A simple approximation for calculating sample sizes for comparing independent proportions

Biometrics 1980; 36: 343 –6

33. Salm TJV, Kip KE, Jones RH, Schaff HV, Shemin RJ, Aldea GS, Detre KM.

What constitutes optimal surgical revascularisation? Answers from the Bypass Angioplasty Revascularisation Investigation (BARI)

J Am Coll Cardiol 2002; 39: 565 – 72

34. Ong ATL, Serruys PW

Complete revascularisation – coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention

Circulation 2006; 114: 249 – 55

35. Localio R. Berlin JA, Ten Have TR, Kimmel SE.

Adjustments for Center in Multicenter Studies: An Overview

Ann Intern Med. 2001;135: 112 – 23

36. White IR, Horton NJ, Carpenter J, Pocock SJ

Strategy for intention to treat analysis in randomised trials with missing outcome data

BMJ 2011; 342: d40. doi: 10.1136/bmj.d40

37. Statistisches Bundesamt.

Allgemeine Sterbetafeln für Deutschland 2010 / 2012. 2015:4–7. Artikelnummer: 5126204127004

38. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification

Part 4: definition and classification of stages of chronic kidney disease

Am J Kidney Dis 2002; 39(Suppl 1): S46 – 75

39. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A, Acute Kidney Injury Network

Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury

Crit Care 2007; 11: R31

40. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Metha RL, Palevsky P, and the ADQI workgroup

Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI) group

Critical Care 2004; 8: R204 –12

41. Houlind K, Kjeldsen BJ, Madsen SN, Rasmussen BS, Holme SJ, Nielsen PH, Mortensen PE; DOORS Study Group.

On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery in elderly patients: results from the Danish on-pump versus off-pump randomization study

Circulation 2012; 125: 2431 – 9

42. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, Lucke JC, Baltz JH, Novitzky D; Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) Study Group

On-pump versus off-pump coronary- artery bypass surgery

N Engl J Med 2009; 361:1827 – 37

43. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, Straka Z, Piegas LS, Akar AR, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Vaijyanath P, Reddy S, Tao L, Olavegogeascoechea PA, Airan B, Sulling TA, Whitlock RP, Ou Y, Ng J, Chrolavicius S, Yusuf S; CORONARY Investigators.

Off-pump or on-pump coronary artery bypass grafting at 30 days

N Engl J Med 2012; 366:1489 – 97

44. Møller CH, Perko MJ, Lund JT, Andersen LW, Kelbaek H, Madsen JK, Winkel P, Gluud C, Steinbrüchel DA

No major differences in 30-day outcomes in high-risk patients randomized to off- pump versus on-pump coronary bypass surgery: the Best Bypass Surgery Trial

Circulation 2010;121: 498 – 504

45. Puskas J, Cheng D, Knight J, Angelini G, Decannier D, Diegeler A, Dullum M, Martin J, Ochi M, Patel N, Sim E, Trehan N, Zamvar V.

Off- pump versus conventional coronary artery bypass grafting: a meta-analysis and consensus statement from the 2004 ISMICS Consensus Conference

Innovations 2005; 1:3 – 27

46. Kuss O, Börgermann J

Do higher-risk patients benefit from off-pump coronary artery bypass grafting? Evidence from an ecologic analysis of randomized trials

J Thorac Cardiovasc Surg 2011;142: e117 – 22

47. Thourani VH, Guyton RA

Graft patency after off-pump coronary artery bypass surgery

Circulation 2012; 125: 2806 –8

48. Sellke FW, DiMaio JM, Caplan LR, Ferguson TB, Gardner TJ, Hiratzka LF, Isselbacher EM, Lytle BW, Mack MJ, Murkin JM, Robbins RC; American Heart Association

Comparing on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting: numerous studies but few conclusions: a scientific statement from the American Heart Association council on cardiovascular surgery and anesthesia in collaboration with the interdisciplinary working group on quality of care and outcomes research

Circulation 2005; 111: 2858 – 64

49. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO; ESC Scientific Document Group

2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization.

