

BYPASS OPERATION MED ELLER UDEN BRUG AF
HJERTE-LUNGE-MASKINE
– en medicinsk teknologivurdering

2012

**Bypass operation med eller uden brug af hjerte-lunge-maskine
– en medicinsk teknologivurdering**

© Sundhedsstyrelsen

URL: <http://www.sst.dk/mtv>

Emneord: Teknologi, patient, organisation, økonomisk analyse, omkostning sundhedstjenesteforskning, medicinsk teknologivurdering, MTV, koronar bypass kirurgi, hjerte-lunge-maskine, åreforkalkning, hjerteoperation, spørgeskemaundersøgelse, patienters subjektive opfattelser

Sprog: Dansk med engelsk resumé

Format: pdf

Version: 1,0 – uden bilag

Versionsdato: 27. marts 2012

Udgivet af: Sundhedsstyrelsen, juni 2012

Kategori: Faglig rådgivning

Design af rapportskabelon: Sundhedsstyrelsen og 1508 A/S

Opsætning af rapport: Rosendahls-Schultz Grafisk A/S

Layout af forside: Wright Graphics

Elektronisk ISSN: 1601-586X

Denne rapport citeres således:

Houliind K, Ehlers L. Bypass operation med eller uden brug af hjerte-lunge maskine – en medicinsk teknologivurdering. København: Sundhedsstyrelsen 2012.

Medicinsk Teknologivurdering - puljeprojekter 2012; 12(1)

Serietitel: Medicinsk Teknologivurdering – puljeprojekter

Serieredaktion: Mogens Hørder & Stig Ejdrup Andersen

For yderligere oplysninger rettes henvendelse til:

Sundhedsstyrelsen

Axel Heides Gade 1

2300 København S

Tlf. 72 22 74 00

Hjemmeside: www.sst.dk/mtv

Rapporten kan downloades fra www.sst.dk under udgivelser

Indhold

Hvad er Medicinsk Teknologivurdering?	4
Sammenfatning	5
Summary	10
Projektgruppe	15
Ordliste	17
1 Introduktion	19
1.1 Baggrund	19
1.2 Formål og MTV-spørgsmål	20
1.3 Målgruppe	21
1.4 Afgrænsning	21
1.5 Metode	21
2 Om teknologien/sygdommen	23
3 Teknologi	24
3.1 Metode	24
3.2 MTV-spørgsmål 1: Evidens for effektivitet	25
3.2.1 Demografiske data fra DOORS-studiet	29
3.2.2 Delsammenfatning	30
3.3 MTV-spørgsmål 2: Sikkerhed	30
3.3.1 Resultater fra DOORS	37
3.4 Kapitelsammenfatning	39
4 Patient	40
4.1 Metode	40
4.1.1 Livskvalitet	40
4.1.2 Delsammenfatning	42
4.2 Hvad er patienternes generelle oplevelse af OPCAB og CCABG?	42
4.3 Kapitelsammenfatning	43
5 Organisation	44
5.1 Metode	44
5.2 Kapitelsammenfatning	46
6 Økonomi	47
6.1 Metode	47
6.2 MTV-spørgsmål 1: Omkostningseffektiviteten ud fra internationale evalueringer	49
6.3 MTV-spørgsmål 2: Omkostningseffektiviteten ud fra DOORS-projektet	49
6.4 Diskussion	55
6.5 Kapitelsammenfatning	56
7 Samlet vurdering	57
8 Referenceliste	59

Hvad er Medicinsk Teknologivurdering?

MTV er et redskab, der bidrager til beslutningstagning på sundhedsområdet. En MTV samler og vurderer den viden, der foreligger om en given medicinsk teknologi. En medicinsk teknologi skal opfattes bredt som procedurer og metoder til forebyggelse, diagnostik, behandling, pleje og rehabilitering inklusive apparater og lægemidler. Det kan fx være en ny metode til at behandle patienter. Der fokuseres på de sundhedsfaglige, patientmæssige, organisatoriske og økonomiske aspekter. Foreligger der ikke tilstrækkeligt antal studier til belysning af et eller flere af aspekterne, kan egne undersøgelser foretages.

MTV'en munder ud i en rapport, der kan bidrage til bedre planlægning, kvalitetsudvikling og prioritering på sundhedsområdet. MTV's målgruppe er beslutningstagere på det sundhedspolitiske felt. Den henvender sig derfor primært til forvaltninger og politikere og øvrige beslutningstagere på det sundhedsfaglige område. Her bidrager MTV med input til beslutninger inden for drift og forvaltning samt politisk styring i forhold til hvilke ydelser, der skal tilbydes på sundhedsområdet, og hvordan de kan organiseres.

Medicinsk teknologivurdering defineres således:

- MTV er en alsidig, systematisk vurdering af forudsætningerne for og konsekvenserne af at anvende medicinsk teknologi
- MTV er en forskningsbaseret, anvendelsesorienteret vurdering af relevant foreliggende viden om problemstillinger ved anvendelse af teknologi i relation til sundhed og sygdom.

Projektet er finansieret af MTV-puljen, som blev nedlagt i 2007. Puljens formål var at udbrede kendskabet til og brugen af MTV lokalt. MTV-puljeprojekter udarbejdes af en ekstern tværfaglig projektgruppe. Projektgruppen gennemgår systematisk den eksisterende litteratur, bidrager med dataindsamling, udarbejder rapportens kapitler og formulerer rapportens konklusioner. Sundhedsstyrelsen foretager redigering af den samlede rapport. MTV-rapporter gennemgår desuden eksternt peer-review.

Hent yderligere oplysninger om MTV på www.sst.dk/mtv under MTV-værktøjskasse:

”Metodehåndbog for medicinsk teknologivurdering”

Medicinsk Teknologivurdering – Hvorfor? Hvad? Hvornår? Hvordan?”

Sammenfatning

Introduktion

Forsnævninger af hjertets kranspulsårer er den hyppigst forekommende, alvorlige hjertelidelse i Danmark. Forsnævningerne forårsager nedsat blodforsyning til hjertemusklen, hvilket kan medføre brystmerter, tilgrudgåen af hjertemuskkelceller (myokardieinfarkt), rytmeforstyrrelser og pludselig hjertedød.

Bypass kirurgi, udført vha. hjerte-lunge-maskine (HLM), kaldes Conventional Coronary Artery Bypass Grafting (CCABG). Dette er en veldokumenteret behandling af åreforkalkning af kranspulsårerne til hjertet. Den medfører frihed for hjertebetingede brystmerter hos mange og desuden forbedret overlevelse hos patienter med sygdom i venstre kranspulsåres hovedstamme eller med sygdom i alle tre kranspulsårer.

Imidlertid oplever en del af særligt de ældre og syge patienter alvorlige komplikationer efter operationen. Således er den samlede hyppighed af død, blodprop i hjernen og blodprop i hjertet i forbindelse med operationen ca. 8 % hos patienter over 70 år.

Udviklingen af OPCAB (Off Pump Coronary Artery Bypass; bypass operation til kranspulsårerne uden brug af HLM) har i høj grad været drevet af en bekymring for mulige komplikationer ved anvendelsen af HLM. Bekymring har ofte været udtryk for, om omkørsler syet på "det bankende hjerte" (uden brug af HLM) har samme kvalitet og holdbarhed, som omkørsler syet på et standset hjerte, hvor oversigt og mulighed for at sætte stingene præcist anses for at være bedre.

Internationalt som nationalt er spørgsmålet om brug af HLM ved CABG-operationer kontroversielt. De bedste estimater af, hvor stor en del af alle CABG-operationer, der udføres uden brug af HLM, ligger omkring 25 % (71). Visse velrenomerede, hjertekirurgiske afdelinger foretager ikke CABG uden HLM, mens andre næsten udelukkende benytter denne metode. I de første år efter fremkomsten af nye tekniske hjælpemidler til fiksering af hjertet (1999-2002) skete en eksplosiv stigning i antallet af CABG-operationer udført uden HLM. Frygten på dette tidspunkt var, at den nye metode ville blive indført overalt uden at være systematisk sammenlignet med den kendte, velgennemprøvede metode.

Gennem de seneste år er der imidlertid udgivet flere lodtræningsstudier, som sammenligner resultaterne af CABG gennemført hhv. med og uden brug af HLM. De fleste af disse studier er relativt små og kan ikke i sig selv afgøre, hvilken behandlingsmetode, der bør foretrækkes. Ældre patienter med øget risiko for komplikationer ved operation har teoretisk den største fordel ved at undgå HLM. Disse patienter er dog tydeligt underrepræsenterede i de foreliggende studier.

Der er således behov for en undersøgelse af behandlingseffekt, komplikationer, patienteffekter, omkostninger, learning curve ved oplæring af kirurger m.v. ved CABG uden brug af HLM. En sådan undersøgelse kan sikre et solidt grundlag for beslutningen om, hvorledes den hyppigst udførte hjerteoperation i Danmark bør foretages. Vi ønsker med denne MTV at foretage en systematisk gennemgang af de tidligere offentliggjorte studier og at supplere med data fra et nyt, dansk multicenterstudie (DOORS, Danish On-pump, Off-pump Randomization Study), som fokuserer på sikkerhed, effektivitet og cost-effectiveness af CABG hhv. med og uden brug af HLM hos ældre patienter.

Formål

For at give beslutningstagere dokumentation for konsekvenserne ved en øget eller mindsket brug af HLM ved bypass operation er formålet med nærværende projekt:

- At undersøge den foreliggende evidens for fordele og ulemper ved bypass kirurgi uden brug af HLM hos relativt yngre patienter med relativt lav peroperativ risiko
- Gennem et dansk multicenterprojekt at tilvejebringe evidens for fordele og ulemper ved bypass operation uden brug af HLM hos ældre patienter med højere peroperativ risiko, herunder specifikt hvordan omkostninger og gevinster fordeler sig for det danske sundhedsvæsen.

Målgruppe

Målgruppen er generelt beslutningstagere inden for sundhedsvæsenet, herunder politikere, embedsmænd, ledende overlæger og den enkelte kirurg, der tager beslutning om hvilken operation, der tilbydes patienten. Patienterne selv er også beslutningstagere, eftersom de accepterer eller afviser den tilbudte operation. MTV-rapporten henvender sig dog kun indirekte til patienterne. Rapporten har også til formål, at gøre den eksisterende evidens let tilgængelig for de klinikere, der skal rådgive patienterne.

Afgrænsning

Projektet omhandler en vurdering af konsekvenserne ved at udføre OPCAB i stedet for CCABG. Vi har ikke taget stilling til andre behandlinger af iskæmisk hjertesygdom, fx perkutan koronar intervention ("ballon-behandling"), herunder "hybrid-procedurer", hvor der på forhånd er planlagt bypass operation til nogle kranspulsårer og perkutan coronarintervention på andre. I sammenligningen har vi koncentreret os om at sammenligne CCABG og OPCAB udført med opskæring af hele brystbenet og ikke medtaget metoder, hvor man har lavet et mindre snit eller anvendt robot-teknologi til at hjælpe kirurgen.

Metode

Til belysning af MTV-spørgsmålene i denne MTV-rapport er alle aspekter undersøgt ved systematisk litteraturnemgang.

Da den oprindelige litteratursøgning næsten udelukkende fandt frem til udenlandske studier omfattende relativt unge patienter, som kan opereres med en relativt lille risiko, gennemførtes desuden et dansk multicenterstudium (DOORS-studiet) omfattende patienter over 70 år.

Til patientkapitlet blev der foretaget spørgeskemaundersøgelser før og seks mdr. efter operationen.

Til organisationskapitlet blev der indhentet oplysninger fra deltagende anæstesiologiske og thoraxkirurgiske afdelinger. Spørgsmålene omfattede bl.a. personaleforbrug ved de to operationstyper og blev gentaget for at afklare evt. ændringer efterhånden som afdelingerne under dataopsamlingen blev mere fortrolige med OPCAB-teknikken.

Økonomikapitlet er, foruden litteratursøgning, baseret på estimering af udgifter ved de forskellige behandlinger og på optælling af forbrug af utensilier, arbejdstimer for forskellige personalegrupper og indlæggelsestider dels på almindelig sengeafdeling og dels på intensivafdeling.

Teknologi

Ud fra litteratursøgningen og DOORS-studiet sammenlignes effektiviteten og sikkerheden af hhv. OPCAB- og CCABG-operationer.

Mht. effektivitet af OPCAB og CCABG findes ingen sikker evidens for, at den ene af behandlingerne i højere grad end den anden forebygger død af enhver årsag, brystsmerte eller behov for ny revaskulariserende behandling. Der er god evidens fra et stort, velgennemført studie for, at risikoen for død af hjertemæssig årsag er større et år efter OPCAB end efter CCABG. Svag evidens fra større studier støtter, at OPCAB-patienter får færre omkørsler end CCABG-patienter, hvilket ikke er tilfældet i studier, der udgår fra kirurgiske grupper med stor erfaring i OPCAB. Ligeledes er der god evidens for, at omkørslerne har større tendens til at lukke hos OPCAB-patienterne, dog mindst i studier, hvor kirurgerne havde størst erfaring.

Mht. sikkerheden af OPCAB og CCABG, findes ingen evidens for en forskel i risikoen for død inden for 30 dage efter operationen. Der er god evidens for større udslip af markører for beskadigelse af hjertemusklen og forkammerflimren efter CCABG, men ikke for egenligt myokardieinfarkt. Der er svag evidens for øget behov for inotropi, pressorstoffer og aorta-ballonpumpe efter CCABG. Der er god evidens for subklinisk øget udslip af markører for nyreskade ved CCABG, men ikke for forskel i hyppighed af klinisk nyreskade. Der er modstridende evidens mht. forskel i risiko for apoplexi ved operationen. Der er svag evidens for højere grad af neurokognitiv dysfunktion hos CCABG-patienter, særligt hos tre-karssyge patienter, ved kort opfølgning. Derimod findes ingen evidens for, at denne forskel er til stede senere end tre mdr. efter operationen. Der er god evidens for færre lungebetændelser og kortere respiratortider hos OPCAB-patienter. Der er svag evidens for forskel i mængden af blødning og behov for blodtransfusion ved de to operationstyper, ligesom der findes svag evidens for, om risikoen for komplikationer i mave-tarmkanalen nedsættes ved brug af OPCAB frem for CCABG.

Endelig er der god evidens fra flere randomiserede, kliniske studier for en højere grad af inflammatorisk respons og oxidativt stress efter CCABG end efter OPCAB, men den kliniske betydning af dette fund er usikker.

Patient

I dette afsnit behandles patienternes subjektive opfattelse af resultaterne af hhv. CCABG og OPCAB. Dette er i den fundne litteratur ofte søgt belyst med måling af patienternes selvrapporterede, helbredsrelaterede livskvalitet efter operationen, typisk sammenlignet både med niveauet før operationen og med resultaterne hos en gruppe, der var opereret med den anden operationsteknik. Endelig omtales et enkelt kvalitativt studie, som rapporterer interviews med patienter, der har prøvet begge operationstyper.

Der findes god evidens fra både tidligere randomiserede, kontrollerede studier og fra DOORS-studiet for en betydelig bedring i selvrapporteret, helbredsrelateret livskvalitet efter bypass operation sammenlignet med før operationen. Derimod findes svag eller ingen evidens for forskel mellem CCABG eller OPCAB.

Der findes svag evidens fra et enkelt kvalitativt studie af patientoplevelsen i forbindelse med hhv. OPCAB og CCABG hos patienter, der alle har fået foretaget begge operationer. Studiet peger mod en mere tryk patientoplevelse ved OPCAB, men har store metodologiske begrænsninger.

Organisation

Organisatorisk stiller anvendelse af OPCAB og CCABG forskellige krav. Et særligt spørgsmål knytter sig til oplæringen af kirurgerne. Er learning-curve for den ene procedure væsentligt længere end for den anden, påvirker det afdelingernes størrelse målt på optimal operationsvolumen for udførelse af OPCAB og CCABG.

Samlet set er der svag evidens for, at indførelsen af OPCAB på afdelinger, der i forvejen udfører CCABG, kan gennemføres uden betydelig forværring af komplikationsraten i overgangsperioden. Learning curve for en kirurg under oplæring omfatter i størrelsesordenen 25-50 operationer. Dette synes også at være tilfældet, hvis kirurgen ikke tidligere har foretaget CCABG. Denne erfaring vil kunne opnås under et oplæringsforløb, der minder om det, som yngre thoraxkirurger i forvejen gennemgår i Danmark. Oplæring vil derfor ikke kræve større operationsvolumen i de enkelte afdelinger, end det er tilfældet i dag.

Der er svag evidens for, at OPCAB-operationer generelt optager operationsstuerne i lidt længere tid end CCABG-operationer, mens de OPCAB-opererede patienter generelt optager sengepladser i lidt kortere tid på både intensivafdelinger og sengeafdelinger.

Økonomi

På baggrund af litteraturen og af analyser af data fra DOORS-studiet vurderes det, om OPCAB er omkostningseffektivt sammenlignet med CCABG.

Der er god evidens for, at OPCAB på kort sigt er omkostningseffektivt ift. CCABG. Alle inkluderede sundhedsøkonomiske evalueringer udført i forlængelse af randomiserede kontrollerede studier (n=6) viser statistisk signifikant lavere omkostning ved OPCAB og ens sundhedsgevinster. Evalueringen af korttidsresultaterne fra DOORS viser også, at OPCAB på kort sigt er omkostningseffektiv. Der er ingen evidens for, hvorvidt OPCAB eller CCABG er omkostningseffektiv på længere sigt (over et år).

Samlet vurdering

OPCAB og CCABG er relativt sikre operationer, der effektivt genskaber blodforsyningen til hjertet.

Talrige studier har vist lavere hyppighed af mindre komplikationer og færre biokemiske tegn på subklinisk organskade ved OPCAB-operationer sammenlignet med CCABG-operationer. Der er ikke vist statistisk signifikant forskel i hyppigheden af alvorlige komplikationer som apoplexi, blodprop i hjertet eller død i forbindelse med de to operationstyper. Operationerne medfører en sammenlignelig forbedring af patienternes livskvalitet.

I mange studier findes, at patienter, der opereres ved OPCAB, får færre omkørsler, og at disse omkørsler har større tendens til at lukke sammenlignet med patienter opereret ved CCABG. Dette medfører dog ikke større risiko for blodprop i hjertet eller død.

Hos visse patientgrupper synes der at være en fordel ved at vælge den ene operationstype frem for den anden. Et studie af patienter, der blev opereret akut og kun havde behov for omkørsler til hjertets forside, viste, at patienterne havde større chance for at overleve operationen, hvis de blev opereret ved OPCAB-teknik. Desuden forekommer

det i alle randomiserede kontrollerede studier, at patienter randomiseret til en type operation, må konverteres til den anden teknik.

Der er moderat evidens for, at indførelsen af OPCAB-teknik på afdelinger, der i forvejen udfører CCABG, kan gennemføres uden betydelig forværring af komplikationsraten i overgangsperioden.

Der er god evidens for, at OPCAB på kort sigt er mere omkostningseffektivt end CCABG. Alle inkluderede sundhedsøkonomiske evalueringer udført i forlængelse af randomiserede kontrollerede studier viser signifikant lavere omkostninger ved OPCAB og ens sundhedsgevinster. Evalueringen af korttidsresultaterne fra DOORS viser også, at OPCAB på kort sigt er mere omkostningseffektivt. Der er ikke god evidens for, hvorvidt OPCAB eller CCABG er mest omkostningseffektivt på længere sigt (over 1 år). Såfremt dette kan vises ved længere og opfølgende studier, kan det fra et samfundsøkonomisk synspunkt være hensigtsmæssigt, hvis en større del af de bypass operationer kan udføres med OPCAB-teknik, end det er tilfældet i øjeblikket.

Summary

Introduction

Coronary artery stenosis is the most common, serious heart disease in Denmark. Narrowing of the coronary arteries cause decreased blood supply to heart muscle leading to chest pain, loss of heart muscle cells (myocardial infarction), rhythm disturbances and sudden cardiac death.

Coronary artery bypass surgery performed using heart-lung machine (HLM) (Conventional Coronary Artery Bypass Grafting, CCABG) is a well documented treatment of atherosclerosis of the coronary arteries. It provides freedom from heart-related chest pain in many cases, and also improves survival in patients with left coronary main stem stenosis, or with disease in all three coronary arteries.

However, a substantial part of especially the elderly and sick patients experience serious complications after surgery. The overall incidence of death, stroke and heart attack in connection with the operation is approximately 8 % in patients over 70 years.

The development of OPCAB (Off Pump Coronary Artery Bypass, bypass surgery for coronary arteries without the use of HLM)-technology has largely been driven by a concern for potential complications from using HLM. On the other hand, doubts have been expressed as to whether by-pass grafts performed on the “beating heart”, i.e. without the use of HLM, had the same quality and durability as bypasses made on a stopped heart, where visibility and the opportunity to put the stitches accurately, is considered to be better.

Worldwide, as well as in Denmark, the question about the use of HLM in CABG operations is controversial. The best estimates of the proportion of all CABG operations performed without the use of HLM is around 25 % (71). Some reputable, cardiac surgical departments make no CABG without HLM at all, while others almost exclusively use this method. The first years after the advent of new technical devices for the fixation of the heart (1999-2002) saw an explosive increase in the number of CABG operations performed without HLM. In recent years, however, several randomized studies have been published, comparing the outcomes of CABG carried out with and without the use of HLM. Most of these studies are relatively small and cannot by themselves determine which treatment should be preferred. Theoretically, elderly patients with increased risk of complications during surgery, have the greatest benefit by avoiding HLM. This group of patients have been underrepresented in these studies.

There is a need for a study of efficacy, complications, patient effects, costs, learning curve for training of surgeons, etc. by CABG without the use of HLM. Such a study can provide a sound basis for deciding how the most commonly performed cardiac operation in Denmark should be performed.

Purpose

In order to give decision makers evidence of the consequences of an increased or decreased use of HLM in coronary bypass surgery is the purpose of this project:

- To examine the available evidence on the pros and cons of coronary bypass surgery without heart-lung machine in relatively younger patients with relatively low intra-operative risk

- Through a Danish multicenter project to provide evidence of the pros and cons of coronary bypass surgery without heart-lung machine specifically in elderly patients with higher intra-operative risk, including how the costs and benefits are distributed to the Danish healthcare system.

Audience

The target audience is decision makers in health care in general. This includes politicians, civil servants, senior attending physicians and the individual surgeon who takes decision on the surgery, he or she will offer the patient. Also the patients themselves are decision makers as they ultimately determine which operation they either will or will not accept. The HTA report, however, only indirectly addresses patients taking a second purpose of this report is to make existing evidence readily available for the clinicians who inform and advice patients.

Demarcation

The project concerns an assessment of the consequences of performing OPCAB instead of CCABG. We have not assessed other treatments for ischemic heart disease, for example, percutaneous coronary intervention ("balloon treatment"), including "hybrid procedures", where pre-planned bypass surgery for some coronary arteries and percutaneous coronary intervention on others. In comparison, we have concentrated on comparing CCABG and OPCAB performed with the cutting of the entire sternum and did not include methods in which a smaller incision was made or robotic technology was used to assist the surgeon.

Method

To elucidate the HTA questions in this HTA report, a systematic literature search was performed for each question.

Since the initial literature search almost exclusively resulted in foreign studies involving relatively younger patients that may be operated with a relatively low risk, we also conducted a Danish multicenter study (the DOORS study, Danish On-pump Off-pump Randomization Study), including 900 Danish patients over 70 years

For the patient chapter, surveys were performed before surgery and six months after surgery.

For the organization chapter, questionnaires were filled in by the heads of the participating anaesthetic and thoracic surgery departments. The questions included the use of man-power for the two types of operations and were repeated to clarify any changes of routines as the departments became more familiar with the OPCAB technique.

In addition to the literature search, the economics chapter is based on data collection from the DOORS-study, estimating the costs of the various treatments and the count of use of utensils, work load for different staff groups and hospitalization times, partly on general ward and partly in ICU.

Technology

From the literature search and from the DOORS study, a comparison is made of the effectiveness and safety OPCAB and CCABG operations.

