

Chirurgia coronarica a cuore battente: stato attuale delle evidenze

Alessandro Parolari, Francesco Alamanni, Gianluca Polvani, Marco Agrifoglio, Marco Zanobini, Massimo Porqueddu, Maurizio Roberto, Moreno Naliato, Luca Dainese, Melissa Fusari, Elena Tremoli, Paolo Biglioli

Cattedra di Cardiocirurgia, Centro Cardiologico Monzino IRCCS, Università degli Studi, Milano

Key words:

Coronary artery bypass surgery; Off-pump coronary artery bypass.

Off-pump coronary artery bypass surgery is a well established surgical option for patients candidate to coronary artery bypass. Current evidence suggests that there are no differences between off-pump and on-pump coronary surgery in terms of major perioperative outcomes such as perioperative mortality, myocardial infarction, stroke, and renal failure, whereas off-pump coronary surgery seems to reduce some minor complications like atrial fibrillation, transfusion requirements, and postoperative hospital stay. However, some recent papers suggest that graft patency may be lower for grafts performed with the off-pump technique. In this paper we review current knowledge about pros and cons of off-pump and on-pump coronary bypass surgery.

(G Ital Cardiol 2006; 7 (7): 445-453)

© 2006 CEPI Srl

Ricevuto il 23 novembre 2005; nuova stesura il 21 dicembre 2005; accettato il 22 dicembre 2005.

Per la corrispondenza:

Dr. Alessandro Parolari

*Cattedra
di Cardiocirurgia
Centro Cardiologico
Monzino IRCCS
Università degli Studi
Via Parea, 4
20138 Milano
E-mail: aparolari@
cardiologicomonzino.it*

Introduzione

Negli ultimi anni vi è stato un progressivo e crescente interesse negli approcci alternativi di tipo mininvasivo e minimamente traumatico per l'esecuzione degli interventi di bypass aortocoronarico, abitualmente effettuati mediante l'impiego della circolazione extracorporea (CEC). Tra i diversi approcci, la chirurgia coronarica a cuore battente senza l'impiego della CEC è diventata una stabile alternativa alla tecnica convenzionale, sicchè circa il 20-25% di questi interventi è attualmente effettuato con questa tecnica¹.

Eliminare l'uso della CEC dall'intervento di rivascularizzazione coronarica, almeno in linea teorica e soprattutto nelle speranze dei fautori di questo tipo di procedura, avrebbe dovuto consentire una notevole riduzione del trauma chirurgico e, come conseguenza, un miglioramento dei risultati clinici di questo intervento. Purtroppo, la realtà clinica che tuttora emerge dalla grande messe di studi pubblicati non è in sintonia con le ipotesi precedentemente formulate dai sostenitori della tecnica.

Scopo di questa rassegna è fare il punto sullo stato attuale delle evidenze presenti in letteratura, sui pro ed i contro della chirurgia coronarica effettuata senza l'ausilio della CEC rispetto alla tecnica tradizionale a cuore fermo in CEC.

Chirurgia coronarica senza circolazione extracorporea: risultati clinici

È necessario premettere che la distinzione tra chirurgia coronarica con e senza CEC è troppo semplicistica in quanto entrambe le strategie chirurgiche comprendono una serie di tecniche complementari che possono rendere non omogenee le diverse casistiche della letteratura.

Ad esempio, la chirurgia coronarica eseguita con l'uso della CEC può a sua volta essere eseguita a cuore battente senza clampare l'aorta e senza la conseguente ischemia miocardica; inoltre, le metodiche di protezione miocardica sono estremamente varie. Anche l'accesso chirurgico (sternotomia vs minitoracotomia sinistra vs accesso subxifoideo), specie negli interventi senza CEC, può differire da intervento ad intervento.

In questa rassegna saranno presi in considerazione solo i risultati degli interventi di bypass coronarico effettuati mediante sternotomia mediana, approccio comunque tuttora ampiamente preferito per la rivascularizzazione coronarica multivaso.

Le evidenze cliniche fino ad ora riportate in letteratura (e ritenute degne di citazione) sono state suddivise sulla base del disegno dello studio in tre grandi sottocategorie: 1) metanalisi; 2) studi prospettici

randomizzati; 3) studi retrospettivi: a) studi in cui è stato impiegato un approccio statistico che consentiva di correggere per il rischio di base del singolo paziente; b) studi in cui sono stati impiegati metodi statistici che non correggevano per il rischio di base del singolo paziente.

Questa classificazione consente di assegnare ad ognuna delle evidenze riportate un grado di attendibilità, che decresce seguendo l'ordine qui sopra riportato².

Studi retrospettivi

Il limite degli studi retrospettivi, anche di quelli in cui sono state adottate metodiche di aggiustamento del rischio quali la regressione logistica o il *propensity score*, è ovvio e ben noto. Le informazioni, infatti, che si possono ottenere non sono scevre da importanti *bias*, specie di selezione. In questa sezione sono presi in considerazione solo alcuni studi che hanno interesse per la numerosità della casistica analizzata e per l'impiego di metodiche di aggiustamento del rischio, mentre non sono considerati tutti gli studi retrospettivi, osservazionali e non randomizzati effettuati senza l'impiego di alcuna tecnica di aggiustamento del rischio.

Racz et al.³ hanno eseguito uno studio retrospettivo su 68 179 pazienti operati nello Stato di New York dal 1997 al 2000. Di questi, 9135 (13.4%) sono stati operati senza CEC. I pazienti operati a cuore battente erano più anziani e con un'alta incidenza di sesso femminile, inoltre mostravano più frequentemente una bassa frazione di eiezione, un'alta incidenza di reinterventi, ictus, malattia vascolare periferica, ipertrofia ventricolare sinistra, scompenso cardiaco, aterosclerosi aortica significativa e disfunzione renale. D'altro canto, i pazienti operati con tecnica tradizionale hanno presentato più frequentemente infarto miocardico in atto, shock, necessità di rianimazione cardiopolmonare, malattia significativa del tronco comune, e maggiore estensione della malattia coronarica. Se, da un lato, la mortalità grezza è stata più elevata nei pazienti operati a cuore battente (2.48 vs 2.09%, $p = 0.017$), la mortalità operatoria aggiustata per rischio (aggiustamento per rischio effettuato attraverso l'analisi del Cardiac Surgery Reporting System dello Stato di New York) non era diversa tra pazienti operati con e senza CEC (2.16 vs 2.02%, $p = 0.39$), così come non erano diverse le incidenze di infarto perioperatorio, infezioni della ferita, insufficienza renale che richiedesse dialisi, insufficienza respiratoria. Questo studio ha riportato inoltre un'incidenza relativamente maggiore di ictus (2.0 vs 1.6%, $p = 0.003$) e di riaperture per sanguinamento (2.2 vs 1.6%, $p = 0.001$) nei pazienti operati con tecnica standard. È tuttavia opportuno rilevare come le differenze assolute a sfavore degli interventi in CEC siano di entità realmente esigua, essendovi un aumento dello 0.4% in valore assoluto per quanto riguarda l'ictus, e dello 0.6% per quanto riguarda le revisioni chirurgiche per sanguinamento. Infatti, il raggiungimento della significatività statistica per differenze così esigue è stato possibile so-