Eur Heart J. 2019 40: 87 - 165

50. Wu C, Camacho FT, Culliford AT, Gold JP, Wechsler AS, Higgins RS, Lahey SJ, Smith CR, Jordan D, Hannan EL.

A comparison of long-term mortality for off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery

Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012; 5: 76 – 84

51. Takagi H, Matsui M, Umemoto T.

Off-pump coronary artery bypass may increase late mortality: a meta-analysis of randomized trials

Ann Thorac Surg. 2010; 89: 1881 – 8

52. Suarez-Pierre A, Crawford TC, Fraser CD 3rd, Zhou X, Lui C, Taylor B, Wehberg K, Conte JV, Whitman GJ, Salenger R; MCSQI Collaborative.

Off-pump coronary artery bypass in octogenarians: results of a statewide, matched comparison.

Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2019; 67: 355 – 62

53. Takagi H, Hari Y, Mitta S, Kawai N, Ando T; ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group

A meta-analysis of ≥5-year mortality in randomized controlled trials of off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting.

J Card Surg. 2018; 33: 716 - 24

54. Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK, DJ Maron, JA Spertus, J Manchini, W Kostuk, BR Chaitman, D, Berman D, Lorin JD, Dada M, Weintraub WS, Boden WE; COURAGE Trial Investigators.

Effect of PCI on long-term survival in patients with stable ischemic heart disease

N Engl J Med 2015; 373: 1937 – 46

55. Gössl, M, Faxon DP, Bell MR, Holmes DR, Gersh BJ.

Complete versus incomplete revasculari-zation with coronary artery bypass graft or percutaneous intervention in stable coronary artery dis-ease.

Circ Cardiovasc Interv 2012; 5: 597 – 604

56. Head SJ, Mack MJ, Holmes DR, Mohr FW, Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP.

Incidence, predictors and outcomes of incomplete revascularization after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting: a subgroup analysis of 3-year SYNTAX data.
Eur J Cardiothorac Surg 2012; 41: 535 – 541

57. Sergeant P, Blackstone EH, Meyns B

Validation and interdependence with patient-variables of the influence of procedural variables on early and late survival after CABG.K.U Leuven Coronary Surgery program

Eur J Cardiothoracic Surg. 1997; 2: 1 – 19

58. . Rogers CA, Angelini GD, Culliford LA, Capoun R, Ascione R

Coronary surgery in patients with preexisting chronic atrial fibrillation: early and midterm clinical outcome

Ann Thorac Surg 2006; 81: 1676 – 82

59. Quader MA, McCarthy PM, Gillinov AM, Alster JM, Cosgrove DM 3rd, Lytle BW, Blackstone EH.

Does preoperative atrial fibrillation reduce survival after coronary artery bypass grafting?

Ann Thorac Surg 2004;77: 1514 – 22

60. Banach M, Goch JH, Ugurlucan M, Mariscalco G, Rysz J

Statins in the prevention of postoperative atrial fibrillation. Is there really no effect?

Am Heart J 2008; 155: e53

61. Ad N, Barnett SD, Haan CK, O'Brien SM, Milford-Beland S, Speir AM

Does preoperative atrial fibrillation increase the risk for mortality and morbidity after coronary artery bypass grafting?

J Thorac Cardiovasc Surg. 2009; 137: 901 – 6

62. Karkouti K, Wijeysundera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M, Dupuis JY, Fremes SE, Kent B, Laflamme C, Lamy A, Legare JF, Mazer CD, McCluskey SA, Rubens FD, Sawchuk C, Beattie WS.

Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors

Circulation 2009; 119: 495 – 502

63. Palomba H, de Castro I, Neto AL, Lage S, Yu L

Acute kidney injury prediction following elective cardiac surgery: AKICS score

Kidney Int 2007; 72: 624 – 31

64. Brown JR, Cochran RP, Leavitt BJ, Dacey LJ, Ross CS, MacKenzie TA, Kunzelman KS, Kramer RS, Hernandez F Jr, Helm RE, Westbrook BM, Dunton RF, Malenka DJ, O'Connor GT; Northern New England Cardiovascular Disease Study Group

Multivariable prediction of renal insufficiency developing after cardiac surgery

Circulation 2007; 116: I139 – 43

65. Mariscalco G, Lorusso R, Dominici C, Renzulli A, Sala A

Acute kidney injury: a relevant complication after cardiac surgery

Ann Thorac Surg 2011; 92: 1539 – 47

66. Garg AX, Devereaux PJ, Yusuf S, Cuerden MS, Parikh CR, Coca SG, Walsh M, Cook RJ, Whitlock RP, Noiseux N, Novick RJ, Ou Y, Lamy A; CORONARY Investigators

Coronary Artery Bypass Grafting Surgery Off- or On-pump Revascularisation Study

(CORONARY): kidney substudy analytic protocol of an international randomised controlled trial

BMJ Open 2012; 2: e001080

67. Wijeysundera DN, Beattie WS, Djaiani G, Rao V, Borger MA, Karkouti K, Cusimano RJ.

Off-pump coronary artery surgery for reducing mortality and morbidity: meta-analysis of randomized and observational studies

J Am Coll Cardiol 2005; 46: 872 – 82

68. Garg AX, Devereaux PJ, Yusuf S, Cuerden MS, Parikh CR, Coca SG, Walsh M, Novick R, Cook RJ, Jain AR, Pan X, Noiseux N, Vik K, Stolf NA, Ritchie A, Favaloro RR, Parvathaneni S, Whitlock RP, Ou Y, Lawrence M, Lamy A; CORONARY Investigators.

Kidney Function After Off-Pump or On-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery

JAMA 2014; 311: 2191 - 8

69. Likosky DS, Marrin CA, Caplan LR, Baribeau YR, Morton JR, Weintraub RM, Hartman GS, Hernandez F Jr, Braff SP, Charlesworth DC, Malenka DJ, Ross CS, O'Connor GT; Northern New England Cardiovascular Disease Study Group.

Determination of Etiologic Mechanisms of Strokes Secondary to Coronary Artery Bypass Graft Surgery

Stroke. 2003; 34: 2830 – 4

70. Dashe JF, Pessin MS, Murphy RE, Payne DD

Carotid occlusive disease and stroke risk in coronary artery bypass graft surgery

Neurology 1997; 49: 678 – 86

71. Yoon BW, Bae HJ, Kang DW, Lee SH, Hong KS, Kim KB, Park BJ, Roh JK.

Intracranial cerebral artery disease as a risk factor for central nervous system complications of coronary artery bypass graft surgery

Stroke 2001; 32: 94 – 99

72. Gottesman RF, Sherman PM, Grega MA, Yousem DM, Borowicz LM Jr, Selnes OA, Baumgartner WA, McKhann GM.

Watershed strokes after cardiac surgery: diagnosis, etiology and outcome

Stroke 2006; 37: 2306 – 11

73. Momjian-Mayor I, Baron JC

The pathophysiology of watershed infarction in internal carotid disease

Stroke 2005; 36: 567 – 77

74. Lee EJ, Choi KH, Ryu JS, Jeon SB, Lee SW, Park SW, Park SJ, Lee JW, Choo SJ, Chung CH, Jung SH, Kang DW, Kim JS, Kwon SU.

Stroke risk after coronary artery bypass graft surgery and extent of cerebral artery atherosclerosis

J Am Coll Cardiol 2011; 57: 1811 – 8

75. Ricotta JJ, Faggioli GL, Castilone A, Hassett JM

Risk factors for stroke after cardiac surgery: Buffalo Cardiac-Cerebral Study Group

J Vasc Surg 1995; 21: 359 – 64

76. Caplan LR, Hennerici M

Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke

Arch Neurol 1998; 55: 1475 – 82

77. Tarakji K, Sabik JF, Bhudia SK, Batizy LH, Blackstone EH

Temporal onset, risk factors and outcomes associated with stroke after coronary artery bypass grafting.

JAMA 2011; 305: 381 –90