With regard to the efficacy of OPCAB and CCABG, there is no sure evidence that one of the treatments, more so than the other prevents death from any cause, chest pain or need for new re-vascularisation. There is strong evidence from a large, well-executed study of the risk of death from heart-related cause is higher one year after OPCAB than after CCABG, but no evidence of a higher overall mortality rate. There is limited evidence from larger studies that support that OPCAB patients receive fewer bypass grafts than CCABG patients, but this is not the case in studies emanating from surgical groups with extensive experience in OPCAB. Likewise, there is strong evidence that bypass grafts are more likely to close in OPCAB patients, but especially in studies where the surgeons had the most experience.

With regard to the safety of OPCAB and CCABG, there is no evidence of a difference in the risk of death within 30 days after surgery. There is strong evidence of a larger release of biochemical markers of damage to the heart muscle and atrial fibrillation after CCABG, but no evidence of a different risk of clinical myocardial infarctions. There is limited evidence of increased need for inotropic support and intra-aortic balloon pump after CCABG. There is strong evidence of subclinical increased release of markers of kidney damage by CCABG, but not for differences in incidence of clinical renal injury. There is conflicting evidence regarding differences in risk of stroke in relation to the two operation techniques. There is limited evidence for higher levels of neuro-cognitive dysfunction in CCABG patients, particularly patients with three vessel disease at short follow-up. However, there is no evidence that this difference is present later than 3 months after surgery. There is strong evidence for fewer pneumonias and shorter ventilator times in OPCAB patients. There is limited evidence for a difference in the amount of bleeding and need for blood transfusion in the two types of operation, and there is limited evidence of whether the risk of complications in the gastrointestinal tract is reduced by the use of OPCAB instead of CCABG.

Finally, there is strong evidence from multiple randomized clinical trials for a higher degree of inflammatory response and oxidative stress after CCABG than after OPCAB, but the clinical significance of this finding is uncertain.

Patient

This section addresses the patients' subjective perception of the results of CCABG and OPCAB. Typically, this has been measured using questionnaires of patients' self-reported health-related quality of life after surgery. The answers have been compared with preoperative levels and with the results of a group who had surgery with another surgical technique. A single qualitative study is mentioned, which reports interviews with patients who have tried both types of operation.

There is strong evidence from both previous randomized controlled studies and from DOORS study for a significant improvement in self-reported health related quality of life after surgery compared with before surgery. However, there is little or no evidence of any difference in terms of whether they had undergone CCABG or OPCAB.

Organization

OPCAB and CCABG make different organizational requirements. A specific issue is related to the training of surgeons. If the learning curve for one procedure were significantly longer than the other, it would affect how large departments, measured in the operating volume, would be optimal for the performance of each type of operation.

Overall, there is limited evidence that the introduction of OPCAB technique in wards that are already performing CCABG can be implemented without significant deterioration of complication rate in the transitional period. Learning curve for a surgeon under training shall include in the order of 25-50 operations. This experience could be achieved during a training course similar to what the younger cardio-thoracic surgeons are already undergoing in Denmark and will not require larger surgery volume in each department than it is today.

There is limited evidence that OPCAB operations generally take up operating rooms for a little longer than CCABG operations, while the OPCAB surgery patients generally take up beds in a little less time on both the ICU and wards

Economy

Based on the literature and analysis of data from the DOORS study, we assessed whether OPCAB is cost effective compared with CCABG.

There is strong evidence that OPCAB in the short term is cost effective compared to CCABG. All the included health economic evaluations conducted in continuation of randomized controlled trials (n=6) showed significantly lower costs for OPCAB and similar health benefits. The evaluation of short-term results from DOORS also shows that OPCAB in the short term is cost effective. There is no evidence of whether OPCAB or CCABG is cost effective in the long term (over 1 year).

Overall Assessment

OPCAB and CCABG are both relatively safe procedures that effectively restore blood supply to the heart.

Numerous studies have shown lower incidence of minor complications and fewer biochemical signs of subclinical organ damage in OPCAB operations compared with CCABG operations. No significant differences have been detected in the incidence of serious complications such as stroke, heart attack or death in connection with the two types of operation. Both operations result in a comparable improvement in patients' lives.

There is strong evidence that patients operated with OPCAB method, receive fewer by-pass grafts and that these by-pass grafts are more likely to close, compared with patients operated with CCABG method. This does not, however, result in greater risk of heart attack or death.

In some patient groups, there seems to be an advantage in selecting one type of operation over the other. A study of patients, who had acute surgery and only had a need for grafts to the heart's anterior side, showed that they had a higher chance of surviving the operation if they were operated with OPCAB technique. In all the randomized studies,

some patients, randomized to one technique, had to be converted to the other technique

There is moderate evidence that the introduction of OPCAB technique in wards that are already performing CCABG can be implemented without significant deterioration of the complication rate in the transitional period.

There is strong evidence that OPCAB, in the short term, is more cost effective than CCABG. The evaluation of short-term results from DOORS also shows that OPCAB in the short term is more cost effective. There is no good evidence of whether OPCAB or CCABG is more cost effective in the long term (over 1 year). If this can be shown by longer follow-up studies, from a socioeconomic point of view, it seems to be appropriate if a larger proportion of coronary bypass surgery could be performed with OPCAB technique than what is currently the case.

Projektgruppe

Kim Houllind

Afdelingslæge, ph.d.

Karkirurgisk afdeling, Kolding Sygehus – Sygehus Lillebælt

Lektor med forskningsopgaver i karkirurgi

Institut for regional sundhedsforskning, Syddansk Universitet

(Under planlægningsfasen og en del af dataindsamlingsfasen for DOORS-projektet tilknyttet

Hjerte- lunge- karkirurgisk afdeling T, Aarhus Universitetshospital, Skejby)

Lars Ehlers

Professor i sundhedsøkonomi, ph.d.

Institut for Økonomi og Ledelse

Aalborg Universitet

Projektorganisation, DOORS-projektet:

Projektgruppe

Kim Houllind, *M.D., ph.d (Principal investigator)*, Bo Juul Kjeldsen *M.D.,*

Ph.d, Susanne Madsen *M.D.*, Bodil Steen Rasmussen *M.D., ph.d*, Susanne

Holme *M.D.*, Poul Erik Mortensen *M.D.*

Styregruppe

Poul Erik Mortensen *M.D. (Formand)*, Vibeke Hjortdal *M.D., D.M.Sc., ph.d*,

Gert Lerbjerg *M.D.*, Uffe Niebuhr *M.D.*, Søren Aggestrup, *M.D.*, Susanne

Holme *M.D.*, Per Hostrup Nielsen *M.D.*, Jørn Sollid *M.D.*, Jørgen Videbæk

M.D., D.M.Sc., Kim Houllind *M.D.*

Ethical and safety committee

Paul Sergeant, *MD, ph.d. (Chairman)*, Elisabeth Stahle, *M.D., D.M. Sc*,

Patrick Wouters *M.D.*

Endepunktskomité

Peter Kildeberg Paulsen, *M.D., D.M.Sc. (Chairman)*, Christian Hassager

M.D., D.M.Sc., Ib Chr. Klausen *M.D., D.M.Sc*, Grethe Andersen *M.D.,*

D.M.Sc, Per Meden *M.D.*, Boris Modrau *M.D.*

Statistikergruppe

Henrik Toft Sørensen *M.D., D.M.Sc.*, Søren Paaske Johnsen, *M.Sc. ph.d.*,

Niels Trolle Andersen *M.Sc. ph.d.*, Jakob Jakobsen, *M.Sc.*

Certificerede kirurger

Jan Jesper Andreassen *M.D.*, Poul Erik Haahr *M.D.*, John Christensen *M.D.*,

Jens Grønlund *M.D.*, Susanne Holme *M.D.*, Per Hostrup Nielsen *M.D.*,

Mogens Harrits Jepsen *M.D.*, Bo Juul Kjeldsen *M.D., ph.d*, Susanne Madsen

M.D., Poul Erik Mortensen *M.D.*, Peter Pallesen *M.D.*, Jørn Sollid *M.D.*

Invasiv kardiologgruppe

Jan Ravkilde *M.D., D.M.Sc.*, Jens Aaroe *M.D., D.M.Sc.*, Peter Riis Hansen

M.D., D.M.Sc., Henrik Steen Hansen *M.D., D.M.Sc.*, Dorthe Dalsgaard *M.D.*,

Henrik Munkholm, *M.D.*

Økonomgruppe

Lars Ehlers *M.Sc., ph.d., professor i sundhedsøkonomi*, Kristian Kidholm *Cand.rer.soc., ph.d. i sundhedsøkonomi*, Søren Sønderup Beck, *cand.oecon.*

Sundhedsstyrelsen vil gerne takke projektgruppen for deres arbejdsindsats. Projektgruppens habilitetserklæringer er tilgængelige på Sundhedsstyrelsens hjemmeside.

Ordliste

Ord, der forklares i ordlisten, er markeret med * første gang, de optræder i teksten.

Atrieflimren	Uregelmæssig hjerterytme udgående fra hjertets forkamre
Bias	En utilsigtet skævvridning af en vurdering der systematisk får den til at ramme for højt eller for lavt. Bias kan forekomme i udvælgelsen af undersøgelsesgrupper eller under indhentning, rapportering og fortolkning af information
Blindet test	Det at en person holdes uvidende (blindet) om visse aspekter af et studie for at hindre, at viden herom smitter af på data
Bypass	Omkørsel. Ved en bypass operation eller omkørselsoperation er formålet at lede blodet uden om en forsnævring i en pulsåre
CCABG/Conventional Coronary Artery Bypass Grafting	Omkørselsoperation til hjertets kranspulsårer udført ved hjælp af hjerte-lunge-maskine
Evidens, evidensniveau, evidensstyrke	Vurdering af videnskabelig litteratur baseret på et systematisk og kritisk grundlag, hvor der sondres mellem typer og kvalitet af videnskabelige undersøgelser. Svag evidens: Der foreligger mindst ét studie af moderat kvalitet, som underbygger resultatet. Moderat evidens: Der foreligger mindst ét studie af høj kvalitet eller flere studier af moderat kvalitet, som underbygger resultatet. God evidens: Der foreligger mange relevante studier af høj kvalitet, som underbygger resultatet
Intention-to-treat	Princip ved dataanalyse, hvor man går ud fra, at deltagere modtager og følger den behandling, de er blevet randomiseret til
HLM/Hjerte-lunge-maskine	Et apparat, der midlertidigt kan overtage lungernes og hjertets funktion under en hjerteoperation
Kohorte	En defineret gruppe individer med et fælles udgangspunkt, fx født inden for et givet tidsrum, som følges gennem en afgrænset årrække mht. definerede forhold
Metaanalyse	Sammenfatning af resultater fra flere uafhængige undersøgelser med statistiske metoder med det formål at skaffe sig et overblik. Udover den statistiske analyse adskiller metaanalysen sig fra den traditionelle oversigtsartikel ved, at dataindsamlingen bygger på en nøje udformet protokol, der har til hensigt at minimere bias; dvs. at de i metaanalysen citerede artikler udvælges efter gennemskelige kriterier og ikke blot er et udtryk for eksempelvis forfatterens egne præferencer
Myokardieinfarkt	Tilgrundegåen af hjertemuskulceller pga. iltmangel. Kan fx være forårsaget af en blodprop i hjertets kranspulsårer
OPCAB/Off Pump Coronary Artery Bypass	Omkørselsoperation til hjertets kranspulsårer udført uden brug af hjerte-lunge-maskine
Prospektivt studie	Fremadskuende. I et prospektivt studie observeres en gruppe af personer fremadrettet over en længere periode
QALY/Quality Adjusted Life-Years	Kvalitetsjusterede leveår. Et effektmål, der dels inkorporerer ændringer i restlevetid (mortalitet) og livskvaliteten i denne restlevetid (morbiditet)
Randomiseret studie	Undersøgelse med tilfældig inddeling ved lodtrækning. Anvendes især i behandlingsforsøg til at afgøre, hvem der skal have hvilken behandling. Herved søger man at opnå, at de grupper, der skal sammenlignes, er ens bortset fra interventionen (fx behandling)
Randomisering	Ved lodtrækning placeres patienter enten i kontrolgruppen eller interventionsgruppen mhp. reduktion af bias
Ratio	Tal, der angiver forholdet mellem to (oftest positive) størrelser af samme art, hvor ingen af dem er en del af den anden. I statistik og epidemiologi er det ofte forholdet mellem to sandsynligheder

RCT/Randomized Controlled Trial	Randomiseret klinisk forsøg
Review	Sammenfatning af resultater fra flere uafhængige (kliniske) studier
RR/Relativ Risiko	Udtrykker ratioen (forholdet) mellem forekomsten af en begivenhed (fx effekt) hos en gruppe ift. forekomsten af samme begivenhed hos en anden gruppe
SD/Standard deviation	Standardafvigelse. Beskriver variationen af observerede associationsmål
Signifikant	Anvendes i sammenhæng med videnskabelige resultater, som kan siges at være signifikante, hvis den statistiske test indikerer, at det er usandsynligt, at resultatet er opstået alene ved et tilfælde
Statistisk signifikant	Et mønster eller en tendens i data der er for markant til med rimelighed at kunne anses for at være et resultat af tilfældige hændelser
Stenose	Forsnævring.

1 Introduktion

1.1 Baggrund

Forsnævninger af hjertets kranspulsårer er den hyppigst forekommende, alvorlige hjertelidelse i Danmark. Forsnævningerne forårsager nedsat blodforsyning til hjertemusklen, hvilket kan medføre brystmerter, tilgrudning af hjertemuskkelceller (myokardieinfarkt*), rytmeforstyrrelser og pludselig hjertedød.

Bypass* kirurgi, udført vha. hjerte-lunge-maskine (HLM) kaldes Conventional Coronary Artery Bypass Grafting (CCABG*). Dette er en veldokumenteret behandling af åreforkalkning af kranspulsårerne til hjertet. Den medfører frihed for hjertebetingede brystmerter hos mange og desuden forbedret overlevelse hos patienter med sygdom i venstre kranspulsåres hovedstamme eller med sygdom i alle tre kranspulsårer.

Siden CCABG blev introduceret i slutningen af 1960'erne, er CCABG blevet en af de hyppigst udførte større operationer. I Danmark udføres ca. 2.200 operationer ved CCABG årligt, på verdensplan omkring 1 million årligt. Med den stigende levealder i den industrialiserede verden, udføres CCABG også i stigende grad på ældre patienter og på patienter, der også lider af andre sygdomme.

Imidlertid oplever en del af særligt de ældre og syge patienter alvorlige komplikationer efter operationen. Således er den samlede hyppighed af død, blodprop i hjernen og blodprop i hjertet i forbindelse med operationen ca. 8 % hos patienter over 70 år. En særlig mistanke om, at brug af HLM kan forårsage mindre hjerneskader, er ofte blevet udtrykt. Derudover har skader på hjertemusklen, nyrerne og lungerne i forbindelse med CCABG været tilskrevet brugen af HLM. Forskellige mekanismer er mulige: Dels kan manipulation af hovedpulsåren med slanger og tværtang forårsage, at kalkaflejringer på hovedpulsårens inderside river sig løs og forårsager blodpropper i hjernen, dels kan standsning af blodforsyningen gennem kranspulsårerne forårsage beskadigelse af hjertemuskulaturen. Endelig forårsager blodets gentagne og langvarige kontakt med slangerne i HLM både mekanisk slitage på blodets celler og en biokemisk overaktivering af kroppens immunforsvar. Dette kan medføre infektioner og generelt nedsat modstandskraft.

Udviklingen af OPCAB* (Off Pump Coronary Artery Bypass; bypass operation til kranspulsårerne uden brug af HLM) har i høj grad været drevet af en bekymring for mulige komplikationer ved anvendelsen af HLM. Bekymring har ofte været udtrykt for, om omkørsler syet på "det bankende hjerte" (uden brug af HLM) har samme kvalitet og holdbarhed, som omkørsler syet på et standset hjerte, hvor oversigt og mulighed for at sætte stingene præcist anses for at være bedre.

Internationalt som nationalt er spørgsmålet om brug af HLM ved CABG-operationer kontroversielt. De bedste estimater af, hvor stor en del af alle CABG-operationer, der udføres uden brug af HLM, ligger omkring 25 % (71). Visse velrenommerede, hjertekirurgiske afdelinger foretager slet ikke CABG uden HLM, mens andre næsten udelukkende benytter denne metode. I de første år efter fremkomsten af nye tekniske hjælpemidler til fiksering af hjertet (1999-2002) skete en eksplosiv stigning i antallet af CABG-operationer udført uden HLM. Man kunne på dette tidspunkt frygte, at den nye metode ville blive indført overalt uden at være systematisk sammenlignet med den kendte og velgennemprøvede metode.

Gennem de seneste år er der imidlertid udgivet flere lodtrækningsstudier, som sammenligner resultaterne af CABG gennemført hhv. med og uden brug af HLM. De fleste af disse studier er relativt små og kan ikke i sig selv afgøre, hvilken behandlingsmetode, der bør foretrækkes. Ældre patienter med øget risiko for komplikationer ved operation har teoretisk den største fordel ved at undgå HLM. Disse patienter er dog tydeligt underrepræsenterede i de foreliggende studier.

Der er således behov for en undersøgelse af behandlingseffekt, komplikationer, patienteffekter, omkostninger, learning curve ved oplæring af kirurger m.v. ved CABG uden brug af HLM, idet en sådan undersøgelse kan sikre et solidt grundlag for beslutningen om, hvorledes den hyppigst udførte hjerteoperation i Danmark bør foretages. Vi ønsker i denne MTV at foretage en systematisk gennemgang af de tidligere offentliggjorte studier og at supplere med data fra et nyt, dansk multicenterstudie (DOORS, Danish On-pump, Off-pump Randomization Study), som fokuserer på sikkerhed, effektivitet og cost-effectiveness af CABG hhv. med og uden brug af HLM hos ældre patienter.

En MTV er en alsidig, systematisk vurdering af forudsætningerne for og konsekvenserne af at anvende medicinsk teknologi. Der er ikke tidligere i Danmark gennemført MTV-projekter til sammenligning af CCABG og OPCAB.

1.2 Formål og MTV-spørgsmål

For at give beslutningstagere dokumentation for konsekvenserne ved en øget eller mindsket brug af HLM ved bypass kirurgi er formålet med nærværende projekt:

- At undersøge den foreliggende evidens* for fordele og ulemper ved bypass kirurgi uden brug af HLM hos relativt yngre patienter med relativt lav peroperativ risiko
- Gennem et dansk multicenterprojekt at tilvejebringe evidens for fordele og ulemper ved bypass kirurgi uden brug af HLM hos ældre patienter med højere peroperativ risiko, herunder specifikt hvordan omkostninger og gevinster fordeler sig for det danske sundhedsvæsen.

Følgende spørgsmål besvares i MTV'en:

Teknologi:

- 1. Viser litteraturen forskel i behandlingsresultat mellem de to operationstyper, når det handler om patientens overlevelse, frihed for brystmerter, antal åbne omkørsler efter en opfølgningstid og frihed for behov for ny operation eller ballonudvidelse?
- 2. Viser litteraturen forskel i behandlingsresultat mellem de to operationstyper, når det handler om bivirkninger og komplikationer til de to operationstyper?

Patient:

- 1. Viser litteraturen forskel i behandlingsresultat mellem de to operationstyper, når det handler om patientens overlevelse, frihed for brystmerter, antal åbne omkørsler efter en opfølgningstid og frihed for behov for ny operation eller ballonudvidelse?
- 2. Viser litteraturen forskel på, hvordan patientens oplever indlæggelsesforløbet i forbindelse med CABG hhv. med og uden brug af HLM?

Organisation:

- 1. Viser litteraturen forskel på hhv. OPCAB og CCABG i forbindelse med oplæring af yngre kirurger og i forbindelse med indførelse af OPCAB på afdelinger, som tidligere udelukkende eller overvejende har udført CCABG?
- 2. Hvilke overvejelser kan gøres omkring evt. forskelle mellem de to operationstyper i operationsforberedelse, pleje, opfølgning og opfølgning?

Økonomi:

- 1. Hvad er omkostningseffektiviteten af OPCAB versus CCABG vurderet ud fra internationale økonomiske evalueringer?
- 2. Hvad er omkostningseffektiviteten af OPCAB versus CCABG vurderet ud fra halvårsresultaterne fra DOORS-studiet?

1.3 Målgruppe

Målgruppen er generelt beslutningstagere inden for sundhedsvæsenet, herunder politikere, embedsmænd, ledende overlæger og den enkelte kirurg, der tager beslutning om, hvilken operation, der tilbydes patienten. Patienterne selv er også beslutningstagere, eftersom de accepterer eller afviser den tilbudte operation. MTV-rapporten henvender sig dog kun indirekte til patienterne. Rapporten har også til formål, at gøre den eksisterende evidens let tilgængelig for de klinikere, der skal rådgive patienterne.

1.4 Afgrænsning

Projektet omhandler en vurdering af konsekvenserne ved at udføre OPCAB i stedet for CCABG. Vi har ikke taget stilling til andre behandlinger af iskæmisk hjertesygdom, fx perkutan koronar intervention ("ballon-behandling"), herunder "hybrid-procedurer", hvor der på forhånd er planlagt bypassoperation til nogle kranspulsårer og perkutan coronarintervention på andre. I sammenligningen har vi koncentreret os om at sammenligne CCABG og OPCAB udført med opskæring af hele brystbenet og ikke medtaget metoder, hvor man har lavet et mindre snit eller anvendt robot-teknologi til at hjælpe kirurgen.

1.5 Metode

For at belyse MTV-spørgsmålene i denne MTV-rapport blev der ved alle aspekter foretaget systematisk litteraturgennemgang. En omfattende litteratursøgning på PubMed og Cochrane Library blev gennemført for at identificere evidens for forskelle mht. teknologi- og patientforhold, suppleret med mere specifikke litteratursøgninger mht. organisation og økonomi, den sidstnævnte også omfattende søgning i NHS EED (National Health Service Economic Evaluation Database).

Da den oprindelige litteratursøgning næsten udelukkende fandt frem til udenlandske studier omfattende relativt yngre patienter, som kan opereres med en relativt lille risiko, gennemførtes desuden et dansk multicenterstudie (DOORS-studiet) omfattende patienter over 70 år i en dansk sammenhæng.

Til patientkapitlet blev der foretaget spørgeskemaundersøgelser før operationen og seks måneder efter operationen.

Til organisationskapitlet blev der indhentet oplysninger fra de deltagende anæstesiologiske og thoraxkirurgiske afdelinger. Spørgsmålene omfattede bl.a. personaleforbrug

ved de to operationstyper og blev gentaget for at afklare evt. ændringer efterhånden, som afdelingerne under dataopsamlingen blev mere fortrolige med OPCAB-teknikken.

Økonomikapitlet er, foruden litteratursøgning, baseret på estimering af udgifter ved de forskellige behandlinger og på optælling af forbrug af utensilier, arbejdstimer for forskellige personalegrupper og indlæggelsestider dels på almindelig sengeafdeling og dels på intensivafdeling.

2 Om teknologien/sygdommen

Nedsat blodforsyning til hjertemusklen, såkaldt iskæmisk hjertesygdom, er en af de hyppigste dødsårsager i Danmark og generelt i den vestlige verden. Iskæmisk hjertesygdom skyldes forsnævninger på de pulsårer, kranspulsårerne, som fører iltet blod fra hovedpulsåren til hjertemusklen. Forsnævningerne skyldes næsten altid åreforkalkning i pulsårevæggene. Når muskelceller dør, fordi hjertemusklen får for lidt blod, kaldes det et myokardieinfarkt. Klinisk kan iskæmisk hjertesygdom vise sig som karakteristiske bryst smerter (angina pectoris), åndenød eller ved hjerterytmeforstyrrelser, der kan lede til hertestop.