lo grazie all'elevata numerosità campionaria dello studio. D'altro canto, nei pazienti operati a cuore battente si è potuto documentare un rischio più elevato di complicanze gastrointestinali (1.2 rispetto 0.9%, $p = 0.003$), che anche in questo caso ha raggiunto la significatività statistica solo per la numerosità dei pazienti esaminati. Il follow-up a 3 anni dall'intervento, reso possibile anche grazie all'accesso che gli autori hanno avuto al New York's Vital Statistics Death File, ha permesso di documentare come i pazienti operati con tecnica standard abbiano mostrato un lieve vantaggio in termini di sopravvivenza (89.6 vs 88.8%, $p = 0.022$) ed una minore necessità di nuove procedure di rivascolarizzazione. Dopo 3 anni, l'84.7% dei pazienti operati in CEC non ha subito nuove procedure di rivascolarizzazione, chirurgica o percutanea, rispetto all'82.1% dei pazienti operati senza CEC ($p < 0.0001$). La minore necessità di nuove procedure di rivascolarizzazione è stata poi confermata anche dalla subanalisi dei risultati degli ultimi 2 anni di esperienza, effettuata con lo scopo di minimizzare le eventuali ripercussioni della *learning curve* sui diversi centri cardiocirurgici dello Stato di New York.

Un altro studio retrospettivo non randomizzato degno di nota è stato effettuato da Mack et al.⁴, che hanno rianalizzato 17 401 pazienti di cui 7283 operati senza CEC, sottoposti a bypass coronarico tra il 1999 e il 2001. I pazienti operati con tecnica standard avevano maggiore incidenza di scompenso cardiaco, broncopneumopatia cronica ostruttiva, insufficienza renale, ictus e malattia vascolare periferica. Il tasso di mortalità grezzo era dell'1.9% nei pazienti operati senza CEC e del 3.5% in quelli operati con tecnica standard ($p < 0.001$). Dopo aggiustamento effettuato mediante *propensity score*, la mortalità è stata più elevata nei pazienti operati con tecnica standard (3.7 vs 2.0%, $p < 0.001$); i pazienti operati senza CEC hanno mostrato minore incidenza di insufficienza multiorgano, infarto perioperatorio, trasfusioni da donatore, infezioni della ferita chirurgica, fibrillazione atriale, ictus permanenti, e di complicanze gastrointestinali, respiratorie e renali.

La Cleveland Clinic ha analizzato la propria esperienza su 3712 pazienti consecutivi operati di bypass coronarico in un periodo di 4 anni; da questa casistica ed applicando il *propensity score* come metodo di bilanciamento, sono stati estratti ed analizzati 812 pazienti, di cui 406 operati con CEC e 406 operati senza CEC⁵. Il *propensity score* in questo caso ha consentito di ottenere due gruppi di pazienti che, nonostante la selezione iniziale fosse stata affidata alla scelta individuale dei chirurghi, erano relativamente ben bilanciati come prevalenza di fattori di rischio preoperatori; ha fatto eccezione la presenza di vasculopatia periferica e di pregressi ictus, più frequente nei pazienti operati a cuore battente, mentre la classe NYHA è stata più alta nei pazienti operati in CEC. I pazienti operati con tecnica standard sono stati sottoposti ad un numero maggiore di bypass (3.5 ± 1.1 vs 2.8 ± 1.0 , $p < 0.001$). L'incidenza di morte, ictus ed infarto perioperatori è stata

simile nei due gruppi; nei pazienti operati senza CEC, invece, minore era l'incidenza di insufficienza renale con necessità di dialisi (1.5 vs 0%, $p = 0.03$), l'utilizzo di emoderivati (53 vs 42%, $p = 0.002$) e l'incidenza di infezioni della ferita sternale (2.0 vs 0.2%, $p = 0.04$). Dopo un follow-up mediano di 3.8 anni per i pazienti operati in CEC e di 2.6 anni per i pazienti operati senza CEC, la sopravvivenza senza infarto miocardico o nuove procedure di rivascolarizzazione (chirurgica e percutanea), sia isolate sia analizzate come endpoint composito, non è stata significativamente diversa per entrambi i gruppi.

Infine, i ricercatori della Duke University⁶ hanno analizzato la loro esperienza di chirurgia coronarica "on-pump" ed "off-pump" degli anni 1998-2003; durante questo periodo 5667 pazienti sono stati operati di bypass aortocoronarico isolato; di questi, 5026 (88.7%) con la tecnica convenzionale, mentre 641 (11.3%) senza CEC a cuore battente. In questo studio la regressione logistica ed il metodo dei *proportional hazards* erano utilizzati come metodi di bilanciamento tra i due gruppi. Non vi erano differenze statisticamente significative tra interventi effettuati a cuore battente oppure con CEC con tecnica standard in termini di mortalità (odds ratio [OR] = 0.53, intervallo di confidenza [IC] 95% 0.22-1.24, $p = 0.14$), di ictus (OR = 0.78, IC 95% 0.33-1.87, $p = 0.58$), di degenza postoperatoria della durata > 1 settimana (OR = 0.85, IC 95% 0.69-1.05, $p = 0.14$) e di mediastinite perioperatoria (OR = 0.56, IC 95% 0.23-1.34, $p = 0.19$), mentre il fabbisogno trasfusionale era minore nei pazienti operati senza CEC (OR = 0.80, IC 95% 0.66-0.99, $p = 0.04$). D'altro canto, questo studio ha dimostrato come l'intervento praticato senza CEC sia associato ad un maggiore rischio di morte e/o necessità di nuova rivascolarizzazione nel periodo postoperatorio (hazard ratio = 1.29, $p = 0.02$). Questi risultati hanno posto l'accento sulla difficoltà di questa tecnica e pongono ulteriori dubbi sulla potenziale efficacia e sulla durata della rivascolarizzazione ottenibile con la tecnica off-pump.

Studi prospettici randomizzati

Gli studi prospettici randomizzati portati finora a termine non sono riusciti a documentare delle differenze sostanziali, tra gli interventi chirurgici effettuati con e senza CEC, nell'incidenza di eventi avversi, e questo è avvenuto soprattutto riguardo ai cosiddetti "hard" endpoint.

