

CONTROVERSIE IN CARDIOCHIRURGIA: LA RIVASCOLARIZZAZIONE MULTIVASALE SOLO ARTERIOSA ED IL BY-PASS A CUORE BATTENTE MIGLIORANO LA PROGNOSI?

M. Bargagna, I. Belluschi, O. Alfieri

Dipartimento di Cardiocirurgia, Ospedale San Raffaele, Milano.

Abstract

Ideato negli anni '60, il by-pass aorto-coronarico è rapidamente diventato il gold standard per il trattamento della coronarosclosi. La rivascularizzazione multivasale solo arteriosa e il by-pass senza ausilio di circolazione extracorporea sono state delineate solo negli ultimi decenni con lo scopo di migliorare l'outcome dei pazienti, ma dati in letteratura spesso contrastanti hanno contribuito ad aumentare il dibattito sul loro utilizzo. Fin dagli anni '80 sono stati accertati i vantaggi nell'utilizzo dell'arteria mammaria interna rispetto ai graft venosi, mentre l'uso di entrambe le mammarie oppure di altri vasi come la radiale e la gastroepiploica non ha trovato grande successo. Il by-pass a cuore battente, invece, è nato con lo scopo di eliminare i rischi legati all'utilizzo della Circolazione Extra Corporea (CEC). Tuttavia, i numerosi studi presenti in letteratura non hanno evidenziato una sua superiorità rispetto al by-pass convenzionale in termini di sopravvivenza e di complicità. La discussione dei casi nell'ambito dell'Heart Team può realizzare la scelta terapeutica ottimale sulla base delle caratteristiche individuali dei singoli pazienti.

Il by-pass aortocoronarico (CABG), introdotto nella pratica clinica nel 1964 ha subito un rapido sviluppo, rappresentando a tutt'oggi il gold standard per il trattamento della malattia coronarica. Esso ha infatti dimostrato di migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita rispetto alla sola terapia medica. L'avvento dell'angioplastica percutanea (PTCA) ha portato ad una riduzione dei pazienti sottoposti a CABG, anche se la superiorità dell'una o l'altra tecnica sono rimaste a lungo dibattute. Nel 2014 sono stati pubblicati i risultati a 5 anni del SYNTAX Trial, uno studio condotto su 3.075 pazienti affetti da coronaropatia trivasale o del tronco comune, di cui 1.800 (58.5%) sono stati ran-

domizzati per trattamento con CABG o PTCA, 1.077 (35%) sono stati arruolati nel registro CABG e 198 (6.4%) nel registro PTCA. Da questo trial è stato validato uno score, il SYNTAX score, il quale attribuisce un punteggio di aumentato rischio di mortalità ed eventi avversi in base alla complessità delle lesioni coronariche ed in base ai fattori clinici del paziente (età, sesso, BPCO, arteriopatia periferica, clearance della creatinina e frazione d'iezione). Dai risultati di questo trial si è evinta la superiorità del CABG rispetto alla PTCA nei pazienti con SYNTAX score più alto, in termini di infarto del miocardio e necessità di reintervento (26.7% nella PTCA vs 15.5% nel CABG)¹². Negli ultimi 30 anni sono state introdotte due tecniche, la rivascolarizzazione multivasale solo arteriosa e il by-pass a cuor battente, volte ad ottimizzare il CABG, che però sono rimaste a lungo controverse.

