

La strategia “ibrida” per il conseguimento di una rivascularizzazione miocardica completa nel paziente anziano fragile

Annunziata Nusca¹, Rocco A. Montone^{2,3}, Alessandro Sticchi¹, Rosetta Melfi¹, Elisabetta Ricottini¹, Andrea Celestini², Massimo Chello¹, Germano Di Sciascio¹, Luigi Sommariva²

¹Unità di Scienze Cardiovascolari, Università Campus Bio-Medico, Roma

²U.O.C. Cardiologia, Ospedale Belcolle, Viterbo

³Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

The hybrid strategy allows for a complete myocardial revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and a high frailty index. These patients, due to their old age and multi-comorbidities, are evaluated with inadequate tools for their clinical complexity and destined to an incomplete revascularization for increased surgical or procedural risk. Hybrid revascularization enables to use the best techniques resulting from the surgical and percutaneous approach defining a tailored strategy for the patient. In the frail patient, this strategy is associated with favorable outcomes and a lower exposure to periprocedural complications.

Key words. Coronary artery bypass graft; Frailty; Heart Team; Hybrid coronary revascularization; Multivessel coronary artery disease; Percutaneous coronary intervention.

G Ital Cardiol 2018;19(11 Suppl 2):335-385

INTRODUZIONE

Nei pazienti con malattia coronarica multivasale l'opzione chirurgica e quella percutanea rappresentano entrambe valide strategie terapeutiche, con l'obiettivo di perseguire, qualora possibile, una rivascularizzazione coronarica completa¹. Numerosi studi hanno evidenziato come una rivascularizzazione completa si associ ad un maggior beneficio clinico nel follow-up a lungo termine sia in coorti di pazienti sottoposti a bypass aortocoronarico (CABG) che ad angioplastica coronarica (PCI) multivasale²⁻⁵. Nonostante i limiti legati alla natura retrospettiva di molti di questi dati ed alla mancanza di uniformità nella definizione di rivascularizzazione coronarica completa (anatomica vs funzionale), emerge come una rivascularizzazione incompleta si associ ad un aumentato rischio di eventi avversi cardiovascolari. Nel registro SWEDEHEART/SCAAR, ad 1 anno di follow-up, l'incidenza dell'endpoint composito di morte per tutte le cause, infarto miocardico e nuove procedure di rivascularizzazione risultava raddoppiato nei pazienti con rivascularizzazione incompleta rispetto a quelli sottoposti ad una rivascularizzazione completa⁶.

D'altra parte, nella pratica clinica, l'estensione e la severità della malattia coronarica così come l'età, le condizioni cliniche generali e le comorbidità del paziente rappresentano spesso fattori determinanti per il conseguimento di una rivascularizzazione completa. Ne consegue che, nonostante il beneficio

ricosciuto, una percentuale ragguardevole di pazienti con malattia coronarica multivasale sia, di fatto, sottoposta ad una rivascularizzazione incompleta, sia se indirizzata a CABG sia se indirizzata a PCI. Nello studio randomizzato SYNTAX, che ha arruolato pazienti con malattia coronarica *de novo* del tronco comune e multivasale, una rivascularizzazione miocardica non completa si osservava nel 43.3% e nel 36.8% dei pazienti rispettivamente del gruppo PCI e CABG⁷. Analogamente, nel registro svedese SWEDEHEART/SCAAR tale percentuale raggiungeva il 65%. In questo registro la popolazione sottoposta a rivascularizzazione incompleta era rappresentata da pazienti con età più avanzata ed un Charlson comorbidity index più elevato rispetto a quelli sottoposti ad una strategia di rivascularizzazione completa⁶, dunque di fatto pazienti “fragili”, nel quale l'elevato rischio chirurgico in caso di CABG o il rischio di complicanze post-procedurali in caso di PCI, può attenuare significativamente il beneficio netto della terapia invasiva.

In questo scenario, un approccio di rivascularizzazione coronarica ibrida (HCR), che quindi consenta di combinare la PCI con impianto di stent medicato (DES) e cardiocirurgia off-pump e con accesso mini-invasivo, potrebbe consentire di unificare i vantaggi e superare i limiti di entrambe le tecniche, permettendo di raggiungere l'obiettivo della rivascularizzazione coronarica completa in un numero maggiore di pazienti, come nei tre casi clinici proposti.