Questo è dovuto, fondamentalmente, ai seguenti fattori:

- l'incidenza delle maggiori complicanze dopo interventi di bypass coronarico effettuati negli ultimi 10-20 anni è veramente contenuta e si attesta – a seconda dell'evento considerato – tra meno dell'1 ed il 4-5%; infatti, la mortalità ospedaliera e l'incidenza di ictus perioperatorio sono tra l'1 ed il 3% a seconda delle casistiche considerate, mentre l'infarto perioperatorio ha un'incidenza che varia tra l'1 ed il 5%, e l'insufficienza

za renale perioperatoria, a seconda dei criteri adottati per la definizione, oscilla tra l'1 ed il 10%;

- randomizzare pazienti non è facile, specie in un contesto di tecniche, e quindi di interventi chirurgici delicati.

A sostegno di queste affermazioni si riportano alcuni esempi di numerosità campionaria necessaria per dimostrare che le differenze riscontrate tra due diverse strategie sono statisticamente significative in uno studio caso-controllo prospettico randomizzato (power = 0.8, alpha = 0.05), in un contesto di bassa incidenza di eventi avversi (Tabella 1).

Ne risulta quindi che, sovente, gli studi randomizzati finora effettuati non hanno raggiunto – per quanto riguarda l'arruolamento dei pazienti – una numerosità sufficiente per documentare eventuali differenze statisticamente significative tra le due diverse strategie, ma hanno solo potuto mostrare una sostanziale equivalenza tra i due diversi approcci in termini di "hard" endpoint⁷. L'unico studio che sarà forse in grado di fornire maggiori informazioni sugli eventi postoperatori è il Veterans Affairs Cooperative Studies Program (CSP 517, Outcomes following myocardial revascularization: on and off cardiopulmonary bypass [ROOBY trial]); questo studio ha in programma di arruolare 2200 pazienti randomizzati ad interventi di bypass coronarico da effettuarsi con e senza CEC durante un periodo di studio di 4 anni. L'arruolamento dei pazienti è iniziato nell'aprile 2002 e risulta tuttora in corso (<http://www.vacsp.gov/studies2.cfm>, consultato in data 21/11/2005); Jones, nel suo "The year in cardiovascular surgery", articolo che viene pubblicato a cadenza annuale sul *Journal of the American College of Cardiology*, riporta che, al gennaio 2005, sono stati sottoposti a screening preliminare più di 8800 pazienti, ma ne sono stati arruolati solo 1327⁸.

Qualche informazione in più può essere invece ottenuta dagli studi randomizzati in merito all'incidenza di altri eventi perioperatori, relativamente più frequenti, oppure rappresentabili non come una proporzione (ovvero come una variabile dicotomica quale la mortalità, l'ictus, ecc.), ma come una variabile continua (ad esempio il sanguinamento perioperatorio). Pertanto, appare comunque utile riassumere i risultati di alcuni dei più significativi lavori pubblicati fino ad ora in letteratura.

Tabella 1. Esempi di numerosità campionarie necessarie per ottenere la significatività statistica in caso di bassa incidenza di eventi.

Incidenza di evento (%)		N. pazienti da arruolare in ciascun gruppo
Strategia A	Strategia B	
1	2	2319
2	4	1141
1	1.5	7750
2	3	3826
1	1.2	42 693
2	2.4	21 109

Angelini et al.⁹ in due studi consecutivi (BHACAS-1, dal marzo 1997 all'agosto 1998 e BHACAS-2, dal settembre 1998 al novembre 1999) hanno arruolato 401 pazienti, di cui 200 sono stati randomizzati per essere operati senza CEC e 201 con CEC. L'analisi dei dati combinati di questi due studi ha presentato peraltro alcune differenze nei criteri di esclusione (nel BHACAS-1 sono stati esclusi i pazienti con malattia dell'arteria circonflessa ed i pazienti con infarto recente, mentre tali pazienti non erano esclusi nel BHACAS-2). L'analisi combinata dei due studi ha mostrato come non vi siano differenze significative nella mortalità ospedaliera, nell'incidenza di infarto miocardico perioperatorio, di deficit neurologici transitori o di riaperture per sanguinamento; d'altro canto, nei pazienti operati senza CEC vi è un minor utilizzo di farmaci inotropi nel periodo postoperatorio (risk ratio [RR] = 0.27, IC 95% 0.15-0.49, $p < 0.0001$) così come è stata ridotta l'incidenza di fibrillazione atriale (RR = 0.34, IC 95% 0.23-0.51, $p < 0.0001$), di infezioni sternali (RR = 0.39, IC 95% 0.22-0.68, $p = 0.001$), di perdite ematiche < 1000 ml (RR = 0.66, IC 95% 0.47-0.94, $p = 0.02$), di intubazione prolungata (> 10 h, RR = 0.62, IC 95% 0.47-0.83, $p = 0.001$) e di prolungata degenza in terapia intensiva (> 1 giorno, RR = 0.35, IC 95% 0.20-0.63, $p = 0.0004$) ed in reparto (> 1 settimana, RR = 0.54, IC 95% 0.36-0.80, $p < 0.0001$). La sopravvivenza a 24 mesi è stata simile nei due gruppi (96% nei pazienti operati con CEC e 97% nei pazienti operati senza CEC), così come la sopravvivenza in assenza di eventi di origine cardiaca e non cardiaca.

Straka et al.¹⁰ hanno studiato 400 pazienti consecutivi non selezionati (il solo criterio di esclusione era la necessità di effettuare l'intervento in condizioni di emergenza), randomizzati per intervento di bypass aortocoronarico con o senza CEC. Da segnalare come la percentuale di crossover sia stata, in questo studio randomizzato, particolarmente elevata (31 pazienti assegnati al gruppo senza CEC erano, infatti, convertiti all'intervento tradizionale: il cambio di strategia è avvenuto in 11 pazienti prima dell'intervento ed in 21 durante l'intervento; 12 pazienti assegnati al gruppo convenzionale in CEC erano, invece, convertiti all'intervento senza CEC: il cambio di strategia è avvenuto in 10 pazienti prima dell'intervento e solo in 2 durante l'intervento). Inoltre, i risultati di questo studio sono difficilmente generalizzabili in quanto i dati non sono stati analizzati secondo il principio dell'*intention-to-treat*. Ulteriori *bias* possono poi essere stati introdotti nello studio dal fatto che il numero di anastomosi distali era più alto nei pazienti operati con la tecnica tradizionale (2.7 vs 2.3, $p < 0.001$). I risultati riportati da questi autori non hanno documentato differenze significative tra i due gruppi per quanto riguardava la mortalità postoperatoria, l'incidenza di infarto, ictus, fibrillazione atriale, infezioni della ferita, disfunzione renale che richiedesse dialisi, percentuale di pazienti trasfusi con emoderivati e incidenza di riaperture per sanguinamento. D'altro canto, le perdite ematiche perioperatorie sono state maggiori nei pa-

zienti operati in CEC (680 vs 560 ml, $p < 0.001$), così come i livelli di creatinfosfochinasi-MB misurati a 6, 18 e 36 h dopo l'intervento. Infine, non sono risultati sostanzialmente differenti nei due gruppi la durata della ventilazione assistita, la degenza in terapia intensiva, così come la degenza postoperatoria.