Rivascolarizzazione multivasale solo arteriosa

La maggior parte dei pazienti sottoposti ad intervento di rivascolarizzazione miocardica presentano più vasi affetti da patologia aterosclerotica e necessitanti di multipli by-pass. A tutt'oggi, la procedura più frequentemente eseguita e riconosciuta a livello internazionale è l'utilizzo dell'Arteria Mammaria Interna (IMA), gold standard per la rivascolarizzazione dell'Arteria InterVentricolare Anteriore (IVA) e uno o più graft venosi. Nel 1986 il Dr. Loop della Cleveland Clinic pubblicò sul New England Journal of Medicine (NEJM) il primo studio che dimostrava la superiorità dell'utilizzo dell'arteria mammaria interna sull'arteria interventricolare anteriore rispetto alla rivascolarizzazione solo venosa in termini di mortalità, infarto del miocardio, ospedalizzazione per eventi cardiaci e reintervento. Infatti il 20% dei graft venosi, eseguiti con l'utilizzo della vena grande safena, si chiudono ad 1 anno dall'intervento contro solo il 5% dei graft eseguiti con l'arteria mammaria interna³. I graft arteriosi sembrano infatti avere un effetto protettivo sulla progressione di malattia coronarica. Ciò è probabilmente dovuto alla produzione di sostanze vasoattive come l'ossido nitrico, che favoriscono inoltre la pervietà dell'arteria mammaria stessa⁴. Le controindicazioni all'utilizzo dell'IMA sono: un ridotto flusso dell'IMA stessa (per esempio nei pazienti che hanno subito irradiazione del torace) o un rischio elevato di infezioni sternali. È stato infatti visto che l'isolamento dell'IMA causa una parziale e temporanea ischemia sternale. L'utilizzo dell'IMA "scheletrizzata", sembra prevenire questa complicanza persino nei pazienti diabetici⁵. Recentemente, è stata posta sempre più attenzione all'utilizzo della doppia rivascolarizzazione con l'arteria mammaria interna sinistra (LIMA) e destra (RIMA). Tatoulis et al. hanno eseguito uno studio retrospettivo di 63.592 pazienti di cui 34.181 sottoposti a CABG dal 2001 al 2012. Di questi 12.271 (35.9%) sottoposti a rivascolarizzazione totalmente arteriosa e 21.910 (64.1%) sottoposti a rivascolarizzazione arteriosa e venosa. Questo studio ha messo in evidenza che la mortalità a 30 giorni è diminuita nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione solo arteriosa (0.8% vs 1.8%, $P < 0.001$), che la sopravvivenza a lungo termine risulta migliore (8% vs 10%, $P < 0.001$) e che il rischio per tutte le cause di mortalità è più basso⁶. Dal 2004 è in corso lo studio randomizzato ART (Arterial Revascularization Trial - Taggart et al.) il quale ha permesso di analizzare gli outcomes di una popo-

lazione di circa 3.000 pazienti assegnati a ricevere la singola rivascolarizzazione arteriosa (LIMA) verso l'utilizzo della doppia rivascolarizzazione arteriosa (LIMA-RIMA). I risultati a 5 anni di questo studio dimostrano una sostanziale sovrapposizione delle due tecniche in termini di mortalità (8.7% vs 8.4%, $P < 0.77$), di rischio di infarto del miocardio e di ictus o morte per qualsiasi causa (12.2% vs 12.7%, $P < 0.69$). Viene però evidenziato un aumento del rischio di complicanze di ferita sternale nel gruppo con doppia rivascolarizzazione mammaria (3.5% vs 1.9%, $p < 0.005$). Restiamo in attesa dei risultati a 10 anni⁷. Nonostante l'abbondanza di dati, circa la validità dell'utilizzo della doppia mammaria, la RIMA risulta essere scarsamente presa in considerazione come potenziale graft (0.6% come singolo graft, 4.1% come doppio). Le ragioni di questo scarso utilizzo possono essere ricercate nella complessità e nella mancanza di confidenza con questa procedura e l'aumentato rischio di infezioni sternali. Abitualmente la RIMA è utilizzata per la rivascolarizzazione dei rami prossimali dell'arteria circonflessa attraverso il seno trasverso o per via retrocavale o mediante la costruzione di Y-graft. Queste disposizioni della RIMA non sono esenti da complicanze dovute alla difficoltà di controllo di eventuali sanguinamenti o kinking. Nel caso di graft composti (Y-graft e T-graft) la rivascolarizzazione delle diverse arterie coronarie è dipendente esclusivamente dalla LIMA e questo è ovviamente un limite. La rivascolarizzazione dell'IVA con la RIMA non è conveniente in quanto il passaggio retrosternale del graft mette il paziente a rischio in caso di eventuale reintervento. Per i motivi sopracitati non è ancora stata stabilita una configurazione ideale e standardizzata. L'altro importante fattore che sembra limitare l'utilizzo della rivascolarizzazione con doppia mammaria è l'aumentato rischio di infezioni sternali (1.9% vs 0.6%), che appare essere inferiore nei pazienti sottoposti ad una procedura a cuor battente e in cui è utilizzata l'arteria mammaria "scheletrizzata"⁵.

