

## Stapler-Hämorrhoidopexie

# Standortbestimmung für ein modernes Verfahren

A. K. JOOS, A. HEROLD

Für die Therapie symptomatischer Hämorrhoiden steht mit der Stapler-Hämorrhoidopexie eine relativ neue Methode zur Verfügung. Der Blick in die Literatur zeigt mehrere Vorteile dieses Operationsverfahrens.

**D**as Hämorrhoidalleiden ist eine der häufigsten Erkrankungen in den Industrienationen. Annähernd 70% aller Erwachsenen sind im Laufe ihres Lebens einmal betroffen. Die Inzidenz von Patienten, die sich aus diesem Grund in ärztliche Behandlung begeben, wird mit 4%, die jährliche Indikation zur Hämorrhoidektomie mit 40 bis 50 pro 100.000 Erwachsenen angegeben.

Oberhalb der Linea dentata findet sich unter der Rektummukosa ein zirkulär angelegtes arterio-venöses Gefäßkonglomerat, das Corpus cavernosum recti. Erst bei einer Hyperplasie dieser Gefäßstrukturen spricht man von Hämorrhoiden und bei zusätzlich auftretenden Beschwerden von einem Hämorrhoidalleiden. Es handelt sich hierbei nicht um Venen, sondern um arterio-venöse Schwellkörper mit Prädilektionsstellen bei 3, 7 und 11 Uhr in Steinschnittlage. Diese Gefäßpolster haben eine wichtige Funktion bei der Feinkontinenz [1].

prolabierenden Hämorrhoiden ist die Feinkontinenz gestört. Dies führt zu unterschiedlich starkem Nässen, Schmieren und zu stuhlverschmutzter Wäsche. Je nach Größe des Vorfalls berichtet der Patient über eine spontane Reposition oder über eine notwendige digitale Unterstützung bei der Reposition.

Ein mit Juckreiz einhergehendes Analekzem ist eine indirekte Folge des Hämorrhoidalleidens. Hämorrhoiden verursachen in der Regel keine Schmerzen. Allerdings klagen manche Patienten über einen unabhängig vom Stuhlgang gelegentlich auftretenden, dumpfen Druck oder über eine Art Fremdkörpergefühl im After. Meist sind Schmerzen auf eine synchron bestehende kleine Fissur zurückzuführen (bei Hämorrhoiden 2. Grades bis zu 70%). Starke Schmerzen treten jedoch beim inkarzierten Hämorrhoidalprolaps auf.

### Stadieneinteilung

Entsprechend der Klassifikation nach Goligher unterscheidet man zwischen Hämorrhoiden 1. bis 4. Grades (Abb. 1, Tab. 2). Die Hämorrhoiden können als solitärer Knoten, multiple Knoten oder als zirkulärer Prolaps auftreten. Bei den prolabierenden Knoten wird differenziert zwischen reinen Hämorrhoidalknoten, die ausschließlich von Rektummukosa und Übergangsepithel bedeckt sind und prolabierenden Hämorrhoiden, bei denen zusätzlich das distal liegende Anoderm prolabiert.

Wenn Anoderm bei prolabierenden Hämorrhoiden außerhalb des Analkanals sichtbar wird, spricht man von einem zusätzlichen Anodermprolaps (synonym: Analprolaps). Korrekt ist dann die Bezeichnung Hämorrhoidalanalprolaps.

Symptomatik des Hämorrhoidalleidens	Tabelle 1
— Anale Blutung	
— Anales Nässen	
— Juckreiz	
— Analer Gewebeprolaps	
— Stuhlschmierer	
— Schmerzen (selten)	

### Symptomatik

Die auf Hämorrhoiden zurückzuführenden Beschwerden sind uncharakteristisch und auch bei vielen anderen proktologischen Erkrankungen ähnlich vorhanden (Tab. 1). Sie sind nicht von der Größe der Hämorrhoiden abhängig. Das häufigste Symptom ist die anale Blutung. Bei



Abbildung 1: Stadieneinteilung der Hämorrhoidalerkrankungen

Grafik: Fa. Kreussler, Wiesbaden

Hämorrhoiden 3. Grades ziehen sich nach der Defäkation nicht spontan zurück, sondern müssen manuell reponiert werden. Hämorrhoiden 4. Grades sind nicht mehr zu reponierende Hämorrhoiden; sie sind für den Patienten lästige, wulstige Knoten, die in erster Linie die Analhygiene erschweren.

