



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELL'INSUBRIA
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

Dipartimento di Scienze Chirurgiche
Dottorato di Ricerca In Chirurgia e Biotecnologie Chirurgiche (XXIII ciclo)
Coordinatore: Prof. Lorenzo Dominioni

**RISPOSTA INFIAMMATORIA DOPO CHIRURGIA CORONARICA A CUORE
BATTENTE: CONFRONTO TRA STERNOTOMIA MEDIANA E TORACOTOMIA
ANTERO-LATERALE SINISTRA.**

Relatore: Chiar.mo Prof. Andrea Sala

Tesi di Dottorato di:
Dott. Vito Domenico BRUNO
Matricola n° 250240

ANNO ACCADEMICO 2009-2010

A mio figlio Giovanni Paolo ed a mia moglie Serena

Indice

SEZIONE I - Introduzione

Introduzione pag. 6

SEZIONE II – La Chirurgia coronarica a cuore battente

Considerazioni generali pag. 9

Selezione dei pazienti per OPCABG pag. 10

Anestesia per OPCABG pag. 11

Tecnica chirurgica classica pag. 12

Toracotomia pag. 14

Risultati della chirurgia coronarica a cuore battente pag. 17

SEZIONE III – Studio Clinico

Materiali e Metodi pag. 26

Tipologia di Studio pag. 26

Popolazione pag. 26

Interventi pag 27

Misure di Outcome pag 27

Randomizzazione pag 29

Analisi Statistica pag 30

Risultati pag 31

Eventi avversi pag 36

SEZIONE IV – Discussione

Discussione pag. 38

SEZIONE V - Conclusioni

Discussione pag. 40

SEZIONE VI - Bibliografia

Conclusioni pag. 41

SEZIONE I

INTRODUZIONE

INTRODUZIONE

Nonostante i miglioramenti nelle tecniche di perfusione, di anestesia e nelle stesse tecniche chirurgiche la cricolazione extracorporea (CEC) rappresenta tuttora un importante fattore scatenante di risposta infiammatoria post-chirurgica nei pazienti sottoposti a by-pass aorto-coronarico (BPAC). Tale risposta può incrementare la morbilità postoperatoria e le complicanze come sanguinamento, tromboembolia, ritenzione idrica e disfunzione d'organo temporanea^{1,2,3}. La prevenzione del danno infiammatorio post-CEC è stata tentata attraverso diverse soluzioni farmacologiche e di perfusione, ma sempre con scarsi risultati^{4,5}.

Molti centri hanno quindi incrementato il numero di BPAC eseguiti senza l'ausilio della CEC con la cosiddetta tecnica a cuore battente (off-pump coronary artery bypass-grafting - OPCABG), in modo tale da ridurre l'impatto infiammatorio della CEC. In realtà diversi studi hanno investigato l'impatto di tale tecnica a cuore battente sulla risposta infiammatoria riportando talvolta risultati contraddittori^{6,7}. In realtà in un precedente studio condotto presso l'Università di Bristol (UK) nel 2000 è stato dimostrato un reale vantaggio della tecnica OPCABG rispetto alla tecnica classica in termini di risposta infiammatoria post-chirurgica. In questo studio prospettico randomizzato sono state analizzate le risposte infiammatorie di 60 pazienti (30 on-pump e 30 off-pump) attraverso l'analisi di interleuchina 8, elastasi neutrofila e fattori del complemento (C3a e C5a). I risultati di tale ricerca hanno dimostrato un'importante riduzione di tali fattori nei pazienti sottoposti a OPCABG rispetto a quelli sottoposti a ONCABG e tale riduzione era associata anche ad un'importante riduzione delle complicanze infettive⁸. Analogamente un gruppo di ricerca giapponese nel 2003 ha riportato risultati analoghi: in tale studio si è evidenziata una riduzione di interleuchina 10 e complesso trombina-antitrombina III (TAT) nel gruppo dei pazienti sottoposti a OPCABG⁹. È quindi ormai evidente come l'impatto della tecnica a cuore battente sulla risposta infiammatoria sia decisamente inferiore rispetto alla tecnica classica in CEC.

Precedenti ricerche hanno inoltre dimostrato come tale tecnica a cuore battente riduca anche la morbilità postoperatoria e i costi della chirurgia coronarica senza compromettere l'outcome clinico¹⁰. Recentemente due grandi casistiche hanno però suggerito come i costi e le morbilità postoperatoria possano essere ulteriormente ridotte attraverso l'approccio toracotomico anziché sternotomico^{11, 12}. In questi due studi, l'84% e il 93% rispettivamente dei pazienti sottoposti a OPCABG in toracotomia non hanno richiesto ventilazione postoperatoria e la degenza postoperatoria globale si è dimostrata largamente inferiore. Altre incisioni toracotomiche mini-invasive sono state proposte in circostanze specifiche: ad esempio la toracotomia anteriore sinistra per il trattamento di una malattia coronarica monovasale coinvolgente l'arteria discendente anteriore^{13,14,15}; oppure per un facile accesso alla arteria circonflessa, sia per gli interventi recidivi^{11,12} che per le rivascularizzazioni primarie complete. Alcuni aspetti di questo approccio alternativo sono tecnicamente più semplici e meno invasivi rispetto alla classica sternotomia mediana: ad esempio vi è un più rapido approccio alla arteria circonflessa con un minor grado di lussazione del cuore. Altri aspetti sono però più complicati: ad esempio l'isolamento dell'arteria mammaria interna sinistra è più difficoltoso e l'approccio alla coronaria destra può essere proibitivo.

L'obiettivo di questo studio prospettico, randomizzato, multicentrico è quello di testare l'ipotesi che la tecnica di OPCABG in toracotomia (OPCAB-Th) ridurrebbe la morbilità postoperatoria e l'uso delle risorse ospedaliere se comparata alla tecnica OPCABG in sternotomia (OPCAB-St). Inoltre l'obiettivo secondario dello studio è quello di comparare il grado di danno infiammatorio post-chirurgico nei due gruppi attraverso l'analisi di markers biochimici di danno infiammatorio.

SEZIONE II

LA CHIRURGIA CORONARICA A CUORE BATTENTE

CONSIDERAZIONI GENERALI

La chirurgia coronarica, sebbene in riduzione negli ultimi tempi, continua a rappresentare la maggioranza delle operazioni cardiache effettuate nel mondo. L'efficacia di tale procedura chirurgica in termini di sopravvivenza, miglioramento dei sintomi e qualità di vita è stata largamente dimostrata negli anni. Comunque la rivascolarizzazione chirurgica del miocardio in circolazione extracorporea ed arresto cardioplegico è tuttora gravata da un numero variabile di complicanze post-chirurgiche. Nel tentativo di ridurre l'impatto di tali complicanze è stata introdotta la tecnica a cuore battente^{16,17}. Diverse analisi retrospettive e studi prospettici randomizzati hanno dimostrato come tale tecnica chirurgica possa ridurre la morbilità postoperatoria^{18, 19} e tali vantaggi si sono dimostrati ancora maggiori nei pazienti ad alto rischio. In particolare l'OPCABG ha dimostrato una minore incidenza di danno infiammatorio, minor insorgenza di di microemboli, minor uso di trasfusioni di sangue nel post-operatorio. Il primo OPCABG è stato eseguito nel 1958²⁰; sin d'allora l'approccio a cuore battente è stato descritto da diversi autori^{21,22} e un rinnovato interesse per tale tecnica si è sviluppato intorno agli anni 90. Nonostante ciò, sebbene tale tecnica rappresenti l'approccio chirurgico di scelta in centri selezionati, a tutt'oggi la maggior parte dei chirurghi adotta ancora la tecnica in circolazione extracorporea. Infatti a tutt'oggi l'OPCABG rappresenta solamente il 20 -25% delle procedure coronariche eseguite²³. Infatti, nonostante tale tecnica si sia dimostrata più efficace delle tecnica classica, la difficoltà tecnica e la supposta minore qualità delle anastomosi eseguite ne limita ancora l'utilizzo.