Non vanno però sottovalutati gli altri fattori di rischio che possono confondere nel determinare la comparsa di infezioni della ferita sternale, in particolare: l'età, il sesso femminile, il diabete mellito, l'obesità, la BPCO, il fumo, la durata dell'intervento, la necessità di revisione, l'immunosoppressione e la terapia irradiativa a livello del torace. L'Arteria Radiale (RA) è un'altra variante da poter utilizzare nell'ottica di una più completa e multipla rivascolarizzazione arteriosa. Questa risulta avere una componente muscolare più accentuata rispetto all'arteria mammaria interna e quindi essere più suscettibile di vasospasmo. Proprio per questa ragione è necessaria un'adeguata farmacoprofilassi locale con nitrati e calcio-antagonisti che prevengano il vasospasmo. Inoltre, in un terzo dei pazienti nell'immediato post-operatorio compaiono dolore, parestesia e debolezza a livello dell'arto da cui viene prelevata. Questi sintomi rimangono comunque transitori e autolimitanti. Inoltre, la RA sembra avere le stesse caratteristiche di pervietà dell'arteria mammaria interna⁸. Di minor impiego è l'arteria gastroepiploica, nonostante le caratteristiche simili all'arteria radiale, per la necessità di un'incisione addominale, l'aumento del rischio di infezioni sternali e, non ultima, la variabilità di lunghezza e diametro⁸. La rivascolarizzazione multivasale solo arteriosa non sembra essere superiore rispetto alla rivascolarizzazione classica con singolo graft arterioso nel determinare buoni risultati a medio termine. Il suo utilizzo inoltre appare essere di aumentata difficoltà tecnica. Mancano poi Linee Guida standardizzate che indichino la configurazione migliore dei graft.

Il by-pass a cuor battente

Sebbene sia stato concepito da Kolessov in Russia negli anni '60, è stato solo verso gli inizi degli anni '80, con Buffolo in Sud America, che l'Off-Pump Coronary Artery By-pass Graft (OPCABG, ossia il by-pass aortocoronarico senza l'ausilio della circolazione extracorporea; fig. 1) è diventato routinario in cardiocirurgia. Il suo vasto utilizzo nei paesi in via di sviluppo trova spiegazione nel vantaggio economico di evitare il by-pass cardiopolmonare, ma diviene una pratica comune anche nei paesi occidentali verso gli anni '90 con l'intento di risparmiare i rischi della sindrome da risposta infiammatoria sistemica e di microembolizzazione legati all'utilizzo della macchina cuore-polmone. Ad oggi, il numero di OPCABG compiuti nei paesi sviluppati è diminuito e si attesta intorno al 15-25% dei by-pass totali, mentre rappresenta ancora più della metà dei by-pass eseguiti in Asia. Tra la fine degli anni '90 e l'inizio degli anni 2000, alcuni studi randomizzati (i.e. OCTOPUS, BHACAS 1 e 2, MASS III trial etc.) hanno evidenziato una riduzione di morbilità negli OPCABG, ma si trattava di trial di piccole dimensioni e con pazienti estremamente selezionati.