DESCRIZIONE DEI CASI

Caso clinico 1

Il primo caso clinico descritto riguarda un paziente di 89 anni, ex-fumatore, iperteso, con angina da sforzi lievi (Canadian Cardiovascular Society class III) e test ergometrico positivo per

© 2018 Il Pensiero Scientifico Editore

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Nusca Annunziata Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Università Campus Bio-Medico, Via Alvaro del Portillo 200, 00128 Roma
e-mail: a.nusca@unicampus.it

segni e sintomi di ischemia miocardica inducibile. Agli esami di laboratorio evidenza di insufficienza renale cronica di grado IV (creatinina sierica 1.83 mg/dl, velocità di filtrazione glomerulare [GFR] secondo Cockcroft-Gault 25 ml/min/1.73 m²) e lieve incremento dei marker di miocarbonocrosi (creatininasi-MB 4.34 ng/ml e troponina I 0.58 ng/ml, con valori di riferimento rispettivamente di 3.6 ng/ml e 0.06 ng/ml). Al tracciato elettrocardiografico evidenza di ritmo sinusale, normale conduzione atrioventricolare ed intraventricolare, non alterazioni della ripolarizzazione ventricolare. L'ecocardiogramma transtoracico evidenziava la presenza di un ventricolo sinistro di normali dimensioni, ipertrofico, con preservata funzione sistolica globale e segmentaria (frazione di eiezione 65%), sclero-calcificazione delle cuspidi aortiche in assenza di gradiente o insufficienza, lieve insufficienza mitralica, dilatazione biatriale e ventricolo destro di dimensioni ai limiti superiori della norma con preservata contrattilità. Il paziente veniva pertanto sottoposto a coronarografia (Figura 1A e 1B) con evidenza di occlusione totale cronica dell'arteria discendente anteriore nel suo segmento prossimale (J-CTO score 3, con lunghezza della lesione >20 mm), riabilitata distalmente da circolo collaterale proveniente dalla coronaria destra, a sua volta interessata da stenosi critica nel segmento prossimale. SYNTAX score I ed EuroSCORE II rispettivamente calcolati di 28.5 e 3.4%. In considerazione dell'elevata complessità di un'eventuale procedura su arteria discendente anteriore occlusa gravata anche da un reale rischio di nefropatia da mezzo di contrasto, si decideva di considerare un approccio ibrido, date anche le condizioni generali soddisfacenti del paziente e la possibilità di effettuare un intervento senza necessità di circolazione extracorporea. Pertanto il paziente veniva sottoposto a posizionamento di singolo CABG in arteria mammaria interna sinistra (LIMA) su arteria discendente anteriore off-pump e successivamente, dopo 2 giorni, a PCI con impianto di stent diretto medicato sulla coronaria destra (Resolute Onyx™ 3.0x15 mm, Medtronic) (45 ml di mezzo di contrasto). Il paziente ha presentato un regolare decorso postoperatorio ed è stato trasferito presso una struttura riabilitativa dopo 8 giorni di degenza e 6 dall'intervento chirurgico. Il SYNTAX I score calcolato residuo è stato di 12.5.

Caso clinico 2

Il secondo caso clinico presentato riguarda invece una paziente di 87 anni, ipertesa, dislipidemia, con infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST (angor prolungato con sottoslivellamento ≥ 1 mm nelle derivazioni infero-laterali e modesto incremento della troponina ad alta sensibilità di 0.14 ng/ml) e recidiva di angina post-infartuale. All'ecocardiogramma si osservava un ventricolo sinistro lievemente dilatato, marcatamente ipertrofico, con ipocinesia infero-posteriore e funzione sistolica globale calcolata al 49%, disfunzione diastolica di primo grado con elevate pressioni di riempimento ventricolare, insufficienza valvolare aortica di grado lieve-moderato, insufficienza mitralica di grado lieve-moderato, sezioni destre dilatate, con lieve riduzione della contrattilità ventricolare (escursione sistolica dell'anulus tricuspide [TAPSE] 17 mm) ed insufficienza tricuspide di grado moderato-severo. In anamnesi anche una vasculopatia carotidea destra significativa. Agli esami di laboratorio: emoglobina 11.9 g/dl, creatinina 1.23 mg/dl, GFR secondo Cockcroft-Gault 29 ml/min/1.73 m². La paziente veniva pertanto sottoposta a coronarografia (Figura 1C e 1D) con evidenza di origine separata dell'arte-