SELEZIONE DEI PAZIENTI PER OPCABG

La selezione dei pazienti per l'OPCABG dipende in larga parte da due fattori: l'esperienza tecnica del chirurgo operatore e l'anatomia coronarica del paziente. In particolare i chirurghi con una minore esperienza in OPCABG dovrebbero concentrarsi su pazienti con anatomia coronarica meno complicata. I criteri che spesso si utilizzano per selezionare i pazienti in tali casi sono i seguenti:

- Malattia coronarica della discendente anteriore o dei rami diagonali
- Limitato numero di grafts
- Funzione ventricolare normale
- Vasi di calibro buono e con malattia focale
- Stabilità emodinamica
- Rivascolarizzazione primaria

Inoltre tale tecnica viene preferenzialmente utilizzata nei pazienti elettivi, sebbene si sia dimostrato un importante vantaggio nei pazienti ad alto rischio. Col miglioramento dell'esperienza chirurgica tale tecnica può essere estesa a casi più complicati, sebbene tutto ciò richieda una learning curve piuttosto lunga.

I pazienti che maggiormente beneficiano di una rivascolarizzazione a cuore battente hanno le seguenti caratteristiche:

- Età > 70 anni
- Bassa frazione di eiezione ventricolare sinistra
- Significative comorbilità:
 - o Malattia cerebrovascolare
 - o Malattia vascolare periferica
 - o Malattia epatica

- Coagulopatie
- BPCO
- Disfunzione renale
- Aorta calcifica o ateroma tosa
- Pazienti che rifiutano l'uso di trasfusioni di sangue

Vi è quindi una discrepanza tra i criteri clinici e i criteri tecnici di selezione dei pazienti per una rivascolarizzazione chirurgica del miocardio a cuore battente. Tutto ciò ne limita l'utilizzo ed complica la dimostrazione dei reali vantaggi della tecnica stessa.

ANESTESIA PER OPCABG

Il mancato utilizzo della CEC e la lussazione cardiaca necessaria alla tecnica a cuore battente determina una sostanziale modifica nelle tecniche di anestesia in questi pazienti. Il ruolo dell'anestesista diventa cruciale soprattutto durante il confezionamento delle anastomosi distali e a tal proposito la collaborazione tra anestesista e chirurgo è essenziale e tecnicamente molto più impegnativa che nella rivascolarizzazione in CEC.

L'anestesia di questi pazienti è specificatamente organizzata per mantenere la stabilità emodinamica durante la lussazione cardiaca ed il confezionamento delle anastomosi, nel tentativo di ridurre eventuali nuove ischemie regionali e permettere un rapido recupero clinico post-chirurgico.

I criteri basilari sui quali si basa l'anestesia nell'OPCABG sono i seguenti:

- Uso di farmaci ad azione rapida o intermedia
- Riscaldamento del paziente (attraverso materassini riscaldati o infusione di liquidi)
- Mantenimento di elevata temperatura di sala
- Uso di ecocardiografia trans-esofagea
- Posizionamento in Trendelenburg per aumentare il precarico
- Incremento del volume ematico

- Uso della TNT per la prevenzione di vasospasmo
- Uso di inotropi positivi

Tutto ciò permette un più agevole recupero clinico e lo svezzamento precoce dalla ventilazione meccanica.

TECNICA CHIRURGICA CLASSICA

Nella tecnica classica, l'uso della tenotomia mediana come approccio chirurgico è largamente il più usato. Una volta aperto il pericardio e isolato i condotti per la rivascolarizzazione, si rende necessario l'uso di stabilizzatori per ridurre il movimento del cuore in prossimità dei vasi da rivascolarizzare.

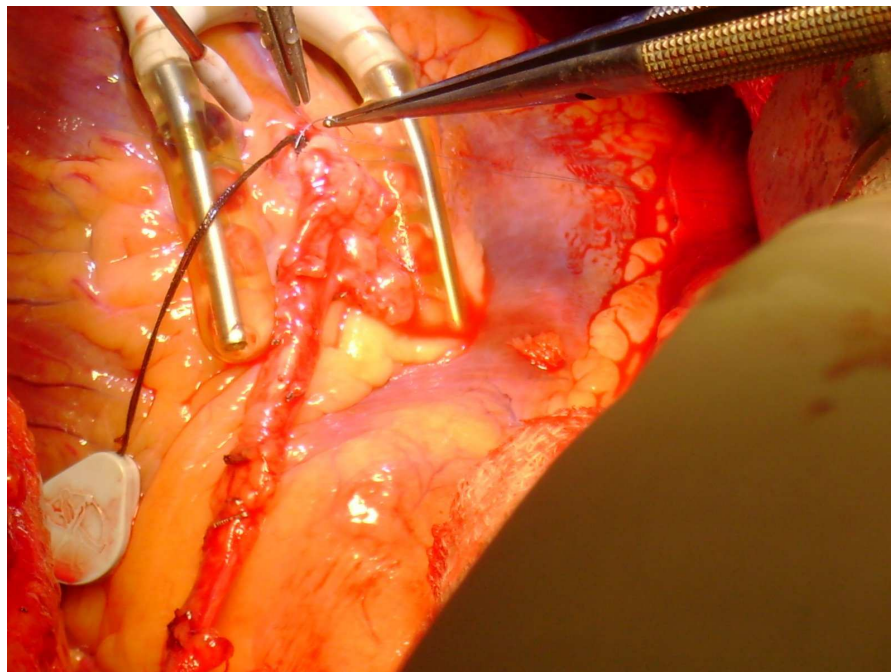


Fig 1: Stabilizzazione con stabilizzatore a suzione durante il confezionamento di una anastomosi per by-pass aorto-coronarico.

Particolare attenzione è richiesta per il posizionamento del paziente: in genere si preferisce posizionare lo stesso in leggero Trendelenburg con minima rotazione verso il chirurgo. Tale posizione facilita il mantenimento di stabili condizioni emodinamiche aumentando l'output

cardiaco e incrementando il ritorno venoso al cuore. Per poter permettere una ottima visualizzazione dei vasi da bypassare e poter lussare il cuore è necessario il posizionamento di un punto di trazione del pericardio posteriore o, più raramente, l'uso di una suzione apicale.

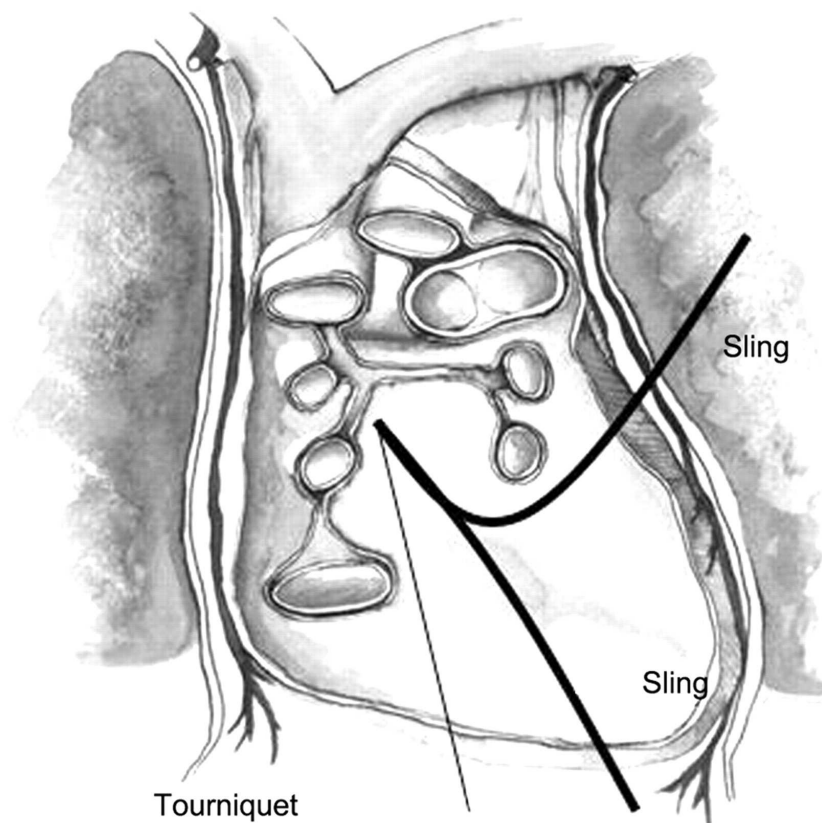


Fig. 2: posizionamento del punto di trazione del pericardio posteriore per la mobilizzazione cardiaca durante il confezionamento dei grafts.