Nel 2009 il NEJM pubblicò i risultati del primo grande studio randomizzato ufficiale (ROOBY, Randomized On/Off BY-pass) con più di 2.200 pazienti randomizzati a by-pass off- oppure on-pump (ONCABG). L'OPCABG comportava una minore percentuale di pervietà dei condotti ed una maggiore rivascolarizzazione incompleta. Per di più, ad 1 anno di distanza (ma non a 30 giorni) l'outcome composito (decesso, infarto miocardico non fatale, altra rivascolarizzazione) risultava peggiore nel by-pass senza CEC (9.9% vs 7.4%; $P=0.04$). I sostenitori dell'OPCABG criticarono duramente il disegno dello studio, annoverando l'inesperienza di alcuni chirurghi e la selezione di pazienti a rischio troppo basso. Di conseguenza, furono proposti due nuovi studi

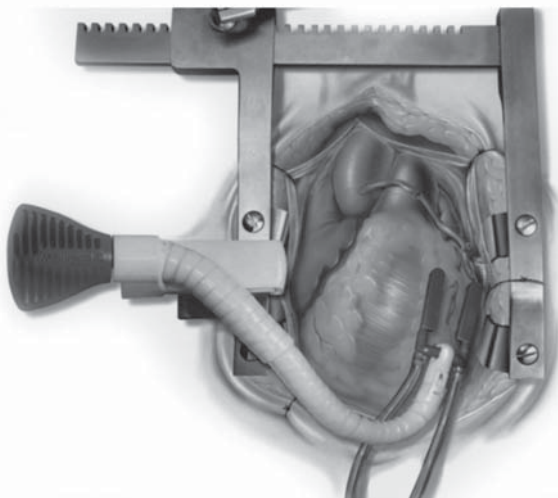


Fig. 1. Device di stabilizzazione cardiaca (Octopus, Medtronic, Minneapolis, USA) per ridurre il movimento del miocardio durante l'esecuzione di by-pass aortocoronarico off-pump.

multicentrici: nel 2012 CORONARY⁹ (CABG Off or On Pump Revascularization Study), che arruolava pazienti ad alto rischio (n=4.752), in cui i chirurghi operatori dovevano avere almeno 2 anni di esperienza con oltre 100 procedure; e nel 2013 GOPCABE¹⁰ (German Off-Pump Coronary Artery By-pass Grafting in Elderly Patients), i cui pazienti dovevano avere 75 anni o più (n=2.539) (tab. I).

Tabella I - Principali caratteristiche baseline e outcome a 30 giorni, 1 anno e 5 anni dei pazienti sottoposti a OPCABG e ONCABG negli studi randomizzati: ROOBY, CORONARY e GOPCABE.