Un altro studio degno di menzione è stato eseguito da Puskas et al.¹¹ (studio SMART); in questo studio 200 pazienti sono stati randomizzati ad intervento con o senza CEC. Unici criteri di esclusione erano la presenza di shock cardiogeno o la necessità di contropulsazione aortica nel periodo preoperatorio. La strategia operatoria, in termini di coronarie da rivascolarizzare, era pianificata prima della randomizzazione. Questo studio non ha documentato differenze significative tra i due gruppi in termini di mortalità, sanguinamento, incidenza di infarto perioperatorio, aritmie, ictus, insufficienza renale e/o dialisi ed infezioni chirurgiche. Il numero delle anastomosi era simile e non significativamente diverso nei due gruppi (3.4 ± 1.1 vs 3.4 ± 1.0 nei pazienti operati con e senza CEC, rispettivamente). Questo studio ha documentato altresì alcune differenze tra i due gruppi di un certo interesse: i pazienti operati a cuore battente senza l'ausilio della CEC hanno presentato una minore necessità di trasfusioni da emoderivati (26 vs 44%, $p = 0.007$); analogamente, l'ematocrito dei pazienti operati senza CEC è stato tendenzialmente più elevato in terza giornata postoperatoria ed alla dimissione del paziente. Questo studio inoltre ha confermato che i marker di danno miocardico (creatinfosfochinasi-MB e troponina I) erano più elevati nei pazienti operati con tecnica standard. Infine, non vi erano differenze nella degenza in terapia intensiva, mentre la degenza postoperatoria totale era lievemente ridotta nei pazienti operati senza CEC (5.1 ± 6.5 vs 6.1 ± 8.1 giorni, $p = 0.005$). I risultati ad 1 anno di questo studio¹² hanno mostrato che la pervietà dei bypass impiantati non era diversa tra i pazienti operati con la tecnica a cuore battente senza CEC rispetto a quelli operati con la tecnica convenzionale sia a 30 giorni (differenza assoluta 1.3%, IC 95% 0.66-3.31, $p = 0.19$), sia ad 1 anno dall'intervento (differenza assoluta -2.2%, IC 95% -6.1-1.7, $p = 0.27$). Non vi erano inoltre differenze significative nell'incidenza di mortalità, ictus, infarto miocardico, ritorno di angina e nella necessità di nuove procedure di rivascolarizzazione. La trasferibilità di questo studio nella pratica clinica è stata recentemente messa in discussione, poiché la popolazione di pazienti arruolata non sembra rappresentativa della popolazione di pazienti candidati ad intervento di bypass coronarico a causa della propensione del team chirurgico all'intervento senza CEC; questo potrebbe aver selezionato *a priori* pazienti con caratteristiche più favorevoli per gli interventi a cuore battente¹³.

In uno studio condotto presso il Royal Brompton Hospital di Londra¹⁴ sono stati arruolati 103 pazienti candidati all'intervento di bypass coronarico in cui vi era l'indicazione ad almeno tre anastomosi distali. Non vi erano

differenze significative nelle variabili preoperatorie tra i due gruppi di pazienti ad eccezione del numero di anastomosi distali programmate prima dell'intervento (maggiore nei pazienti sottoposti ad intervento con tecnica standard); inoltre, non vi erano differenze nella completezza della rivascolarizzazione, nel numero e nella qualità delle coronarie bypassate. Lo studio non ha documentato differenze nell'insorgenza di complicanze postoperatorie maggiori; d'altro canto, le necessità transfusionali sono state maggiori nei pazienti operati senza CEC. Dei 103 pazienti arruolati, 82 sono stati sottoposti ad esame coronarografico a 3 mesi dall'intervento, e la pervietà dei bypass *in toto* era superiore nei pazienti operati con tecnica convenzionale (98 vs 88%, $p = 0.002$). Inoltre, i bypass effettuati mediante intervento senza CEC hanno mostrato minore pervietà dei bypass effettuati con l'uso della CEC sul territorio della coronaria destra (84 vs 100%, $p = 0.01$), ed una tendenza ad una minore pervietà sul territorio della discendente anteriore (92 vs 100%, $p = 0.07$). Per quanto riguarda il tipo di condotti utilizzati, se da un lato non vi sono state differenze significative di pervietà per i bypass in vena safena, i bypass in arteria mammaria (92 vs 100%, $p = 0.05$) ed in arteria radiale (76 vs 100%, $p = 0.01$) hanno presentato maggiori percentuali di occlusione se effettuati senza CEC. Ciò a conferma di una maggiore difficoltà tecnica di questa strategia, che si viene a ripercuotere principalmente sulle anastomosi fatte con condotti arteriosi, gesto chirurgico notoriamente più delicato. È importante, tuttavia, sottolineare come questo studio sia stato criticato da più parti per la relativa inesperienza, peraltro dichiarata, degli autori nei confronti della tecnica a cuore battente¹⁵.

Infine è opportuno citare i risultati dello studio OCTOPUS¹⁶ eseguito su 281 pazienti, di cui 142 sono stati randomizzati ad intervento a cuore battente. I pazienti arruolati erano a basso rischio con malattia coronarica prevalentemente mono- o bivascolare; tra i criteri di esclusione vi era l'intervento in emergenza, la recente insorgenza di infarto miocardico e la compromissione della funzione ventricolare sinistra. In questo studio il numero di anastomosi distali era simile nei due gruppi, e non vi erano differenze significative nell'incidenza dell'endpoint composito di morte, infarto miocardico, ictus e necessità di rivascolarizzazione. Inoltre, non vi erano differenze significative nel ritorno di angina o di ischemia miocardica documentata mediante test ergometrico. Solo una percentuale limitata (25%) dei pazienti arruolati è stata successivamente ristiudiata con coronarografia ad 1 anno dopo l'intervento; di questi 42 erano stati operati con tecnica standard e 28 a cuore battente, e non era possibile documentare differenze statisticamente significative nella pervietà dei bypass, che era del 93 e del 91% nei pazienti operati con e senza CEC.

Metanalisi

Il nostro gruppo di ricerca è stato il primo a pubblicare uno studio di metanalisi per valutare eventuali differen-

ze tra interventi on-pump ed off-pump per quanto concerne l'incidenza di "hard" endpoint (mortalità, infarto miocardico ed ictus perioperatori)¹⁷. I criteri applicati nello studio hanno permesso di selezionare nove studi pubblicati entro il 2002 per un totale di 558 e 532 pazienti operati con e senza CEC, rispettivamente. I risultati ottenuti hanno documentato come il rischio perioperatorio in termini di endpoint composito (mortalità perioperatoria, infarto miocardico e ictus) fosse tendenzialmente minore nei pazienti operati senza l'ausilio della CEC, anche se non era stata raggiunta la significatività statistica (OR = 0.48, IC 95% 0.21-1.09, $p = 0.08$).