I nogle tilfælde kan iskæmisk hjertesygdom behandles med medicin eller ballonudvidelser af kranspulsårerne. I tilfælde, hvor sygdommen er udbredt eller placeret på kritiske områder af kranspulsårerne, er der en betydelig overlevelsesh- og livskvalitetsmæssig fordel ved at få foretaget en bypass operation. Formålet med koronar bypassoperation er at bringe iltet blod til hjertemusklen forbi forsnævninger i kranspulsårerne. Det opnås typisk ved at sy den ene ende af en blodåre, udtaget et andet sted på kroppen, til hovedpulsåren og videre ned til et stykke af kranspulsåren, der ligger længere væk fra dennes udspring end forsnævringen.

Bypass operation udføres på to fundamentalt forskellige måder. Ved konventionel koronar operation (CCABG) opnås der adgang til hjertet ved gennemsækning af brystbenet og spaltning af hjertesækken. Herefter indføres kunststofrør i hovedpulsåren og i hjertets højre forkammer. Rørene forbindes til HLM således, at blodet fra højre forkammer dræneres ned i HLM, iltes og pumpes tilbage i hovedpulsåren. Den mest hjertenære del af hovedpulsåren afklemmes med en tværgående tang. Hjertet standses vha. en kaliumholdig kardioplegivæske.

De udtagne pulsårer syes på kranspulsårerne, hvor det er en fordel for kirurgen, at hjertet ligger stille, og at kranspulsårerne er blodtomme. Herefter fjernes tværtangen, hjertet begynder igen at pumpe, og omkørslerne syes på hovedpulsåren under dække af en sidetang, som kun afklemmer en del af karret. Rørene i hjertet og hovedpulsåren, som forbinder patienten til HLM, kan derefter fjernes og brystbenet syes sammen.

Den anden metode, hvor omkørslerne syes på det bankende hjerte kaldes Off-pump Coronary artery Bypass eller OPCAB.

Også OPCAB indledes med gennemsækning af brystbenet og spaltning af hjertesækken. Det område, hvor omkørslerne skal syes på kranspulsåren, stabiliseres med en stabilisatorarm med sugekopper, så bevægelserne begrænses under syningen. Der kan opnås adgang til hjertets bagside ved anlæggelse af tråde eller en serviet anbragt dybt i hjertesækken, hvorfra de støtter hjertet og/eller ved anbringelse af en sugekop over spidsen af hjertet. Et blodtomt felt sikres enten ved afklemning af karret med tourniquet, ved indføring af en rørformet shunt i karret eller ved en kombination af de to teknikker. Herefter syes omkørslerne på kranspulsårerne. Til sidst syes omkørslerne på hovedpulsåren under dække af en sidetang, som kun afklemmer en del af karret og brystbenet lukkes igen.

Både ved CCABG og OPCAB kan der anvendes forskelligt materiale til omkørslerne: Pulsårer fra armene eller vener fra benene som "fri" omkørsel eller som "stillet" omkørsel i form af en pulsåre, der løsnes fra brystkassens indervæg og syes direkte på hjertet uden at skulle frigøres i den anden ende og syes på hovedpulsåren. Der er beskrevet og anvendt en lang række afvigelser fra de netop beskrevne standardoperationsteknikker.

3 Teknologi

En sammenligning af teknologierne OPCAB og CCABG må omfatte såvel behandlingernes effektivitet som deres sikkerhed.

Behandlingernes effektivitet må defineres som deres evne til at opnå de ønskede effekter af behandlingen, nemlig frihed fra brystsmarter og bedret overlevelse samt surrogatmålene åbne omkørsler til hjertets kranspulsårer ("graft patency") og frihed for behov for ny tilsvarende behandling.

Behandlingernes sikkerhed må defineres som det modsatte af komplikationsfrekvensen og bivirkningerne ved behandlingen, dvs. som patienternes sandsynlighed for at få behandlingen, men uden bivirkninger og komplikationer.

I dette kapitel søger vi at besvare to MTV-spørgsmål:

1. Effektivitet: Viser litteraturen forskel i behandlingsresultat mellem de to operationstyper, når det handler om patientens overlevelse, frihed for brystsmarter, antal åbne omkørsler efter en opfølgningstid og frihed for behov for ny operation eller ballonudvidelse?
2. Sikkerhed: Viser litteraturen forskel i behandlingsresultat mellem de to operationstyper, når det handler om bivirkninger og komplikationer til de to operationstyper?

3.1 Metode

En systematisk søgning og gennemgang af litteraturen er foretaget den 23. juni 2010 ved MEDLINE og Cochrane ved brug af søgeordene "OPCAB", "off-pump", "off-pump" OR "MIDCAB" med begrænsning til engelsksprogede artikler uden afgrænsning i tid. Referencesøgning er foretaget i randomiserede, kontrollerede studier samt systematiske oversigtsartikler. På basis af abstracts fra i alt 4.788 hits og gennemlæsning af 227 artikler blev prospektive, randomiserede studier og de største, ikke-randomiserede studier samt systematiske reviews* udvalgt til nærmere vurdering.

Datasøgningen resulterede i 88 artikler omhandlende i alt 68 randomiserede, kontrollerede studier. Resultaterne, som fremlægges i disse artikler omtales herunder i forbindelse med besvarelse af de enkelte MTV-spørgsmål.

I perioden januar 2005 til november 2008 blev 900 patienter inkluderet i DOORS-studiet. Patienterne blev visiteret til bypass operation på Hjerte-lungekirurgisk afdeling T, Aalborg Sygehus, Hjertekirurgisk klinik, Gentofte Sygehus, Hjerte-lunge-karkirurgisk afdeling T, Odense Universitetshospital og Hjerte-lunge-karkirurgisk afdeling T, Skejby Sygehus.

Inklusionskriterierne var:

- Alder 70 år eller derover
- Visiteret til primær kirurgisk revaskularisering uden behov for øvrige samtidige kirurgiske indgreb fx for klaplidelse eller rytmeforstyrrelse.

Eksklusionskriterierne var:

- Manglende evne (intellektuel eller sproglig) til at forstå spørgeskemaer på dansk
- Tidligere hjerteropereret
- Præoperativ viden fra billeddiagnostik om, at patientens hjertenæredel af hovedpulsåren var for forkalket til, at man kunne anvende HLM
- Akut operation
- Opererende kirurg mente ikke teknisk set at kunne gennemføre operationen enten med eller uden brug af HLM
- Logistiske årsager.

Der anvendtes online randomisering*. Deltagerne blev tildelt operation med HLM (n=450) eller uden HLM (n=450). Overkrydsning mellem grupperne var tilladt, hvis det var klinisk indiceret.

Under indlæggelsen tog man fire blodprøver og to elektrokardiogrammer efter en forudbestemt tidsplan med henblik på at undersøge evt. beskadigelse af hjertemusklen. I tilfælde af mistanke om neurologiske udfald blev patienten set af en neurolog. Ved mistanke om blodprop eller blødning i hjernen, bestilte neurologen relevant billeddiagnostik. Efter 30 dage blev patienten interviewet og fik taget et nyt elektrokardiogram. Disse oplysninger, samt blindede kliniske oplysninger fra indlæggelsen i forbindelse med operationen og eventuelle genindlæggelser inden for 30 dage, blev forelagt en blindet* endepunktskomité bestående af to kardiologer, to neurologer og en thoraxkirurg. Denne komité vurderede, om et kombineret endepunkt af ”død og/eller blodprop i hjertet og/eller blodprop i hjernen og/eller blødning i hjernen inden for 30 dage” var nået.

Før operationen, seks mdr. efter operationen samt tre år efter operationen udfyldte patienterne to spørgeskemaer om selvvurderet, helbredsrelateret livskvalitet, MOS SF-36 (19) samt EuroQol 5D (130).

Seks måneder postoperativt fik patienterne foretaget kontrastundersøgelse af omkørslerne samt af kranspulsårerne med henblik på at se, om omkørslerne var åbne. Disse undersøgelser blev gennemset af en komité af kardiologer, som var blindet ift. hvilken type operation, patienten havde fået. Yderligere detaljer om designet af DOORS-projektet kan findes i Houliind et al (50).

3.2 MTV-spørgsmål 1: Evidens for effektivitet

Hvilken evidens kan identificeres for, hvilken af de to operationstyper, der giver patienten det bedste behandlingsresultat i forhold til overlevelse, frihed for brystsmarter, antal åbne omkørsler eller en opfølgningstid og frihed for behov for ny operation eller ballonudvidelse?

Det ønskes belyst, hvilken evidens, der kan identificeres for, hvilken af de to operationstyper, der giver patienten det bedste behandlingsresultat i forhold til overlevelse, frihed for brystsmarter, antal åbne omkørsler eller en opfølgningstid og frihed for behov for ny operation eller ballonudvidelse. Med behandlingens effektivitet menes i denne sammenhæng langtidsoverlevelse, åbenhed af omkørsler, frihed for brystsmarter, frihed for behov for ny revaskulariserende hjerteroperation og bedring af livskvalitet. Eftersom ingen af de fundne studier endnu har publiceret resultater efter mere end fem års opfølgningstid må gennemgangen tages med dette forbehold.

Samtidig med at mortalitet (dødelighed) er en risiko ved coronar bypass operation, er forebyggelse af mortalitet et mål for behandlingens effektivitet. Da grænsen mellem perioperativ mortalitet og senere mortalitet imidlertid er flydende, vil disse to endepunkter her blive behandlet samlet.

Perioperativ mortalitet

Langt de fleste randomiserede studier er gennemført på enten uselekterede patienter eller patienter med lav alder, få konkurrerende lidelser og behov for relativt få omkørsler. Denne gruppe patienter har en relativt lav risiko for mortalitet i forbindelse med operationen og ingen af studierne viser nogen statistisk signifikant* forskel mellem behandlingsgrupperne. Det gælder også metaanalyser af randomiserede studier.

Blandt de større, ikke-randomiserede studier har Cleveland et al. (29) analyseret tal fra the Society of Thoracic Surgeons (STS) database. De inkluderer operationer udført i 1998 og 1999 i 126 centre, hvor personalet havde erfaring med OPCAB. I alt 118.140 CCABG- og 11.717 OPCAB-operationer blev inkluderet. Den risikojusterede mortalitet i denne store opgørelse var 2,94 % i CCABG-gruppen og 2,32 % i OPCAB-gruppen ($p < 0,0001$). Magee et al. sammenlignede 6.466 CABG-opererede med 1.983 OPCAB-opererede på to amerikanske centre i 1998-2000 (71). Trods en signifikant større, præoperativ morbiditet (sygelighed) i OPCAB-gruppen fandtes en signifikant lavere mortalitet på 1,8 % mod 3,5 % i CABG-gruppen ($p = 0,002$). Grupperne er imidlertid ikke sammenlignelige mht. risikofaktorer præoperativt. Samtidig er der risiko for, at analyserne ikke er foregået efter princippet om "intention-to-treat*". Dette er en alvorlig fejl eftersom patienter, hvor operationen er opstartet med henblik på at blive gennemført som OPCAB, men pga. kompliceret forløb konverteres til CCABG, vil optræde som CCABG-patienter. Med andre ord vil man specifikt flytte de mest komplicerede OPCAB-patienter til CCABG-gruppen inden analysen. En rimelig sammenligning mellem de to metoder kan derfor bedst foretages prospektivt, randomiseret* og efter princippet om "intention-to-treat".

Det er interessant at bemærke, at et af de få studier, der specifikt inkluderer højrisikopatienter, der indlægges til akut operation (39) finder en signifikant højere dødelighed under indlæggelsen i CCABG-gruppen (7,7 %) end i OPCAB-gruppen (1,6 %, $p = 0,04$). Dette synes at bekræfte tendensen i ikke-randomiserede studier til, at OPCAB-operationen i højere grad gavner de mere syge patienter. Dog omfatter denne undersøgelse kun patienter, der udelukkende skal have en omkørsel til hjertets forside.

Der er således svag evidens fra registerstudier af usikker kvalitet for, at der generelt er højere mortalitet ved CCABG end ved OPCAB. Der er dog stærk evidens fra et enkelt randomiseret studie for, at patienter, der opereres akut med en enkelt omkørsel til hjertets forside, har lavere mortalitet ved OPCAB end ved CCABG.

Langtidsoverlevelse efter CCABG og OPCAB

Langtidsoverlevelsen efter hhv. OPCAB og CCABG er kun ringe belyst. Den længste opfølgning findes i OCTOPUS-studiet (121), hvor man efter fem år fandt hhv. $n = 130/142$ overlevende i OPCAB-gruppen og $n = 130/139$ i CCABG-gruppen. Heller ikke andre studier med op til 12 mdr. opfølgning (13, 30, 66-67, 99, 109, 113) fandt en signifikant forskel. En metaanalyse af seks studierne viste heller ingen signifikant forskel (26). Forfatterne til metaanalyserne (26, 79) beregner, at et langt højere antal patienter er nødvendigt for at udelukke eller påvise en klinisk relevant forskel pga. den lave risiko for mortalitet i de undersøgte grupper.

Det største studie, ROOBY (Randomized On/Off Bypass) (109), har en trend mod højere dødelighed inden for et år hos OPCAB-patienterne (4,1 % vs. 2,9 % $p=0,15$) og en signifikant forskel, hvis man udelukkende ser på dødsfald af hjertemæssige årsager (2,7 % vs. 1,3 %, $p=0,03$). Omvendt finder et andet studie med gns. 3,8 års opfølgning af 300 patienter en trend i modsat retning med fem af 150 døde i OPCAB-gruppen mod ti af 150 i CCABG-gruppen ($p=0,18$) (59). I begge studier er anvendt log-rang-test med Kaplan-Meier kurver i sammenligningerne. Middellevetiden efter operation angives ikke særskilt.

Der er således stærk evidens fra den største, randomiserede, kontrollerede undersøgelse for øget mortalitet af hjertemæssige årsager ved OPCAB ved et års opfølgning og svag evidens i form af en ikke signifikant trend for bedre total overlevelse efter OPCAB i et andet velgennemført studie.

Graft patency (andel af åbne omkørsler ved efterfølgende kontrol)

Selv med brug af moderne teknikker som stabilisatorer og shunts er den kirurgiske udfordring teknisk større ved operation på det bankende hjerte. Vanskeligheder med at positionere hjertet kan betyde, at kirurgen vælger et mindre favorabelt sted på kranspulsåren at anlægge anastomosen (sammensyningen af blodkar). Selve syningen af anastomosen er besværliggjort, hvilket kan medføre en relativ forsnævring ved overgangen mellem omkørslen og kranspulsåren. Endelig er det påvist, at blodet efter OPCAB-operationer har en større tendens til at størkne end efter CCABG-operationer (14, 93, 95-96, 115). En væsentlig bekymring vedrørende indførelsen af OPCAB i stedet for CCABG har derfor været antallet af omkørsler og kvaliteten af disse.

I langt de fleste studier fandtes en tendens til, at patienter opereret ved OPCAB fik et lavere antal omkørsler end patienter opereret ved CCABG. I de største studier og i en metaanalyse var denne forskel signifikant (26, 109, 113, 127) med en forskel på gns. 0,1-0,3 omkørsler. Flere studier sammenlignede hvor mange kranspulsårer, der fik en omkørsel ift. hvor mange, man havde planlagt at lave omkørsler til hos den enkelte patient. Her fandtes ingen forskel i størstedelen af studierne (30, 59, 65, 98, 109), forskel til fordel for CCABG i enkelte studier (24, 32) og forskel til fordel for OPCAB i et enkelt studie, hvor OPCAB-patienterne dog samtidig fik i gns. 0,2 grefter færre end CCABG-patienterne (85).

Næsten alle tidlige studier viste en tendens til, at omkørslerne i højere grad lukkede i opfølgningsperioden ved OPCAB-patienterne. I et enkelt mindre studie var denne forskel signifikant (60). Andelen af åbne omkørsler efter et år i det største studie, ROOBY, var 82,6 % ved OPCAB mod 87,8 % ved CCABG ($p<0,01$) (109). Dette gav dog ikke anledning til et større antal myokardieinfarkter i OPCAB-gruppen under opfølgningsperioden.

Forskellen i antal lukkede omkørsler var meget lille og ikke signifikant i studier udført af enkelte, meget engagerede OPCAB-kirurger (84, 99). Khans studie fra 2004 (60) samt SMART (Surgical Management of Arterial Revascularization Therapies)-studiet (99) differentierede fundene og fandt flest lukkede omkørsler til hjertets højre side eller bagvæg og færrest til hjertets forvæg ligesom det danske Best Bypass Surgery-studie (BBS) (79). I overensstemmelse med tidligere sammenligninger af materiale til omkørsler, fandt SMART-studiet og ROOBY-studiet (99, 109) desuden flest lukkede vene-grafter og færre lukkede omkørsler, når man kunne anvende en stillet pulsåre. I et mellemstort norsk studie (67) fandtes tendensen til flere lukkede omkørsler i OPCAB-

gruppen kun at være til stede ved brug af venegrafter. Dette kan dog også skyldes, at de stilkede pulsårgrefter i højere grad var syet til hjertets forside.

Der er således god evidens fra flere randomiserede, kontrollerede studier og fra en metaanalyse for, at patienter behandlet ved OPCAB får færre omkørsler, og at de har større tendens til at lukke. Disse fund modsiges dog af enkelte randomiserede undersøgelser udført af særligt dedikerede OPCAB-kirurger.

Brystsmerter

Et væsentligt effektmål er frihed for brystsmerter. I Octopusstudiet (85, 121) var 89,0 % og 89,3 % fri for brystsmerter efter et år i hhv. OPCAB og CCABG-gruppen, mens disse tal var faldet til hhv. 82,3 % og 87,7 % efter fem år ($p=ns$). Ved et-årsopfølgningen supplerede man ved en arbejdstest hos 81 % af patienterne. Testen var negativ hos 79,8 % i CCABG-gruppen og 83,1 % i OPCAB-gruppen ($p=ns$). I SMART-studiet fandtes brystsmerter kun hos hhv. 0 % af CCABG-patienterne og 3 % af OPCAB-patienterne ($p=ns$). I en særskilt publikation med anvendelse af et specifikt spørgeskema om brystsmerter omfattende alle 400 patienter i studierne BHACAS1+2 (Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Study), fandtes heller ingen forskel efter en median opfølgningstid på tre år (13).

Der er således ingen evidens for, at patienter behandlet ved OPCAB i højere eller lavere grad end ved CCABG oplever, at brystsmerterne kommer igen efter operation.

Reintervention (reoperation eller ballonudvidelse)

Ved færre åbne omkørsler i OPCAB-gruppen kunne man forvente et større behov for ny behandling enten med ballonudvidelse af kranspulsårer eller omkørsler eller ved en ny bypass operation. Kun få af de offentliggjorte studier har tilstrækkeligt lang opfølgningstid til at vurdere dette.

I BHACAS-1 fremgår, at 3 % af begge operationstyper resulterer i en ny intervention (enten ballonudvidelse eller ny bypass operation) inden for en treårig opfølgningsperiode (9). Octopusstudiet har efter fem år publiceret den længste opfølgning og fandt, at 7,7 % af OPCAB-patienter og 5 % af CCABG-patienter havde fået en ny intervention (121). I ROOBY-studiet var behovet for reintervention inden for et år hhv. 4,6 % i OPCAB-gruppen og 3,4 % i CCABG-gruppen. Hverken i de enkelte studier eller i metaanalyser var forskellen signifikant (26, 79).

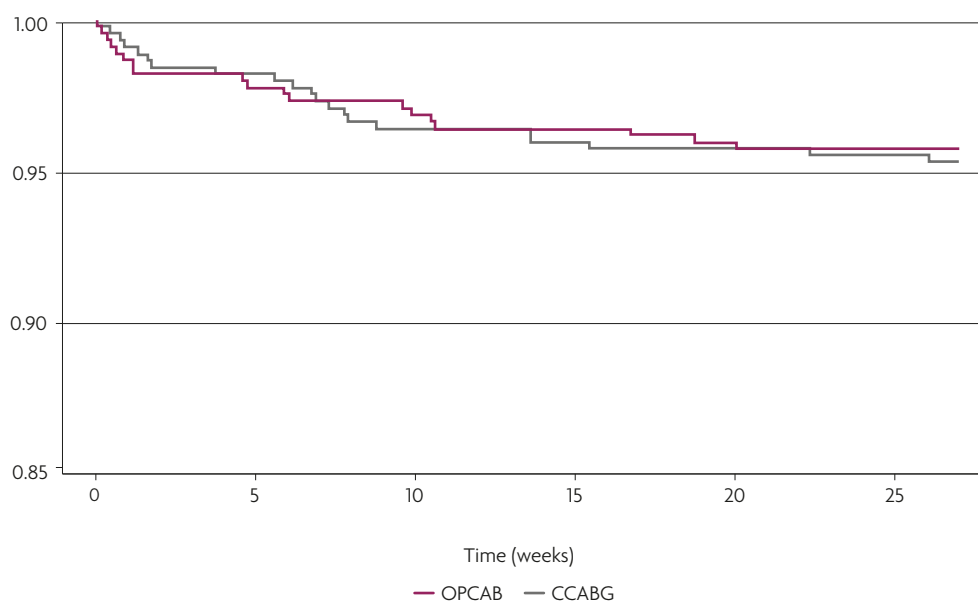
Der er således ingen evidens for øget behov for ballonudvidelse efter OPCAB sammenlignet med CCABG.

Bidrag fra DOORS-projektet

Mortalitet

Mortaliteten ved seks mdr. opfølgning i DOORS-studiet var 21 patienter ud af 450 i CCABG-gruppen og 19 patienter ud af 450 i OPCAB-gruppen (log rang test, $p=0,75$). Overlevelseskurven er givet i Figur 3.1. Tabel 3.1 giver demografiske data for de deltagende patienter.

Figur 3.1 Observeret overlevelse over seks mdr. hos patienter opereret med hhv. CCABG og OPCAB-teknik i DOORS-studiet



3.2.1 Demografiske data fra DOORS-studiet

Tabel 3.1 Demografiske data for DOORS-studiet. X2- (P) eller Mann-Whitneys ranktest (r)

	CCABG (n=450)	OPCAB (n=450)	p-value
Alder, m(r)	75 (70-91)	75 (70-88)	0.34 (r)
Mænd, %	78	76	0.58 (P)
Tidligere blodprop i hjertet	28	27	0.86 (P)
% Inden for 90 dage før operationen	17	17	
Tidligere end 90 dage før operationen	55	56	0.89 (P)
Aldrig			
Tidligere neurologisk dysfunktion, %	4.5	4.7	0.89(P)
Kronisk, obstruktiv lungesygdom, %	9.9	9.4	0.80 (P)
Perifær karsygdom, %	13	14	0.45 (P)
Tidligere ballonudvidelse af kranspulsårer, %	13	16	0.36 (P)
Diabetes, %	18	22	0.15 (P)
Forhøjet blodtryk, behandlet %	71	71	0.89 (P)
Forhøjet kolesteroltal, behandlet, %	90	90	0.77 (P)
Forkammerflimren, %	4.5	5.1	0.65 (P)
Rygning, %			
Aktuelt	22	29	
Tidligere	54	45	
Aldrig	24	26	0.30 (r)
Svær overvægt (BMI >30kg/m ²), %	20	21	0.81 (P)

Der findes endnu ikke analyserede opfølgingsdata mht. graft patency, bryst smerter, reintervention eller langtidsopfølgning fra DOORS-projektet. Disse data er under udarbejdelse og vil blive publiceret i en tillægsrapport til denne, når de foreligger.

3.2.2 Delsammenfatning

Sammenfattende er der god evidens fra det største randomiserede kontrollerede studie for øget mortalitet af hjertemæssige årsager ved OPCAB ved et års opfølgning, men ingen evidens for forskel i samlet mortalitet ved langtidsopfølgning af patienter opereret med de to teknikker.

Der er god evidens fra flere randomiserede kontrollerede undersøgelser og en metaanalyse for, at patienter opereret ved OPCAB modtager færre omkørsler og har større risiko for, at omkørslerne lukker sammenlignet med patienter opereret ved CCABG. Disse fund modsiges dog af velgennemførte, randomiserede studier gennemført af enkelte, særligt dedikerede OPCAB-kirurger.

Der findes ingen evidens for, at OPCAB patienter har større risiko for fornyede, hjerte-relaterede bryst smerter eller behov for ny operation eller ballonudvidelse af kranspulsårerne.