	ROOBY			CORONARY			GOPCABE		
N pz randomizzati	2203			4752			2539		
Età media (aa)	63			68			78		
Femmine (%)	0.5			19			31		
Diabete (%)	43			47			14 (insulino dipendente)		
Coronaropatia trivasale (%)	67			58			61		
Rischio di mortalità a 30 giorni (%) sec STS score	1.9			Dati in EuroSCORE			3.8		
Outcome a 30 giorni									
	OPCABG	ONCABG	p-value	OPCABG	ONCABG	p-value	OPCABG	ONCABG	p-value
Composito (%)	7.0	5.6	0.19	9.8	10.3	0.59	7.8	8.2	0.74
Decesso (%)	1.6	1.2	0.47	2.5	2.5	-	2.6	2.8	0.75
IMA (%)		-		6.7	7.2	-	1.5	1.7	0.79
Stroke (%)	1.3	0.7	0.28	1.0	1.1	-	2.2	2.7	0.47
Dialisi (%)	0.8	0.9	0.82	2.0	2.6	-	2.4	3.2	0.36
Ripetuta Rivascolarizzazione (%)		-		0.7	0.2	0.01	1.3	0.4	0.04
Outcome a 1 anno									
Composito (%)	9.9	7.4	0.04	12.1	13.3	0.24	13.1	14.0	0.48
Decesso (%)	4.1	2.9	0.15	5.1	5.0	-	7.0	8.0	0.38
IMA (%)	2.0	2.2	0.76	6.8	7.5	-	2.1	2.4	0.70
Stroke (%)		-		1.5	1.7	-	3.5	4.4	0.26
Dialisi (%)		-		1.3	1.3	-	2.9	3.5	0.37
Ripetuta Rivascolarizzazione (%)	4.6	3.4	0.18	1.4	0.8	0.07	3.1	2.0	0.11
Outcome a 5 anni									
Composito (%)	31.0	27.1	0.04	23.1	23.6	0.72		-	
Decesso (%)	15.2	11.9	0.02	14.6	13.5	0.30		-	
IMA (%)	12.1	9.6	0.05	7.5	8.2	0.41		-	
Stroke (%)		-		2.3	2.8	0.32		-	
Dialisi (%)		-		1.7	1.9	0.60		-	
Ripetuta Rivascolarizzazione (%)	13.1	11.9	0.39	2.8	2.3	0.29		-	

Nonostante questi trial richiedessero entrambi maggiore esperienza chirurgica con l'OPCABG, i risultati non furono molto diversi da quelli di ROOBY. La durata del follow-up di CORONARY supera i soli 12 mesi di GOPCABE, e arriva fino a 5 anni, ma in entrambi i casi l'outcome composito (decesso, stroke, infarto miocardico, insufficienza renale e altra rivascolarizzazione) risultava sempre simile tra le due tecniche. Inoltre, a 30 giorni lo studio CORONARY presentava una riduzione del tasso di trasfusioni di sangue (50.7% vs 63.3%; RR, 0.80; 95% CI; P<0.001), di complicanze respiratorie e di insufficienza renale acuta, insieme ad un aumentato rischio di seconda rivascolarizzazione precoce (0.7% vs 0.2%; HR, 4.01; 95% CI; P=0.01), risultato riconfermato anche da GOPCABE (1.3% vs 0.4%; P=0.04). Sebbene nello studio CORONARY non furono evidenziate differenze statisticamente significative, in ROOBY-FS¹¹, il follow-up quinquennale dello studio ROOBY, recente-