I risultati da noi ottenuti sono stati sostanzialmente confermati da uno studio fatto dagli autori dello studio OCTOPUS¹⁸, che ha analizzato i dati presenti in letteratura fino all'agosto 2003 identificando, secondo i criteri di selezione da loro applicati, 18 trial randomizzati per un totale di 1584 pazienti, 783 sottoposti ad intervento con CEC ed 801 senza CEC. Dopo 2 settimane dall'intervento, l'incidenza di endpoint combinato (mortalità perioperatoria, infarto miocardico e ictus) non era statisticamente diversa tra i due gruppi (OR = 0.73, IC 95% 0.26-2.04, $p = 0.55$), come pure dopo 1 mese (OR = 0.75, IC 95% 0.39-1.42, $p = 0.38$), 3 mesi (OR = 0.55, IC 95% 0.28-1.08, $p = 0.08$) e dopo 1 anno (OR = 0.66, IC 95% 0.38-1.15, $p = 0.15$) dall'intervento chirurgico.

Un altro studio di metanalisi¹⁹ ha preso in considerazione 53 studi, dei quali 10 erano studi randomizzati caso-controllo, 5 erano studi prospettici caso-controllo e 38 erano studi retrospettivi. Pur con il limite dovuto all'inclusione di studi retrospettivi e non randomizzati, questa analisi è stata eseguita su una casistica di notevole entità numerica (> 46 000 pazienti), fatto che potrebbe rafforzare in linea teorica i risultati emersi. Questo studio ha dimostrato come l'incidenza a breve termine di infarto miocardico, ictus, riapertura per sanguinamento, insufficienza renale e di deiscenza sternale era significativamente ridotta, così come la mortalità operatoria, nei pazienti operati senza CEC. Per quanto riguarda i risultati a medio termine (3-25 mesi), il ritorno di angina non era diverso nei due gruppi; tuttavia, la necessità di nuove procedure di rivascolarizzazione, percutanea o chirurgica, era significativamente aumentata nei pazienti operati senza CEC; infine, i pazienti operati senza CEC hanno mostrato una ridotta sopravvivenza al follow-up. È da osservare, che a causa delle limitazioni conseguenti all'inclusione di studi non randomizzati, questa metanalisi è tuttora discussa in quanto non scevra da pesanti *bias* di selezione che concernono la scelta della tecnica chirurgica da adottare per ogni singolo paziente candidato ad intervento di bypass aortocoronarico.

Con l'aumentare delle evidenze, e degli studi randomizzati, anche la precisione ed attendibilità degli studi sono andate aumentando, ed hanno altresì sostanzialmente confermato i risultati ottenuti precedente-

mente dal nostro gruppo¹⁷. A questo proposito, è importante menzionare due studi: il primo²⁰ ha analizzato 37 studi randomizzati, per un totale di 3369 pazienti arruolati; questo studio ha confermato che non vi erano differenze significative tra gli interventi effettuati con e senza CEC per quanto riguarda l'incidenza di mortalità, infarto miocardico, ictus, insufficienza renale, necessità di contropulsazione aortica e riapertura per sanguinamento nell'immediato periodo perioperatorio. D'altro canto, questo studio ha identificato alcune complicanze perioperatorie minori che possono essere ridotte dall'intervento effettuato a cuore battente senza l'ausilio della CEC. Tra queste sono da menzionare la fibrillazione atriale (OR = 0.58, IC 95% 0.44-0.77, $p < 0.001$), il fabbisogno di trasfusioni da emoderivati (OR = 0.43, IC 95% 0.29-0.65, $p < 0.001$), il fabbisogno di farmaci inotropi (OR = 0.48, IC 95% 0.32-0.73, $p < 0.001$), le infezioni a carico dell'apparato respiratorio (OR = 0.41, IC 95% 0.23-0.74, $p < 0.001$); inoltre, nei pazienti sottoposti ad intervento senza CEC si è osservata una riduzione significativa della durata dell'intubazione oro-tracheale e della degenza postoperatoria, sia in terapia intensiva sia ospedaliera *in toto*.

Il secondo studio²¹ ha analizzato 37 studi randomizzati, per un totale di 3449 pazienti arruolati, e 22 studi osservazionali in cui sono state impiegate metodologie statistiche di aggiustamento del rischio (*propensity score* o regressione logistica); i pazienti considerati nei 22 studi osservazionali erano 293 617. Questo studio ha confermato come non vi sono state differenze sostanziali tra interventi con e senza CEC per quanto riguardava gli "hard" endpoint sopra riportati quando erano considerati gli studi randomizzati. Per contro, gli studi osservazionali hanno documentato delle differenze nell'incidenza di tali eventi a favore degli interventi senza CEC. Questa osservazione, secondo gli autori²¹, potrebbe essere spiegata sulla base della relativa inefficacia delle tecniche di *risk adjustment* oppure da problemi di assegnazione di gruppo per quei pazienti che iniziano l'intervento senza CEC e vengono poi, per l'insorgenza di complicanze intraoperatorie, assegnati all'intervento standard in CEC²¹. Infatti, negli studi non randomizzati riportati in questa metanalisi²¹ fino al 13% dei pazienti che iniziavano l'intervento operatorio come off-pump proseguivano lo stesso mediante l'ausilio della CEC. A questo proposito è importante sottolineare che quei pazienti in cui è stato necessario cambiare la strategia di intervento da senza a con CEC rappresentano un gruppo ad alto rischio per mortalità e complicanze^{22,23}. Infine, quest'ultima metanalisi ha mostrato come, sia negli studi randomizzati sia in quelli non randomizzati, vi sia un trend verso una maggiore necessità di procedure di rivascularizzazione al follow-up (1-2 anni) nei pazienti operati senza CEC²¹.

Un altro aspetto importante da considerare, per quanto concerne le differenze tra i diversi approcci chirurgici, è rappresentato dalla riuscita dell'intervento stesso in termini di pervietà dei bypass. A questo pro-

posito, il nostro gruppo ha eseguito una metanalisi prendendo in considerazione la pervietà a distanza dei bypass confezionati con e senza CEC²⁴. A tale scopo sono stati analizzati solo dati provenienti da studi in cui: a) il disegno era prospettico e randomizzato; b) la pervietà dei bypass era studiata dopo la dimissione del paziente dall'ospedale; c) la pervietà dei bypass era valutata mediante angiografia coronarica.