La sequenza della rivascularizzazione chirurgica è cruciale per il successo della procedura. In genere si preferisce eseguire l'anastomosi di arteria mammaria sinistra su discendente anteriore, in modo da stabilizzare il quadro clinico prima di procedere alla lussazione cardiaca. Per facilitare la visualizzazione dell'arteria durante l'anastomosi, vengono spesso utilizzati soffiamenti di CO₂ che permettono nel contempo la rimozione del sangue dal campo

operatorio e la maggiore apertura della coronaria da by-passare. Inoltre l'uso di shunt vascolari facilita ulteriormente la visualizzazione del graft e permette di mantenere, durante il confezionamento della anastomosi, una adeguata perfusione distale. L'arteria discendente anteriore è in genere la più semplice da riva scolarizzare a cuore battente visto che non richiede una lussazione cardiaca eccessiva. Diverso è il caso dell'interventricolare posteriore e soprattutto per il ramo marginale dell'arteria circonflessa che richiedono un grado di lussazione maggiore ed una difficoltà tecnica superiore.

TORACOTOMIA PER LA CHIRURGIA CORONARICA A CUORE BATTENTE

La toracotomia è stata largamente utilizzata per la chirurgia valvolare, per la riparazione di difetti interatriali e per la correzione di dilatazioni dell'aorta ascendente o dell'arco aortico. Tale tecnica è stata anche utilizzata per la rivascolarizzazione chirurgica a cuore battente, in particolare per gli interventi recidivi. In questo sottogruppo di pazienti i vantaggi sono diversi: si evita una nuova sternotomia, si riduce la manipolazione dell'aorta e quindi il rischio di embolizzazione e si riduce anche il rischio di infezioni di ferita.

Dopo l'induzione della anestesia generale il paziente viene posizionato in posizione supina e la spalla sinistra viene elevata di circa 45 gradi; in questo tipo di approccio è necessario utilizzare un ventilazione selettiva con tubo a doppio lume. L'incisione è effettuata al quarto o quinto spazio intercostale partendo dalla linea parasternale sinistra alla linea ascellare anteriore o media. Dopo aver aperto la pleura sinistra ed aver sospeso la ventilazione del polmone sinistro, si procede all'isolamento dell'arteria mammaria interna sinistra. L'arteria mammaria interna sinistra viene prelevata attraverso visione diretta con approccio opposto alla tecnica classica. L'arteria mammaria interna destra può essere isolata dopo la rimozione

del grasso pericardico e del timo. Dopo somministrazione di eparina sistemica (2mg/Kg) ed al raggiungimento di un tempo di coagulazione attivato pari a 350 secondi, le arterie mammarie isolate vengono disconnesse distalmente ed il pericardio viene inciso: tale incisione in genere parte all'altezza della arteria polmonare sino al raggiungimento della auricola destra. Si utilizza suture di trazione del pericardio per ruotare l'aorta ascendente verso sinistra.

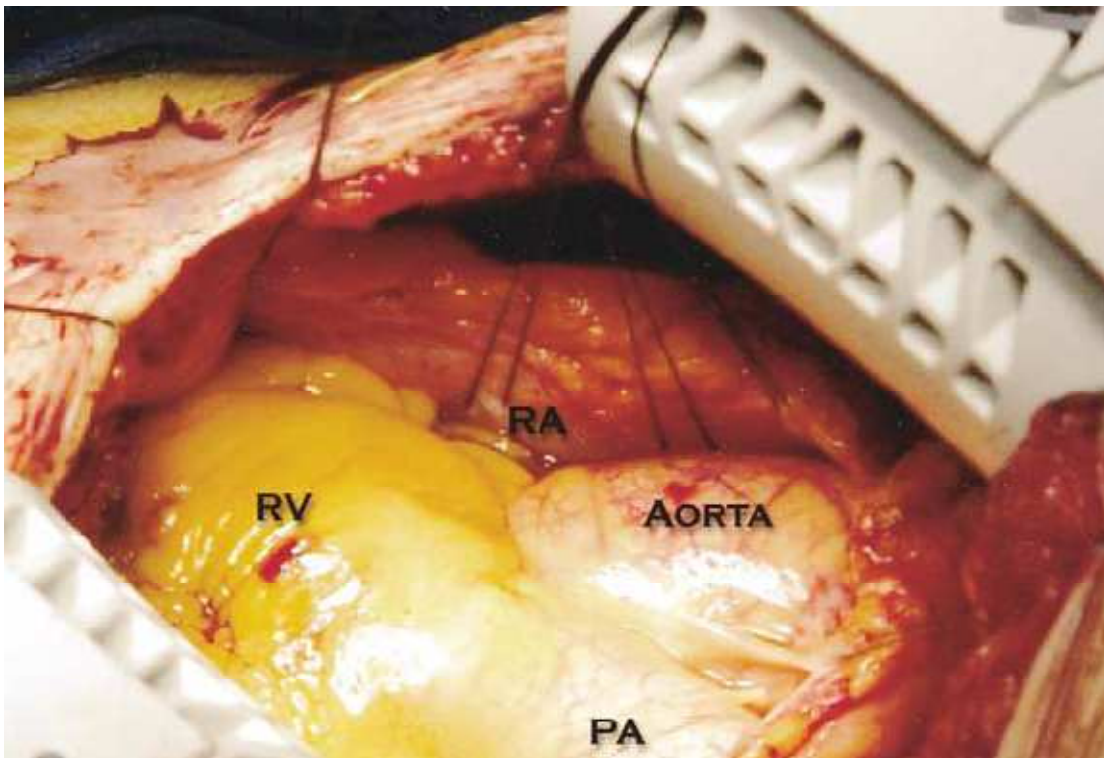


Fig. 3: esposizione in toracotomia anterolaterale sinistra. RA: right atrium; RV: right ventricle; PA: pulmonary artery.

L'esposizione dell'arteria discendente anteriore è ottenuta posizionando una garza sotto il cuore elevando così la parete anteriore del ventricolo sinistro. L'anastomosi di arteria mammaria interna su discendente anteriore è eseguita attraverso l'ausilio di uno stabilizzatore e di shunt coronarici come nella tecnica classica. Lo stesso grado di mobilizzazione è sufficiente per l'esecuzione di anastomosi sui rami diagonali della discendente anteriore. Per l'esecuzione degli altri grafts si rende necessario ruotare il tavolo

operatorio verso destra e la lussazione cardiaca verso l'alto: in questa maniera i vasi della parete posteriore possono essere facilmente visualizzati. Lo stesso tipo di lussazione è utile anche per il confezionamento di anastomosi sul ramo marginale dell'arteria circonflessa. In genere si predilige eseguire anastomosi distali con tecnica sequenziale in modo tale che si riduca il numero di anastomosi prossimali sull'aorta.