3.3 MTV-spørgsmål 2: Sikkerhed

Det ønskes undersøgt, hvilken evidens der kan identificeres for, hvilken af de to operationstyper, der overordnet er mest sikker og effektiv til behandling af forsnævninger i hjertets kranspulsårer, mulige bivirkninger og komplikationer til de to operationstyper. Med metodens sikkerhed menes her, i hvor høj grad den kan gennemføres uden komplikationer, herunder mortalitet inden for indlæggelsestiden eller 30 dage efter operationen.

Andre hjertemæssige komplikationer

Tab af hjertemuskelvæv: Der findes ingen evidens i randomiserede studier eller metaanalyser for et lavere antal perioperative myokardieinfarkter med klinisk betydende tilgrundgåen af hjertemuskelvæv ved den ene operationsmetode ift. til den anden.

Derimod findes god evidens fra talrige randomiserede studier for et lavere udslip af biokemiske markører for hjertemuskelskade ved OPCAB end ved CCABG. Dette fund er meget gennemgående i studierne, selv i et studie der fandt signifikant højere andel af lukkede omkørsler ved OPCAB, hvilket ville forventes at medføre stigning i markørerne (60). Fundet tilskrives almindeligvis den generelle afbrydelse af og efterfølgende genetablering af blodforsyningen til hjertemuskulaturen, som hjertet udsættes for, når det standses under en CCABG-operation. Forhøjelserne er dog en størrelsesorden mindre, end hvad der ses ved en klinisk betydningsfuld blodprop i hjertet. Også markørproteinet atrielt natriuretisk peptid er vist at blive tidligere normaliseret hos OPCAB-patienterne. Heart-type fatty-acid binding protein er vist at stige tidligere end andre markører for hjertemuskelbeskadigelse og kan derfor teoretisk være bedre til at diagnosticere hjertemuskelbeskadigelse tidligt efter operationen (73).

Hvorvidt en subklinisk forhøjelse af markørerne har nogen prognostisk betydning er usikker. Ved detaljeret måling af hjertets pumpefunktion ses denne ikke påvirket forskelligt i de to grupper (122). Til gengæld viste en opfølgning på OCTOPUS-studiet, at de patienter, der havde den største udslip af biomarkøren CK-MB også var i størst

risiko for at få en blodprop i hjertet det efterfølgende år (49). En del confoundere kan dog have gjort sig gældende.

I et studie af prøver af hjertemusklen udtaget under operationen, fandt man, at energirige kemiske forbindelser (reduceret glutathion) genoprettedes hurtigere ved CCABG end ved OPCAB (103). Man havde ved OPCAB-operationerne afklemmt kranspulsåren under påsugning af omkørslerne. Dette kunne tyde på, at hjertemusklen bedre tåler den kontrollerede standsning af blodforsyningen med kardioplegivæske under CCABG end den mere ubeskyttede iskæmi ved afklemning af blodåren. Alligevel fandt man i blodet hos de samme patienter en højere koncentration af CK-MB (Creatin Kinase-MB) i CCABG-gruppen. Samlet kunne det tyde på en større beskadigelse af hjertemusklen ved OPCAB i forsyningsområdet for den afklemte kranspulsåre, men til gengæld en mere generel beskadigelse af hele hjertet ved CCABG. Hvilken af disse to situationer, der udgør den største fare for hjertet er ikke klart. Ved magnetisk resonansscanning med gadolinium-kontrast, som afspejler varig beskadigelse af hjertemusklen, fandt man ingen forskel mellem OPCAB og CCABG-patienter trods signifikant større Troponin-I-udslip i CCABG-gruppen (105). Man spekulerede på denne baggrund, at en del af Troponin-I-udslippet kunne stamme fra ikke strukturelt bundne depoter i cellerne i stedet for at repræsentere nekrose.

I et andet studie målte man koncentrationer af forskellige metabolitter i interstitielvæsken i hjertemusklen under hhv. afklemning af kranspulsåren til OPCAB og standsning af hjertet med CCABG (73). Man fandt mere patologiske forhold ved CCABG end ved OPCAB, men det fremgår ikke af artiklen om målingerne ved OPCAB var fra det område, der forsynedes af den afklemte kranspulsåregren. Det skal bemærkes, at det er muligt og almindeligt, at gennemføre OPCAB-operationer uden afklemning af kranspulsåren under hele påsugning af omkørslen, selvom mange afklemmer kranspulsåren kortvarigt, mens shunten isættes.

Samlet set er der således god evidens fra flere randomiserede kontrollerede studier for, at forskellige biokemiske markørproteiner, som normalt forbindes med tilgrudegåen af hjertemuskelvæv, optræder i højere koncentration i blodet efter CCABG end efter OPCAB. Der er derimod ingen evidens for permanent ringere hjerte-pumpefunktion eller billeddiagnostiske eller histologiske holdepunkter for større hjertemuskelbeskadigelse ved CCABG. Den kliniske betydning af markørudslippene er derfor usikker.

Behov for konvertering fra OPCAB til CCABG eller fra CCABG til OPCAB

I nogle tilfælde kan det være nødvendigt under operationen at ændre strategi så en patient, man oprindeligt havde tiltænkt operation ved OPCAB i stedet må opereres med brug af HLM eller omvendt. Risikoen for komplikationer stiger ved et sådant skifte. Ændring af operationsstrategi fra OPCAB til CCABG skyldes typisk, at patientens blodtryk og puls bliver ustabil ved manipulation af hjertet eller afklemning af kranspulsårerne. En anden årsag kan være utilgængelige kranspulsårer, der forløber dybt indlejret i hjertemuskulaturen i stedet for på hjertets overflade. Hyppigheden af behov for konvertering fra OPCAB til CCABG svinger i de større studier mellem 0 og 15,2 % med en tendens til at være lavere ved mere erfarne OPCAB-kirurger ved manglende behov for omkørsler til hjertets bagside (9, 78, 85, 98, 109, 126,). Konvertering fra CCABG til OPCAB skyldes oftest, at hovedpulsåren er for forkalket til, og at det er muligt at afklemme den uden, at kalk løsner sig fra hovedpulsårens inderside og forårsager blodpropper et andet sted i kroppen. Konvertering fra CCABG til OPCAB forekommer i de større studier hos 0-3,6 % (9, 78, 85, 98, 109, 126) og synes mindre afhængigt af operatørens erfaring.

Forkammerflimmer (atrieflimren)

Forkammerflimren forekommer hyppigt i dagene efter en hjerteroperation. I nogle tilfælde bemærkes det ikke af hverken patienten eller personale, mens det i andre tilfælde kan bemærkes som hjerterebanken. Hos skrøbelige patienter kan det få blodtrykket til at falde og vil ofte forlænge indlæggelsestiden og rekonvalescensperioden. Hos de fleste af disse patienter genfinder hjertet sin normale rytme i løbet af få timer til dage. I mere langvarige forløb kræves blodfortyndende behandling. Forkammerflimren er forbundet med en forøget risiko for apoplexi.

I et af de tidligste større randomiserede studier af OPCAB mod CCABG ønskede man specifikt at undersøge de to behandlings effekt på hjerterytmen (10). Man monitorerede derfor patienternes hjerterytme kontinuerligt i de første 72 timer efter operationen. Hos CCABG-patienterne fandt man episoder med atrieflimren* hos 45 % og hos OPCAB-patienterne kun hos 8 % ($p < 0,001$). Hermed var dog også regnet de mange episoder, der kun blev bemærket pga. den forstærkede monitorering, og som næppe ville være blevet bemærket i en almindelig, klinisk hverdag. Talrige efterfølgende studier, heraf et fra den samme institution (9), har genfundet denne tendens omend i væsentligt mindre udtalt grad. Tendensen er signifikant i enkelte andre randomiserede studier foruden konstant i metaanalyser (26, 79). Der er således god evidens for, at anvendelse af OPCAB i stedet for CCABG nedsætter risikoen for forkammerflimren i dagene efter operationen.

Inotropibehov og low cardiac output syndrome (dårlig hjerte-pumpefunktion umiddelbart efter operationen)

Behov for hjertestimulerende medicin (inotropi) efter hjerteroperation kan afspejle forbigående eller permanent beskadigelse af hjertemusklen. Flere af de større studier rapporterer ikke hyppigheden af dette (109, 113); men blandt de, der gør, er tendensen et større behov for inotropi efter CCABG end efter OPCAB. En metaanalyse af 16 studier med i alt 1.655 patienter finder behov for inotropi hos 23,6 % af CCABG-patienterne og 15,1 % af OPCAB-patienterne ($p = 0,04$) (26). Andre studier (78, 99) rapporterer hyppigheden af low cardiac output syndrome, som er defineret ved behov for ballonpumpe i hovedpulsåren, inotropi eller pressorstoffer. Her findes signifikant forskel i et af de større studier (99), men ikke hos andre (78).

Der er således god evidens fra en metaanalyse af randomiserede studier for, at forbruget af hjertestimulerende medicin er større efter CCABG end efter OPCAB.

Neurologiske komplikationer. Apoplexi: blodprop i hjernen

Manipulation af hovedpulsårens hjertenære del og dannelse af gasbobler og partikler i HLM-kredsløbet, øget inflammatorisk respons og ikke-pulserende blodstrømning til hjernen, kan teoretisk medføre en øget risiko for apoplexi ved anvendelse af HLM. Yderligere forårsager den postoperative atrieflimren, som nævnt, trods relevant blodfortyndende behandling, en risiko for apoplexi. Et væsentligt argument for indførelse af OPCAB har derfor været et ønske om at nedsætte risikoen for peroperativ apoplexi.

Risikoen for apoplexi i forbindelse med bypass operation hos lavrisikopatienter er ca. 1-1,5 %. Ingen af de individuelle randomiserede kontrollerede studier har derfor haft statistisk styrke til at vise en evt. forskel. En enkelt metaanalyse (127) viser en lige netop signifikant forskel til fordel for OPCAB, mens andre metaanalyser, omfattende lige så mange eller flere studier, ikke finder forskellen signifikant (26, 79). Frem til offentliggørelsen af ROOBY-studiet (109), var evidensen herfor således tvetydig. Imidlertid var trenden i ROOBY-studiet i modsat retning af den tidligere tendens med

1,3 % stroke i OPCAB-gruppen og 0,7 % i CCABG-gruppen ($p=0,28$). Da ROOBY studiet, pga. det store volumen må tillægges betydelig vægt, kan man ikke længere tale om en entydig tendens i litteraturen til fordel for færre apoplexier ved OPCAB sammenlignet med CCABG hos yngre patienter.

Der foregår en løbende udvikling af OPCAB-metoden, hvor netop forsøget på at eliminere risikoen for apoplexi spiller en væsentlig rolle. På en af de afdelinger i Europa med størst erfaring i OPCAB-kirurgi, har man gennem de seneste år øget den blodfortyndende behandling i forbindelse med operationen og derudover indført rutinemæssig ligering af venstre forkammers aurikel. Rationalet er, at ved forkammerflimren dannes tromberne her og kan ellers løsnes og forårsage apoplexier. Med denne teknik hævdes gennemførelse af flere tusind OPCAB-operationer uden en eneste apoplexi (Sergeant, oral presentation WCSCTS, Chennai 2010).

Der findes ingen evidens for, at OPCAB generelt nedsætter risikoen for perioperativ apoplexi.

Neurokognitiv dysfunktion (nedsatte mentale evner)

Flere af de randomiserede studier har omfattet neuropsykologiske eller neurokognitive tests. I nogle (34, 121) studier har man tidligt postoperativt fundet en forskel til fordel for OPCAB, hvilket dog modsiges af andre (13, 54-55, 119). Zanvar et al (133), som kun undersøgte trekarssyge, fandt en betydelig større hyppighed af neurokognitiv reduktion hos patienter, som havde været på HLM efter en og ti uger end ved OPCAB.

I Octopus Studiet (85-86, 121) fandt man en statistisk signifikant forskel efter tre mdr.s opfølgning, men ingen efter et år eller efter fem års opfølgning. Det bemærkes, at ved fem års opfølgning findes den kognitive formåen nedsat hos over 50 % i begge grupper, hvilket understreger, at patienternes grundsygdom i sig selv øger risikoen for et tidsbestemt fald i neurokognitiv formåen. Dette understreges også i to andre studier af et tilsvarende fald i neurokognitiv formåen hos en matchet patientgruppe, der ikke blev opereret (117).

Således er moderat evidens for højere grad af neurokognitiv dysfunktion hos CCABG-patienter, særligt hos tre-karssyge patienter, ved kort opfølgning. Derimod findes ingen evidens for, at denne forskel er til stede senere end tre mdr. efter operationen.

Til belysning af effekten på hjernen af hhv. OPCAB og CCABG anvender flere forfattere surrogat-endepunkter, herunder frigivelse af S-100 og High Intensity Transcranial Doppler Signals (HITS) og svingninger i hormonkoncentrationer.

S-100 er et protein, der ved optræden i perifært blod, opfattes som markør for beskadigelse og øget permeabilitet af blod-hjernebarrieren. Der er god evidens fra et randomiseret kontrolleret studie for, at S-100 stiger mere under CCABG end under OPCAB (34, 68, 124). I to ud af tre studier (34, 68) sammenlignes resultaterne af neuropsykologiske tests. Ingen af forfatterne finder dog efterfølgende nogen korrelation mellem postoperative neuropsykologiske tests og den perioperative stigning i serum S-100. I et af studierne får en af patienterne en stor apoplexi med medfølgende halvsidig lammelse, men uden større stigning i S-100-niveauet. Den kliniske betydning af stigningen i S-100-frigivelse er derfor usikker.

HITS er karakteristiske høj-intensive Doppler signaler fra arteria cerebri media, der kan måles gennem kraniet. Hyppigheden af HITS stiger særligt i forbindelse med manipulation af den hjertenære del af aorta; fx når aortakanylen indsættes, når der sættes tvær- eller sidetang på aorta, eller når aortakanylen fjernes igen. Derudover ses en mindre stigning i antal af HITS, når HLM opstartes. Det er uklart, i hvor høj grad HITS repræsenterer partikler frigivet fra karvæggen eller fra slanger og filtre i HLM, og i hvor høj grad de er udtryk for passerende mikrobobler af luft eller blot turbulente blodstrømningsmønstre. Flere studier (34, 81) har demonstreret langt flere HITS ved undersøgelse af CCABG-patienter end ved undersøgelse af OPCAB-patienter. I det mindste studie (34) fandtes en positiv korrelation mellem antallet af HITS i CCABG-gruppen og en ud af tre neurokognitive tests. Men denne korrelation bygger, ifølge illustration i artiklen, i meget høj grad på en enkelt patient. Der fandtes ingen korrelation med de øvrige to tests eller OPCAB-gruppen med nogen af de tre tests. I det største af studierne (81) fandtes en lavere score i neuropsykologiske tests i CCABG-gruppen end i OPCAB-gruppen ved udskrivelsen, men ikke ved opfølgning efter seks uger og seks mdr. Derimod kunne der ikke findes nogen korrelation inden for de to behandlingsgrupper mellem lav score ved neuropsykologisk testning og mange HITS.

Der er således stærk evidens for, at der kan detekteres flere HITS ved CCABG end ved OPCAB. Der findes derimod ingen evidens for, at HITS repræsenterer embolier eller har nogen betydning for tidlig eller sen nedsættelse af neurokognitiv formåen efter operationen.

Ved SPECT (single photon emission computed tomography)-scanning af hjernen finder et randomiseret studie flere tegn til mikroembolier i hjernen efter CCABG end efter OPCAB (65). Heller ikke i dette tilfælde kan der dog påvises en klar sammenhæng med, hvordan patienterne klarer sig i neurokognitive tests.

Et enkelt studie foreslår, at ændringer i neurokognitiv formåen og tendens til depression efter CCABG og OPCAB hænger sammen med forstyrrelse af døgnrytmen for frigivelse af hormonerne cortisol og melatonin (130). Disse forstyrrelser er dog også påvirkelige af andre faktorer og optræder i begge grupper. Data er ikke konklusive.

Nyrefunktion

Midlertidig eller permanent nedsættelse af nyrefunktionen er en kendt risiko i forbindelse med hjertekirurgi (8). Risikoen menes at være forbundet med det systemiske, inflammatoriske respons, hypoperfusion af nyrene under operationen og muligvis det ikke-pulsatile flowmønster fra HLM (1).

Egentligt, nyopstået klinisk nyresvigt – enten defineret ved behov for dialyse eller ved stigning i biokemiske markører til patologiske niveauer – optræder med en hyppighed på 1-2 % hos lavrisikopatienter, som typisk har deltaget i de randomiserede studier. Ingen af disse har haft statistisk styrke til at påvise en forskel i hyppigheden af dette endepunkt hos hhv. OPCAB og CCABG-patienter. Også i metaanalyser, fx hos Cheng (26), som finder en odds ratio* på 0,58 til fordel for OPCAB, er konfidensintervallerne for store til, at fundet er statistisk signifikant.

Hvis man derimod sammenligner markører for subklinisk nyreskade i form af fx forskel i creatinin clearance, er der god evidens fra flere randomiserede studier (12, 104) til fordel for OPCAB. Forskellen er påvist, både hvad angår markører for glomerulær og tubulær skade (12). Der er desuden evidens for et større udslip af markører i blodet hos for iskæmisk nyreskade (urin-hypoxanthine, xanthin og malondialdehyd) hos

CCABG-patienter (42). I et studie fandtes forskellen i creatininclearance at være særligt stor hos subgrupper af patienter med diabetes, forhøjet blodtryk og nedsat hjertepumpefunktion (104).

Et enkelt studie finder ingen forskel mellem behandlingsgrupperne (116). Denne undersøgelse er speciel, idet man her har anvendt et pulserende flow i HLM. Dette er usædvanligt og således ikke typisk for CCABG, men har i nogle studier set ud til at beskytte nyrefunktionen bedre end ikke-pulserende flow.

Der er samlet set god evidens for, at OPCAB-patienter i mindre grad oplever subklinisk nyreskade end CCABG-patienter ved brug af HLM med ikke-pulserende flow. Denne evidens er særligt stærk for patienter med diabetes, forhøjet blodtryk og nedsat hjerte-pumpefunktion. Der er derimod ingen evidens for forskel i klinisk nyreskade defineret som behov for dialyse eller stigning i biokemiske markører til patologiske niveauer.

Lungefunktion

Ved anvendelse af HLM standses ventilationen af lungerne, da blodet iltes i maskinens oxygenator. Dette gør det nemmere for kirurgen at komme til hjertet.

Imidlertid kan det, at lungerne er sammenklappede under operationen, medføre atelektaser og lungebetændelse. De fleste studier, som opgør dette, finder, at CCABG-patienterne har behov for respirator i længere tid efter operationen end OPCAB-patienterne. Der er god evidens fra en metaanalyse (26) for færre lungebetændelser og kortere respiratortid efter operationen, hvilket modsiges af et enkelt, større studie af lavriskopatienter (66). I de fleste studier havde man dog ikke blindet patienter og personale for typen af den udførte operationstype. Bias* kan derfor have påvirket resultatet, hvis det personale, der besluttede tidspunktet for respiratorafvænning og udskrivelse fra intensivafdeling havde højere forventninger til OPCAB-patienterne. Omvendt styrkes evidensen af, at også det ene studie, hvor patienter og personale var blindet, fandt signifikant kortere respiratortid hos OPCAB-patienterne (98).

To studier undersøgte specifikt forholdene hos patienter med kronisk obstruktiv lungelidelse (30, 45). I et studie fandt man et signifikant større fald i lungefunktion efter CCABG end efter OPCAB (45). I det andet fandtes en kortere respiratortid og en kortere indlæggelsestid på intensivafdeling i OPCAB-gruppen (30). Også i studiet af patienter med nylig blodprop i hjertet fandtes en signifikant lavere tid i respirator hos OPCAB-patienter (39).

Det har været foreslået, at mekanismen for den dårligere lungefunktion har været dårligere udveksling af ilt mellem lungernes alveoler og blodet i lungekapillarerne. Flere studier har imidlertid specifikt undersøgt dette og fundet, at gasudvekslingen i lungerne i lige høj grad nedsættes under OPCAB og CCABG, og at denne effekt er størst de første timer efter operationen (31, 61, 114, 123). I et randomiseret studie af 1- og 2-karssyge patienter findes en signifikant forøgelse af veno-arteriel shunting af blod i lungerne og tendens til højere compliance ved brug af HLM (61). Det er dog uvidt, om dette fund er generaliserbart til operation på trekarssyge patienter, som kræver, at hjertet løftes frem.

Der er god evidens fra randomiserede studier og en metaanalyse for, at patienter opereret ved OPCAB har lavere risiko for lungebetændelse eller forlænget respiratortid efter operationen. Derimod er mekanismen herfor ikke entydigt afklaret.

Gastrointestinale komplikationer

Brug af HLM er forbundet med en nedsat blodforsyning til de indre organer, herunder tarmene. Det har derfor været foreslået, at brug af OPCAB fremfor CCABG vil kunne nedsætte risikoen for komplikationer fra mave-tarmkanalen, herunder særligt mavesår, sår på tolvfingertarmen, tarmiskæmi og pancreatitis. Der er evidens fra et stort, randomiseret studie (100) for, at OPCAB nedsætter risikoen for gastrointestinale komplikationer. Dette studie er dog specielt ved at ekskludere patienter med behov for omkørsler til hjertets bagside, en selektion, der må formodes at favorisere OPCAB-metoden. Andre store, randomiserede studier genfinder ikke denne forskel eller rapporterer ikke hyppigheder heraf (9, 99, 109, 113, 120).

Der findes således svag evidens for, at risikoen for komplikationer i mave-tarmkanalen nedsættes ved brug af OPCAB frem for CCABG.

Inflammatorisk respons

Kroppens inflammatoriske respons aktiveres ved enhver form for kirurgi, men i højere grad ved brug af HLM. Det skyldes den massive eksponering af blodets celler og proteiner til vævsfremmede overflader i HLM's slanger, filtre og oxygenatorer. Desuden sker en aktivering som respons til nedkøling og opvarmning og til iskæmi og reperfusion af hjertemusklen. De dele af det inflammatoriske respons, der aktiveres, omfatter både produktion og frigørelse af enzymesystemer i plasma og aktivering af flere typer af hvide blodlegemer. Dette afspejler sig ved forskelle i blodkoncentrationer af tumor nekrosis faktor – alfa (TNF-alfa), interleukin-6 og interleukin-8 (40, 91-92, 107, 128), selektin, c-reaktivt protein, intracellulær adhesion molecule (ICAM)-1, ekspresion af overfladeproteiner på granulocytter- og monocytter (62) og vascular endothelial growth factor (91). Derimod findes ikke forskel i mængden af monocytter (125) eller komplementfaktorerne C3 og C4 (11, 107).

Det har været foreslået, at denne aktivering kan være skadelig og forårsage organsvigt og øget risiko for infektioner. Det kan dog ikke sikkert kobles til kliniske forskelle mellem grupperne.

Tilsvarende ser man en forøgelse af det oxidative stress hos patienter opereret ved CCABG sammenlignet med OPCAB (3). Også her er der teoretisk og eksperimentelt grundlag for, at det skulle kunne forårsage vævsskade, men det har ikke kunnet påvises i praksis ved sammenligning af patientgrupper.

Blodtab og koagulationsstatus

Blødning er stadig en væsentlig årsag til mortalitet og morbiditet ved hjerteoperationer. Der er gennem de seneste år en tiltagende fokusering på de skadelige virkninger af blodtransfusioner, som kan nedsætte patienternes immunforsvar og i sig selv overføre virusinfektioner. Derudover medfører blodtransfusioner og reoperationer pga. blødning øgede omkostninger. Derfor har der været fokus på, hvorvidt en mere konsekvent anvendelse af OPCAB kunne nedsætte blødningsmængden hos patienter, der får foretaget bypass operation*.