Solo cinque degli studi pubblicati in letteratura hanno risposto a questi criteri di selezione^{12,14,16,25,26} per un totale di 872 bypass effettuati durante le procedure di chirurgia coronarica senza CEC e 998 bypass effettuati durante le procedure di chirurgia coronarica con l'utilizzo della CEC. Prima di effettuare l'analisi dei risultati di questi cinque studi, sono stati contattati gli autori dei cinque studi selezionati contemporaneamente via e-mail e via posta celere; agli autori è stata richiesta la compilazione di un semplice questionario che definiva il distretto anatomico (discendente anteriore vs circumflessa vs coronaria destra) su cui si innestavano i bypass ristudiati con coronarografia, e la tipologia dei condotti usati (arteria mammaria vs vena safena vs altri condotti arteriosi). È stato inoltre richiesto di classificare i condotti occlusi in base al principio dell'*intention-to-treat* oppure in base alla reale tecnica operatoria, con o senza CEC, usata. Purtroppo non è stato possibile ottenere queste informazioni aggiuntive, poiché gli autori di quattro studi^{12,14,16,25} non hanno risposto né via e-mail né via posta, mentre uno di essi²⁶ si è dichiarato non disponibile a fornire ulteriori dati. Nonostante ciò, si è deciso di proseguire l'analisi dei dati pubblicati che ha permesso di documentare un aumentato rischio di occlusione postoperatoria dei bypass nel gruppo di pazienti operati senza CEC, sia quando tutti i cinque studi erano analizzati assieme (OR = 1.51, IC 95% 1.15-1.99, $p = 0.003$), sia quando sia gli studi a bassa qualità^{14,26} (OR = 1.46, IC 95% 1.05-2.03, $p = 0.02$) che ad alta qualità^{12,16,25} (OR = 1.65, IC 95% 0.99-2.75, $p = 0.05$) erano analizzati separatamente. In data 15 novembre 2005 è stata ripetuta la stessa ricerca della letteratura eseguita per lo studio menzionato qui sopra; tale ricerca ha permesso di identificare un ulteriore studio randomizzato che ha riportato i dati di pervietà postoperatoria dei bypass effettuati con e senza CEC in uno studio prospettico randomizzato²⁶. La rianalisi dei dati, effettuata includendo quest'ultimo lavoro, ha confermato *in toto* i dati sopra esposti: i pazienti operati senza CEC sono a maggior rischio di occlusione dei bypass (OR = 1.56, IC 95% 1.20-2.02, $p = 0.0008$) (Figura 1)^{12,14,16,25-27}.

Quali basi per proporre al paziente l'intervento con o senza circolazione extracorporea?

La chirurgia coronarica senza CEC è stata reintrodotta nella pratica clinica delle cardiocirurgie del mondo occidentale diversi anni fa per due motivi ben precisi:

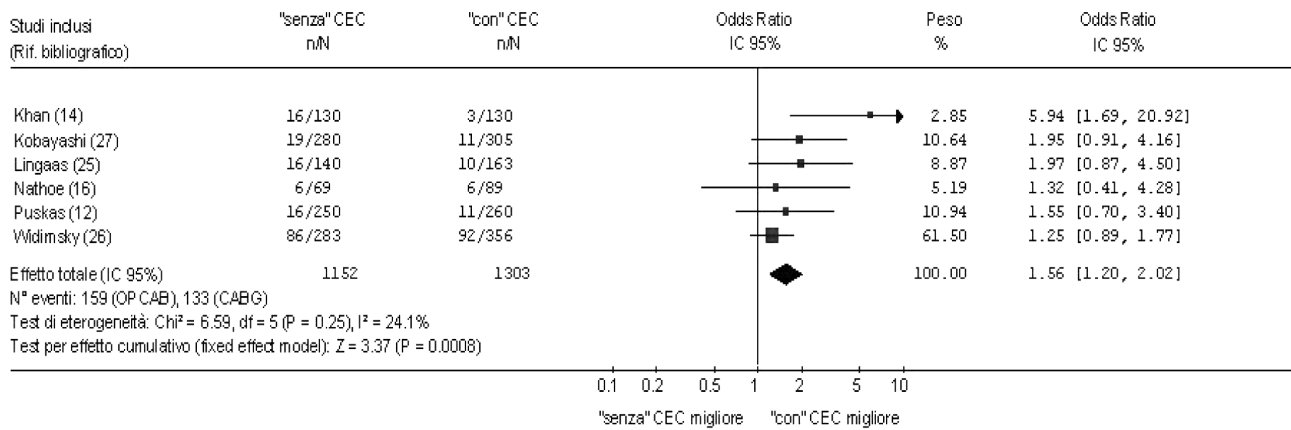


Figura 1. Metanalisi di sei trial clinici prospettici e randomizzati riportanti la pervietà postoperatoria dei bypass effettuati con e senza circolazione extracorporea (CEC). CABG = bypass aortocoronarico; IC = intervallo di confidenza; OPCAB = chirurgia coronarica off-pump.

ridurre in maniera sostanziale la risposta proinfiammatoria e protrombotica generalizzata che consegue agli interventi di bypass coronarico in CEC; e, soprattutto, ridurre la morbilità ed eventualmente la mortalità ad essa associata. Purtroppo, allo stato attuale delle conoscenze, entrambi gli obiettivi sono stati raggiunti solo in modo incompleto e parziale.

Studi di fisiopatologia hanno definito il ruolo della CEC nell'attivazione del sistema emostatico-trombotico e nel processo infiammatorio endotelio-mediato. Sulla base dei dati presenti in letteratura, è emerso come il trauma chirurgico sia da considerarsi una delle cause principali dell'attivazione del sistema emostatico conseguente all'instaurarsi di uno stato proinfiammatorio²⁸. Questa ipotesi trova conferma in un nostro recente lavoro sull'attivazione della coagulazione e dell'endotelio nei pazienti operati con e senza CEC²⁹, ed in lavori recentemente pubblicati da altri gruppi di ricerca che hanno valutato l'aspetto infiammatorio del problema^{30,31}.