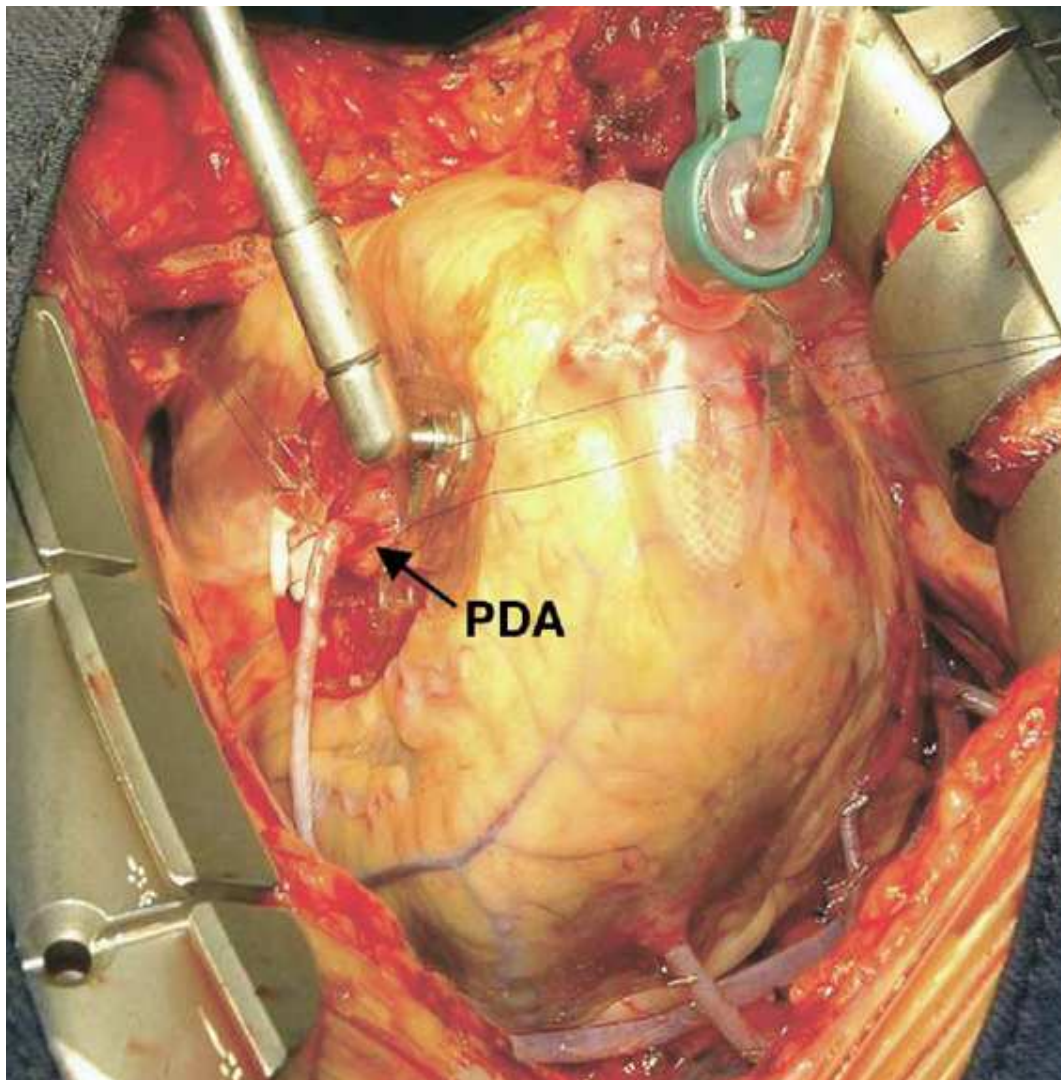


Fig. 4: Esposizione della parte posteriore del cuore e confezionamento di una anastomosi su arteria interventricolare posteriore (PDA).

Al termine della procedura si procede al posizionamento di un piccolo catetere intercostale per l'infusione di anestetico locale come la Bupivacaina.

RISULTATI DELLA CHIRURGIA CORONARICA A CUORE BATTENTE

Il BPAC è comunemente eseguito con l'ausilio della CEC per permettere la circolazione sanguigna mentre il cuore è temporaneamente in arresto. La CEC è causa della sindrome da risposta infiammatoria generalizzata, che determina una disfunzione multi-organo e, sebbene lieve e temporanea nella maggior parte dei casi, può contribuire all'aumento della mortalità, in particolar modo nei pazienti ad alto rischio^{24,25,26,27}.

Le evidenze dei trial randomizzati (RCT), nei pazienti a basso rischio, mostrano che l'intervento eseguito senza CEC (Off-pump CABG - OPCABG) è certamente sicuro quanto l'intervento eseguito in CEC (On-pump CABG – ONCABG) in termini di mortalità e riduce diversi aspetti della morbilità che possono condizionare una maggiore necessità di successive procedure^{24,25,26,27}.

Comunque, l'esclusione dei pazienti ad alto rischio da questi trial è di importanza cruciale in quanto ci sono numerosi studi osservazionali che enfatizzano i vantaggi dell'Off-pump specialmente nei pazienti ad alto rischio^{28,29,30,31,32}. Questi studi hanno usato analisi con propensity score e/o regressione logistica per poter eliminare le possibili interferenze nelle caratteristiche basali dei pazienti studiati. Nonostante ciò non possono essere paragonati ad uno studio prospettico.

Negli USA, al momento attuale, solo il 15-20% degli interventi di CABG viene eseguito con tecnica Off-pump in quanto esistono perplessità sulla pervietà dei graft e sulla completezza della rivascolarizzazione. Lo studio randomizzato Prague-4, coinvolgente 400 pazienti in un solo centro, pur riportando un outcome a 30 giorni simile alla tecnica con CEC, ha dimostrato una riduzione nella pervietà dei graft venosi ad un anno (49% vs 59%) nel gruppo a cuore battente³³. Invece, nello studio SMART (Surgical Management of Arterial Revascularization

Therapies: uno studio monocentrico, coinvolgente un solo chirurgo e 197 pazienti), Puskas ha riportato una pervietà ad un anno pari al 94% per gli OPCABG (numero medio di graft 3,2) e 96% per gli ONCABG (numero medio di graft 3,4)³⁴. Negli studi BHACAS³⁵, due studi monocentrici, a singolo chirurgo con 401 pazienti, è stata dimostrata una pervietà a 7 anni pari al 86,2% e 85,4% rispettivamente.

Lo studio CRISP ha come obiettivo principale quello di testare l'ipotesi che l'OPCABG possa ridurre la mortalità e la morbidità nei pazienti ad alto rischio chirurgico senza causare un maggior rischio di re- intervento.

Tabella 1 Cinque studi osservazionali (OPCABG vs ONCABG) che riportano una ridotta mortalità con OPCABG in pazienti ad alto rischio (analisi dopo matching con propensity score).

O/A: osservati/attesi

| Rif | Misura di effetto | Numero di pazienti | | Mortalità | | Riduzione di rischio di mortalità nell'OPCABG | P |
|-----|---|--------------------|--------|-----------|--------|---|-------|
| | | ONCABG | OPCABG | ONCABG | OPCABG | | |
| 28 | percentuale O/A per mortalità | 106,423 | 11,717 | 1.02 | 0.81 | 20% | 0.001 |
| 29 | percentuale O/A per mortalità | 10,631 | 1,929 | 1.25 | 0.61 | 49% | 0.001 |
| 30 | Bayes risk based mortality | 5,163 | 2,223 | 2,90% | 1.4% | 52% | 0.001 |
| 31 | Mortalità a 30 giorni con EuroSCORE additivo >6 | 510 | 510 | 5.9% | 3.1% | 47% | 0.04 |
| 32 | Mortalità di 422 pazienti a rischio molto alto | 211 | 211 | 11% | 4% | 64% | <0.05 |

In letteratura finora sono state riportate 6 meta-analisi e 2 consensus statements riguardanti il confronto tra OPCABG e ONCABG. I punti chiave dei 4 più larghi studi riportati sono i seguenti:

- META-ANALISI 1. Cheng DC et al 2005²⁴.