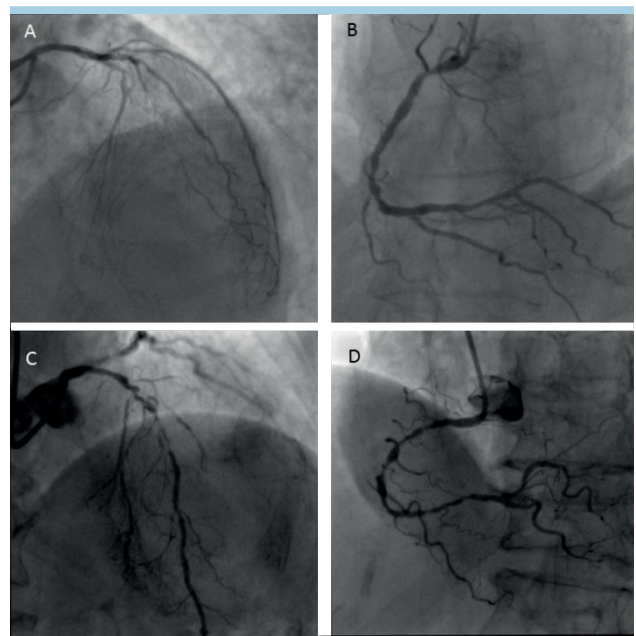


Figura 1. A e B: caso clinico 1. C e D: caso clinico 2.

ria discendente anteriore e dell'arteria circonflessa, stenosi subocclusive nei segmenti prossimale e medio dell'arteria discendente anteriore, severamente calcifica, con coinvolgimento di un primo ramo diagonale di buon calibro, suboccluso anch'esso all'origine; stenosi critica dell'arteria circonflessa nel segmento prossimale in biforcazione con un ramo marginale di buon calibro, diffusa malattia significativa della coronaria destra con stenosi critiche nel segmento prossimale, medio e distale. Evidenza di aorta a porcellana. SYNTAX score calcolato di 32, EuroSCORE II di 10.78%. In considerazione della complessità del quadro coronarico e dell'elevato rischio chirurgico, dopo discussione dell'Heart Team, si decideva per un approccio ibrido con LIMA su arteria discendente anteriore off-pump e successiva rivascolarizzazione percutanea con DES su coronaria destra ed arteria circonflessa. Quest'ultima eseguita in due sedute, la prima da approccio radiale destro con l'utilizzo di un AR1 6F ed impianto di 3 DES sulla coronaria destra (Onyx 2.75x38 mm, 3.0x38 mm, 3.5x15 mm, dal segmento distale al prossimale), la seconda da approccio radiale sinistro mediante catetere guida AL1 ed impianto di 2 DES su arteria circonflessa e ramo marginale con tecnica TAP stenting (Onyx 3.0x15 e 2.75x12 mm). SYNTAX residuo post-rivascolarizzazione di 10. La paziente veniva trasferita in riabilitazione dopo 8 giorni dall'intervento chirurgico e 2 giorni dall'ultima procedura di PCI eseguita, asintomatica ed in buone condizioni generali.

DISCUSSIONE

L'approccio di HCR consiste in una strategia che ha lo scopo di selezionare i vantaggi derivanti da metodiche appartenenti a branche medico-chirurgiche complementari ed alternative⁸. Il primo studio di rivascolarizzazione coronarica ibrida venne pubblicato nel 1996 da Angelini et al.⁹ descrivendo i risultati di una serie di 6 pazienti. Negli ultimi anni l'interesse per questo tipo di approccio è notevolmente aumentato per mol-

teplici fattori sinergici. Da un lato, il continuo miglioramento sia delle tecniche mini-invasive chirurgiche che dei dispositivi di ultima generazione utilizzati nell'approccio percutaneo, dall'altro, la crescente complessità e fragilità dei pazienti che necessitano di risposte "su misura", a basso rischio e con benefici a lungo termine. Fattore da non sottovalutare è infatti la costante richiesta da parte dei pazienti di mini-invasività e il rifiuto della sternotomia¹⁰. Questo significa scegliere nella pianificazione della rivascolarizzazione di una malattia multi-vasale in paziente ad alto rischio, come quello anziano e con comorbidità, un approccio chirurgico come il CABG mini-invasivo off-pump di LIMA per arteria discendente anteriore e la PCI con impianto di DES per la rivascolarizzazione degli altri vasi coronarici, come nei due casi clinici riportati, ottenendo in questo modo una rivascolarizzazione coronarica completa con la strategia più efficace ma anche più sicura, quindi con il rischio procedurale più basso.