mente pubblicato, i risultati apparivano significativamente peggiori. A 5 anni, infatti, il rate di decessi per qualsiasi causa e l'outcome composito (decesso per qualsiasi causa, seconda rivascolarizzazione, infarto miocardico non fatale) apparivano più alti nel gruppo OPCABG, con rispettivamente il 15.2% vs 11.9% (RR, 1.28; 95% CI, 1.03-1.58; P=0.02) e il 31.0% vs 27.1% (RR, 1.14; 95% CI, 1.00-1.30; P=0.046). Probabilmente, attribuire tali risultati alla sola sopracitata inesperienza relativa dei chirurghi sarebbe riduttivo. Molte altre informazioni potrebbero derivare da ampie meta-analisi comprendenti non solo studi randomizzati ma anche analisi "propensity score matching" che, nonostante la minor robustezza statistica, hanno il vantaggio di coinvolgere pazienti meno selezionati e a più alto rischio, garantendo un campione "real world". Nel 2014 Takagi et al. riportarono i risultati a lungo termine di 104.306 pazienti provenienti da 5 trial randomizzati e 17 studi osservazionali¹². A 5 anni, si evidenziava un aumento di mortalità del 7% in caso di OPCABG (HR, 1.07; 95% CI, 1.03-1.11; P=0.0003). Altre meta-analisi hanno dimostrato nell'OPCABG un ridotto numero di infezioni respiratorie e di ferita, così come una ridotta degenza intraospedaliera e necessità di trasfusioni, ma anche una minore pervietà dei condotti, soprattutto se venosi. A differenza dell'ONCABG, nell'OPCABG è stata osservata anche una minore mortalità intra-ospedaliera nei pazienti che soffrono di insufficienza renale cronica end-stage. Tuttavia, un tasso di conversione da OPCABG a ONCABG superiore al 5% potrebbe sfavorire la scelta di una rivascolarizzazione chirurgica in assenza di CEC. Sebbene una "Cochrane review" e due studi randomizzati^{9,10} non abbiano riportato alcuna differenza significativa in termini di danno neurologico tra OPCABG e ONCABG, alcuni registri "propensity matched", tra cui quello presentato da Kuss et al. nel 2009¹³ su oltre 120.000 pazienti appartenenti a 35 studi, hanno evidenziato una significativa riduzione del tasso di stroke (P<0.001). Secondo il gruppo di Afilalo, che ha compiuto una meta-analisi includente 59 studi (n=8.961) pubblicata nel 2011 sullo *European Heart Journal*¹⁴, nell'OPCABG il numero di eventi neurologici si ridurrebbe fino al 30% (RR, 0.70; 95% CI, 0.49-0.99). La riduzione del danno neurologico viene ulteriormente potenziata con particolari procedure che permettono di trattare un'aorta aterosclerotica a porcellana evitando ogni sua possibile manipolazione. Si tratta dell'utilizzo di off-pump by-pass mediante la cosiddetta "no-touch aortic technique" oppure "anaortic surgery", in cui si sfruttano arterie mammarie interne senza necessità di anastomosi prossimali (in certi casi anche con condotti compositi includenti arterie radiali e/o graft venosi) oppure particolari dispositivi di occlusione che non richiedono clampaggio aortico (i.e. Heartstring proximal Seal System, Guidant Corp. Indianapolis). Con questa metodica, Emmert et al. hanno riportato un confronto tra pazienti sottoposti ad OPCABG con clampaggio aortico parziale e approccio "no-clamping", mostrando una significativa riduzione del tasso di stroke (0.7% vs 2.3%; HR, 0.39; 95% CI, 0.16-0.90; P=0.04) e di MACCE (6.7% vs 10.8%; HR, 0.55; 95% CI, 0.38-0.79; P=0.001)¹⁵. Recenti studi stanno focalizzando l'attenzione sulla selezione dei pazienti: sembrerebbe che l'utilizzo dell'OPCABG in pazienti ad alto rischio (a partire da STS Predicted Risk of Mortality score > 3%) sia associata ad una riduzione della mortalità, mentre in caso di pazienti a basso rischio, l'outcome a medio-lungo termine appare simile tra i due approcci. Nelle situazioni di compromissione emodinamica, invece, la tecnica on-pump è da

preferirsi. Per queste ragioni, le Linee Guida dell'ESC/EACTS sulla rivascularizzazione miocardica del 2014 consigliano l'OPCABG e/o ONCABG evitando la manipolazione dell'aorta in casi di malattia aterosclerotica dell'aorta ascendente e di utilizzare l'OPCABG in pazienti ad alto rischio in centri che possiedono un alto volume di by-pass off-pump, con raccomandazioni di classe rispettivamente I e IIa, e livello di evidenza B. Secondo alcuni Autori, l'OPCABG, in certi casi, sembra favorire un migliore accesso per visualizzare e trattare coronarie della parete laterale del ventricolo sinistro. Nell'intento di ridurre al minimo l'invasività anche durante l'OPCABG, sono stati adottati altri accessi, come la minitoracotomia anteriore sinistra, la sternotomia con risparmio del manubrio sternale e l'accesso transaddominale. Anche se le analisi mostrano risultati spesso inconcludenti, il dibattito resta fervido e alcuni chirurghi con grande esperienza in questa metodica continuano a preferirla e a sostenerla.