Meta-analisi di 37 RCT (3369 pazienti): non differenze significative per quel che riguarda mortalità a 30 giorni (OR 1.02 95% CI 0.58-1.8), infarto miocardico (OR 0.77 95% CI 0.48-1.26), Ictus cerebri (OR 0.68 95% CI 0.33-1.4), disfunzione renale (OR 0.58 95% CI 0.25-1.33), uso del contropulsatore aortico, infezioni di ferita e re-intervento. Comunque l'OPCABG ha dimostrato una minore incidenza di fibrillazione atriale postoperatoria, trasfusioni, uso di inotropi, infezioni respiratorie, tempo di ventilazione, tempo di degenza in terapia intensiva e degenza ospedaliera totale. I costi ospedalieri ad un anno erano superiori per gli ONCABG.

- META-ANALISI 2. Wijeyesundera DN, et al 2005²⁵.

Meta-analisi di 37 RCT (3449 pazienti) e 22 "risk-adjusted" (regressione logistica o propensity score) studi osservazionali (293.617 pazienti). Negli studi RCT, l'OPCABG era associato ad una più bassa incidenza di fibrillazione atriale postoperatoria e ridotta mortalità a 30 giorni (OR 0.91 95% CI 0.45-1.83), ictus cerebri (OR 0.52; 95% CI 0.25-1.05) e infarto miocardico (OR 0.79;95% CI 0.5-1.25). Gli studi osservazionali dimostravano negli OPCABG una più bassa incidenza di mortalità a 30 giorni (OR 0.72;95% CI 0.66-0.78), stroke (OR 0.62; 95% CI 0.55-0.69), Infarto miocardico (OR 0.66; 95% CI 0.5-0.88) e fibrillazione atriale postoperatoria (OR 0.78;95% CI 0.74-0.82). Al follow up da 1 a 2 anni, OPCABG era associato a trends di ridotta mortalità, ma anche ad una aumentata incidenza di

re-intervento (RCT: OR 1.75, 95% CI 0.78-3.94; Osservazionali: OR 1.35; 95% CI 0.76-2.39). In conclusione, ad eccezione della fibrillazione atriale, gli studi randomizzati non hanno dimostrato una riduzione statisticamente significativa della mortalità e morbilità a breve termine riscontrata dagli studi osservazionali. Queste differenze potrebbero essere dovute a difetti di selezione e errate metodologie di ricerca. Sono necessari ulteriori studi e diverse metodiche che considerino il reclutamento di pazienti ad alto rischio e l'analisi dei risultati a lungo termine.

- META_ANALISI 3. Sedrakyan et al 2006³⁶.

Meta-analisi di 41 RT (3996 pazienti). Nessuna differenza statisticamente significativa in termini di mortalità (RR 0.96; 95% CI 0.58-1.6), infarto miocardico (RR 0.8; 95% CI 0.54-1.19), insufficienza renale (RR 0.61 95% CI 0.26-1.45), re-intervento (RR 1.9 95% CI 0.92-3.9) o ripresa di angina. L'OPCABG determina una riduzione significativa dell'incidenza di fibrillazione atriale postoperatoria (RR 0.7 95% CI 0.57-0.84), stroke (RR 0.52 95% CI 0.37-0.74) e di infezioni di ferita.

- META_ANALISI 4. Moller CH, et al 2008³⁷

Meta-analisi di 66 RCT (5537 pazienti) di OPCABG vs ONCABG. Nessuna differenza significativa in termini di mortalità (RR 0.98 95% CI 0.66-1.44), infarto miocardico (RR 0.95 95% CI 0.65-1.37), nuova rivascolarizzazione (RR 1.34 95% CI 0.83-2.18) o stroke (RR 0.62 95% CI 0.32 – 1.19). comunque OPCABG riduce significativamente l'incidenza di fibrillazione atriale postoperatoria (RR 0.69 95% CI 0.57-0.83). RACCOMANDAZIONI: aumentare la consistenza dell'evidenza nel

metodo di reclutamento in grandi RCT con più lungo tempo di follow-up e valutazione in cieco dell'outcome.

- AMERICAN HEART ASSOCIATION SCIENTIFIC STATEMENT: Selke FW et al.²⁶

Uno degli argomenti più largamente dibattuti in cardiocirurgia è stato quello inerente la presunta superiorità clinica del bypass aorto-coronarico senza l'uso della circolazione extracorporea (off-pump CABG o OPCABG) rispetto alla tecnica con uso di circolazione extracorporea ed arresto cardioplegico del cuore (standard CABG). Molti trials clinici che comparano le due tecniche chirurgiche sono stati revisionati, includendo diverse grandi analisi retrospettive, meta-analisi e trials randomizzati che valutano i diversi aspetti dello standard CABG e dell'OPCABG. Sebbene conclusioni definitive riguardo i meriti relativi dello standard CABG e dell'OPCABG siano difficili da ottenere, possono essere dedotte molte affermazioni di carattere generale. Inoltre sembrano esserci significativi trend nella maggior parte degli studi. Tali trend includono una minor perdita di sangue e minore necessità di trasfusioni dopo OPCABG; un minor rilascio di enzimi miocardio-specifici fino a 24 ore negli OPCABG; minore disfunzione neuro-cognitiva dopo OPCABG e minor danno renale dopo OPCABG. In realtà, nella tecnica OPCABG, vi è la tendenza all'esecuzione di un minor numero di grafts. I tempi di degenza, la mortalità postoperatoria, la funzionalità neurologica e cardiaca a lungo termine appaiono essere simili nei 2 gruppi. A questo punto, per poter dare una reale risposta sulla superiorità di una tecnica rispetto all'altra, è necessario un grande studio prospettico randomizzato.

- RACCOMANDAZIONI DEL NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE WORKING GROUP ON FUTURE DIRECTION IN CARDIAC SURGERY. OFF-PUMP CORONARY ARTERY BYPASS.²⁷

Sebbene l'uso della circolazione extracorporea e l'arresto cardioplegico del cuore può facilitare il confezionamento dei bypass aorto-coronari, possono essi stessi contribuire all'aumentato rischio di specifiche complicanze, come embolizzazioni, ipoperfusione, risposta infiammatoria generalizzata e anemia. Conseguentemente un sempre maggior numero di chirurghi effettua la rivascolarizzazione chirurgica senza circolazione extracorporea nel tentativo di evitare le complicanze CEC-relate. Nonostante ciò, dati definitivi sulla reale superiorità di una tecnica sull'altra sono tutt'ora mancanti. Le analisi retrospettive di grandi database suggeriscono che l'OPCABG sia associato ad una riduzione nella mortalità e morbilità risk-adjusted. Piccoli studi prospettici randomizzati sul confronto tra OPCABG e tecnica classica, hanno fornito dati variabili anche quando veniva analizzata esclusivamente la pervietà dei grafts. Tali risultati contrastanti hanno determinato un uso casuale della tecnica OPCABG con scarso beneficio vista la larga popolazione dei pazienti con malattia coronarica. Attualmente, meno del 25% delle rivascolarizzazioni chirurgiche del miocardio sono eseguite senza circolazione extracorporea e questa percentuale di OPCABG non è aumentata negli ultimi 3 anni. Si rende quindi necessario un grande studio prospettico randomizzato multicentrico che compari le due tecniche in modo tale che si possa risolvere l'incertezza riguardante i loro benefici.