Studi su coorti di pazienti sottoposti a CABG dimostrano un tasso di pervietà del bypass in LIMA per l'arteria discendente anteriore di oltre il 95% a 10 anni, con una sopravvivenza libera da eventi e da angina¹¹⁻¹³. Diversamente altri condotti utilizzati nel CABG non hanno dimostrato le stesse performance; i graft venosi, che sono di fatto i più utilizzati, sono associati ad un tasso di pervietà ad 1 anno tra il 75% e il 95% ed a 10 anni solo del 50%¹⁴⁻¹⁷. La stessa percentuale di pervietà è stata dimostrata per l'arteria radiale, mentre l'utilizzo di entrambe le arterie mammarie è gravato da complicanze infettive considerevoli, derivanti dalle caratteristiche della sternotomia, specialmente in pazienti diabetici¹⁸⁻²⁰.

Dall'altro versante, una rivascolarizzazione coronarica percutanea mediante PCI con stent è associata ad un minore rischio di ictus, tempi di degenza più brevi, minori sanguinamenti, ed in generale un miglior comfort del paziente con minor sofferenza e disagio periprocedurale rispetto ad un intervento di cardiocirurgia tradizionale²¹. I DES di ultima generazione, inoltre, hanno ridotto significativamente l'incidenza di restenosi e rivascolarizzazione della lesione target (TLR), tali da essere superiori in termini di performance, non solo ai primi stent metallici ed alla prima generazione di DES, ma anche ai bypass eseguiti con graft venosi²²⁻²⁴. Lo studio SCAAR ha infatti mostrato un tasso di restenosi a 2 anni del 3.9%, mentre nello studio SPIRIT II, l'incidenza di trombosi era soltanto dello 0.9% con una TLR a 4 anni del 5.9%^{25,26}. Questo suggerisce come nei pazienti multivasali o con tronco comu-

ne, in cui si suppone la necessità di un bypass arterioso su arteria discendente anteriore, sia preferibile procedere con una strategia di rivascolarizzazione percutanea per il trattamento dei restanti segmenti coronarici piuttosto che con il confezionamento di bypass venosi, soprattutto in pazienti con elevato rischio operatorio, avvalorando dunque il razionale della HCR^{27,28}. Quest'ultima offre, infatti, la possibilità concreta di ottenere una rivascolarizzazione completa anche in pazienti compromessi, spesso indirizzati verso una rivascolarizzazione incompleta, fattore di rischio indipendente e significativo per mortalità ed eventi cardiovascolari maggiori²⁹⁻³¹.

Numerosi sono i fattori che possono influenzare la strategia di rivascolarizzazione, sia cardiaci che extracardiaci, quali l'età avanzata, l'insufficienza renale e/o respiratoria cronica, una bassa frazione di eiezione, la coesistenza di valvulopatie di rilievo, una severa calcificazione dell'aorta, caratteristiche anatomiche ostili del sistema coronarico, occlusioni totali croniche, pregresse sternotomie, mancanza di vasi da poter utilizzare per il confezionamento dei bypass^{32,33}. D'altra parte esistono condizioni in cui la HCR può non essere tecnicamente eseguibile; ad esempio difficoltà tecniche nel confezionare il bypass arterioso, come in caso di stenosi dell'arteria succlavia, stenosi della LIMA o incompatibilità dell'arteria discendente anteriore a ricevere l'anastomosi distale (es. calcificazioni, decorso intramiocardico)³⁴. Viceversa, altre caratteristiche anatomiche possono rendere impraticabile la PCI sui restanti distretti coronarici, come in caso di malattia aterosclerotica diffusa o severa calcificazione e tortuosità dei segmenti coronarici da trattare. Inoltre sono da considerare limitazioni alla strategia percutanea anche la presenza di insufficienza renale cronica e dunque il conseguente rischio di nefropatia da mezzo di contrasto o eventuali controindicazioni all'assunzione della doppia terapia antiaggregante³⁴. Infine, oggetto ancora di discussione, è il timing ottimale di esecuzione dell'intervento chirurgico e della procedura di PCI nell'ambito di un approccio ibrido, quando questi non possano essere eseguiti nella stessa seduta, ad esempio per mancanza di una sala ibrida (Tabella 1).

Gli studi attualmente disponibili sulla HCR (Tabella 2)³⁵⁻⁴³ hanno evidenziato una mortalità a 30 giorni dello 0-2.6%, senza differenze significative in termini di eventi cardiaci maggiori e mortalità a 5 anni tra CABG/PCI eseguiti in singola seduta o separatamente o tra l'esecuzione di un CABG on-pump ed off-pump. La sopravvivenza complessiva a 5 anni varia nei diversi studi dall'86.8% al 100% nei pazienti sottoposti a

Tabella 1. Rivascolarizzazione coronarica ibrida: tempistiche e strategie.