Der er god evidens fra flere store randomiserede studier for signifikant lavere blodtab og lavere hyppighed af blodtransfusioner efter OPCAB end efter CCABG* (14, 44, 76, 88, 98, 133). Dette forklares ofte ved, at kontakten med vævsfremmede, syntetiske overflader i HLM først aktiverer og efterfølgende delvist inaktiverer blodpladerne med depletion af alpha-granulae. Derudover ses et fald i antallet af blodplader bl.a. gennem

fortynding, og desuden virker humorale faktorer for koagulation og fibrinolyse sammen til at nedsætte blodets størkningssevne.

Ved symptomer på hjertetamponade (nedsat pumpefunktion af hjertet pga. tryk fra en ansamling af blod i hjertesækken) eller ved stort tab af blod gennem drænene, genåbnes operationssåret og blødningen standses. Når der er behov for denne procedure, medfører det flere økonomiske omkostninger og typisk en længere rekonvalescens for patienten. Genåbning af operationssåret pga. blødning rapporteres i de større studier at forekomme hos 1-5 % af patienterne uden forskel på, om de er opereret med CCABG eller OPCAB-teknik (14, 78, 99, 120, 126).

Det skal bemærkes, at der i de nævnte studier typisk er anvendt forskellig grad af heparinisering og protaminisering i de to patientgrupper på en måde, som vil medføre øget blødningstendens i CCABG-gruppen. Derudover anvender nogle af studierne en fast hæmatokritgrænse for transfusion. I kraft af den fortynding af blodet, som HLMs priming-volumen indebærer, vil dette i sig selv øge sandsynligheden for transfusion i CCABG-gruppen ift. OPCAB-gruppen.

En frygtet komplikation til operation med åbning af brystbenet er dyb betændelse i operationssåret, omfattende knoglen. Flere af de større studier rapporterer ikke hyppigheden af denne komplikation (9, 120), men blandt de, der gør, er hyppigheden 1-2 % uanset om patienterne er opereret med eller uden brug af HLM (98, 109, 126).

Der er således god evidens for, at kroppens inflammatoriske respons og oxidative stress i højere grad forøges ved CCABG end ved OPCAB. Der er endvidere stærk evidens fra flere randomiserede studier for et større blodtab ved CCABG end ved OPCAB, hvis man giver CCABG-patienterne mere blodfortyndende medicin. Der er ingen evidens for forskel i hyppighed af reoperation for blødning eller for forskellig hyppighed af dyb infektion i brystbenet mellem de to metoder.

3.3.1 Resultater fra DOORS

I DOORS-studiet blev der lagt vægt på opgørelse af hyppigheden af hhv. apoplexi og akut myokardieinfarkt inden for de første 30 dage efter operationen.

På baggrund af alle tilgængelige journalnotater, blindet mht. operationstype, serielle målinger af CK-MB og TN-T, serielle elektrokardiogrammer, scanninger og neurologiske undersøgelser efter en på forhånd fastlagt protokol (50), fastslog en endepunktskomite af kardiologer og neurologer, hvorvidt et endepunkt var nået inden for 30 dage efter operationen. Derudover blev antallet af døde fastslået gennem cpr-registeret.

Herudover blev præoperative data om patienterne og data omkring operationens forløb registreret og sammenlignet. Data er fremlagt i Tabel 3.2 og Tabel 3.3.

Tabel 3.2 Intraoperative variabler

	CCABG	OPCAB	P-værdi
Gns. antal omkørsler (SD)	3,1 (1,0)	2,9 (0,93)	0,03 (P)
Blodtab, median mL (IQR)	1243 (885-1795)	1500 (1070-2105)	<0,001 (P)
Transfusion, n (%)	73 (17)	75 (17)	0,91 (P)

Tabel 3.3 Endepunkter efter 30 dage. Endepunkter efter de fakto operations-type er givet i []

Event	CCABG, n (%) n*	OPCAB, n (%) n*	p-værdi
Død	8 (1,8) [8]	7 (1,6) [7]	0,79
Apoplexi	18 (4,0) [20]	10 (2,2) [8]	0,12
Myocardieinfarkt	25 (5,6) [31]	37 (8,2) [31]	0,12
Død, apoplexi eller myocardieinfarkt	46 (10,2) [52]	48 (10,7) [42]	0,82

I lighed med de fleste tidligere studier, fandt DOORS-studiet, at patienter, der fik foretaget OPCAB fik signifikant færre omkørsler end patienter, der fik foretaget CCABG.

I modsætning til de fleste tidligere studier, fandt DOORS-studiet, at patienter, der fik foretaget OPCAB havde et større blodtab under og efter operationen end patienter, der fik foretaget CCABG. Flere årsager til denne forskel kan gøre sig gældende. For at undgå den tidligere beskrevne hyperkoagulable tilstand ved OPCAB med heraf følgende risiko for aflukning af omkørslerne valgte man i DOORS-studiet at give lige mængde heparin til begge patientsgrupper. Dette er i modstrid med praksis i tidligere studier, hvor protokollerne har omfattet en lavere dosis af heparin til OPCAB-patienterne. Alt andet lige vil dette medføre en større blødningstendens hos OPCAB-patienterne i DOORS-studiet. Desuden fik begge grupper i DOORS-studiet det blodfortyndende præparat clopidogrel efter operationen. Effekten heraf hos hhv. OPCAB og CCABG-patienter er endnu ikke tilstrækkeligt belyst.

Det er dog værd at bemærke, at man ikke i DOORS-studiet fandt forskel i antal af patienter, der havde modtaget blodtransfusion. Dette taler imod, at den observerede forskel i perioperativt blodtab er klinisk betydende.

Der fandtes ikke signifikant forskel mht. antallet af patienter, der døde inden for 30 dage efter operationen. Dette kunne heller ikke forventes pga. det lave totale antal. Dødeligheden i forbindelse med operationen på hhv. 1,8 % og 1,6 % er acceptabel hos denne gruppe af patienter og på niveau med internationale resultater.

Som ventet var hyppigheden af apoplexi i forbindelse med operationen væsentligt højere hos de patienter, der indgik i DOORS-studiet end hos de lavrisikopatienter, der har indgået i de tidligere studier. Man fandt en trend imod flere apoplexier i CCABG-gruppen (4 %) end i OPCAB-gruppen (2,2 %), men denne trend var ikke signifikant (p=0,12).

Omvendt fandtes i DOORS-projektet en ligeså tydelig trend mod, at hyppigheden af akut myokardieinfarkt var større efter OPCAB end efter CCABG (5,6 % i CCABG-gruppen og 8,2 % i OPCAB-gruppen, p=0,12).

Dette kan synes overraskende, eftersom man ved tidligere studier fandt en større grad af beskadigelse af hjertemusklen ved CCABG end ved OPCAB. Også i DOORS-studiet fandt man, at graden af subklinisk beskadigelse af hjertemusklen, målt ved udslip af CK-MB, var højere i CCABG-gruppen. Således var fx koncentrationen af CK-MB ved den første blodprøve efter operationen (6-12 timer efter) 21.1 ng/ml (10-22.6) (median IQ-range) i CCABG-gruppen og 15.0 (10-21.6) ng/ml i OPCAB-gruppen. Men det let forøgede CK-MB-udslip var i et niveau langt under dét, der definerede et myokardieinfarkt; 75 ng/ml.

Samlet set var hyppigheden af myokardieinfarkt højere end i de tidligere studier, hvilket kan tilskrives den ældre patientgruppe og en tættere monitorering af patienterne, hvilket vil medføre opdagelse af flere små infarkter.

Samlet set fandt DOORS-projektet ikke signifikante forskelle i væsentlige kliniske endepunkter efter hhv. OPCAB og CCA.

3.4 Kapitelsammenfatning

Mht. til effektiviteten af OPCAB og CCABG, findes der ingen sikker evidens for, at den ene af behandlingerne i højere grad end den anden forebygger død af enhver årsag, brystmerter eller behov for ny revaskulariserende behandling. Der findes god evidens fra et stort, velgennemført studie for, at risikoen for død af hjertemæssig årsag er større et år efter OPCAB end efter CCABG. Der er svag evidens fra større studier, som støtter, at OPCAB-patienter får færre omkørsler end CCABG-patienter, hvilket ikke er tilfældet i studier, der udgår fra kirurgiske grupper med stor erfaring i OPCAB. Ligeledes er der stærk evidens for, at omkørslerne har større tendens til at lukke hos OPCAB-patienterne, hvilket dog forekommer mindst i studier med størst erfaring blandt kirurg.

Mht. sikkerheden af OPCAB og CCABG, findes ingen evidens for en forskel i risikoen for død inden for 30 dage efter operationen. Der er stærk evidens for større udslip af markører for beskadigelse af hjertemusklen og forkammerflimren efter CCABG, men ikke for egentligt myokardieinfarkt. Der er svag evidens for øget behov for inotropi, pressorstoffer og aorta-ballonpumpe efter CCABG. Der er god evidens for subklinisk øget udslip af markører for nyreskade ved CCABG, men ikke for forskel i hyppighed af klinisk nyreskade. Der er modstridende evidens mht. forskel i risikoen for apoplexi i forbindelse med operationen. Der er svag evidens for højere grad af neurokognitiv dysfunktion hos CCABG-patienter ved kort opfølgning, særligt hos tre-karssyge patienter. Derimod findes ingen evidens for at denne forskel er til stede senere end tre mdr. efter operationen. Der er god evidens for færre lungebetændelser og kortere respiratortider hos OPCAB-patienter. Der er svag evidens for forskel i mængden af blødning og behov for blodtransfusion ved de to operationstyper, ligesom der findes begrænset evidens for, om risikoen for komplikationer i mave-tarmkanalen nedsættes ved brug af OPCAB frem for CCABG.

Endelig er der god evidens fra flere randomiserede kliniske studier for en højere grad af inflammatorisk respons og oxidativt stress efter CCABG end efter OPCAB, men den kliniske betydning af dette fund er usikker.

4 Patient

I dette afsnit behandles patienternes subjektive opfattelse af resultaterne af hhv. CCABG og OPCAB. Dette er i den fundne litteratur ofte søgt belyst med måling af patienternes selvrapporterede, helbredsrelaterede livskvalitet efter operationen. Ofte sammenlignet både med niveauet før operationen og med resultaterne hos en gruppe, der var opereret med den anden operationsteknik. Endeligt omtales et enkelt kvalitativt studie, som rapporterer interviews med patienter, der har prøvet begge operationstyper.

I dette kapitel søger vi at besvare to MTV-spørgsmål:

1. Viser litteraturen forskel i behandlingsresultat mellem de to operationstyper, når det handler om patientens overlevelse, frihed for brystmerter, antal åbne omkørsler efter en opfølgningstid og frihed for behov for ny operation eller ballonudvidelse?
2. Viser litteraturen forskel på, hvordan patientens oplever indlæggelsesforløbet i forbindelse med CABG hhv. med og uden brug af HLM?

4.1 Metode

Søgeprotokollen er identisk med dén, der anvendtes til teknologiafsnittet, men med fokus på de studier, der behandler selvrapporteret, helbredsrelateret livskvalitet. Studierne er omtalt i evidensstabelen til teknologiafsnittet.

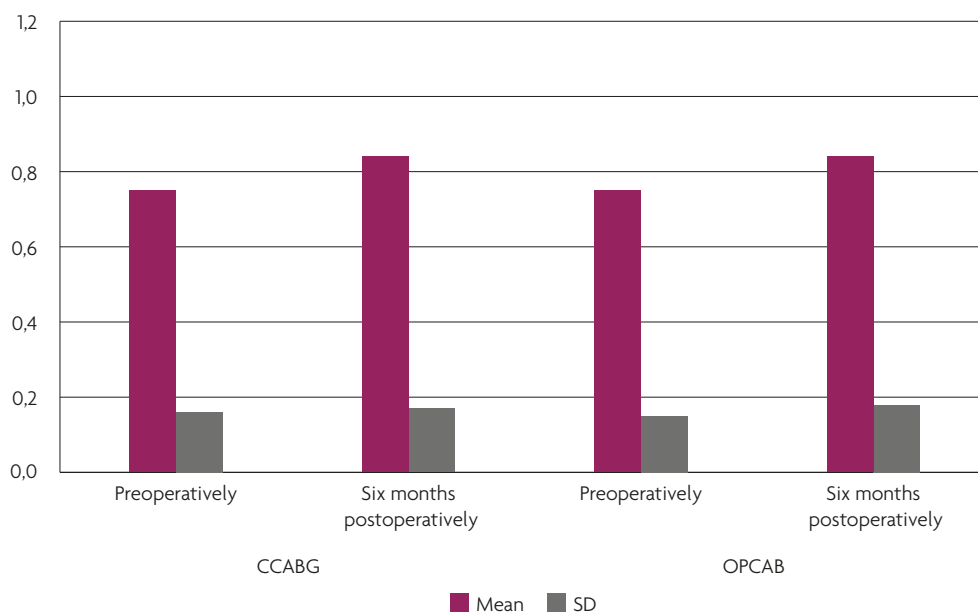
4.1.1 Livskvalitet

Det ønskes undersøgt, hvordan livskvaliteten påvirkes efter bypass operation hhv. med og uden brug af HLM. En række studier rapporterer besvarelser af spørgeskemaer om selv-rapporteret, helbredsrelateret livskvalitet. Mest anvendt er Medical Outcomes Study-Short Form 36 (MOS SF-36), hvor svarene deles i otte skalaer besvaret med i alt 36 spørgsmål (19). De otte skalaer dækker såvel fysisk som psykisk og socialt velbefindende. I Best By-pass Surgery studiet findes en signifikant større bedring i skalaen "Role Emotional" ($p=0.04$), som angiver i hvilket omfang, man af følelsesmæssige årsager har været forhindret i at deltage i vanlige aktiviteter hos CCABG-patienterne (53). Det kontrasterer umiddelbart mod Al-ruzzehs studie, hvori WHO Quality of Life Questionnaire anvendes og finder bedre score i dimensionen "Social Relationships" i OPCAB-gruppen efter seks mdr., men ingen signifikant forskel i de øvrige fem dimensioner af testen eller med Hospital Anxiety Scale. Flere andre studier viste en bedring i selv-vurderet livskvalitet målt med SF-36 eller EuroQol i begge grupper ved sammenligning af status før og efter operationen, men ingen forskel grupperne imellem (13, 85, 119). Samlet set må de relativt små forskelle, der er påvist i enkelte delelementer af de anvendte tests fortolkes varsomt mht. det store antal tests, som alene af statistiske tilfældighedsårsager vil resultere i enkelte signifikante værdier.

Bidrag fra DOORS-studie

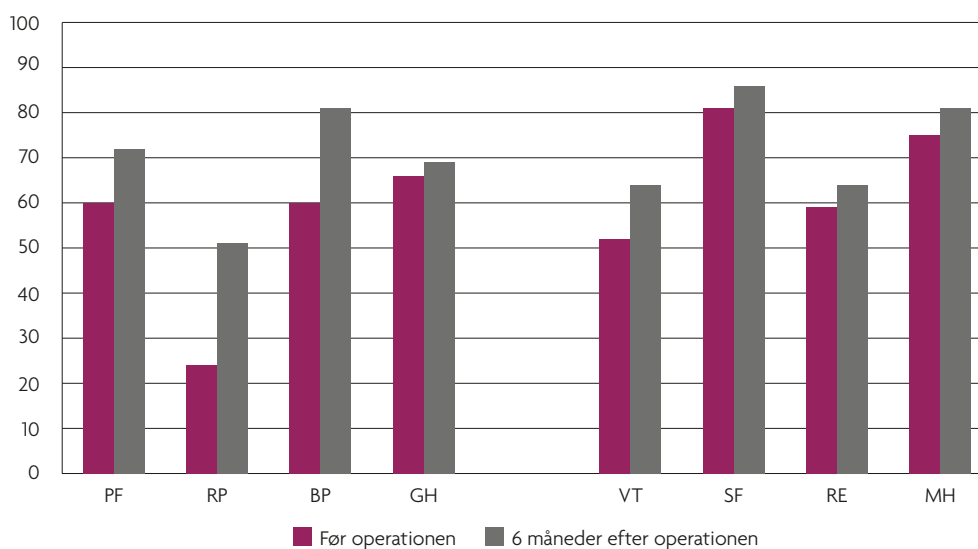
Ved sammenligning af svar fra før operationen til seks mdr. efter ses, at Summary Score af EuroQol steg i CCABG-gruppen fra 0,75 (16) til 0,84 (17), men stigningen i OPCAB-gruppen var fra 0,75 (0.15) til 0,84 (18); jf. Figur 4.1. I begge tilfælde var stigningen signifikant fra præoperativt til postoperativt, mens der ikke var signifikant forskel i resultaterne mellem OPCAB og CCABG-grupperne

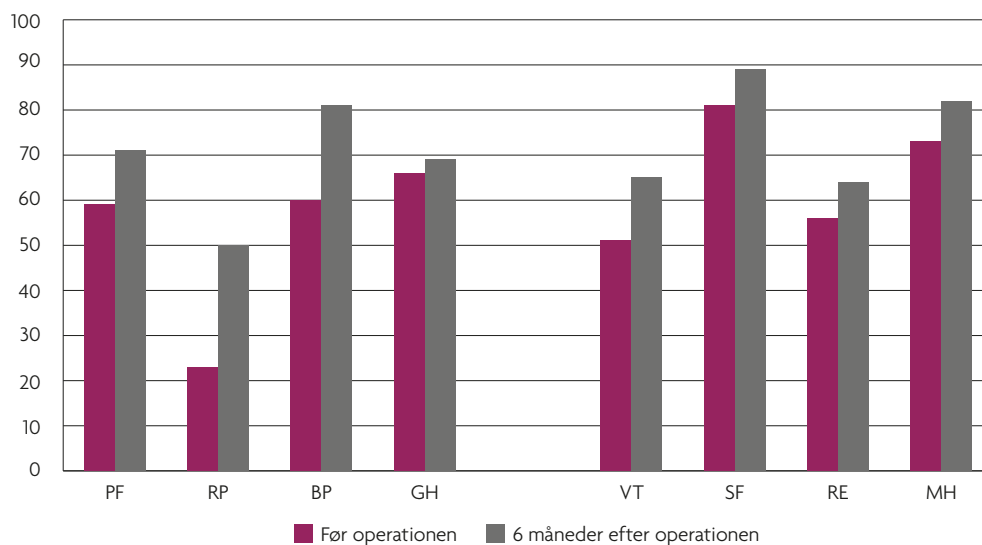
Tabel 4.1 Ændring i selv-rapporteret, helbredsrelateret livskvalitet i DOORS-studiet målt med spørgeskemaet EuroQol



Også ved måling af de otte skalaer i SF-36 fandtes signifikante stigninger ved sammenligning af præoperativ og postoperativ status, men ikke signifikant forskel mellem behandlingsgrupperne; jf. Figur 4.1.

Figur 4.1. Ændring i selv-rapporteret, helbredsrelateret livskvalitet i DOORS-studiet målt med de otte dimensioner af spørgeskemaet MOS SF-36. Øverst CCABG-patienter, nederst OPCAB-patienter





Ordforklaring: PF: fysisk funktion, RP: fysisk betingede begrænsninger, BP: fysisk smerte, AH: alment helbred (selvvurderet), VT: energi, SF: social funktion, RE: psykisk betingede begrænsninger, MH: psykisk velbefindende.

4.1.2 Delsammenfatning

Samlet set er der god evidens fra både tidligere randomiserede kontrollerede studier og fra DOORS-studiet for en betydelig bedring i selvrapporteret, helbredsrelateret livskvalitet efter operation sammenlignet med før operationen. Derimod findes svag eller ingen evidens for nogen forskel ift., om man har fået foretaget hhv. CCABG eller OPCAB.

4.2 Hvad er patienternes generelle oplevelse af OPCAB og CCABG?

Et enkelt, kvalitativt studie blev identificeret, hvor man ved en interviewundersøgelse bad patienter om at beskrive deres oplevelse med hhv. CCABG og OPCAB (38). Undersøgelsen omfattede fire patienter, der alle havde fået udført CCABG og senere en reoperation med OPCAB.

Alle fire patienter gav udtryk for, at OPCAB-operationen havde været lettere at komme over, og at de havde oplevet hurtigere at kunne genoptage daglige gøremål. Tre af patienterne oplevede postoperative depressive episoder efter CCABG, men kun en patient oplevede dette ved OPCAB. Alle havde oplevet en større usikkerhed i forbindelse med CCABG-operationen.

Dette kvalitative studie giver en anden tilgang til sammenligning af operationsmetoderne end de mange kvantitative studier og er ene om at give et patientperspektiv på behandlingerne. Det er imidlertid svært at konkludere noget fra studiet, da det omfatter et meget lille antal patienter og eftersom patienterne alle havde fået operationerne i samme rækkefølge. Følelsen af større sikkerhed, som alle patienterne oplevede ved OPCAB, kunne således skyldes, at de alle havde oplevet en hjerteoperation tidligere, da de fik foretaget OPCAB-operationen.

4.3 Kapitelsammenfatning

Ift. patientperspektivet, findes god evidens fra både tidligere randomiserede, kontrollerede studier og fra DOORS-studiet for en betydelig bedring i selvrapporteret, helbredsrelateret livskvalitet efter operation sammenlignet med før operation. Derimod findes svag eller ingen evidens for nogen forskel ift., om man havde fået foretaget hhv. CCABG eller OPCAB.

Der findes svag evidens fra et enkelt kvalitativt studie af patientoplevelsen i forbindelse med hhv. OPCAB og CCABG hos patienter, der alle havde fået foretaget begge operationer. Studiet peger mod en mere tryk patientoplevelse ved OPCAB, men har store metodologiske begrænsninger.

5 Organisation

Organisatorisk stiller anvendelse af OPCAB og CCABG forskellige krav. I økonomiafsnittet gennemgås forskelle i sengepladser på intensivafdelinger, sengeafdelinger samt i forbindelse med ambulatoriebesøg, genindlæggelser og fornyede procedure. Desuden omhandler afsnittet forskelle ved ansættelse af hhv. anæstesiologer og perfusionister samt forskelle i behov for operationsstuer og personale (Kapitel 6).

Et særligt spørgsmål knytter sig til oplæringen af kirurger og anæstesiologer. Hvis learning-curve for den ene procedure er væsentligt længere end for den anden, påvirker det størrelsen af afdelingerne målt på optimal operationsvolume for udførelse af hver operationstype.

I dette kapitel søger vi at besvare to MTV-spørgsmål:

1. Viser litteraturen forskel på hhv. OPCAB og CCABG i forbindelse med oplæring af yngre kirurger og i forbindelse med indførelse af OPCAB på afdelinger, som tidligere udelukkende eller overvejende har udført CCABG?
2. Hvilke overvejelser kan gøres omkring evt. forskelle mellem de to operationstyper i operationsforberedelse, pleje, opfølgning og opfølgning?

5.1 Metode

Den 22. januar 2011 gennemførtes en søgning i Medline med søgeordene "OFF PUMP" og "TRAINING". 108 abstracts omhandlede spørgsmålet om træning af hhv. kirurger og anæstesiologer i OPCAB-teknik blev gennemlæst.

Litteratursøgningen frembragte 21 artikler, hvor afdelinger, der har indført OPCAB fremlægger deres erfaringer. Ved gennemgang af disse artiklers litteraturlister identificeredes yderligere to artikler. 23 artikler er gennemgået i evidens Tabellen. Afdelingernes erfaringer beskrives dels ift. risiko for komplikationer på den samlede afdeling og dels individuelle oplæringsforløb for yngre kirurger. Man har anvendt forskellige scoringsmodeller for at afgøre, hvorvidt skiftet fra CCABG til OPCAB har medført en learning curve dvs. en periode, hvor patienterne havde en forøget risiko ift. operation med standardteknikken.

Sammenligning af resultater bygger i litteraturen dels på CUSUM-scores (kumulative sum-scores), hvor hver operation repræsenteres ved en enhed ad x-aksen og et dødsfald ud af y-aksen, således at en bevægelse opad på kurven repræsenterer flere dødsfald/gennemførte operationer. Denne metode kan anvendes til at vurdere en tidsmæssig udvikling i sikkerhed hos en afdeling, en kirurg eller til at sammenligne afdelinger og kirurger. For at tage hensyn til risikoprofilen for de opererede patienter, er metoden videreudviklet til de såkaldte variable life-adjusted display (VLAD)-plots.