Il problema del potenziale impatto clinico di questo intervento è stato analizzato nelle sezioni precedenti di questo lavoro e riassunto nella Tabella 2 in base alla ti-

pologia e qualità delle evidenze. In seguito ad interventi effettuati senza CEC, infatti, si osserva una ridotta incidenza di alcuni eventi perioperatori di importanza relativamente minore, anche se non trascurabile, quali il numero di trasfusioni, la degenza postoperatoria, l'innalzamento degli enzimi miocardici e, probabilmente, l'incidenza di fibrillazione postoperatoria. Non vi sono invece evidenze che possano sostenere come questa tecnica alternativa di rivascularizzazione miocardica sia in grado di ridurre l'incidenza delle complicazioni più temute dopo gli interventi di chirurgia coronarica: l'ictus, l'infarto miocardico, l'insufficienza renale e la mortalità perioperatoria. È necessario anche rilevare come la stragrande maggioranza degli studi randomizzati effettuati sia stata effettuata su pazienti a rischio medio-basso; pertanto, queste conclusioni non possono essere generalizzate anche a pazienti a rischio più elevato, che purtroppo non sono stati finora oggetto di studi randomizzati, ma solo di studi retrospettivi effettuati spesso senza l'impiego di alcuna tecnica statistica di bilanciamento del rischio, la cui attendibilità è quindi assolutamente discutibile. È possibile, anche se non ancora

Tabella 2. Riassunto delle evidenze in merito ai possibili vantaggi e svantaggi della chirurgia coronarica senza circolazione extracorporea (CEC), suddiviso in base alla tipologia di studio ed alla qualità delle evidenze.

Evento	Metanalisi	Studi prospettici randomizzati	Studi retrospettivi
Mortalità ospedaliera	-	-	↓ senza CEC
Mortalità al follow-up	-	-	↓ senza CEC
Infarto perioperatorio	-	-	↓ senza CEC
Ictus perioperatorio	-	-	↓ senza CEC
Insufficienza renale perioperatoria	-	-/↓ senza CEC	↓ senza CEC
Fibrillazione atriale perioperatoria	↓ senza CEC	↓ senza CEC	↓ senza CEC
Rilascio enzimi miocardici	↓ senza CEC	↓ senza CEC	↓ senza CEC
Trasfusioni perioperatorie	↓ senza CEC	↓ senza CEC	↓ senza CEC
Infezioni perioperatorie	-/↓ senza CEC	↓ senza CEC	↓ senza CEC
Nuove procedure di rivascularizzazione	-/↑ senza CEC	-/↑ senza CEC	-/↑ senza CEC
Occlusione dei graft	↑ senza CEC	-/↑ senza CEC	-/↑ senza CEC

- = non differenze significative tra con e senza CEC; ↓ = ridotta incidenza dell'evento; ↑ = aumentata incidenza dell'evento.

chiaramente dimostrato, che pazienti a rischio elevato possano trarre un beneficio maggiore (in termini di mortalità ospedaliera e sopravvivenza al follow-up) dall'esecuzione dell'intervento senza l'uso della CEC, così come suggerisce un recente lavoro retrospettivo "bilanciato" mediante *propensity score*³². È inoltre probabile che un approccio di rivascolarizzazione coronarica senza l'impiego della CEC e senza alcuna manipolazione aortica possa essere l'approccio di elezione per quei pazienti con severa aterosclerosi aortica³³⁻³⁵. Il fatto poi che un'elevata percentuale di pazienti, intorno al 40%, presenti un deterioramento di tipo neurocognitivo 5 anni dopo l'intervento chirurgico^{36,37}, potrebbe costituire un ulteriore elemento a favore dell'eliminazione della CEC, anche se è da sottolineare come sono in realtà tuttora sconosciuti i fattori, oltre l'età e la malattia aterosclerotica, che influiscano maggiormente su tale danno. È da sottolineare, tuttavia, che l'abolizione della CEC non ha consentito di documentare un chiaro vantaggio a lungo termine nell'insorgenza del deterioramento neurocognitivo^{38,39}; inoltre, una recente revisione della letteratura suggerisce che la CEC abbia solo una limitata influenza sull'insorgenza di tale complicanza postoperatoria⁴⁰. Infine, è possibile che l'approccio chirurgico senza l'uso della CEC possa mostrare qualche vantaggio non tanto negli "hard" endpoint quali, ad esempio, l'insorgenza di insufficienza renale o di infarto miocardico perioperatori, quanto in parametri più fini di danno di organo; vi sono alcune evidenze che suggeriscono, ad esempio, che l'intervento senza CEC sarebbe associato a minori alterazioni postoperatorie in alcuni parametri di danno glomerulare (microalbuminuria)⁴¹ e tubulare (N-acetil-beta-glucosaminidasi)^{41,42}, e ad una migliore omeostasi glucidica, noto fattore di rischio per eventi perioperatori sfavorevoli⁴³. L'eventuale impatto di questi effetti potenzialmente benefici dell'approccio senza CEC sui risultati precoci ed a lungo termine di questa strategia rimane comunque tuttora da dimostrare.

D'altro canto, le evidenze discusse in questo lavoro suggeriscono che la durabilità della rivascolarizzazione miocardica che si ottiene con la tecnica off-pump è inferiore all'intervento standard in termini di pervietà a medio termine dei bypass impiantati; questa osservazione appare logica, in quanto l'intervento senza CEC, nonostante le continue innovazioni dei sistemi di stabilizzazione coronarici, è comunque tuttora più indaginoso e tecnicamente più impegnativo rispetto all'intervento eseguito con tecnica standard.

Sulla base di quanto esposto, allo stato attuale delle conoscenze, è possibile affermare che non esiste una soluzione unica per tutti i pazienti candidati all'intervento di rivascolarizzazione coronarica di tipo chirurgico, e che altri studi dovranno essere disegnati per chiarire i punti tuttora oscuri dell'approccio senza CEC che, purtroppo, nel corso degli anni non è riuscito a mantenere tutte le promesse e a confermare le premesse teoriche che erano alla base della sua introduzione nella pratica chirurgica.

Riassunto

La chirurgia coronarica a cuore battente è ormai diventata una stabile alternativa alla tecnica convenzionale; tuttavia, le attuali evidenze presenti in letteratura non hanno mostrato chiari vantaggi nell'impiego di questa tecnica per quanto riguarda le maggiori complicanze postoperatorie (mortalità, infarto miocardico, ictus, insufficienza renale), ma solo potenziali vantaggi in termini di necessità trasfusionali, incidenza di fibrillazione atriale e di degenza postoperatoria. Inoltre, recenti evidenze suggeriscono che i bypass eseguiti a cuore battente sono a maggior rischio di occlusione al follow-up. Non esiste quindi una soluzione unica per tutti i pazienti candidati all'intervento di bypass aortocoronarico di tipo chirurgico, ma i pro e i contro dell'intervento di bypass eseguito a cuore battente o con tecnica tradizionale devono essere valutati caso per caso per offrire ad ogni paziente la soluzione con minori rischi e maggiori benefici possibili, a breve e lungo termine.

Parole chiave: Bypass aortocoronarico; Chirurgia coronarica off-pump.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano la Dr.ssa Lorena Battaglia per l'importante aiuto nella ricerca bibliografica e nella raccolta delle pubblicazioni.