La rivascolarizzazione chirurgica del miocardio in circolazione extracorporea ha chiaramente dimostrato di avere dei vantaggi intermini di sopravvivenza e riduzione dei sintomi. Comunque è tuttora gravata da un alto rischio chirurgico avendo una mortalità variabile tra il 2 ed il 5%, un rischio di stroke pari al 2 %, rischio di trasfusioni compreso tra il 30 ed il 90%

e di fibrillazione atriale intorno al 30%^{38,39,40}. La tecnica a cuore battente, evitando la CEC ed il clampaggio aortico, parrebbe essere superiore, ma sinora non vi sono concrete dimostrazioni di tale supposto vantaggio clinico. Attualmente vi sono 37 studi clinici randomizzati pubblicati in 53 pubblicazioni che hanno coinvolto 3369 pazienti⁴¹⁻⁹³ e 3 meta-analisi. La maggior parte dei primi trial che comparavano ONCABG e OPCABG erano studi non randomizzati coinvolgenti solo pazienti a basso rischio e con diversi bias di selezione. Più recentemente sono stati pubblicati studi su pazienti a rischio misto. In realtà a tutt'oggi non esiste uno studio, prospettico o retrospettivo, che abbia la potenza statistica di dimostrare una differenza significativa in termini di mortalità, stroke o infarto miocardico. In termini di mortalità operatoria non sono stati dimostrate differenze nella mortalità a 30 giorni (OR 1.02, intervallo di confidenza 95% (CI) 0.58-1.8, p= .9, n=3082 pazienti in 29 studi prospettici randomizzati). La mortalità calcolata era del 1.2 % per gli OPCABG e del 1 % per gli ONCABG, ma considerando che tali mortalità sono significativamente inferiori alla mortalità media del database della Society of Thoracic Surgeons (2.4%), appare chiaro che questi studi rappresentano in maggior parte pazienti a basso rischio. In realtà, andando a considerare i pazienti a rischio misto, due meta-analisi effettuate su 39.647 pazienti in 43 studi e su 159.845 pazienti in 7 studi hanno dimostrato una minore mortalità negli OPCABG. Parrebbe dunque che tale tecnica sia più efficace nei pazienti a rischio elevato. In termini di mortalità a lungo termine non sembrerebbe esserci però una differenza statisticamente significativa. In termini di morbidità perioperatoria la maggior parte dei trial hanno dimostrato, nel gruppo OPCABG, una significativa riduzione dell'utilizzo di trasfusioni, di supporto inotropo, infezioni respiratorie, fibrillazione atriale. In realtà non vi sono studi prospettici randomizzati che abbiano dimostrato una significativa riduzione in termini di stroke, infarto miocardico, insufficienza renale acuta, uso di IABP, mediastinici, infezioni sternali, ripresa di angina o necessità di re intervento. In studi retrospettivi però e due

meta-analisi hanno dimostrato una minore incidenza di stroke e infarto miocardico nelle tecniche a cuore battente.

SEZIONE III

STUDIO CLINICO

MATERIALI E METODI

Tipologia di studio

Si tratta di uno studio prospettico randomizzato multicentrico controllato RCT (ISRCTN 77366282).

Popolazione

I pazienti eleggibili erano adulti (>16 anni e <80 anni) sottoposti a OPCABG a cuore battente senza l'ausilio della circolazione extracorporea e dell'arresto cardioplegico. I pazienti necessitanti BPAC in emergenza o che hanno in anamnesi chirurgia toracica pregressa sono stati esclusi dallo studio. Sono stati inoltre esclusi i pazienti che erano stati inclusi in altri studi o per i quali il chirurgo operatore non considerava eseguibile l'intervento per via toracotomia.

Lo studio è stato condotto al Bristol Heart Institute, Bristol (UK) ed all'Ospedale Pasquinucci, Massa Carrara (Italia), due centri regionali specializzati nella chirurgia cardiaca e che servono una popolazione di circa 1,5 milioni di abitanti. Lo studio è stato approvato dal "Southmead Research Ethics Committee" ed il consenso informato scritto è stato ottenuto da tutti i pazienti partecipanti.

I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi:

- 1) BPAC a cuore battente attraverso una sternotomia mediana (OPCAB-St) che rappresentava il gruppo controllo
- 2) BPAC a cuore battente attraverso una toracotomia antero-laterale sinistra (OPCAB- Th) che era invece il gruppo di studio.

La randomizzazione è stata effettuata attraverso un sistema digitale online (sealedenvelopes.com ®) con chiave di accesso protetta e disponibile ai soli membri del gruppo di ricerca. Inoltre una schermata iniziale con i criteri di esclusione ed inclusione preveniva l'erronea randomizzazione di pazienti non eleggibili. Tutti i pazienti sono stati identificati con un codice identificativo unico per salvaguardare la privacy degli stessi.

Interventi

Le procedure chirurgiche sono state condotte come descritto nella parte introduttiva. La gestione postoperatoria è stata condotta come da protocollo d'Istituto con una politica di estubazione rapida per tutti i pazienti. Per gli OPCAB-Th, al momento della re-sintesi della ferita toracotomia, si è provveduto al posizionamento di un catetere di blocco paravertebrale attraverso l'uso di Bupivacaina 0.125% alla velocità di infusione compresa tra 5 e 10 ml/ora. Un bolo di Bupivacaina di 15-20 ml alla concentrazione di 0.25% è stato somministrato come dose iniziale. La gestione del dolore è stata inoltre effettuata attraverso: (a) analgesia locale e blocco intercostale; (b) analgesia adiuvante attraverso l'infusione di Ketorolac/Diclofenac endovena (fino a 30 mg); (c) analgesia adiuvante con l'uso di morfina (fino a boli di 5 mg) e (d) con l'uso di Ketamina (1,5-3 mcg/Kg/min).

Misure di Outcome

Il primo outcome era rappresentato dal numero di giorni trascorsi dopo la chirurgia in ospedale. I pazienti sono stati considerati come pronti per la dimissione se venivano soddisfatte le seguenti condizioni:

- La RX del Torace non evidenziava versamento pleurico necessitante di drenaggio, né atelettasia o pneumotorace;
- Non vi era evidenza di sospette infezioni;

- I risultati dei test ematochimici e la temperatura erano normali
- Il paziente era clinicamente stabile.

Come infezioni sono state considerate le infezioni delle vie respiratorie al tratto distale e le infezioni generalizzate (SIRS) che necessitassero di trattamento antibiotico e che dimostrassero segni clinici di infezione. Le infezioni di ferita sono state considerate tali sulla base dell'ASEPSIS score (in particolare quando si superava un punteggio di 20).

Infine sono state incluse le infezioni come la sepsi documentata con emocolture positive. La SIRS è stata definita quando presenti due o più dei seguenti:

- Temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$
- Frequenza cardiaca > 90 bpm;
- Frequenza respiratoria > 20 atti per minuto o $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg
- Leucocitosi con numero di leucociti $> 12.000/\text{mm}^3$ o $< 4.000/\text{mm}^3$

Gli outcome secondari erano invece rappresentati da:

- Giudizio del paziente in merito alla sua dimissibilità (troppo presto, corretta, troppo tardiva)
- Markers biochimici di infiammazione come fattori del complemento attivati (C3a e C5a), interleuchine (IL6, IL8 e IL10) valutati in 5 diversi momenti (pre-operatoriamente, al termine dell'intervento chirurgico ed a 4, 12 e 24 ore post-operatoriamente);
- Valutazione della funzionalità polmonare (PFT) al momento del reclutamento ed alla dimissione. In tale valutazione sono stati inclusi i valori di FVC (forced vital capacity), PEF (peak expiratory flow), FEV1 (forced expiratory volume after 1 second) ed il rapporto tra FEV1 e FVC.
- Valutazione del dolore attraverso una scala di punteggio valutata a 2, 12, 24, 36 ore dall'intervento. Tale scala era impostata con un range compreso tra 0 e 100.