	Singolo intervento	PCI come primo stadio	CABG come primo stadio
Vantaggi	<ul style="list-style-type: none"> • Maggior comodità del paziente • Minori tempi di degenza • Controllo angiografico intraoperatorio dei bypass confezionati • Conversione chirurgica immediata in caso di necessità per insuccesso di PCI 	<ul style="list-style-type: none"> • Trattamento di sindromi coronariche acute • Esecuzione di CABG su tentativo inefficace di PCI 	<ul style="list-style-type: none"> • Protezione del CABG LIMA su IVA • Controllo angiografico del buon risultato del CABG • Assunzione di DAPT per PCI senza aumentato rischio di sanguinamento
Svantaggi	<ul style="list-style-type: none"> • Necessità di sala ibrida • Aumentato rischio di sanguinamento per DAPT ed eparina durante intervento 	<ul style="list-style-type: none"> • Necessità di eseguire il CABG in DAPT con elevato rischio di sanguinamento • Assenza di protezione del CABG LIMA su IVA 	<ul style="list-style-type: none"> • Necessità di reintervento chirurgico in caso di PCI non di successo • Esposizione ad eventi dovuta a rivascolarizzazione incompleta

CABG, bypass aortocoronarico; DAPT, duplice terapia antiaggregante piastrinica; IVA, arteria discendente anteriore; LIMA, arteria mammaria interna sinistra; PCI, angioplastica coronarica percutanea.

Tabella 2. Principali studi di confronto tra rivascularizzazione coronarica ibrida (HCR) e bypass aortocoronarico (CABG) tradizionale.

Studio HCR vs CABG	de Cannière et al. ³⁵ 2001	Kon et al. ³⁶ 2008	Zhao et al. ³⁷ 2009	Delhaye et al. ³⁸ 2010	Bachinsky et al. ³⁹ 2012	Shen et al. ⁴⁰ 2013	POL-MIDES (HYBRID) ⁴¹ 2014	Harskamp et al. ⁴² 2015	POL-MIDES ⁴³ 2018
Anno	1997	2005-2006	2005-2007	2006-2008	2009-2011	2007-2010	2009-2012	2003-2013	2009-2012
Disegno dello studio	Prospettico, osservazionale	Prospettico, caso-controllo	Retrospectivo, osservazionale	Prospettico, osservazionale	Prospettico, osservazionale	Retrospectivo, propensity-score matching	Prospettico, monocentrico, randomizzato, in aperto, a gruppi paralleli, studio pilota	Retrospectivo, propensity-score matching	Prospettico, monocentrico, randomizzato, in aperto, a gruppi paralleli, studio pilota
Totale pazienti	20/20	15/30	112/254	18/18	25/27	141/141	98/102	306/918	98/102
CABG	On-pump	Off-pump	On-pump o off-pump	On-pump	Off-pump	Off-pump	Off-pump	Off-pump	Off-pump
HCR stent % DES	0	100	84	94	71	100	100	83	100
Strategia ibrida	Staged HCR, PCI eseguita prima in 9 pazienti	Single-stage	Single-stage, CABG prima	Staged HCR	Single-stage, CABG prima	Single-stage	Staged HCR	Staged HCR, CABG prima	Staged HCR, CABG prima
Follow-up (mesi)	12	12	Degenza ospedaliera	12	1	36	12	1	70.68 ± 20.4
Caratteristiche della popolazione (HCR/CABG)									
Età (anni)	62 ± 9/ 63 ± 13	61 ± 10/ 65 ± 10	63/63	62/60	63.2 ± 10.5/ 66.8 ± 10.7	62 ± 9.9/ 62.4 ± 7.8	63.1 ± 8.2/ 63.9 ± 8.4	64.6 ± 11.6/ 64.8 ± 10.4	62.1 ± 8.1/ 63.3 ± 8.3
Sesso maschile (%)	80/75	73/63	71/76	78/78	80/59	88.7/90.1	79.6/71.6	70.3/67.4	78.6/73.6
Diabete (%)	20/25	27/40	39/39	44.5/38.9	36/48	26.2/18.4	25.5/30.4	36.9/39	25.7/29.4
SYNTAX score	-	-	-	25.2/24	33.5 ± 8.2/ 34.9 ± 8.2	27.6 ± 7.9/ 28.2 ± 9.4	23.4 ± 6.3/ 22.8 ± 5.3	-	23.6 ± 6.1/ 22.9 ± 5.4
Frazione di elezione (%)	56 ± 5/ 55 ± 7	45 ± 14/ 47 ± 14	50/54	60/60	55.3 ± 10.4/ 51.5 ± 12	62.7 ± 7.1/ 62.6 ± 8	49.8 ± 6.3/ 50.7 ± 7	54.7 ± 9.4/ 54.5 ± 11.2	49.2/50.6