Seit Einführung der Stapler-Hämorrhoidopexie wird zusätzlich die Unterteilung in 4a (in Narkose reponibel) und 4b (in keiner Weise mehr reponibel) zusätzlich verwendet. Nicht prolabierende Hämorrhoiden sind am besten proktoskopisch zu erkennen. Prolabierende Hämorrhoiden zeigen sich am deutlichsten nach der Defäkation. Bei der Untersuchung sind sie provozierbar, indem man den Patienten kräftig pressen lässt. Außen fixierte und nicht mehr zu reponierende Hämorrhoiden (Hämorrhoiden 4. Grades) sind allein bei der Inspektion gut zu beurteilen.

### Operationsverfahren

Hämorrhoiden 3. Grades sind nur in Ausnahmefällen noch konservativ mit zufriedenstellendem Ergebnis therapierbar. Daher ist bereits hier die Indikation zur Operation gegeben. Folgende Methoden stehen zur Verfügung:

#### Segmentale Verfahren

- offene Hämorrhoidektomie nach Milligan-Morgan;
- geschlossene Hämorrhoidektomie nach Ferguson;
- submuköse Hämorrhoidektomie nach Parks.

#### Zirkuläre Verfahren

- rekonstruktive Hämorrhoidektomie nach Fansler-Arnold;
- supraanodermale Hämorrhoidektomie nach Whitehead;
- supraanodermale Hämorrhoidopexie mit dem Stapler.

### Technik der Stapler-Hämorrhoidopexie

Die Hämorrhoidenoperation mit dem Zirkularstapler (Stapler-Hämorrhoidopexie) wird in Deutschland seit 1998 angewendet. Nachdem eine Hämorrhoidenoperation mithilfe eines Zirkularstaplers von Koblandin (Chirurg in Kasachstan) 1981 erstmals veröffentlicht

wurde, griff Longo (Italien) diese Methode 1992 auf und entwickelte sie weiter. Mithilfe des Staplers sowie einem speziellen Einführungsset werden die prolabierenden Hämorrhoiden reponiert und das proximal davon liegende Mukosagewebe zirkulär reseziert (Abb. 2). Hierdurch erfolgt eine Fixation besonders des Anoderms und des Hämorrhoidalgewebes in seiner physiologischen intra- und supraanal Position; im weiteren Verlauf kommt es durch sekundäre Umbauvorgänge zu einer Gewebsreduktion auf eine normale Größe. Da bei diesem Eingriff keine Wunde im sensiblen Anoderm entsteht, hat sich die Methode mit ihrem höheren Patientenkomfort zu einer effektiven Alternative entwickelt. Der Vorteil liegt vor allem in den geringeren postoperativen Schmerzen. Mit der mittlerweile vorliegenden Erfahrung ist die ideale Indikation bei zirkulären Hämorrhoidalleiden 3. Grades mit reponiblem Prolaps zu sehen.

Ist der Hämorrhoidal- beziehungsweise Analprolaps fixiert, irreponibel oder liegen ausgeprägte Marisken vor, ist die Stapler-Methode nicht angezeigt: Trotz intraoperativer guter Reposition tritt im weiteren postoperativen Verlauf der Prolaps meist wieder auf. Wurde zunächst bei dem PPH-01-Set (Firma Ethicon, Norderstedt, Deutschland) ein Zirkularstapler mit relativ großen Klammerabständen verwendet, ist seit 2003 das sogenannte PPH-03-Set verfügbar, bei dem durch kleinere Klammerabstände die Blutungsgefahr deutlich verringert ist.

### Klinische Ergebnisse

Für die Stapler-Hämorrhoidopexie werden Komplikationsraten zwischen 5 % und 10 % angegeben. Mögliche Komplikationen sind Blutung, Stenose, Fissur, Fistel, Abszess, Analthrombose, Harnverhalt, anhaltende Schmerzprobleme, in seltenen Fällen Kontinenzstörungen sowie retroperitoneale Sepsis.