En afdeling (110) har beskrevet en gradvis overgang fra standard CCABG til standard OPCAB, hvor man først indfører metoden til lavrisikopatienter med behov for omkørsler til hjertets forvæg og efterhånden udvider indikationsområdet til patienter med højere risiko og behov for omkørsler til hjertets bagvæg. Alle patienter, med ganske få undtagelser, er regnet som kandidater til OPCAB-kirurgi. Denne ændring i praksis gennemførtes uden stigning i dødelighed eller andre komplikationer. Tværtimod faldt

den gennemsnitlige indlæggelsestid i perioden med 1-2 dage. Lignende erfaringer rapporteres fra andre afdelinger (21-23, 70, 82, 88, 90). En enkelt forfatter (5) demonstrerer på VLAD-plots en betydelig nedgang i sikkerheden ved bypassoperationer på tidspunktet for afdelingens indførelse af OPCAB. Sikkerheden nåede først op på det tidligere niveau efter, at man koncentrerede operationerne på færre kirurger og opnåede en vis erfaring. Forfatteren angiver ikke et mindste antal operationer pr. kirurg, som er nødvendigt for at udføre operationerne sikkert. Omvendt angiver en anden kirurg med dokumentation fra CUSUM-scores at have bedre resultater med OPCAB umiddelbart efter indførelse af metoden trods learning curve (88, 90). Flere forfattere understreger vigtigheden af, at kombinere undervisningen på operationsstuen med træning i in vitro-modeller og dyremodeller. Ingen af forfatterne fremlægger dog evidens for rigtigheden af dette synspunkt.

Flere forfattere angiver et oplæringsforløb for kirurger på mellem 25 og 50 OPCAB-operationer før resultaterne er på niveau med resultaterne opnået hos en mere erfaren OPCAB-operatør. Evidensen for dette tal er dog ikke klar. CUSUM-scores for fire kirurger under oplæring publiceret af Caputo (21) viser resultater på højde med eller bedre end den instruerende overlæge hos tre yngre kirurger tidligere end efter 25 operationer, mens den fjerde først når dette niveau efter 100 operationer. I de fleste tilfælde omhandler litteraturen oplæring i OPCAB af kirurger, som i forvejen er erfarne mht. at foretage CCABG. I et kinesisk studie beskrives oplæringen af to kirurger, som ikke tidligere havde foretaget CCABG (25). Her finder man, at begge kirurger når et stabilt niveau efter 25-30 operationer. Ingen af de ny-oplærte kirurger når dog resultater på niveau med den instruerende overlæge. Dette er sammenligneligt med resultaterne for koronarkirurgi generelt, hvor operationsresultaterne for patienter opereret af kirurger under oplæring er marginalt ringere end for patienter opereret af mere erfarne kirurger (131).

En belgisk afdeling (106) beskriver en fuldstændig omlægning fra ganske få OPCAB-operationer til 100 % OPCAB fra den ene dag til den anden. Eneste eksklusionskriterium var angiveligt patienter i kardiogent chok. For at facilitere denne omlægning havde man meget bevidst gennemtænkt en strategi for hvert trin i operationen og for anæstesen. Det lykkedes at gennemføre omlægningen meget pludseligt uden forøgelse af komplikationsraten.

Generelt er de historiske sammenligninger usikre. Forbedring af resultater observeret over tid hos afdelinger, der indfører OPCAB, kan også konstateres generelt over den samme periode for hjertekirurgiske operationer. Dette uanset om OPCAB-metoden er indført eller ej. I højere grad må det tilskrives fremskridt inden for anæstesi og intensiv, postoperativ pleje, samt bedre medicinsk efterbehandling med bl.a. statiner.

Samlet set er der svag evidens fra ikke-randomiserede kohortestudier* for, at indførelsen af OPCAB på afdelinger, der i forvejen udfører CCABG, kan gennemføres uden betydelig forværring af komplikationsraten i overgangsperioden. Learning curve for en kirurg under oplæring omfatter i størrelsesordenen 25-50 operationer. Dette synes også at være tilfældet, hvis kirurgen ikke tidligere har foretaget CCABG. Denne erfaring vil kunne opnås under et oplæringsforløb, der minder om det, som yngre thoraxkirurger i forvejen gennemgår i Danmark og vil ikke kræve større operationsvolumen i de enkelte afdelinger, end det er tilfældet i dag. Der er ikke fundet artikler i litteraturen, der specifikt omhandler forskelle mellem de to operationstyper i operationsforberedelse, pleje, opfølgning og opfølgning. De to operationstyper ligner hinanden så meget, at der ikke kan forventes at være større kvalitative forskelle.

Derimod kan der være kvantitative forskelle i mængden af nødvendigt plejepersonale eftersom de fleste randomiserede studier taler til fordel for en kortere generel indlæggelsestid og kortere indlæggelsestid på intensivt afsnit efter OPCAB end efter CCABG (9, 85, 109).

Til gengæld kan der være større behov for personale til bemanning af operationsstuer, eftersom de fleste studier finder en trend eller signifikant forskel i retning af længere operationstider ved OPCAB (85, 98, 109).

5.2 Kapitelsammenfatning

Samlet set er der svag evidens for, at indførelsen af OPCAB på afdelinger, der i forvejen udfører CCABG, kan gennemføres uden betydelig forværring af komplikationsraten i overgangsperioden. Learning curve for en kirurg under oplæring omfatter i størrelsesordenen 25-50 operationer. Dette synes også at være tilfældet, hvis kirurgen ikke tidligere har foretaget CCABG. Denne erfaring vil kunne opnås under et oplæringsforløb, der minder om det, som yngre thoraxkirurger i forvejen gennemgår i Danmark, og vil ikke kræve større operationsvolumen i de enkelte afdelinger.

Der er svag evidens for, at OPCAB-operationerne generelt optager operationsstuerne i lidt længere tid end CCABG-operationerne, mens de OPCAB-opererede patienter generelt optager sengepladser i lidt kortere tid på både intensivafdelinger og sengeafdelinger.

6 Økonomi

Formålet med dette kapitel er at vurdere omkostningseffektiviteten af OPCAB versus CCABG. Ifølge metodehåndbogen for medicinsk teknologivurdering kræver det en såkaldt sundhedsøkonomisk evaluering at afgøre, hvorvidt en medicinsk teknologi er omkostningseffektiv. En sundhedsøkonomisk evaluering kan defineres som en komparativ analyse af både omkostninger og effekter ved to eller flere alternative medicinske teknologier (37). Målet med sundhedsøkonomiske evalueringer er at give et informeret grundlag for at vælge den eller de medicinske teknologier, som medfører den største samfundsmæssige nytte af knappe økonomiske ressourcer.

Mere specifikt er formålet i dette kapitel at besvare følgende to MTV-spørgsmål:

1. Hvad er omkostningseffektiviteten af OPCAB versus CCABG vurderet ud fra internationale økonomiske evalueringer?
2. Hvad er omkostningseffektiviteten af OPCAB versus CCABG vurderet ud fra halvårsresultaterne fra DOORS projektet?

6.1 Metode

Til besvarelse af det første MTV-spørgsmål blev der foretaget en systematisk litteratursøgning efter økonomiske evalueringer, som sammenligner omkostningseffektiviteten af CCABG versus OPCAB. Søgningen blev foretaget i databaserne Medline og NHS EED. Endvidere blev referencelisterne fra udvalgte artikler (se nedenfor) gennemgået for at identificere yderligere relevante studier.

Der er kun medtaget deciderede sundhedsøkonomiske evalueringer dvs. cost-effectiveness, cost-utility og cost-benefit analyser. Omkostningssammenligninger blev ekskluderet. Kun studier, som sammenligner standard CCABG versus OPCAB, studier publiceret efter 1995 og studier skrevet på engelsk eller nordiske sprog er medtaget.

Der er inkluderet tre typer af studier:

- a. økonomiske evalueringer foretaget i forlængelse af et RCT*
- b. modelbaserede økonomiske evalueringer som ekstrapolerer resultater fra RCT'er til langt sigt
- c. økonomiske evalueringer baseret på registerdata med tidshorisont længere end RCT'erne.

Denne afgrænsning blev valgt, fordi der forelå en række mindre gode studier af omkostningseffektivitet af CCABG versus OPCAB baseret på små, ikke-randomiserede stikprøver. Da vi i forvejen havde kendskab til økonomiske evalueringer med effektdata på højeste evidensniveau*, så vi ingen grund til at inddrage disse (typisk ældre) små studier.

Den endelige udvælgelse af artikler blev foretaget på baggrund af en gennemgang af abstracts.

Otte studier blev udvalgt, heraf seks økonomiske evalueringer foretaget i forlængelse af et randomiseret kontrolleret studie (6, 15, 65, 85, 99, 113), et modelstudie (108) samt et registerbaseret studie (28).

Til besvarelse af det andet MTV-spørgsmål blev der udført en sundhedsøkonomisk evaluering i forbindelse med halvårsevalueringen af DOORS-studiet. Patientspecifikke data er i videst muligt omfang indsamlet prospektivt. Beregningerne er udført i henhold til gældende retningslinjer for økonomisk evaluering udført i forlængelse med randomiserede kliniske studier (37, 129). Beregningen af omkostninger er for hver type af ressourceforbrug foretaget som pris gange mængde af forbrugt ressource. Tidshorisonten er et halvt år målt fra operationsdato. Perspektivet er sundhedssektoren og omfatter omkostninger på hospital (både initiale omkostninger samt genindlæggelser og ambulante besøg), praktiserende læge og speciallæge samt medicin. Omkostninger til kommunalhjælp er ikke medregnet.

Som effektmål er anvendt kvalitetsjusterede vundne leveår (Quality Adjusted Life Year, QALY*) beregnet ud fra EQ-5D, hvor patienterne har vurderet egen livskvalitet hhv. før og et halvt år efter operation, og hvor den selvvaluerede livskvalitet er vægter ift. nationale QALY-vægte (130). Patienter, som døde i perioden, har i analysen fået EQ-5D værdien 0 på dødstidspunktet. QALY er for hver enkelt patient beregnet som 'arealet under kurven' i et koordinatsystem med tid ud ad x-aksen og ændring i EQ-5D score op ad y-aksen (lineær interpolation mellem scorer på operationstidspunkt og efter halvt år).

Resultatet af den økonomiske evaluering præsenteres som en inkremental omkostningseffekt ratio (på engelsk kaldet inkremental cost-effectiveness ratio (ICER)). ICER viser prisen for at vinde en ekstra QALY ved at anvende den ene teknologi frem for den anden. Fordelen ved at bruge QALY som effektmål er, at der findes flere internationale undersøgelser af, hvilken pris pr. QALY man i sundhedsvæsenet 'plejer' at acceptere, og hvad man 'plejer' at afvise som værende ikke-omkostningseffektivt. I England anvendes som tærskelværdi en pris pr. QALY på under £20.000 som et udtryk for omkostningseffektive interventioner og en pris over £30.000 som ikke-omkostningseffektive interventioner.

Intention-to-treat analyse

Analysen er foretaget efter intention-to-treat. Dette betyder, at omkostninger og sundhedseffekter er medregnet til den gruppe, patienterne er randomiseret til, uanset om kirurgerne senere vælger af skifte operationsmetode. Der er beregnet ekstra omkostninger og besparelser for såvel konvertering fra OPCAB til CCABG og ved konvertering fra CCABG til OPCAB.

Complete-case analyse

Den økonomiske evaluering er udført som såkaldt 'complete-case analyse', hvilket betyder, at kun patienter hvor alle data er til rådighed, er medregnet. Dette er stadig den mest anvendte form for analyse af sundhedsøkonomiske data fra kliniske forsøg, til trods for at statistiske metoder til håndtering af missing data (imputation) er veludviklede i dag (88). En fordel ved at præsentere resultatet som en complete-case analyse er derfor sammenligninger med resultater fra tidligere udenlandske undersøgelser.

Af 900 potentielle observationer manglede data for QALY for 79 patienter. Yderligere 42 patientforløb havde manglende eller invalide data for operationsforløb og/eller intensivforløb. I alt 779 patienter indgår i analysen.

Statistisk metode

Konfidensintervaller omkring estimerede omkostninger og QALY er opgjort i henhold til internationale guidelines som 'bias corrected' non-parametriske bootstrapping esti-

mater (1000 replikationer af datasættet med komplette observationer). Dette anbefales normalt, fordi økonomiske data typisk er 'højre-skæve' (43, 127). Konfidensintervaller beregnet for ikke-normalfordelte data kan blive misvisende (in-eficiente), hvis man anvender almindelige metoder til beregning af konfidensintervaller, hvor man (implicit) antager data er normalfordelt.

Den samlede usikkerhed i forskellen i omkostninger og QALY er vurderet ud fra 4.000 bootstrap replikationer fra det oprindelige datasæt (komplette cases). Dette betyder, at der 4.000 gange er taget en stikprøve med tilbagelægning på samme størrelse som datasættet (complete cases), hvor der for hver stikprøve beregnes gns. omkostninger og gns. QALY og ICER. Metoden anbefales af økonomer til beregning af konfidensintervaller omkring ICER og såkaldt cost-effectiveness acceptability curve (CEAC) (37, 129). CEAC viser sandsynligheden for, at den mest effektive intervention også er omkostningseffektiv afhængig af, hvor meget beslutningstagere er villige til at betale for en QALY. Herhjemme findes således endnu ikke retningslinjer om tærskelværdi for omkostningseffektivitet. De 4.000 replikationer vises endvidere i et scatter-plot, der således illustrerer 4.000 estimater på forskel i gns. omkostninger og forskel i gns. QALY ved hhv. CCABG og OPCAB.

Der er undersøgt for centereffekt vha. af random effects model.

6.2 MTV-spørgsmål 1: Omkostningseffektiviteten ud fra internationale evalueringer

Der er god evidens for, at OPCAB er billigere og omkostningseffektivt ift. CCABG på kort sigt. Alle seks økonomiske evalueringer udført i forlængelse af randomiserede kontrollerede studier viser signifikant lavere omkostninger ved OPCAB og ens sundhedsgvinster. Disse studier har dog overvægt af 'lav-risiko' patienter, og der mangler mere sikker viden om den type ældre patienter, der typisk vil blive opereret i daglig praksis. Der er således også behov for mere sikker viden om omkostninger og effekter ved behandling af ældre og svagere patienter. Registerstudiet af Chu et al. viser således, at de gennemsnitlige omkostninger for de patientgrupper, der i daglig praksis får gennemført CCABG kan være højere end ved OPCAB (28). Dette kan bl.a. skyldes, at de svageste patienter får CCABG.

Der er ingen evidens for, hvorvidt OPCAB eller CCABG er omkostningseffektiv på længere sigt (over et år). Alle evalueringer udført i forlængelse af randomiserende studier har en begrænset tidshorisont (max et år), og det er derfor ikke muligt at konkludere, hvorvidt OPCAB er billigere eller dyrere på længere sigt. Modelstudiet af Shiga et al. tyder på, at besparelserne ved OPCAB ikke nødvendigvis gælder på langt sigt, fordi der muligvis kræves flere reoperationer efter OPCAB (108). Her er behov for mere sikker viden, særligt undersøgelser med længere follow-up periode efter de randomiserede kontrollerede forsøg.

6.3 MTV-spørgsmål 2: Omkostningseffektiviteten ud fra DOORS-projektet

Nedenstående Tabel 6.1 viser de i beregningerne anvendte nøgletal for bemanding af operationsstue samt tilhørende personale omkostninger pr. time under operation (OP).

Tabel 6.1 Omkostning ved bemanning af operationsstuer og tilhørende personale

OP-stue ved CCABG	Pris pr. time (kr.)
Anæstesiolog 20 % af tid	112
Anæstesisygeplejerske 90 % af tiden	301
Kirurg (speciallæge) 100 %	654
Assistent (yngre læge) 100 %	397
OP-sygeplejerske 100 %	335
Sygeplejerske på gulv 100 %	274
Perfusionist 100 % af tiden	335
I alt lønomkostninger pr. OP-time	2 408
Indregnet overhead	175
I alt OP lønomkostninger/time ved CCABG	2 582
OP-stue ved OPCAB	
Anæstesiolog 100 % af tid	562
Anæstesisygeplejerske 90 % af tiden	301
Kirurg (speciallæge) 100 %	654
Assistent (yngre læge) 100 %	397
OP-sygeplejerske 100 %	335
Sygeplejerske på gulv 100 %	274
Perfusionist i beredskab 10 % af tiden	33
I alt lønomkostninger pr. OP-time	2 557
Indregnet overhead	175
I alt OP løn omkostning/time ved OPCAB	2 731

Kilde: Priser fra Odense Sygehus og Skejby Sygehus samt input fra spørgeskema udfyldt hos de fire delta-gende centre.

Tabel 6.2-6.7 viser de anvendte enhedsomkostninger og priser til de økonomiske beregninger. Alle enhedsomkostninger/priser er 2009-niveau.

Tabel 6.2 Enhedsomkostninger for engangsudstyr til operation (CCABG og OPCAB)

Type af engangsudstyr	Pris pr. styk
Stabilisator (Guidant og Medtronic)	3 500
Heartstring	2 290
Cell-saver	2 800
Apical suction device	1 250
Paceelektroder	330
Shunt	250
Cardoplegivæske	179
Swan Ganz (CCO+Svo2+apulmkateter)	164
Blowermister	150
Varmeudstyr	80

Note: 2009-priser oplyst af Skejby Sygehus.

Tabel 6.3 Engangsomkostninger til suturer (CCABG og OPCAB)

Type af suture	Pris pr. styk
7-0 prolene	98
5-0 prolene	32
2-0 ethibond	16
0 prolene (Leuven)	20
4-0 ethibond	16
4-0 prolene	35

Note: 2009-priser oplyst af Skejby Sygehus.

Tabel 6.4 Engangspriser for blodprodukter

Type af blodprodukt	Pris pr. portion
Human albumin (250 ml)	156
1port. blod (400 ml)	1 045
1port FFP (400 ml)	238
1port Thrombocyter (400 ml)	1 035

Note: 2009-priser oplyst af Skejby Sygehus.

Tabel 6.5 Omkostninger til operationspersonale (CCABG og OPCAB)

Personale	Bruttoløn	Pris pr. effektiv time
Narkoselæge	759 317	562
Narkosesygeplejerske	451 861	335
Operation (speciallæge)	882 453	654
OP-assistent (yngre læge)	536 412	397
OP-sygeplejerske	451 861	335
Sygeplejerske på gulv	369 434	274
Perfusionist	451 861	335

Note: Pris pr. effektiv time opgjort ud fra en antagelse af 1.350 effektive timer pr. årsværk for alle personalekategorier kalkuleret som 1.924 løntimer pr. årsværk minus ferie, helligdage uden for weekend, sygdom og kurser m.v. jf. oplysninger fra Personaleafdelingen, Skejby Sygehus.

Det bemærkes, at der i beregningerne er inkluderet overhead pr. operationsstue, da OPCAB i gns. beslaglægger operationsstuen i længere tid end operationer udført som CCABG.

Tabel 6.6 Afskrivning og forrentning af HLM

Type af ressourceforbrug	Pris
Afskrivning og forrentning HLM-maskine (kun CCABG)	540

Note: Afskrivning og forrentning af HLM-maskine er foretaget efter annuitetsmetoden med rentesats 3,5 %, tidshorisont 10 år, genanskaffelsespris 900.000 kr., samt antagelse om ca. 200 bypass-operationer pr. maskine pr. år.

Tabel 6.7 Beregnede enhedsomkostninger på sygehuse (CCABG og OPCAB)

Enhedsomkostninger på sygehus	Pris	Kilde
Pris, sengedag	5 804	Odense Sygehus og Skejby Sygehus
Pris, dag på intensive	14 458	Odense Sygehus og Skejby Sygehus
Ekstraomkostninger ved konvertering OPCAB til CCABG	10 495	Ekspertvurdering
Ekstraomkostninger konvertering CCABG til OPCAB	-3 365	Ekspertvurdering
Ekstraomkostninger reoperation under indlæggelse	16 277	Ekspertvurdering

Tabel 6.8 angiver tidsforbrug ved operation i gns. og standardafvigelse for henholdsvis CCABG og OPCAB.

Tabel 6.8 Tidsforbrug ved operation

	CCABG (N=390)		OPCAB (N=388)	
	Gns.	St.afv.	Gns.	St.afv.
Operationstid (timer)	3,39	1,06	3,91	1,12
Intensivtid (timer)	29,45	51,68	28,71	54,17
Sengedage (dage)	7,39	6,38	6,69	5,07

Note: OPCAB er i denne tabel opgjort eksklusiv data for en enkelt patient som dør på operationsleje før anæstesi.

Tabel 6.9 viser de beregnede omkostninger og 95 % konfidensinterval for omkostninger for hhv. CCABG og OPCAB. Det bemærkes, at omkostningerne ikke kan sammenlignes med nuværende DRG-takster. Fx er omkostninger i patientforløbet før operation ikke indregnet, da dette i denne analyse antages at være ens for de to operationsforløb.

Tabel 6.9 Omkostninger ved CCABG og OPCAB

	CCABG (n=390)			OPCAB (n=389)		
	Omkostning	95 % konfidensinterval		Omkostning	95 % konfidensinterval	
Løn OP-personale	8 302	8 051	8 554	9 985	9 693	10 277
Blodprodukter	353	270	436	374	272	476
OP-udstyr	10 561	10 433	10 688	7 043	6 745	7 342
Konverteringer	-108	-169	-48	1 246	903	1 589
Intensiv	17 741	14 628	20 853	17 253	14 085	20 421
Sengedage	42 914	39 259	46 567	38 721	35 852	41 590
Reoperationer	1 628	1 129	2 127	1 381	928	1 833
Genindlæggelser	47 395	38 345	56 444	41 820	35 579	48 062
Ambulante besøg	12 780	11 665	13 894	13 458	12 139	14 777
Praktiserende læge	1 900	1 843	1 957	1 869	1 815	1 922
Medicin	5 474	5 169	5 780	5 543	5 156	5 931
Omkostninger i alt	148 938	136 309	161 567	138 693	129 395	147 991

Tabel 6.9 viser, at OPCAB er ca. 10.245 kr. billigere end CCABG. En væsentlig del af denne forskel skyldes forskel i omkostninger til genindlæggelser efter udskrivning (herunder overflytning til andre sygehuse samt omkostninger ved komplikationer og anden komorbiditet). Hvis omkostninger til genindlæggelser og ambulante besøg kontrolleres statistisk for forskelle i tilsvarende omkostninger før operation øges forskellen i omkostninger mellem OPCAB og CCABG yderligere. Forskellen i omkostninger til genindlæggelser forøges med ca. 1.189 kr. pr. patientforløb og forskellen i omkostninger til ambulante besøg forøges med 112 kr. Argumentet for at foretage denne korrektion skulle være at korrigere for skævheder i baseline, såfremt omkostninger til genindlæggelser og ambulante besøg efter operation antages at afhænge af omkostningsniveauet før operation. Der er svag korrelation mellem omkostninger før og efter operation (korrelationskoefficient på hhv. 0,09 og 0,11).

Tabel 6.10 viser hhv. de beregnede vundne kvalitetsjusterede leveår (QALY) ved OPCAB og CCABG opgjort som den gns. gevinst pr. patient over et halvt år efter operation. Tabel 6.11 viser forskellen (den inkrementale QALY gevinst), som her er opgjort som QALY gevinsten ved CCABG minus QALY gevinsten ved OPCAB.