DES, stent medicato; IVA, arteria discendente anteriore; LIMA, arteria mammaria interna sinistra; PCI, angioplastica coronarica percutanea.

HCR e dall'83.4% al 100% dopo CABG tradizionale⁴⁴⁻⁴⁸. Tuttavia da un'analisi retrospettiva è emerso come il vantaggio della HCR su una strategia chirurgica tradizionale possa non essere evidente in presenza di una malattia coronarica complessa o con un elevato rischio chirurgico, definiti da un SYNTAX score >33 ed uno EuroSCORE >5. In questa categoria di pazienti, un approccio ibrido invece si assocerebbe non solo ad una maggiore incidenza di eventi avversi (morte per tutte le cause, ictus, infarto miocardico, sindrome da bassa portata; 12.2% nel gruppo ibrido vs 3.7% nell'approccio standard, $p < 0.001$), ma anche ad un aumento dei sanguinamenti maggiori (44% HCR, 11% CABG tradizionale, $p = 0.05$)²⁸. È invece chiaramente a favore di una strategia HCR una durata della degenza in terapia intensiva e dell'ospedalizzazione complessiva più breve, un trend favorevole per un minor numero di trasfusioni effettuate ed un ritorno alle attività quotidiane del paziente più rapido⁴⁸. Sono stati recentemente pubblicati i risultati a 5 anni di uno studio randomizzato che ha confrontato la strategia ibrida vs una strategia chirurgica tradizionale in pazienti con malattia multivasale, mostrando un'assoluta sovrapposibilità delle due metodiche⁴³. Sicuramente altri studi saranno necessari per giungere ad una conclusione così come per confrontare una strategia di rivascularizzazione ibrida ad una strategia completamente percutanea che preveda l'esecuzione anche di occlusioni coronariche complesse.

Infine è fondamentale tenere conto come gli score di rischio attualmente utilizzati nella pratica clinica per definire

l'estensione e la complessità della malattia coronarica (SYNTAX) così come quelli squisitamente più chirurgici per il rischio operatorio (EuroSCORE), non tengono conto del concetto emergente di "fragilità" del paziente coronaropatico. La fragilità diversamente è strettamente correlata agli outcome sia della chirurgia tradizionale⁴⁹ che della PCI⁵⁰. Proprio i pazienti più fragili potrebbero quindi beneficiare più di altri della strategia ibrida, che consentirebbe di raggiungere una maggior percentuale di rivascularizzazione completa riducendo complessivamente il rischio della rivascularizzazione miocardica.

RIASSUNTO

La strategia ibrida consente di realizzare una rivascularizzazione miocardica completa in pazienti con malattia coronarica multivasale ed elevato indice di fragilità. Questi pazienti, infatti, per età avanzata e presenza di multi-comorbidità, vengono valutati con strumenti non adeguati rispetto alla loro complessità e spesso destinati ad una rivascularizzazione incompleta per elevato rischio chirurgico e procedurale. La rivascularizzazione ibrida consente invece di utilizzare le migliori tecniche derivanti dall'approccio chirurgico e da quello percutaneo per tracciare una strategia personalizzata per il paziente. Nel paziente fragile questo tipo di percorso è associato a risultati favorevoli e a una minore esposizione a complicanze periprocedurali.

Parole chiave. Angioplastica coronarica percutanea; Bypass aortocoronarico; Fragilità; Heart Team; Malattia coronarica multivasale; Rivascularizzazione coronarica ibrida.