Lebensbedrohliche Komplikationen treten mit 0,1 % nicht häufiger auf als bei konventioneller Hämorrhoidektomie [7, 8]. In den USA, England und Italien wird die Methode bereits zunehmend auch ambulant durchgeführt. Langzeitbeobachtungen zeigen eine niedrige Rezidivrate (0–3 %).

Diverse schwere Komplikationen sind in den letzten Jahren publiziert worden.

Neben einer „pelvic sepsis“ beziehungsweise Fournier-Gangrän als schwerste Komplikation sind auch persistierende Schmerzen, iatrogene rektovaginale Fisteln, Kontinenzstörungen durch versehentliche Entfernung des Musculus internus etc. bekannt geworden. Hier ist jedoch festzuhalten, dass solche Komplikationen auch nach den konventionellen operativen Verfahren beobachtet wurden und sie dabei vergleichbar selten auftreten.

### Metaanalysen

Mittlerweile sind über 30 prospektive randomisierte Studien publiziert, welche die positiven Erfahrungen untermauern. Die anfangs zur Verfügung stehenden Daten stammten meist aus unizentrisch erhobenen retro- oder prospektiven Beobachtungsstudien ohne Randomisierung. Zwischenzeitlich wurden aber auch viele randomisierte Single-Center- oder Multicenter-Studien durchgeführt.

In der Mehrzahl der Studien wurden signifikant weniger postoperative Schmerzen und in vielen Studien ein höherer Komfort als bei konventionellen Eingriffen berichtet; die Patienten erlangten schneller ihre Arbeitsfähigkeit. Die Komplikationsraten und die Dauer des Klinikaufenthalts unterschieden sich nicht wesentlich.

**Lan (2006):** In einer Arbeit von Lan et al. wurde anhand von zehn randomisiert-kontrollierten Studien die Stapler-Hämorrhoidektomie mit der Operation nach Milligan-Morgan verglichen [2]. Er konnte signifikante Vorteile der Stapler-Methode hinsichtlich Operationsdauer, Länge des stationären Aufenthaltes, Schmerz, Stuhlentleerung und Patientenzufriedenheit feststellen. Allerdings war die Rezidivrate hinsichtlich Hautfalten (Marisken) und das Risiko eines erneuten Vorfalles bei der Stapler-Gruppe höher. Keine Unterschiede ließen sich hinsichtlich postoperativer Blutungsneigung, Harnverhalt, Entleerungsstörung, Analfissuren, Analstenose, Schmerzmittelverbrauch und der Rückkehr zu normalen körperlichen Aktivitäten feststellen. Lan folgte, dass die Stapler-Methode mit dem Milligan-Morgan Verfahren im Hinblick auf die Sicherheit zwar vergleichbar, die Effektivität der Stapler-Methode jedoch nicht genau zu beurteilen ist.

**Tjandra (2007):** Die Autorengruppe um Tjandra wertete insgesamt 25 randomi-

siert-kontrollierte Studien mit 1.918 Operationen aus (Follow-up zwischen 1 und 62 Monaten [3]). Die Stapler-Hämorrhoidopexie war mit einer geringeren Operationsdauer sowie einem kürzeren Krankenhausaufenthalt assoziiert; ebenso traten bei diesem Verfahren weniger Schmerzen auf (niedrigere Schmerz-Scores in Ruhe und bei Defäkation sowie Reduktion der analgetischen Medikation). Arbeitsfähigkeit und Rückkehr zu normalen Aktivitäten waren früher als bei konventionellen Operationen möglich.

Die Patientenzufriedenheit war bei der Stapler-Hämorrhoidopexie signifikant höher als bei der konventionellen Hämorrhoidektomie. Trotz eines Anstiegs von Rezidivhämorrhoiden ein Jahr oder später nach

der Stapler-Operation ergab sich insgesamt eine vergleichbare Inzidenz von rezidivierenden hämorrhoidalen Symptomen – sowohl früh- als auch spät-postoperativ.

Die Gesamtkomplikationsrate beider Operationsmethoden unterschieden sich nicht signifikant. Die Stapler-Methode ergab jedoch signifikant weniger Blutungen, Obstipation, Wundkomplikationen und Juckreiz. Die Langzeitergebnisse bei der Stapler-Methode sind mit denen der konventionellen Operationstechnik vergleichbar.