Tabel 6.10 QALY

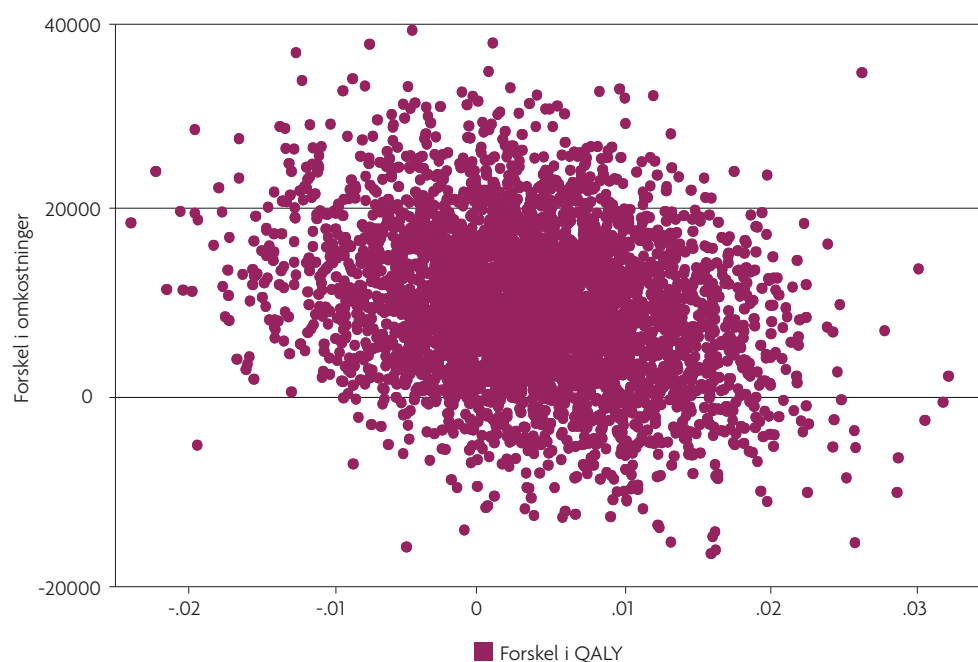
	CCABG (n=390)			OPCAB (n=389)		
	QALY	95 % konfidensinterval		QALY	95 % konfidensinterval	
QALY	0,4118	0,4017	0,4219	0,4103	0,3997	0,4208

Tabel 6.11 Inkremental QALY gevinst

	QALY	95 % konfidensinterval	
QALY gevinst (CCABG-OPCAB)	0,0015	-0,0130	0,0162
QALY gevinst justeret	0,0016	-0,0123	0,0162

Note: QALY gevinst beregnet som forskel i QALY (stigning i livskvalitet ved OPCAB minus stigning i livskvalitet ved CCABG omregnet til helt år). QALY gevinst justeret er korrigeret for forskel i baseline EQ-5D score samt køn og alder, som beskrevet af Manca (72).

Figur 6.1 Omkostningseffektivitetsplan (scatterplot af inkremental omkostningseffekt ratio (ICER))



Note: Hver enkelt 'plet' repræsenterer forskellen i omkostninger og QALY opgjort som et gns. af en stikprøve med tilbagelægning taget fra det oprindelige datasæt (en stikprøve på samme størrelse som det oprindelige datasæt med komplette cases). Forskel i omkostninger og QALY er CCABG minus OPCAB.

Det ses af Figur 6.1, at der ikke er nogen signifikant forskel i effekt, men en klar tendens til, at OPCAB er billigere (ikke signifikant, $p > 0,102$). Bemærk, at der i dette tilfælde ikke kan udregnes et 95 % konfidensinterval for ICER. Det ikke er muligt at tegne en tærskelværdi gennem 0,0, som afgrænser 2,5 % af pletterne, hverken opad eller nedad. Det er således ikke muligt at definere et konfidensinterval for ICER, fordi man i dette tilfælde kan beregne den samme ratio $(C_{ny} - C_{gl}) / (E_{ny} - E_{gl})$ for to vidt forskellige resultater.

Tabel 6.12 Beregning af inkremental omkostnings-effekt ratio (ICER)

	Marginal analyse
Ekstra omkostninger ved CCABG	10 245 kr.
Inkremental QALY gevinst ved CCABG	0,0015818 QALY
ICER (base-case punktestimat)	6 476 799 kr./QALY

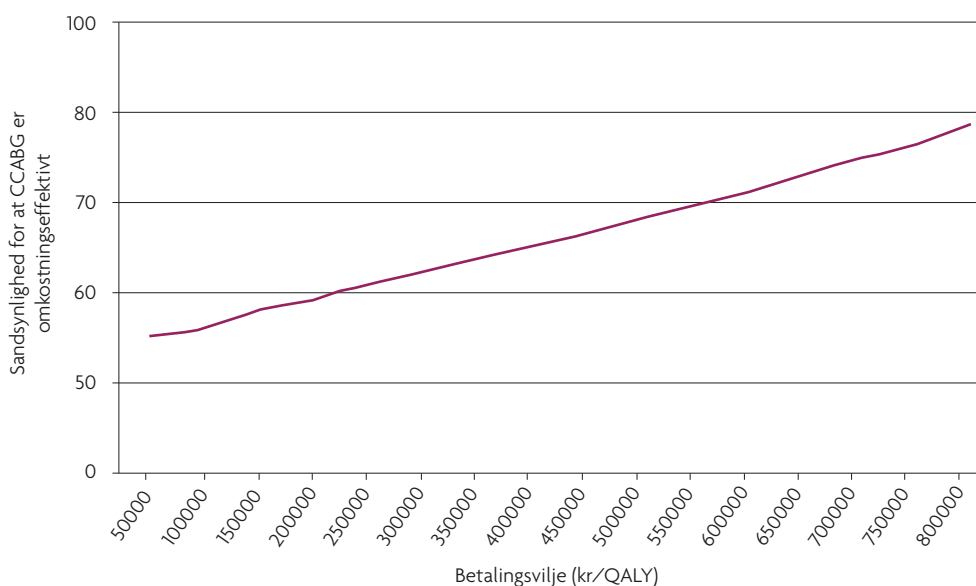
Tabel 6.12 viser en beregning af den inkrementale omkostnings-effekt ratio (ICER). Det ses, at base-case (punktestimat) for ICER falder i det nordøstlige kvadrant i figuren, hvor CCABG er dyrere, men marginalt bedre. En positiv ICER i det nordøstlige kvadrant betyder, at fortolkningen af resultatet afhænger af betalingsvilje (eller tærskelværdi) for en QALY.

Dette punktestimat tager dog ikke usikkerheden i estimerne af QALY og omkostninger i betragtning. Den samlede usikkerhed om, hvorvidt OPCAB er omkostningseffek-

tiv ift. CCABG belyses derfor vha. en såkaldt cost-effectiveness acceptability curve (CEAC) (se Figur 6.2).

Grafen i Figur 6.2 viser, at der er ca. 5-20 % sandsynlighed for, at CCABG vil være omkostningseffektiv. Dette gælder uanset, hvilket tærskelværdi for betalingsvilje, der antages (op til ca. 800.000 kr. pr. QALY). Ved en tærskelværdi på ca. 300.000 kr. vil OPCAB således være omkostningseffektivt i mere end ca. 88 % af tilfældene.

Figur 6.2 Omkostningseffektivitet sandsynlighedskurve



Der var ingen signifikante forskelle mellem vundne QALY eller gns. omkostninger pr. patientforløb ved de fire deltagende centre (ingen signifikant centereffekt i random effects modellen).

6.4 Diskussion

Resultaterne fra DOORS viser, at OPCAB er omkostningseffektiv på kort sigt. Såfremt man antager en tærskelværdi for omkostningseffektivitet på ca. 300.000 kr. pr. QALY, må resultatet af analysen fortolkes således, at CCABG ikke er omkostningseffektiv (OPCAB er omkostningseffektivt i ca. 88 % af tilfældene). Dette svarer til konklusionen fra litteraturgennemgangen, omend der er visse forskelle. De udenlandske studier er primært lav-risiko patienter, hvorimod DOORS-studiet har inkluderet en større andel af den type patienter, man ser i daglig klinisk praksis. DOORS-studiet er dermed et vigtigt bidrag til undersøgelsen af omkostningseffektivitet ved CCABG versus OPCAB, da det netop er evidens fra sådanne mere 'pragmatiske forsøg', der anbefales i sundhedsøkonomisk evaluering (37).

Omkostningsforskellen mellem OPCAB og CCABG i dette studie er ikke signifikant, hvilket især skyldes den meget store variation i omkostninger især til genindlæggelser og dermed brede konfidensintervaller. Ingen af de udenlandske studier har inkluderet alle omkostninger til genindlæggelser. Hvor man i de udenlandske studier kun har søgt efter konkrete typer af omkostninger i forløbet efter bypassoperation, har vi medregnet alle omkostninger i umiddelbar forlængelse af den initiale indlæggelse. DOORS-studiet

inkluderer således omkostninger til apopleksi, hjerte-karsygdom, og andre relaterede og ikke-relaterede omkostninger. Dette er formentlig mere retvisende, eftersom den ikke-relaterede del stokastisk set burde være ligeligt fordelt mellem grupperne, og fordi en præcis afgrænsning af, hvad der ikke er relateret er særdeles vanskelig og kan føre til en undervurdering af omkostninger og variation. Hvis der kun var medregnet 'udvalgte typer af genindlæggelser' havde konfidensintervallerne muligvis være mindre og omkostningsforskellen signifikant.

En begrænsning ved beregningerne (både de publicerede internationale evalueringer og vores egen beregning af DOORS-studiet) er, at beregningerne ikke indeholder forskelle i omkostninger som følge af ændringer i boform, forbrug af hjemmesygeplejerske, hjemmehjælp og madudbringning. Data herfor blev forsøgt indsamlet prospektivt i DOORS-studiet, men problemet med missing data viste sig efterfølgende for stort til, at de indsamlede data kunne bruges i analysen.

En anden begrænsning ved beregningerne (igen både ved de publicerede internationale evalueringer og vores egen beregning af DOORS-studiet) er således generelt problemet med 'missing data'. Analyserne er baseret på komplette cases (på engelsk "complete case analysis"), og der er en risiko for bias, såfremt de patienter, hvor der mangler data, ikke er repræsentative for alle patienter i forsøgene.

Der er anvendt enhedsomkostninger fra Odense Universitetshospital og Skejby Sygehus. Opgørelsen af sengedagspriser kan variere mellem sygehuse og potentielt have en indflydelse på resultatet. Større priser for sengedage og intensivdage vil forøge forskellen mellem CCABG og OPCAB, da der indlæggelsestiden er lidt større ved CCABG. Beslutningstagere på lokale sygehuse må vurdere rimeligheden af de anvendte enhedsomkostninger ift. til egne opgørelser. Det bemærkes, at forbrugsmønstret ikke varierede blandt de deltagende centre.

6.5 Kapitelsammenfatning

Der er god evidens for, at OPCAB på kort sigt er omkostningseffektivt ift. CCABG. Alle de inkluderede sundhedsøkonomiske evalueringer udført i forlængelse af randomiserede kontrollerede studie (n=6) viser signifikant lavere omkostninger ved OPCAB og ens sundhedsgevinster. Evalueringen af korttidsresultaterne fra DOORS viser også, at OPCAB på kort sigt er omkostningseffektiv.

Der er ikke god evidens for, hvorvidt OPCAB eller CCABG er omkostningseffektiv på længere sigt (over et år).

7 Samlet vurdering

Mht. effektiviteten af OPCAB og CCABG findes ingen evidens for, at den ene af behandlingerne i højere grad end den anden forebygger død af enhver årsag, brystsmerte eller behov for ny revaskulariserende behandling. Der findes god evidens fra et stort, velgennemført studie for, at risikoen for død af hjertemæssig årsag er større et år efter OPCAB end efter CCABG. Der er svag evidens fra større studier, som støtter, at OPCAB-patienter får færre omkørsler end CCABG-patienter, men dette er ikke tilfældet i studier, der udgår fra kirurgiske grupper med stor erfaring i OPCAB. Ligeledes er der god evidens for, at omkørslerne har større tendens til at lukke hos OPCAB-patienterne, men mindst i studier, hvor kirurgerne havde størst erfaring.

Mht. sikkerheden af OPCAB og CCABG findes ingen evidens for en forskel i risikoen for død inden for 30 dage efter operationen. Der er god evidens for større udslip af markører for beskadigelse af hjertemusklen og forkammerflimren efter CCABG, men ikke for egenligt myokardieinfarkt.

Der er svag evidens for øget behov for inotropi, pressorstoffer og aorta-ballonpumpe efter CCABG. Der er stærk evidens for subklinisk øget udslip af markører for nyreskade ved CCABG, men ikke for forskel i hyppighed af klinisk nyreskade.

Der er ingen evidens mht. forskel i risikoen for apoplexi i forbindelse med operationen. Der er svag evidens for højere grad af neurokognitiv dysfunktion hos CCABG-patienter, særligt hos tre-karssyge patienter ved kort opfølgning. Derimod findes ingen evidens for, at denne forskel er til stede senere end tre mdr. efter operationen.

Der er god evidens for færre lungebetændelser og kortere respiratortider hos OPCAB-patienter. Der er svag evidens for forskel i mængden af blødning og behov for blodtransfusion ved de to operationstyper, ligesom der findes svag evidens for, om risikoen for komplikationer i mave-tarmkanalen nedsættes ved brug af OPCAB frem for CCABG.

Endelig er der god evidens fra flere randomiserede kliniske studier for en højere grad af inflammatorisk respons og oxidativt stress efter CCABG end efter OPCAB, men den kliniske betydning af dette fund er usikker.

Ift. patientperspektivet, findes god evidens fra både tidligere randomiserede kontrollerede studier og fra DOORS-studiet for en betydelig bedring i selvrapporтерet, helbredsrelateret livskvalitet efter operation sammenlignet med før operationen. Der findes svag evidens fra et enkelt kvalitativt studie af patientoplevelsen i forbindelse med hhv. OPCAB og CCABG hos patienter, der alle havde fået foretaget begge operationer. Studiet peger mod en mere tryk patientoplevelse ved OPCAB, men har store metodologiske begrænsninger.

Der er moderat evidens for, at indførelsen af OPCAB-teknik på afdelinger, der i forvejen udfører CCABG, kan gennemføres uden betydelig forværring af komplikationsraten i overgangsperioden. Learning curve for en kirurg under oplæring omfatter i størrelsesordenen 25-50 operationer. Dette synes også at være tilfældet, hvis kirurgen ikke tidligere har foretaget CCABG. Denne erfaring vil kunne opnås under et oplæringsforløb, der minder om det, som yngre thoraxkirurger i forvejen gennemgår i Danmark og vil ikke kræve større operationsvolumen i de enkelte afdelinger.

Ved samlet vurdering af teknologi- og organisationsaspekterne, vurderes det forsvarligt ift. sikkerheden omkring operationerne at indføre og oplære i OPCAB. For at opnå optimale resultater bør operationen dog udføres af kirurger med særlig interesse for denne operationstype og ønske om samt mulighed for at opnå et relativt stort operationsantal.

Der er god evidens for, at OPCAB på kort sigt er mere omkostningseffektivt end CCABG. Alle inkluderede sundhedsøkonomiske evalueringer udført i forlængelse af randomiserede kontrollerede studier (n=6) viser signifikant lavere omkostninger ved OPCAB og ens sundhedsgevinster. Evalueringen af korttidsresultaterne fra DOORS viser også, at OPCAB på kort sigt er mere omkostningseffektivt.

Der er ikke god evidens for, hvorvidt OPCAB eller CCABG er mest omkostningseffektivt på længere sigt (over et år).

8 Referenceliste

1. Abu-Omar Y, Rataunga C. Cardiopulmonary by-pass and renal injury. *Perfusion* 2006;21:209-213
2. Agostini M, Fino C, Torchio P, Di Gregorio V, Feola M, Bertora M, Lugli E, Grossi C. High OPCAB surgical volume improves midterm event-free survival. *Heart Surg Forum*. 2009 Oct;12(5):E250-5
3. Akila, D'souza AB, Prashant V, D'souza V. Oxidative injury and antioxidants in coronary artery bypass graft surgery: Off-pump CABG significantly reduces oxidative stress. *Clinica Chimica Acta* 2007;375:147-152
4. Albert A, Peck EA, Wouters P, Van Hemelrijck J, Bert C, Sergeant P. Performance analysis of interactive multimodal CME retraining on attitude toward and application of OPCAB. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131(1):154-62
5. Albert AA, Walter JA, Arnrich B, Hassanein W, Rosendahl UP, Bauer S, Ennker J. On-line variable live-adjusted displays with internal and external risk-adjusted mortalities. A valuable method for benchmarking and early detection of unfavourable trends in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25(3):312-9
6. Al-Ruzzeh S, Epstein D, George S, Bustami M, Wray J, Ilsley C, Schulper M, Amrani M. Economic evaluation of coronary artery bypass grafting surgery with and without cardiopulmonary bypass: cost-effectiveness and quality-adjusted life years in a randomized controlled trial. *Artif Organs* 2008;32:891-897
7. Al-Ruzzeh S, George S, Bustami M, Wray J, Ilsley C, Athanasiou T, Amrani M. Effect of off-pump coronary artery bypass surgery on clinical, angiographic, neurocognitive, and quality of life outcomes: randomised controlled trial. *BMJ* 2006;332:1365-72
8. Andersson LG, Ekroth R, Bratteby LE, Hallhagen S, Wesslen O. Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation. Prevalence, mortality rate, and main risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:1107-12
9. Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, Ascione R. Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in Beating Heart against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Lancet* 2002;359:1194-99
10. Ascione R, Caputo M, Calori G, Lloyd CT, Underwood MJ, Angelini GD. Predictors of Atrial Fibrillation After Conventional and Beating Heart Coronary Surgery. A Prospective, Randomized Study. *Circulation* 2000;102:1530-1535
11. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Lotto AA, Pitsis AA, Angelini GD. Inflammatory Response After Coronary Revascularization With or Without Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1198-204
12. Ascione R, MD, Lloyd CT, Underwood MJ, Gomes WJ, Gianni D, Angelini GD. On-Pump Versus Off-Pump Coronary Revascularization: Evaluation of Renal Function. *Ann Thorac Surg* 1999;68:493-8

13. Ascione R, Reeves BC, Taylor FC, Seehraa HK, Angelini GD. Beating heart against cardioplegic arrest studies (BHACAS 1 and 2): quality of life at mid-term follow-up in two randomised controlled trials. *European Heart Journal* 2004;25:765-770
14. Ascione R, Williams S, Lloyd CT, Sundaramoorthi T, Pitsis AA, Angelini GD. Reduced postoperative blood loss and transfusion requirement after beating-heart coronary operations: A prospective randomized study. *Ann Thorac Surg* 1999;68:493-8
15. Ascoine R, Lloyd CT, Underwood MJ, Lotto AA, Pitsis AA, Angelini GD. Economic outcome of off-pump coronary artery bypass surgery: a prospective randomized study. *Ann Thorac Surg* 1999;68:2237-42
16. Asimakopoulos G, Karagounis AP, Valencia O, Rose D, Niranjana G, Chandrasekaran V. How Safe Is It to Train Residents to Perform Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery? *Ann Thorac Surg* 2006;81:568-72
17. Bappu NJ, Venugopal P, Bisoi AK, Mankad PS. Troponin-I release after cardiac surgery with different surgical techniques and post-operative neurological outcomes. *McGill Journal of Medicine* 2006;9(2):88-94
18. Brown PP, Mack MJ, Simon AW, Battaglia SL, Tarkington LG, Culler SD, Becker ER. Comparing Clinical Outcomes in High-Volume and Low-Volume Off-Pump Coronary Bypass Operation Programs. *Ann Thorac Surg* 2001;72:S1009-15
19. Bjorner JB, Kreiner S, Ware JE, Damsgaard MT, Bech P. Differential item functioning in the Danish translation of the SF-36. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1189-202
20. Bruegger D, Rehm M, Abicht J, Paul JO, Stoeckelhuber M, Pfirrmann M, Reichart B, Becker BF, Christ F. Shedding of the endothelial glycocalyx during cardiac surgery: On-pump versus off-pump coronary artery bypass graft surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2009;138:1445-1447
21. Caputo M, Barnaby C, Reeves BC, Rogers CA, Ascione R, Angelini GD. Monitoring the performance of residents during training in off-pump coronary surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:907-15
22. Caputo M, Chamberlain MH, Özalp F, Underwood MJ, Ciulli F, Angelini GD. Off-Pump Coronary Operations Can be Safely Taught to Cardiothoracic Trainees. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1215-9
23. Caputo M, MD, Bryan AJ, Capoun R, Mahesh B, Ciulli F, Hutter J, FRCS, and Angelini GD. The Evolution of Training in Off-Pump Coronary Surgery in a Single Institution. *Ann Thorac Surg* 2002;74:S1403-7
24. Carrier M, MD, Perrault LP, Jeanmart H, Martineau R, Cartier R, Pagé P. Randomized Trial Comparing Off-Pump to On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in High-Risk Patients. *The Heart Surgery Forum* 2003;6:E89-E92
25. Chen Y, F. Wan Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Training Course for Novices and its Learning Curve. *Thorac Cardiovasc Surg* 2009;57:141-147

26. Cheng DC, Bainbridge D, Martin JE, Novick RJ. The Evidence-based Perioperative Clinical Outcomes Research Group. Does Off-pump Coronary Artery Bypass Reduce Mortality, Morbidity, and Resource Utilization When Compared with Conventional Coronary Artery Bypass? A Meta-analysis of Randomized Trials. *Anesthesiology* 2005;102(1):188-203
27. Chowdhury UK, Malik V, Rakesh Y Seth S, Ramakrishnan L, Kalaivani M, Reddy SM, Subramaniam GK, Govindappa R, Kakani M. Myocardial injury in coronary artery bypass grafting: On-pump versus off-pump comparison by measuring high-sensitivity C-reactive protein, cardiac troponin I, heart-type fatty acid-binding protein, creatine kinase-MB, and myoglobin release. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:1110-9
28. Chu D, Bakaeen FG, Dao TK, LeMaire SA, Coselli JS, Huh J. On-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting in a cohort of 63,000 patients. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1820-7
29. Cleveland JC Jr, Shroyer AL, Chen AY, Peterson E, Grover FL. Off-pump coronary artery bypass grafting decreases risk-adjusted mortality and morbidity. *Ann Thorac Surg* 2001;72(4):1282-8
30. Covino E, Santise G, Di Lello F, De Amicis V, Bonifazi R, Bellino I, Spampinato N. Surgical myocardial revascularization (CABG) in patients with pulmonary disease: Beating heart versus cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2001;42(1):23-6
31. Cox CM, Ascione R, Cohen AM, Davies IM, Ryder IG, Angelini GD. Effect of Cardiopulmonary Bypass on Pulmonary Gas Exchange: A Prospective Randomized Study. *Ann Thorac Surg* 2000;69:140-5
32. Czerny M, Baumer H, Kilo J, Zuckermann A, Grubhofer G, Chevtchik D, Wolner E, Grimm M. Complete Revascularization in Coronary Artery Bypass Grafting With and Without Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg* 2001;71:165-9
33. Czerny M, Baumer H, Kilo J, Lassnigg A, Hamwia A, Vukovich, Ernst Wolner E, Grimm M. Inflammatory response and myocardial injury following coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 2000;17:737-742
34. Diegeler A, Hirsch R, Schneider F, Schilling L-O, MD, Falk V, Rauch T, Mohr FW. Neuromonitoring and Neurocognitive Outcome in Off-Pump Versus Conventional Coronary Bypass Operation. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1162-6
35. Diephuis JC, Moons KGM, Nierich AN, Bruens M, D. van Dijk, Kalkman CJ. Jugular bulb desaturation during coronary artery surgery: a comparison of off-pump and on-pump procedures. *British Journal of Anaesthesia* 2005;94:715-20
36. Dorman BH, Kratz JM, Multani MM, Baron R, Farrar E, Walton S, Payne K, Ikononios J, Reeves S, Mukherjee R, Spinale FG. A Prospective, Randomized Study of Endothelin and Postoperative Recovery in Off-Pump Versus Conventional Coronary Artery Bypass Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2004;18:25-29