Bibliografia

1. Lytle BW, Sabik JF. On-pump and off-pump bypass surgery: tools for revascularization. *Circulation* 2004; 109: 810-2.
2. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001; 323: 334-6.
3. Racz MJ, Hannan EL, Isom OW, et al. A comparison of short- and long-term outcomes after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery with sternotomy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 557-64.
4. Mack MJ, Pfister A, Bachand D, et al. Comparison of coronary bypass surgery with and without cardiopulmonary bypass in patients with multivessel disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 167-73.
5. Sabik JF, Blackstone EH, Lytle BW, Houghtaling PL, Gillinov AM, Cosgrove DM. Equivalent midterm outcomes after off-pump and on-pump coronary surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 142-8.
6. Williams ML, Muhlbaier LH, Schroder JN, et al. Risk-adjusted short- and long-term outcomes for on-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2005; 112 (Suppl): I366-I370.
7. Parolari A, Biglioli P, Alamanni F. Improved early outcomes after OPCAB: when will the final answer come? *Circulation* 2004; 109: e181.
8. Jones RH. The year in cardiovascular surgery. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1517-28.
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: 1194-9.
10. Straka Z, Widimsky P, Jirasek K, et al. Off-pump versus on-pump coronary surgery: final results from a prospective randomized study PRAGUE-4. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 789-93.

11. Puskas JD, Williams WH, Duke PG, et al. 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.
12. Puskas JD, Williams WH, Mahoney EM, et al. Off-pump vs conventional coronary artery bypass grafting: early and 1-year graft patency, cost, and quality-of-life outcomes: a randomized trial. *JAMA* 2004; 291: 1841-9.
13. Sellke FW, DiMaio JM, Caplan LR, et al. Comparing on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting: numerous studies but few conclusions. A scientific statement from the American Heart Association council on cardiovascular surgery and anesthesia in collaboration with the interdisciplinary working group on quality of care and outcomes research. *Circulation* 2005; 111: 2858-64.
14. Khan NE, De Souza A, Mister R, et al. A randomised comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2004; 350: 21-8.
15. Dewey TM, Magee MJ, Mack MJ. Off-pump versus on-pump coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2004; 350: 1791-3.
16. Nathoe HM, van Dijk D, Jansen EW, et al, for the OCTOPUS Study Group. A comparison of on-pump and off-pump coronary bypass surgery in low-risk patients. *N Engl J Med* 2003; 348: 394-402.
17. Parolari A, Alamanni F, Cannata A, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass: meta-analysis of currently available randomized trials. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 37-40.
18. van der Heijden GJ, Nathoe HM, Jansen EW, Grobbee DE. Meta-analysis on the effect of off-pump coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 81-4.
19. Reston JT, Tregear SJ, Turkelson CM. Meta-analysis of short-term and mid-term outcomes following off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1510-5.
20. Cheng DC, Bainbridge D, Martin JE, Novick RJ, for 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: 188-203.
21. Wijeyesundera DN, Beattie WS, Djaiani G, et al. Off-pump coronary artery surgery for reducing mortality and morbidity. Meta-analysis of randomized and observational studies. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 872-82.
22. Jones RH. Intraoperative crossover: the well-kept surgical secret to apparent surgical success. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1529-31.
23. Legare JF, Buth KJ, Hirsch GM. Conversion to on-pump from OPCAB is associated with increased mortality: results from a randomized controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 296-301.
24. Parolari A, Alamanni F, Polvani G, et al. Meta-analysis of randomized trials comparing off-pump with on-pump coronary bypass graft patency. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 2121-5.
25. Lugaas PS, Hol PK, Lundblad R, et al. Clinical and angiographic outcome of coronary surgery with and without cardiopulmonary bypass. A prospective randomized trial. *Heart Surg Forum* 2004; 7: 37-41.
26. Widimsky P, Straka Z, Stros P, et al, for the Japanese Off-Pump Coronary Revascularization Investigation (JOCRI) Study group. One-year coronary bypass graft patency: a randomized comparison between off-pump and on-pump surgery angiographic results of the PRAGUE-4 trial. *Circulation* 2004; 110: 3418-23.
27. Kobayashi J, Tashiro T, Ochi M, et al. Early outcome of a randomized comparison of off-pump and on-pump multiple arterial coronary revascularization. *Circulation* 2005; 112 (Suppl): I338-I343.
28. Biglioli P, Cannata A, Alamanni F, et al. Biological effects of off-pump vs on-pump coronary artery surgery: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24: 260-9.
29. Parolari A, Mussoni L, Frigerio M, et al. 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.
30. Franke A, Lante W, Fackeldey V, et al. Pro-inflammatory cytokines after different kinds of cardio-thoracic surgical procedures: is what we see what we know? *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28: 569-75.
31. Prondzinsky R, Knupfer A, Loppnow H, et al. Surgical trauma affects the proinflammatory status after cardiac surgery to a higher degree than cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 760-6.
32. Stamou SC, Jablonski KA, Hill PC, Bafi AS, Boyce SW, Corso PJ. Coronary revascularization without cardiopulmonary bypass versus the conventional approach in high-risk patients. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 552-7.
33. Calafiore AM, Di Mauro M, Teodori G, et al. Impact of aortic manipulation on incidence of cerebrovascular accidents after surgical myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1387-93.
34. Sharony R, Bizekis CS, Kanchuger M, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting reduces mortality and stroke in patients with atheromatous aortas: a case control study. *Circulation* 2003; 108 (Suppl 1): III5-II20.
35. Sharony R, Grossi EA, Saunders PC, et al. Propensity case-matched analysis of off-pump coronary artery bypass grafting in patients with atheromatous aortic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 406-13.
36. Wolman RL, Nussmeier NA, Aggarwal A, et al. Cerebral injury after cardiac surgery: identification of a group at extraordinary risk. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group (McSPI) and the Ischemia Research Education Foundation (IREF) Investigators. *Stroke* 1999; 30: 514-22.
37. Newman MF, Grocott HP, Mathew JP, et al. Report of the substudy assessing the impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery. *Stroke* 2001; 32: 2874-81.
38. van Dijk D, Jansen EW, Hijman R, et al. Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized trial. *JAMA* 2002; 287: 1405-12.
39. van Dijk D, Moons KG, Keizer AM, et al. Association between early and three month cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary bypass surgery. *Heart* 2004; 90: 431-4.
40. Selnes OA, McKhann GM. Neurocognitive complications after coronary artery bypass surgery. *Ann Neurol* 2005; 57: 615-21.
41. Loeff BG, Epema AH, Navis G, Ebels T, van Oeveren W, Henning RH. Off-pump coronary revascularization attenuates transient renal damage compared with on-pump coronary revascularization. *Chest* 2002; 121: 1190-4.
42. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Gomes WJ, Angelini GD. On-pump versus off-pump coronary revascularization: evaluation of renal function. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 493-8.
43. Anderson RE, Brismar K, Barr G, Ivert T. Effects of cardiopulmonary bypass on glucose homeostasis after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28: 425-30.