**Jayaraman (2007):** Ziel des ersten systematischen Reviews von Jayaraman et al. war ein Vergleich der Langzeitergebnisse von Stapler-Hämorrhoidopexien mit konventionellen Exzisionshämorrhoidek-

tomien [4]. Die jeweilige Mindestbeobachtungszeit bei den eingeschlossenen zwölf Studien betrug zwischen sechs Monaten und vier Jahren.

Die konventionelle Hämorrhoidektomie war – in Studien mit einem Follow-up von einem Jahr oder länger – effektiver bei der Vermeidung hämorrhoidaler Langzeitrezidive und rezidivierender Prolapsbeschwerden. Bei der Häufigkeit von Blutungen, Stuhlschmierern, Hygieneproblemen, Inkontinenz, dem Vorhandensein von perianalen Marissen und der Notwendigkeit weiterer Operationen wurden nicht signifikante Tendenzen zugunsten der konventionellen Hämorrhoidektomie festgestellt. Es zeigten sich im Hinblick auf Schmerzen, Juckreiz und auf Symptome einer analen Obstruktion beziehungsweise einer Stenose Vorteile (ohne Signifikanz) zugunsten der Stapler-Hämorrhoidopexie. Jayaraman folgerte, dass die konventionelle Hämorrhoidektomie der Stapler-Hämorrhoidopexie in der Verhinderung von postoperativen Rezidiven innerer Hämorrhoiden überlegen ist.

**Giordano (2009):** In der neuesten Metaanalyse von Giordano wurden ebenfalls die Langzeitergebnisse nach Stapler-Hämorrhoidopexie im Vergleich zu konventionellen Verfahren untersucht. Er wertete 15 randomisiert-kontrollierte Studien mit 1.201 Patienten und einer Nachuntersuchungszeit von mindestens zwölf Monaten aus [5]. In der Stapler-Gruppe stellte er signifikant höhere Rezidivraten fest, die auch mit höherer Wahrscheinlichkeit zu einer erneuten Operation führten. Nach seiner Einschätzung stellt sich für den Patienten die Wahl zwischen konventioneller Operation mit geringeren Rezidivraten und der Stapler-Technik mit kurzfristigem Benefit und einem im Zeitverlauf gegebenenfalls zusätzlich notwendigen Eingriff.

#### Differenzierte Beurteilung nötig

Damit sind in mehreren Analysen folgende Ergebnisse der Stapler-Methode im Vergleich mit der offenen Hämorrhoidektomie nach Milligan auf höchstem Evidenz-Level bestätigt: Die Stapler-Hämorrhoidopexie hat Vorteile im früh-postoperativen Verlauf (Tab. 3). Im Langzeitverlauf bieten aber konventionelle Operationstechniken tendenziell oder signifikant bessere Ergebnisse in

Stadien der Hämorrhoidalerkrankung		Tabelle 2
Grad 1:	Proktoskopisch sichtbar vergrößertes Corpus cavernosum recti	
Grad 2:	Prolaps bei der Defäkation – retrahiert sich spontan	
Grad 3:	Prolaps bei der Defäkation – manuell reponibel	
Grad 4:	Prolaps fixiert, thrombosiert oder fibrosiert – irreponibel	