BIBLIOGRAFIA

1. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541-619.
2. Kleisli T, Cheng W, Jacobs MJ, et al. In the current era, complete revascularization improves survival after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1283-91.
3. Melby SJ, Saint LL, Balsara K, et al. Complete coronary revascularization improves survival in octogenarians. *Ann Thorac Surg* 2016;102:505-11.
4. Aziz A, Lee AM, Pasque MK, et al. Evaluation of revascularization subtypes in octogenarians undergoing coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2009;120(11 Suppl):S65-9.
5. Hannan EL, Racz M, Holmes DR, et al. Impact of completeness of percutaneous coronary intervention revascularization on long-term outcomes in the stent era. *Circulation*. 2006;113:2406-12.
6. Hambraeus K, Jensevik K, Lagerqvist B, et al. Long-term outcome of incomplete revascularization after percutaneous coronary intervention in SCAAR (Swed-

- ish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:207-15.
7. Head SJ, Mack MJ, Holmes DR Jr, et al. Incidence, predictors and outcomes of incomplete revascularization after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting: a subgroup analysis of 3-year SYNTAX data. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:535-41.
8. Byrne JG, Leacche M, Vaughan DE, Zhao DX. Hybrid cardiovascular procedures. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:459-68.
9. Angelini GD, Wilde P, Salerno TA, Bosco G, Calafiore AM. Integrated left small thoracotomy and angioplasty for multivessel coronary artery revascularisation. *Lancet* 1996;347:757-8.
10. Epstein AJ, Polsky D, Yang F, Yang L, Groeneveld PW. Coronary revascularization trends in the United States, 2001-2008. *JAMA* 2011;305:1769-76.
11. Shah PJ, Durairaj M, Gordon I, et al. Factors affecting patency of internal thoracic artery graft: clinical and angiographic study in 1434 symptomatic patients operated between 1982 and 2002. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:118-24.
12. Cameron A, Davis KB, Green G, Schaff HV. Coronary bypass surgery with internal-thoracic-artery grafts – effects on survival over a 15-year period. *N Engl J Med* 1996;334:216-9.
13. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, et

- al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 1986;314:1-6.
14. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. Patencies of 2127 arterial to coronary conduits over 15 years. *Ann Thorac Surg* 2004;77:93-101.
15. Mehta RH, Honeycutt E, Shaw LK, et al. Clinical and angiographic correlates of short- and long-term mortality in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2007;100:1538-42.
16. Alexander JH, Hafley G, Harrington RA, et al. Efficacy and safety of edifoligide, an E2F transcription factor decoy, for prevention of vein graft failure following coronary artery bypass graft surgery: PREVENT IV: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2446-54.
17. Harskamp RE, Lopes RD, Baisden CE, de Winter RJ, Alexander JH. Saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery: pathophysiology, management, and future directions. *Ann Surg* 2013;257:824-33.
18. Goldman S, Zadina K, Moritz T, et al. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2149-56.
19. Ioannidis JP, Galanos O, Katritsis D, et al. Early mortality and morbidity of bi-

lateral versus single internal thoracic artery revascularization: propensity and risk modeling. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:521-8.

20. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, et al. Randomized trial to compare bilateral vs. single internal mammary coronary artery bypass grafting: 1-year results of the Arterial Revascularisation Trial (ART). *Eur Heart J* 2010;31:2470-81.
21. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Reggiani LB, et al. Risk of stroke with coronary artery bypass graft surgery compared with percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:798-805.
22. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370:937-48.
23. Palmerini T, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, et al. Long-term safety of drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2496-507.
24. Yeung AC, Leon MB, Jain A, et al.; RESOLUTE US Investigators. Clinical evaluation of the resolute zotarolimus-eluting coronary stent system in the treatment of de novo lesions in native coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1778-83.
25. Sarno G, Lagerqvist B, Frobert O, et al. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of "new-generation" drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J* 2012;33:606-13.
26. Garg S, Serruys PW, Miquel-Hebert K; SPIRIT II Investigators. Four-year clinical follow-up of the XIENCE V everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions: the SPIRIT II trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;77:1012-7.
27. Kappetein AP, Head SJ. CABG, stents, or hybrid procedures for left main disease? *EuroIntervention* 2015;11 Suppl V:V111-4.
28. Leacche M, Byrne JG, Solenkova NS, et al. Comparison of 30-day outcomes of coronary artery bypass grafting surgery versus hybrid coronary revascularization stratified by SYNTAX and EuroSCORE. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:1004-12.
29. Harskamp RE, Brennan JM, Xian Y, et al. Practice patterns and clinical outcomes after hybrid coronary revascularization in the United States: an analysis from the Society of Thoracic Surgeons adult cardiac database. *Circulation* 2014;130:872-9.
30. Garcia S, Sandoval Y, Roukoz H, et al. Outcomes after complete versus incomplete revascularization of patients with multivessel coronary artery disease: a meta-analysis of 89,883 patients enrolled in randomized clinical trials and observational studies. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1421-31.
31. Ahn JM, Park DW, Lee CW, et al. Comparison of stenting versus bypass surgery according to the completeness of revascularization in severe coronary artery disease: patient level pooled analysis of the SYNTAX, PRECOMBAT, and BEST trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:1415-24.
32. Sandoval Y, Brilakis ES, Garcia S. Completeness of revascularization in multivessel coronary artery disease. *J Thorac Dis* 2016;8:E1493-6.
33. Harada M, Miura T, Kobayashi T, et al. Clinical impact of complete revascularization in elderly patients with multi-vessel coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention: a sub-analysis of the SHINANO registry. *Int J Cardiol* 2017;230:413-9.
34. Green KD, Lynch DR Jr, Chen TP, Zhao D. Combining PCI and CABG: the role of hybrid revascularization. *Curr Cardiol Rep* 2013;15:351.
35. de Cannière D, Jansens JL, Goldschmidt-Clermont P, Barvais L, Decroly P, Stoupe E. Combination of minimally invasive coronary bypass and percutaneous transluminal coronary angioplasty in the treatment of double-vessel coronary disease: two-year follow-up of a new hybrid procedure compared with "on-pump" double bypass grafting. *Am Heart J* 2001;142:563-70.
36. Kon ZN, Brown EN, Tran R, et al. Simultaneous hybrid coronary revascularization reduces postoperative morbidity compared with results from conventional off-pump coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:367-75.
37. Zhao DX, Leacche M, Balaguer JM, et al. Routine intraoperative completion angiography after coronary artery bypass grafting and 1-stop hybrid revascularization results from a fully integrated hybrid catheterization laboratory/operating room. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:232-41.
38. Delhaye C, Sudre A, Lemesle G, et al. Hybrid revascularization, comprising coronary artery bypass graft with exclusive arterial conduits followed by early drug-eluting stent implantation, in multivessel coronary artery disease. *Arch Cardiovasc Dis* 2010;103:502-11.
39. Bachinsky WB, Abdelsalam M, Boga G, Kiljanek L, Mumtaz M, McCarty C. Comparative study of same sitting hybrid coronary artery revascularization versus off-pump coronary artery bypass in multivessel coronary artery disease. *J Interv Cardiol* 2012;25:460-8.
40. Shen L, Hu S, Wang H, et al. One-stop hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention for the treatment of multivessel coronary artery disease: 3-year follow-up results from a single institution. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2525-33.
41. Gasior M, Zembala MO, Tajstra M, et al.; POL-MIDES (HYBRID) Study Investigators. Hybrid revascularization for multivessel coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:1277-83.
42. Harskamp RE, Vassiliades TA, Mehta RH, et al. Comparative effectiveness of hybrid coronary revascularization vs coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Surg* 2015;221:326-34.e1.
43. Tajstra M, Hrapkiewicz T, Hawranek M, et al.; POL-MIDES Study Investigators. Hybrid coronary revascularization in selected patients with multivessel disease: 5-year clinical outcomes of the prospective randomized pilot study. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:847-52.
44. Wrigley BJ, Dubey G, Spyt T, Gershlick AH. Hybrid revascularisation in multivessel coronary artery disease: could a combination of CABG and PCI be the best option in selected patients? *EuroIntervention* 2013;8:1335-41.
45. Verhaegh AJ, Accord RE, van Garsse L, Maessen JG. Hybrid coronary revascularization as a safe, feasible, and viable alternative to conventional coronary artery bypass grafting: what is the current evidence? *Minim Invasive Surg* 2013;2013:142616.
46. Rab ST, Douglas JS Jr, Lyons E, et al. Hybrid coronary revascularization for the treatment of left main coronary stenosis: a feasibility study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;80:238-44.
47. Repossini A, Tespili M, Saino A, et al. Hybrid revascularization in multivessel coronary artery disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44:288-94.
48. Zhu P, Zhou P, Sun Y, Guo Y, Mai M, Zheng S. Hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass grafting for multivessel coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg* 2015;10:63.
49. Reichart D, Rosato S, Nammias W, et al. Clinical frailty scale and outcome after coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018 Jun 11. doi: 10.1093/ejcts/ezy222 [Epub ahead of print].
50. Tse G, Gong M, Nunez J, et al.; International Health Informatics Study (IHIS) Network. Frailty and mortality outcomes after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2017;18:1097.e1-1097.e10.