Conclusioni

In conclusione, la rivascularizzazione multivasale solo arteriosa non sembra essere superiore rispetto alla rivascularizzazione classica con singolo graft arterioso nel determinare buoni risultati a medio termine, sia per l'aumentata difficoltà tecnica e la mancanza di Linee Guida standardizzate che indichino la configurazione migliore dei graft. La scelta di praticare un by-pass off-pump o meno risiede in un'adeguata selezione dei pazienti in base al rischio, ancor meglio se definito in base a score specifici, ad oggi inesistenti, che considerino anche procedure senza CEC. Pazienti con più di 75 anni potrebbero beneficiare di tale tecnica, evitando la manipolazione aortica soprattutto in caso di calcificazioni estese, mentre un STS score inferiore al 3% fa propendere per un convenzionale ONCABG. Ulteriori studi randomizzati sono necessari per fare luce su questi argomenti ancora dibattuti, fornendo nuovi risultati soprattutto per particolari sottogruppi di pazienti.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP et al.* Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery by-pass grafting in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery trial. *Circulation* 2014; 129:2388-94
- 2) *Head SJ, Davierwala PM, Serruys PW et al.* Coronary artery by-pass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: final five-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2014; 35:2821-30
- 3) *Goldman S, Zadina K, Moritz T et al.* Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery by-pass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:2149-56
- 4) *Dimitrova KR, Hoffman DM, Geller CM, Dincheva G, Ko W, Tranbaugh RF et al.* Arterial grafts protect the native coronary vessels from atherosclerotic disease progression. *Ann Thorac Surg* 2012; 94:475-81
- 5) *Sakic A, Chevtchick O, Kilo J et al.* Simple adaptations of surgical technique to

- critically reduce the risk of postoperative sternal complications in patients receiving bilateral internal thoracic arteries. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 17:378-82
- 6) *Tatoulis J, Wynne R, Skillington PD, Buxton BF et al.* Total Arterial Revascularization: Achievable and Prognostically Effective-A Multicenter Analysis. *Ann Thorac Surg* 2015; 100:1268-75
 - 7) *Taggart DP, Altman DG, Grey AM et al.* Randomized Trial of Bilateral versus Single Internal-Thoracic-Artery Grafts. *N Engl J Med* 2016; 375:2540-9
 - 8) *Aldea GS, Bakaeen FG, Pal J et al.* The Society of Thoracic Surgeons Clinical Practice Guidelines on Arterial Conduits for Coronary Artery By-pass Grafting. *Ann Thorac Surg* 2016; 101:801-9
 - 9) *Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, et al.* Five-Year Outcomes after Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery By-pass Grafting. *N Engl J Med* 2016; 375:2359-68
 - 10) *Diegeler A, Borgermann J, Kappert U, et al.* Off-Pump versus On-Pump Coronary-Artery By-pass Grafting in Elderly Patients. *N Engl J Med* 2013; 368:1189-98
 - 11) *Shroyer AL, Hattler B, Wagner TH, et al.* Five-Year Outcomes after On-Pump and Off-Pump Coronary-Artery By-pass. *N Engl J Med* 2017; 377:623-32
 - 12) *Takagi H, Umemoto T, for the All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence (ALICE) Group.* Worse long-term survival after off-pump than on-pump coronary artery by-pass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148:1820-31
 - 13) *Kuss O, von Salviati B, Borgermann J.* Off-pump versus on-pump coronary artery by-pass grafting: A systematic review and meta-analysis of propensity score analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140:829-35
 - 14) *Afilalo J, Rasti M, Ohayon SM, Shimony A, Eisenberg MJ.* Off-pump vs. on-pump coronary artery by-pass surgery: an updated meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Eur Heart J* 2012; 33:1257-67
 - 15) *Emmert MY, Seifert B, Wilhelm M, Grunenfelder J, Falk V, Salzberg SP.* Aortic no-touch technique makes the difference in off-pump coronary artery by-pass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142:1499-1506