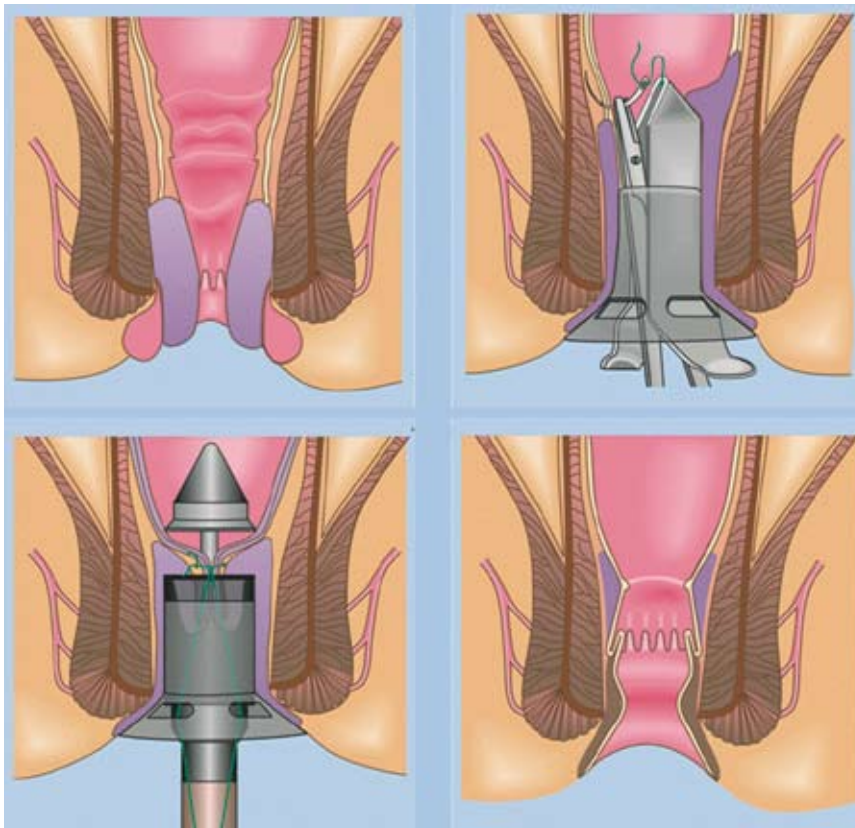


Abbildung 2: Technik der Stapler-Hämorrhoidopexie

Quelle: Brühl W, Herold A., Wienert V. (Hrsg.), Aktuelle Proktologie, 3. Auflage 2008, UNI-MED Verlag, Bremen

### Hämorrhoidektomie (PPH) versus konventionelle Hämorrhoidektomie (CNV) Schmerzscore in den ersten 24 Stunden nach Operation

Reference	PPH		CNV		SMD(random)	Weight (%)	SMD (random)
	n	Pain score*	n	Pain score*			
Pavlidis <i>et al.</i> <sup>23</sup>	40	0,70 (0,20)	40	2,40 (0,50)	■	19,46	-4,42 (-5,25; -3,59)
Hetzer <i>et al.</i> <sup>16</sup>	20	2,70 (2,20)	20	6,30 (3,60)	■	19,87	-1,18 (-1,86; -0,51)
Correa-Rovelo <i>et al.</i> <sup>41</sup>	42	2,80 (1,40)	42	5,50 (1,40)	■	20,23	-1,91 (-2,43; -1,39)
Shalaby and Desoky <sup>24</sup>	100	2,50 (1,30)	100	7,60 (0,70)	■	20,16	-4,87 (-5,42; -4,31)
Bikhchandani <i>et al.</i> <sup>36</sup>	42	3,64 (1,79)	42	6,36 (1,44)	■	20,27	-1,66 (-2,16; -1,16)
Total	244		244		◆	100,00	-2,80 (-4,25; -1,35)
Test for heterogeneity: $\chi^2 = 119,62$ , 4 d.f., $P < 0,001$ , $I^2 = 96,7\%$							
Test for overall effect: $Z = 3,77$ , $P < 0,001$							
-10      -5      0      5      10 Favours      Favours PPH                      CNV							

Bezug auf Symptombefreiheit, Rezidivprolaps und Re-Operation (Tab. 4, [6]).

Bei der Interpretation dieser Daten muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Studien in den Jahren 2000 bis 2004 durchgeführt wurden und so möglicherweise Patienten mit Hämorrhoiden 4. Grades oder fixiertem Analprolaps eingeschlossen wurden. Erst nach 2005 wurden in randomisierten kontrollierten Studien signifikant schlechtere Ergebnisse für die Stapler-Methode bei diesem Stadium publiziert, sodass sich die Indikationsstellung daher in den letzten Jahren – im Vergleich zu den obigen Studien – geändert haben dürfte.