- Valutazione del volume totale di liquidi ed anestetici locali utilizzati per il blocco paravertebrale, la “patient controlled analgesia” e gli altri farmaci usati per l’infusione di Analgesici per via endovenosa.
- Tempo di degenza in terapia intensiva
- Tempo di degenza totale
- Mortalità intraoperatoria
- ASEPSIS score a 6 settimane
- Uso di risorse ospedaliere e costi associati
- Qualità di vita al reclutamento, a 3 mesi ed a 12 mesi dopo la chirurgia (valutata attraverso il CROQ).

I costi associati all’impiego di risorse ospedaliere includevano:

- Durata dell’intervento chirurgico
- Tempo di degenza in terapia intensiva post-chirurgica o terapia sub-intensiva post-chirurgica o in reparto di degenza
- Interventi addizionali per trattare complicanze post-chirurgiche
- Re-ammisioni in ambiente ospedaliero

La numerosità campionaria totale è stata di 180 pazienti suddivisi in due gruppi da 90 pazienti ciascuno. Con tale numerosità campionaria si raggiunge una potenza statistica di 90% (Hazard Ratio 1.65 con il 5% di significatività). Le analisi biochimiche dei markers di danno infiammatorio sono state analizzate in due sottogruppi di pazienti composti da 60 pazienti ciascuno.

Randomizzazione

La randomizzazione è stata effettuata con un sistema computerizzato online (Sealed

Envelope Ltd. L'allocazione è stata stratificata per centro ed una minimizzazione di coorte è stata usata per assicurare un sostanziale bilancio del numero di grafts eseguiti, per stato diabetico e per chirurgo. Il sistema di randomizzazione è stato dotato di password con accesso via internet.

Analisi statistica

L'outcome, l'idoneità alla dimissione, è stata determinata attraverso i criteri individuali di idoneità. Un paziente è stato classificato dimissibile quando venivano raggiunti i criteri sopraesposti. Se il paziente è stato dimesso dopo la comparsa di uno o più eventi avversi l'idoneità alla dimissione è stata censurata nell'analisi statistica.

L'analisi statistica è stata condotta "by intention to treat". Le variabili continue sono descritte attraverso la media e la deviazione standard (SD) o la mediana ed il range interquartile. Le variabili categoriche sono state espresse come numeri assoluti e percentuali. I risultati sono rappresentati con un intervallo di confidenza del 95% e una $p < 0.05$ è stata considerata significativa.

Gli eventi tempo-relati sono stati analizzati usando l' "hazard ratio" o il "time ratio" a seconda del modello utilizzato. La scelta del modello è stata effettuata sulla base della validità delle ipotesi del modello e la bontà di adattamento, valutata graficamente e con il criterio di informazione Aikaie. Le curve di sopravvivenza sono state effettuate utilizzando il metodo di Kaplan-Meier. I risultati continui sono confrontati con una differenza di medie, con trasformazione logaritmica se le distribuzioni erano distorte.

E' stato inoltre pre-costituito un sotto-gruppo di analisi, confrontando l'outcome primario per pazienti con e senza diabete. Questo è stato esaminato con l'aggiunta di $a \times$ interazione trattamento del diabete al modello.

I software utilizzati per l'analisi statistica sono stati: SAS 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC,

USA); MLwin versione 2.1 (Centro per Multilevel Modelling, Università di Bristol, UK); Stata versione 11.1 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA).

RISULTATI

Reclutamento dei pazienti

Il reclutamento dei pazienti è avvenuto tra Febbraio 2007 e Settembre 2009. 191 pazienti in totale sono stati arruolati: di questi 95 pazienti sono stati arruolati al gruppo OPCAB-Th e 96 al gruppo OPCAB-St. 138 pazienti sono stati reclutati nel Regno Unito e 53 in Italia. 288 pazienti sono stati esaminati ma non reclutati; 66 non erano eleggibili, 79 erano eleggibili ma non approcciati, 99 non hanno accettato la partecipazione allo studio e 44 sono stati omessi per altre ragioni. 14 dei 44 pazienti omessi sono stati operati in un centro Venezuelano: tale centro ha randomizzato 14 pazienti, ma non ha fornito alcun dato postoperatorio.

Violazioni del protocollo

Ci sono state 20 violazioni del protocollo in 18 pazienti. 8 pazienti sono stati allocati al gruppo OPCAB-Th, ma operati con una sternotomia mediana ed un paziente allocato al gruppo OPCAB-St è stato operato con un approccio toracotomico. Si sono verificate 11 conversioni in CEC: due nel gruppo in toracotomia e nel gruppo in sternotomia. Le ragioni per non aver ricevuto il trattamento di allocazione sono specifiche richieste del paziente, scarsi scambi respiratori, grave vasculopatia, pazienti ad alto rischio, bassa funzione ventricolare sinistra e aneurismi dell'aorta ascendente. Le ragioni di conversione in CEC sono state: instabilità emodinamica o elevazione del tratto ST all'ECG, pericardite emorragica non diagnosticata, vasi intramiocardici, gravi calcificazioni coronariche, fibrillazione ventricolare prima dell'esecuzione dei graft.

Caratteristiche basali e dati intraoperatori

L'età media dei pazienti è stata di 64,9 anni (SD 8.5) e l'89% erano di sesso maschile. La mediana dell'Euroscore è stata 3; il 51% dei pazienti era fumatore attuale o pregresso ed il 24% era diabetico. La malattia coronarica era trivasale nel 66% dei pazienti ed una buona funzione ventricolare era presente nel 78% dei pazienti. Le caratteristiche basali non differivano tra i due gruppi ad eccezione dell'ipertensione, stenosi critica del tronco comune della coronaria sinistra e l'uso di aspirina che sono risultati più frequenti nel gruppo OPCAB-St. Al contrario, una percentuale inferiore di pazienti nel gruppo OPCAB-St assumeva beta bloccanti e vi è stata una maggior percentuale di procedure urgenti nel gruppo OPCAB-St. La durata media degli interventi è risultata essere 50 minuti più lunga nel gruppo OPCAB-Th (media 4.1 ore vs 3.3 ore). Inoltre il numero dei grafts eseguiti è stato inferiore nel gruppo OPCAB-Th.

Outcome primario

Nel gruppo OPCAB-St il 77% dei pazienti sono stati classificati come idonei alla dimissione contro il 68% del gruppo OPCAB-Th. Per i restanti pazienti tale idoneità è stata censurata per la presenza di un evento negativo o per il decesso del paziente. Il tempo medio di dimissione nel gruppo OPCAB-Th è stato di 6 giorni con un "interquartile range" compreso tra 4 e 7; nel gruppo OPCAB-St il tempo medio di dimissione è stato di 5 giorni (4-7). Il "time ratio" (TR, OPCAB-Th/OPCAB-St) stimato è stato pari a 1.03 ($p=0.53$) indicando un tempo di dimissione 3% più lungo nel gruppo OPCAB-Th, sebbene tale differenza non fosse statisticamente significativa.

Outcomes secondari

Il tempo di intubazione è stato più breve (65 minuti inferiore) per i pazienti del gruppo OPCAB-Th ($p=0.017$), sebbene il tempo di degenza in terapia intensiva fosse simile (media 22.4 ore vs 23 ore, HR=0.98, intervallo di confidenza 95% (0.73,1.33)). il tempo di degenza

post-operatorio globale è stato simile (5 giorni vs 6). C'è stata una incidenza maggiore di infarti miocardici nel gruppo OPCAB-Th (13% vs 3% $p=0.012$), ma una minor incidenza di aritmie (23% vs 35% $p=0.059$). L'incidenza di trasfusione di sangue è stata simile nei due gruppi così come le infezioni di ferita.