37. Drummond ME, Sculper MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford: Oxford University Press, 2007
38. Eckhardt AL, Swanlund SL. On vs off: perceptions of four patients' experiences of coronary artery bypass surgery. *Prog Cardiovascular Nurs*. 2008;23(4):178-83
39. Fattouch K, Guccione F, Dioguardi P, Sampognaro R, Corrado E, Caruso M, Ruvolo G. Off-pump versus on-pump myocardial revascularization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:650-7
40. Formica F, Broccolo F, Martino A, Sciucchetti J, Giordano V, Avalli L, Radaelli G, Ferro O, Corti F, Cocuzza C, Paolini G. Myocardial revascularization with miniaturized extracorporeal circulation versus off pump: Evaluation of systemic and myocardial inflammatory response in a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:1206-12
41. Gerola LR, Buffolo E, MD, Jasbik W, Botelho B, Bosco J, MD, Brasil LA, MD, Branco JNR. Off-Pump Versus On-Pump Myocardial Revascularization in Low-Risk Patients With One or Two Vessel Disease: Perioperative Results in a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Ann Thorac Surg* 2004;77:569-73
42. Gerritsen WB, van Boven W-J P, Boss DS, Haas FJ, van Dongen, Aarts LP. Malondialdehyde in plasma, a biomarker of global oxidative stress during mini-CABG compared to on- and off-pump CABG surgery: a pilot study. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2006;5:27-31
43. Glick HA, Doshi JA, Sonnad SS, Polsky D. Economic evaluation in clinical trials. Oxford: Oxford University Press, 2007
44. Gu YJ, Mariani MA, Oeveren W, Grandjean JG, Boonstra PW. Reduction of the Inflammatory Response in Patients Undergoing Minimally Invasive Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg* 1998;65:420-4
45. Güler M, Kırallı K, Toker ME, Bozbug N, Ömeroglu SN, Akıncı E, Yakut C. Different CABG Methods in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Thorac Surg* 2001;71:152-7
46. Guliemos V, Menschikowski M, Dilla H-M, Ellera M, Thiele S, Tugtekin SM, Jarossb W, Schuelera S. Interleukin-1, interleukin-6 and myocardial enzyme response after coronary artery bypass grafting: a prospective randomized comparison of the conventional and three minimally invasive surgical techniques. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2000;18:594-601
47. Halkos ME, Puskas JD, MD Teaching Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery Semin. *Thorac Cardiovasc Surg* 2009;21:224-228
48. Hannan EL, Wu C, Smith CR, Higgins RSD, Carlson RE, Culliford AT, Gold JP, Jones RH. Off-Pump Versus On-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery Differences in Short-Term Outcomes and in Long-Term Mortality and Need for Subsequent Revascularization. *Circulation* 2007;116:1145-1152

49. Hendrik M, Nathoe HM, Moons KGM, van Dijk D, Jansen EWL, Borst C, de Jaegere PTP, Grobbee DE, for the Octopus Study Group Risk and Determinants of Myocardial Injury During Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *Am J Cardiol* 2006;97:1482-1486
50. Houliind K, Kjeldsen BJ, Madsen SN, Rasmussen BS, Holme SJ, Schmidt TA, Haahr PE, Mortensen PE; DOORS study group. The impact of avoiding cardiopulmonary by-pass during coronary artery bypass surgery in elderly patients: the Danish On-pump Off-pump Randomisation Study (DOORS). *Trials* 2009 Jul 4;10:47
51. Izzat MB, El-Zufari MH, Yim APC, MD Training Model for "Beating-Heart" Coronary Artery Anastomoses. *Ann Thorac Surg* 1998;66:580-1
52. Jenkins D, Al-Ruzzeh S, Khan S, Bustami M, Modine T, Yacoub M, Ilsley C, Amrani M. Multivessel Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting Can Be Taught to Trainee Surgeons. *J Card Surg* 2003;18:419-424
53. Jensen BO, Hughes P, Rasmussen LS, Pedersen PU, Steinbrüchel DA. Health-related quality of life following off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in elderly moderate to high-risk patients: a randomized trial. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2006;30:294-299
54. Jensen BO, Hughes P, Rasmussen LS, Pedersen PU, Steinbrüchel DA. Cognitive Outcomes in Elderly High-Risk Patients After Off-Pump Versus Conventional Coronary Artery Bypass Grafting. A Randomized Trial. *Circulation* 2006;20;113(24):2790-5
55. Jensen BO, Rasmussen LS, Steinbrüchel DA. Cognitive outcomes in elderly high-risk patients 1 year after off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting. A randomized trial. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2008;34:1016-1021
56. Johansson-Synnergren M, Nilsson F, Bengtsson A, Jeppson A, Wiklund L. Off-pump CABG reduces complement activation but does not significantly affect peripheral endothelial function: a prospective, randomized study. *Scand Cardiovasc J* 38; 53-58, 2004
57. Karagounis A, Asimakopoulos G, Niranjana G, Valencia O, Chandrasekaran V. Complex off-pump coronary artery bypass surgery can be safely taught to cardiothoracic trainees. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2006;5:222-226
58. Karamanoukian HL, Panos AL, Bergsland J, MD, Salerno TA. Perspectives of a Cardiac Surgery Resident In Training on Off-Pump Coronary Bypass Operation. *Ann Thorac Surg* 2000;69:42-6
59. Karolak W, Hirsch G, Buth K, MSc, Legare J-F. Medium-term outcomes of coronary artery bypass graft surgery on pump versus off pump: Results from a randomized controlled trial. *Am Heart J* 2007;153:689-95
60. Khan NE, De Souza A, Mister R, Flather M, Clague J, Davies S, Collins P, Wang D, Sigwart U, Pepper J. A Randomized Comparison of Off-Pump and On-Pump Multivessel Coronary-Artery Bypass Surgery. *N Engl J Med* 2004;350:21-8

61. Kochamba GS, Yun KL, Pfeffer TA, Sintek CF, Khonsari S. Pulmonary Abnormalities After Coronary Arterial Bypass Grafting Operation: Cardiopulmonary Bypass Versus Mechanical Stabilization. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1466-70
62. Kolackova M, Kudlova M, Kunes P, Lonsky V, Mandak J, Andrys C, Jankovicova K, Krejsek J. Early Expression of FcγRI (CD64) on Monocytes of Cardiac Surgical Patients and Higher Density of Monocyte Anti-Inflammatory Scavenger CD163 Receptor in "On-Pump" Patients. *Mediators of Inflammation* 2008; 235461
63. Krejca M, Skiba J, Szmagala P, Gburek T, Bochenek A. Cardiac troponin T release during coronary surgery using intermittent cross-clamp with fibrillation, on-pump and off-pump beating heart. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 1999;16: 337-341
64. Kudlova M, Kunes P, Kolackova M, Lonsky V, Mandak J, Andrys C, Jankovicova K, Krejsek J. Lipopolysaccharide Binding Protein and sCD14 are Not Produced as Acute Phase Proteins in Cardiac Surgery. *Mediators of Inflammation* 2007;72356
65. Lee JD, Lee SJ, Tsushima WT, Yamauchi H, Lau WT, Popper J, Stein, A, Johnson D, Lee D, Petrovitch H, Dang CR. Benefits of Off-Pump Bypass on Neurologic and Clinical Morbidity: A Prospective Randomized Trial. *Ann Thorac Surg* 2003;76:18-26
66. Légaré J-F, Buth KJ, King S, Wood J, MD; Sullivan JA, Friesen HC, Lee J, Stewart K, Hirsch GM. Coronary Bypass Surgery Performed off Pump Does Not Result in Lower In-Hospital Morbidity Than Coronary Artery Bypass Grafting Performed on Pump. *Circulation* 2004;109:887-892
67. Lingaas PS, Hol PK, Lundblad R, Rein KA, Tønnesen TI, Svennevig JL, Hauge SN, Vatne K, Fosse E. Clinical and Angiographic Outcome of Coronary Surgery with and without Cardiopulmonary Bypass: A Prospective Randomized Trial. *The Heart Surgery Forum* 2003;302621
68. Lloyd CT, Ascione R, Underwood MJ, Gardner F, Black A, Angelini GD. Serum S-100 protein release and neuropsychologic outcome during coronary revascularization on the beating heart: A prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:148-54
69. Lokeswara RS, Mannam G, Rajasekara M. Chakravarthi, Sriramulu Sompalli S, Naidu SK, Somaraju B a Penumatsa RR. Coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass in patients with preoperative non-dialysis dependent renal insufficiency: A randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:378-88
70. Mack M, Bachand D, Acuff T, Edgerton J, Prince S, RN Dewey T, Magee M. Improved outcomes in coronary artery bypass grafting with beating-heart techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:598-607
71. Magee MJ, Jablonski KA, Stamou SC, Pfister AJ, Dewey TM, Dullum MK, Edgerton JR, Prince SL, Acuff TE, Corso PJ, Mack MJ. Elimination of cardiopulmonary bypass improves early survival for multivessel coronary artery bypass patients. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1196-202

72. Manca A, Hawkins N, Schulper MJ. Estimating mean QALYs in trial-based cost-effectiveness analysis: the importance of controlling for baseline utility. *Health Econ* 2005;14:487-496
73. Malik V, Kale SC, Chowdhury UK, Ramakrishnan L, Chauhan S, Kiran U. Myocardial Injury in Coronary Artery Bypass Grafting On-Pump versus Off-Pump Comparison by Measuring Heart-Type Fatty-Acid-Binding Protein Release. *Tex Heart Inst J* 2006;33:321-7
74. Mantovani V, Kennergren C, Bugge M, Sala A, Lönnroth P, Berglin E. Myocardial metabolism assessed by microdialysis: A prospective randomized study in on- and off-pump coronary bypass surgery. *International Journal of Cardiology* 143 (2010) 302-308
75. Matata BM, Sosnowski AW, Galinanes M. Off-Pump Bypass Graft Operation Significantly Reduces Oxidative Stress and Inflammation. *Ann Thorac Surg* 2000;69:785-91
76. Medved I, Anic D, Zrnic B, Ostric M, Saftic I. Off-Pump versus On-Pump – Intermittent Aortic Cross Clamping – Myocardial Revascularisation: Single Center Experience. *Coll. Antropol* 2008;32:381-384
77. Michaux I, Filipovic M, Skarvan K, Schneiter S, Schumann R, Zerkowski H-R, Bernet F, Seeberger. Effects of on-pump versus off-pump coronary artery bypass graft surgery on right ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1281-8
78. Møller CH, Perko MJ, Lund JT, Andersen LW, MD, Kelbæk 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
79. Møller CH, Perko MJ, Lund JT, Andersen LW, Kelbæk H, Madsen JK, Gluud, C, Steinbrüchel DA. Graft patency after off-pump versus on-pump coronary artery surgery in high-risk patients. *Scandinavian Cardiovascular Journal* 2010;44:161-167
80. Motallebzadeh R, Bland JM, Markus HS, Kaski JC, Jahangiri M. Health-Related Quality of Life Outcome After On-Pump Versus Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Prospective Randomized Study. *Ann Thorac Surg* 2006;82:615-9
81. Motallebzadeh R, Bland JM, Markus HS, Kaski JC, Jahangiri M. Neurocognitive Function and Cerebral Emboli: Randomized Study of On-Pump Versus Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery. *Ann Thorac Surg* 2007;83:475-82
82. Muneretto C, Bisleri G, Negri A, Manfredi J, Metra M, Nodari S, Dei Cas L. Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery Technique for Total Arterial Myocardial Revascularization: A Prospective Randomized Study. *Ann Thorac Surg* 2003;76:778-83
83. Murphy GJ, Rogers CA, Caputo M, Angelini GD. Acquiring Proficiency in Off-Pump Surgery: Traversing the Learning Curve, Reproducibility, and Quality Control. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1965-70

84. Naseri MH, Pishgou B, Ameli J, Babaei E, Taghipour HR. Comparison of post-operative neurological complications between on-pump and off-pump coronary artery by-pass surgery. *Pak J Med Sci* 2009;25:137-141
85. Nathoe HM, Dijk D, Jansen EWL, Suyker WJL, Diephuis JC, Boven WJ, Riviere AB, Borst C, Kalkman CJ, Grobbee DE, Buskens E, Jaegere PPT. A comparison of on-pump and off-pump coronary bypass surgery in low-risk patients. *The New England Journal of Medicine* 2003;348:394-402
86. Nathoe MH, van Dijk D, Jansen EWL, Suyker WJL, Diephuis JC, van Boven W-J, de la Rivière AB, Borst C, Kalkman CJ, Grobbee DE, Buskens E, de Jaegere PTP, for the Study Group Risk and Determinants of Myocardial Injury During Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *Am J Cardiol* 2006;97:1482-1486
87. Nesher N, Frolkis I, Vardi M, Sheinberg N, Bakir I, Caselman F, Pevni D, Ben-Gal Y, Sharony R, Bolotin G, Loberman D, Uretzky G, Weinbroum AA,. Higher Levels of Serum Cytokines and Myocardial Tissue Markers During On-Pump Versus Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery. *J Card Surg* 2006;21:395-402
88. Noble SM, Hollingworth W, Tilling K. Missing data in trial-based cost-effectiveness analysis: the current state of play. *Health Economics* 2010 DOI:10.1002/hec.1693
89. Novick RJ, Fox SA, Stitt LW, Kiaii BB, Swinamer SA, Rayman R, MD, Wenske TR, Boyd. Assessing the Learning Curve in Off-Pump Coronary Artery Surgery via CUSUM Failure Analysis. *Ann Thorac Surg* 2002;73:S358-62
90. Novick RJ, Fox SA, Stitt LW, Swinamer SA, Lehnhardt KR, BS, Rayman R, Boyd WD. Cumulative Sum Failure Analysis of a Policy change From On-Pump to Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg* 2001;72:S1016-21
91. Onorati F, Rubino AS, Nucera S, Foti D, Sica V, Santini F, Gulletta E, Renzulli A. Off-pump coronary artery bypass surgery versus standard linear or pulsatile cardiopulmonary bypass: endothelial activation and inflammatory response. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2010;37:897-904
92. Ozkara C, Guler N, Batyraliev T, Okut H, Agirbasli M. Does off-pump coronary artery bypass surgery reduce secretion of plasminogen activator inhibitor-1? *Int J Clin Pract* 2007;61:763-767
93. Paparella D, Galeone A, Venneri MT, Coviello M, Scarscia G, Marraudino N, Quaranta M, de Luca L, Schinosa T, Brister SJ. Activation of the coagulation system during coronary artery bypass grafting: Comparison between on-pump and off-pump techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:290-7
94. Parolari A, Alamanni F, Juliano G, Polvani G, Roberto M, Veglia F, Fumero A, Carlucci C, Rona P, Brambillasca Sisillo E, Biglioli P. Oxygen Metabolism During and After Cardiac Surgery: Role of CPB. *Ann Thorac Surg* 2003;76:737-43
95. Parolari A, Mussoni L, Frigerio M, Naliato M, Alamanni F, Galanti A, Fiore G, MD, Veglia F, Tremoli E, Biglioli P, Camera M. Increased prothrombotic state lasting

as long as one month after on-pump and off-pump coronary surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:303-8

96. Parolari A, Mussoni L, Frigerio M, Naliato M, Alamanni F, Polvani GL, Agrifoglio M, Veglia F, Tremoli E, Biglioli P, Camera M. The role of tissue factor and P-selectin in the procoagulant response that occurs in the first month after on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1561-6

97. Penttilä HJ, Lepoja MVK, Kiviluoma KT, Kaukoranta PK, Hassinen IE, Peuhkurinen KJ. Myocardial Preservation During Coronary Surgery With and Without Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg* 2001;71:565-71

98. Puskas JD, Williams WH, Duke PG, Staples JR, Glas KE, Marshall JJ, Leimbach M, Huber P, Garas S, Sammons BH, McCall SA, Petersen RJ, Bailey DE, PA-C, a RN, Chu H, Mahoney EM, Weintraub WS, Guyton RA. Off-pump coronary artery bypass grafting provides complete revascularization with reduced myocardial injury, transfusion requirements, and length of stay: A prospective randomized comparison of two hundred unselected patients undergoing off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:797-808

99. Puskas JD, Williams WH, Mahoney EM, Huber PR, Block PC, Duke PG, Stables 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;291:1841-1849

100. Raja SG, Haider Z, Ahmad M. Predictors of gastrointestinal complications after conventional and beating heart coronary surgery. *Surg J R Coll Surg* 2003;221-228

101. Rankin KP, Kochamba GS, Boone KB, Petitti DB, Buckwalter JG. Presurgical cognitive deficits in patients receiving coronary artery bypass graft surgery. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2003;9:913-924

102. Ricci M, Karamanoukian HL, D'Ancona G, DeLaRosa J, Karamanoukian RL, Choi S, Bergsland J, Salerno TA. Survey of Resident Training in Beating Heart Operations. *Ann Thorac Surg* 2000;70:479-82

103. Sahlman A, Ahonen J, Nemlander A, Salmenperä M, Eriksson H, Rämö J, Vento A. Myocardial metabolism on off-pump surgery; a randomized study of 50 cases. *Scand Cardiovasc J* 2003;37: 211-215

104. Sajja LR, Mannam G, Chakravarthi RM, Sompalli S, Naidu SK, Somaraju B, Penumatsa RR. Coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass in patients with preoperative non-dialysis dependent renal insufficiency: A randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:378-88

105. Selvanayagam JB, Petersen SE, Francis JM, Robson MD, Kardos A, Neubauer S, Taggart DP. Effects of Off-Pump Versus On-Pump Coronary Surgery on Reversible and Irreversible Myocardial Injury. A Randomized Trial Using Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging and Biochemical Markers. *Circulation* 2004;109:345-350

106. Sergeant P, de Worm E, Meyns EB, Wouters P. The challenge of departmental quality control in the reengineering towards off-pump coronary artery bypass grafting. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2001;20:538-543
107. Serrano CV Jr, Souza JA, Lopes NH, Fernandes JL Nicolau JC, Blotta MHSL, Ramires JAF MD, Hueb WA. Reduced expression of systemic proinflammatory and myocardial biomarkers after off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery: A prospective randomized study. *Journal of Critical Care* 2010;25:305-312
108. Shiga T, Apfel CC, Wajima Z, Ohe Y. Influence of intraoperative conversion from off-pump to on-pump coronary artery bypass grafting on cost and quality of life: a cost-effectiveness analysis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2007;21:793-799
109. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, Lucke JC, Baltz JH, Novitzky D, for the 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
110. Song HK, Petersen RJ, Sharoni E, Guyton RA, Puskas JD. Safe evolution towards routine off-pump coronary artery bypass: negotiating the learning curve. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 24(2003)947-952
111. Song M-H, Kobayashi Y, Michi H. Clinical Implication of Atrial and Brain Natriuretic Peptide in Coronary Artery Bypass Grafting. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2004;12:41-6
112. Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering. Medicinsk Teknologivurdering. Hvorfor? Hvad? Hvornår? Hvordan? Sundhedsstyrelsen, København 2000
113. Straka Z, Widimsky P, Jirasek K, Stros P, Votava J, Vanek T, Brucek P, Kolesar M, Spacek R. Off-Pump Versus On-Pump Coronary Surgery: Final Results From a Prospective Randomized Study PRAGUE-4. *Ann Thorac Surg* 2004;77:789-93
114. Syed A, Fawzy H, Farag A, Nemlander A, Comparison of Pulmonary Gas Exchange in OPCABVersus Conventional CABG. *HeartLung and Circulation* 2004;13:168-172
115. Tanaka KA, Thourani VH, Williams WH, Duke PG, Levy JH, Guyton RA, Puskas JD. Heparin anticoagulation in patients undergoing off-pump and on-pump coronary bypass surgery. *J Anesth* 2007;21:297-303
116. Tang ATM, Knotta J, Nanson J, Hsua J, Hawa MP, Ohri SK. A prospective randomized study to evaluate the renoprotective action of beating heart coronary surgery in low risk patients. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2002;22:118-123
117. Tully PJ, Baker RA, Kneebone AS, Knight JL. Neuropsychologic and Quality-of-Life Outcomes After Coronary Artery Bypass Surgery With and Without Cardiopulmonary Bypass: A Prospective Randomized Trial *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2008;22:515-521

118. van Dijk D, Jansen EWL, Hijman R, Nierich AP, Diephuis JC, Moons KGM, Lahpor JR, Borst C, Keizer AMA, Nathoe HM, Diederick E, Grobbee DE, De Jaegere PTP, Kalkman CJ, for the Octopus Study Group. Cognitive Outcome after Off-Pump and On-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A Randomized Trial. *JAMA* 2002;287(11):1405-1412
119. van Dijk D, Moons KGM, Keizer AMA, Jansen EW L, Hijman R, Diephuis J C, Borst C, de Jaegere PPT, Grobbee DE, Kalkman CJ, for the Octopus Study Group. Association between early and three month cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary bypass surgery. *Heart* 2004;90:431-434
120. van Dijk D, Nierich AP, Jansen EWL, Nathoe HM, Suyker WJL, Diephuis JC, van Boven W-J, Borst C, Buskens E, Grobbee DE, de Medina EOR, de Jaegere PTP, for the Octopus Study Group. Early Outcome After Off-Pump Versus On-Pump Coronary Bypass Surgery Results From a Randomized Study. *Circulation* 2001;104:1761-1766
121. van Dijk D, Spoor M, Hijman R, Nathoe HM, Borst C, Jansen EWL, Grobbee DE, de Jaegere PTP, Kalkman CJ for the Octopus Study Group. Cognitive and Cardiac Outcomes 5 Years After Off-Pump vs On-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *JAMA* 2007;297(7):701-708
122. Vedin J, Jensen U, Ericsson A, Catarina Bitkover C, Samuelsson S, Bredin F, Vaage J. Cardiovascular function during the first 24 hours after off pump coronary artery bypass grafting-a prospective, randomized study. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2003;2:489-494
123. Vedin J, Jensen U, Ericsson A, Samuelsson S, Vaage J. Pulmonary hemodynamics and gas exchange in off pump coronary artery bypass grafting. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2005;4:493-497
124. Wandschneider W, Thalmann M, Trampitsch E, Ziervogel G, Kobin G, Off-Pump Coronary Bypass Operations Significantly Reduce S100 Release: An Indicator for Less Cerebral Damage? *Ann Thorac Surg* 2000;70:1577-9
125. Wehlin L, Vedin J, Vaage J, Lundahl J. Peripheral blood monocyte activation during coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass. *Scandinavian Cardiovascular Journal* 2005;39:78-86
126. Widimsky P, Straka Z, Stros P, Jirasek K, Dvorak J, Votava J, Lisa L, Budesinsky T, Kolesar M, Vanek T, Brucek P. 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;110:3418-3423
127. Wijeysondera 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(5):872-82
128. Wildhirt SM, Schulze C, Conrad NE, Schütz A, Reichart B. Expression von TNF-alpha und löslichen Adhäsionsmolekülen nach koronarchirurgischen Eingriffen mit und ohne extrakorporaler Zirkulation. *Z Herz- Thorax- Gefäßschir* 2001;15:7-13

129. Willan AR, Briggs AH. Statistical analysis of cost-effectiveness data. Chichester; John Wiley & Sons, Ltd. 2006
130. Wittrup-Jensen K, Lauridsen JT, Gudex C, Pedersen, KM. Generation of a Danish TTO value set for EQ-5D health states. *Scandinavian Journal of Public Health* 2009;37:459-466
131. Yap CH, Andrianopoulos N, Dinh TD, Rosalion A, Smith JA, Shardey GC, Skillington PD, Tatoulis J, Mohajeri M, Yui M, Reid CM. Short- and midterm outcomes of coronary artery bypass surgery performed by surgeons in training. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:1088-92
132. Yin Y-q, Luo A-l, Guo X-y, Li L-h Huang Y-g. Postoperative neuropsychological change and its underlying mechanism in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Chin Med J* 2007;120:1951-1957
133. Zamvar V, Williams D, Hall J, Payne N, Cann C, Young K, Karthikeyan S, Dunne J. Assessment of neurocognitive impairment after offpump and onpump techniques for coronary artery bypass graftsurgery: prospective randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:1268
134. http://www.sst.dk/publ/Publ2008/MTV/Metode/Metodehaandbogen_07_net_final.pdf).

www.sst.dk

Sundhedsstyrelsen

Axel Heides Gade 1

2300 København S

Tlf. 72 22 74 00

Hjemmeside: www.sst.dk/mtv