Zwar hat man jetzt Ergebnisse auf höchstem Evidenzniveau, doch kann sich eine Metaanalyse wiederum nur auf die aktuell zur Verfügung stehenden randomisierten Studien beziehen. Die methodischen Schwächen einzelner Studien gehen dabei auch im Gesamtkontext verloren. So ist bei der Mehrzahl der obigen Studien die Nachbeobachtung anhand von Fragebögen erhoben worden, was bekanntlich zu Fehlinterpretationen und Missverständnissen führen kann. Es gingen auch Publikationen mit in die Analyse ein, bei denen entgegen der konventionellen Hämorrhoidektomie Gummibandligaturen zum Einsatz kamen oder es wurden Daten erfasst, bei denen statt mit einem PPH-Set mit einem Linear-Stapler gearbeitet wurde. Auch Hämorrhoiden vom 2. Grades bis hin zum thrombosier-

ten Hämorrhoidalprolaps wurden analysiert. Somit sind weitere Studien unverändert zu fordern, um die derzeitigen Schwächen langfristig auszugleichen.

Am Ende ist und bleibt die Indikationsstellung zur Stapler-Technik der entscheidende Schlüssel. Werden Hämorrhoiden 4. Grades oder ein schlecht reponibler Analprolaps in zukünftigen Studien nicht in das Indikationsspektrum eingeschlossen, dann sollten die Langzeitergebnisse in Bezug auf die Rezidive deutlich besser und möglicherweise sogar signifikant besser als bei konventioneller Operation ausfallen.

#### NICE-Empfehlung

Das britische National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) hat in seiner Guidance 128 vom September 2007 auch die Stapler-Hämorrhoidopexie als Therapieoption bei Hämorrhoiden 3. Grades empfohlen. Das Institut begründet diese Empfehlung mit geringeren Blutungen und Schmerzen vor allem in den ersten zwei Wochen, der kürzeren Heilungszeit sowie einem kürzeren Krankenhausaufenthalt und früherer Arbeitsfähigkeit bei vergleichbarer Lebensqualität im Vergleich zu den bisherigen Methoden. In Deutschland ist das unabhängige Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für solche Auswertungen per Gesetz zuständig. Man kann davon ausgehen dass auch bei uns eine ähnliche Empfehlung ausgesprochen werden könnte.

#### Fazit

In Deutschland werden jährlich zwischen 40.000 und 50.000 Patienten wegen eines Hämorrhoidalleidens operiert. Trotz dieser auf den ersten Blick hohen Zahl sind das nur 2–5 % aller behandelten Patienten – die große Mehrzahl wird mit konservativen Maßnahmen suffizient versorgt. Eine stadienadaptierte Therapie orientiert sich an der Größe und Art der Veränderung:

– Hämorrhoiden 3. Grades sind nur in Ausnahmefällen noch konservativ mit zufriedenstellendem Ergebnis therapierbar. Insbesondere bei segmentalen Hämorrhoidalvorfällen werden überwiegend die Verfahren nach Milligan-Morgan und Ferguson eingesetzt.

– Bei zirkulären Hämorrhoiden 3. Grades ist die Stapler-Hämorrhoidopexie als Methode der Wahl anzusehen.

– Hämorrhoiden 4. Grades sind im akuten Stadium der Thrombosierung oder Inkarzeration bevorzugt konservativ, im Stadium fixierter Vorfälle ausschließlich operativ zu sanieren.

Basis dieses Vorgehens sind die Berücksichtigung und Abwägung von Therapieerfolg, Komplikations- und Rezidivrate, aber auch die Invasivität und der jeweilige Aufwand zur Durchführung der Therapie.

Die Stapler-Hämorrhoidopexie ist indiziert bei einem reponiblen Prolaps (nicht bei fixiertem) und verursacht weniger Schmerzen. Sie bietet im Vergleich zu konventionellen Techniken mehr Komfort, sie

ist meist stationär durchzuführen (eventuell gelegentlich ambulant) und zeigt wenig Rezidive. Dies konnte in vielen hochwertigen Studien gezeigt werden. Das Verfahren ist von allen Therapien des Hämorrhoidalleidens die am besten evaluierte Me-

thode (Evidenz-Empfehlung der Stufe A). In mehreren prospektiv-randomisierten Studien zeigen sich einheitlich positive Ergebnisse der Stapler-Hämorrhoidopexie mit Nutzen für den Patienten vor allem in der frühpostoperativen Phase.

Literatur beim Verfasser

Dr. med. Andreas K. Joos  
 Prof. Dr. med. Alexander Herold  
 End- und Dickdarm-Zentrum Mannheim  
 Bismarckplatz 1, 68165 Mannheim

Hämorrhoidektomie (PPH) versus konventionelle Hämorrhoidektomie (CNV): Rezidivprolaps bis zu und nach einem Jahr postoperativ

Tabelle 4

Reference	Recurrent prolapse rate		RR (fixed)	Weight (%)	RR (fixed)
	PPH	CNV			
Less than 1 year of follow-up					
Brown <i>et al.</i> <sup>28</sup>	0 of 15	0 of 15			Not estimable
Shalaby and Desoky <sup>24</sup>	1 of 100	2 of 100		5,78	0,50 (0,05; 5,43)
Lau <i>et al.</i> <sup>25</sup>	5 of 13	0 of 11		1,56	9,43 (0,58; 153,58)
Kraemer <i>et al.</i> <sup>42</sup>	2 of 25	0 of 25		1,45	5,00 (0,25; 99,16)
Cheetham <i>et al.</i> <sup>27</sup>	2 of 14	1 of 16		2,70	2,29 (0,23; 22,59)
Peng <i>et al.</i> <sup>33</sup>	7 of 30	4 of 25		12,62	1,46 (0,48; 4,42)
Ortiz <i>et al.</i> <sup>42</sup>	8 of 15	0 of 16		1,40	18,06 (1,13; 288,04)
Subtotal	25 of 212	7 of 208		25,50	2,93 (1,41; 6,07)
Test for heterogeneity: $\chi^2 = 6,13$ , 5 d.f., $P < 0,294$ , $I^2 = 18,5\%$ Test for overall effect: $Z = 2,89$ , $P = 0,004$					
At a minimum of 1 year of follow-up					
Ortiz <i>et al.</i> <sup>39</sup>	7 of 27	2 of 28		5,68	3,63 (0,83; 15,94)
Picchio <i>et al.</i> <sup>15</sup>	0 of 37	0 of 37			Not estimable
Smyth <i>et al.</i> <sup>26</sup>	0 of 20	0 of 16			Not estimable
Hetzer <i>et al.</i> <sup>16</sup>	1 of 20	1 of 25		2,89	1,00 (0,07; 14,90)
Gravie <i>et al.</i> <sup>28</sup>	4 of 63	1 of 63		2,89	4,0 (0,46; 34,80)
Boccasanta <i>et al.</i> <sup>17</sup>	0 of 40	0 of 40			Not estimable
Correa-Roveto <i>et al.</i> <sup>31</sup>	1 of 42	0 of 42		1,45	3,00 (0,13; 71,61)
Ganio <i>et al.</i> <sup>28</sup>	10 of 50	3 of 50		8,67	3,33 (0,98; 11,40)
Racalbuto <i>et al.</i> <sup>21</sup>	0 of 50	0 of 50			Not estimable
Kairaluomea <i>et al.</i> <sup>32</sup>	0 of 30	0 of 30			Not estimable
Senagore <i>et al.</i> <sup>22</sup>	20 of 77	14 of 79		39,96	1,47 (0,80; 2,69)
Chung <i>et al.</i> <sup>34</sup>	2 of 43	2 of 45		5,65	1,05 (0,15; 7,10)
Bikhchandani <i>et al.</i> <sup>28</sup>	4 of 42	2 of 42		5,78	2,00 (0,39; 10,34)
Basdanis <i>et al.</i> <sup>28</sup>	3 of 50	0 of 45		1,52	6,31 (0,34; 118,98)
Subtotal	52 of 591	25 of 587		74,50	2,07 (1,33; 3,20)
Test for heterogeneity: $\chi^2 = 4,10$ , 8 d.f., $P < 0,848$ , $I^2 = 0\%$ Test for overall effect: $Z = 3,24$ , $P = 0,001$					
Total	77 of 803	32 of 587		100,00	2,29 (1,57; 3,33)
Test for heterogeneity: $\chi^2 = 10,16$ , 14 d.f., $P = 0,750$ , $I^2 = 0\%$ Test for overall effect: $Z = 4,32$ , $P < 0,001$					