Per quel che riguarda la funzione polmonare, al momento della dimissione la media FEV1 e FVC era superiore nel gruppo OPCAB-Th mediamente di 0.13 l. Il PEF e il rapporto FEV1/FVC sono invece risultati simili. In media la gestione della "patient controlled analgesia" è risultata del 37% più lunga nel gruppo OPCAB-Th con una media di 38.8 ore vs 35.5 ore sebbene il volume totale di analgesici utilizzati è risultata essere simile. Nel gruppo OPCAB-Th la media di infusione di analgesico per blocco paravertebrale è stato in media 243 ml nelle prime 12 ore con una media totale di 360 ml. Il pain score è risultato simile tra i due gruppi.

Markers biochimici di infiammazione post-chirurgica

Le analisi dei marker biochimici di infiammazione sono stati ricavati per un sottogruppo di 60 pazienti operati al Bristol Heart Institute. Per l'IL-6 il dosaggio è risultato essere più basso a 4 ore nel gruppo OPCAB-Th (HR 0.72, $p=0.05$), sebbene agli altri momenti di misurazione è risultato essere simile nei due gruppi. Per quell che riguarda il C3a si è notato un valore più alto nel gruppo OPCAB-Th a 4 ore senza ulteriori differenze nelle restanti misurazioni ad eccezione della misurazione a 12 ore dove il dosaggio è risultato essere il 16% più basso nel gruppo OPCAB-Th ($p=0.065$). Il dosaggio di IL-8 è risultato essere inferiore nel gruppo OPCAB-Th ($p=0.044$) mentre per IL-10 e C5a non vi sono state differenze statisticamente significative.

| Variable (log-scale) | Randomised to TH (n=63) | | Randomised to ST (n=64) | | Mean difference (TH-ST) (95% CI) | p-value |
|--------------------------------------|-------------------------|-----------|-------------------------|-----------|----------------------------------|---------|
| BASELINE | Mean | SD | Mean | SD | | |
| IL-6 pg/ml | 1.17 | 0.64 | 1.35 | 0.93 | | |
| IL-8 pg/ml | 1.96 | 0.51 | 2.01 | 0.46 | | |
| IL-10 pg/ml | 2.14 | 0.52 | 2.10 | 0.49 | | |
| C3a ng/ml | 7.74 | 0.30 | 7.52 | 0.50 | | |
| C5a ng/ml | 2.76 | 0.40 | 2.62 | 0.42 | | |
| POST INTERVENTION | Mean | SE | Mean | SE | | |
| IL-6 (pg/ml) | | | | | | |
| End of surgery | 5.29 | 0.24 | 5.10 | 0.25 | 0.19 (-0.22,0.59) | |
| 4 hours post surgery | 5.66 | 0.19 | 6.00 | 0.19 | -0.33 (-0.64,-0.01) | |
| 12 hours post surgery | 5.79 | 0.25 | 5.85 | 0.25 | -0.06 (-0.49, 0.38) | |
| 24 hours post surgery | 5.80 | 0.22 | 5.84 | 0.22 | -0.04 (-0.41,0.33) | |
| Test for treatment*time interaction | | | | | | 0.013 |
| IL-8 (pg/ml) | | | | | | |
| End of surgery | 2.91 | 0.17 | 3.08 | 0.17 | | |
| 4 hours post surgery | 3.34 | 0.15 | 3.52 | 0.15 | | |
| 12 hours post surgery | 3.61 | 0.17 | 3.62 | 0.17 | | |
| 24 hours post surgery | 3.37 | 0.17 | 3.64 | 0.17 | | |
| Test for treatment*time interaction | | | | | | 0.12 |
| Overall estimate of treatment effect | | | | | -0.19 (-0.38,-0.004) | 0.044 |
| IL-10 (pg/ml) | | | | | | |
| End of surgery | 2.66 | 0.27 | 2.34 | 0.28 | | |
| 4 hours post surgery | 2.86 | 0.23 | 2.72 | 0.24 | | |
| 12 hours post surgery | 2.97 | 0.22 | 3.09 | 0.23 | | |
| 24 hours post surgery | 2.98 | 0.26 | 3.07 | 0.27 | | |
| Test for treatment*time interaction | | | | | | 0.23 |
| Overall estimate of treatment effect | | | | | 0.04 (-0.22, 0.30) | 0.77 |
| C3a (ng/ml) | | | | | | |
| End of surgery | 7.74 | 0.12 | 7.61 | 0.13 | 0.13 (-0.08,0.33) | |
| 4 hours post surgery | 7.52 | 0.12 | 7.41 | 0.12 | 0.11 (-0.10,0.31) | |
| 12 hours post surgery | 7.40 | 0.12 | 7.56 | 0.12 | -0.17 (-0.35,0.01) | |
| 24 hours post surgery | 7.62 | 0.13 | 7.75 | 0.13 | -0.13 (-0.34,0.08) | |
| Test for treatment*time interaction | | | | | | 0.007 |
| C5a (ng/ml) | | | | | | |

| | | | | | |
|--------------------------------------|------|------|------|---------------------|------|
| End of surgery | 2.64 | 0.12 | 2.58 | 0.13 | |
| 4 hours post surgery | 2.85 | 0.11 | 2.73 | 0.12 | |
| 12 hours post surgery | 2.90 | 0.12 | 2.81 | 0.12 | |
| 24 hours post surgery | 3.10 | 0.13 | 3.02 | 0.13 | |
| Test for treatment*time interaction | | | | | 0.70 |
| Overall estimate of treatment effect | | | | 0.088 (-0.03, 0.20) | 0.12 |

Tabella 2: dosaggio dei markers biochimici di danno infiammatorio.

Eventi avversi

Dei 173 pazienti operati, 147 hanno manifestato almeno un evento avverso (83% nel gruppo OPCAB-Th e 87% nel gruppo OPCAB-St) e 17 hanno manifestato un evento avverso inaspettato (12% OPCAB-Th vs 7% OPCAB-St). Due di questi eventi avversi, uno per ogni gruppo, sono stati relati alla procedura utilizzata. L'evento avverso in toracotomia è stato l'erniazione cardiaca attraverso la toracotomia che ha richiesto il re-intervento. Nel gruppo in sternotomia, l'evento avverso è stato caratterizzato da un emotorace associato ad una dissezione di tipo A.

SEZIONE IV

DISCUSSIONE

DISCUSSIONE

Il by-pass aorto-coronarico in circolazione extracorporea è ormai una tecnica largamente diffusa, standardizzata e sicura per ottenere una completa ed efficace rivascolarizzazione chirurgica del miocardio. Comunque, nonostante le importanti innovazioni tecniche, a tuttoggi è gravata da una alta percentuale di complicanze postoperatorie come fibrillazione atriale, sanguinamento post-operatorio e disfunzione d'organo temporanea. In particolare il danno infiammatorio post-chirurgico è uno dei più frequenti outcome negativi di questa procedura chirurgica.

La tecnica di rivascolarizzazione chirurgica del miocardio a cuore battente è stata introdotta proprio per ovviare agli effetti deleteri della CEC. Tale tecnica è oggi anch'essa largamente diffusa, sebbene rappresenti solo il 25% circa degli interventi di BPAC. Nonostante i numerosi studi pubblicati non si ha ancora una reale definizione dei vantaggi che tale tecnica possa portare in termini clinici. Diversi studi retrospettivi però hanno documentato un importante vantaggio epr la tecnica a cuore battente in particolare nei pazienti ad elevato rischio chirurgico

Quale che sia la tecnica adottata (CEC o non-CEC), l'approccio chirurgico preferenziale resta comunque la sternotomia mediana. Tale approccio, sebbene semplice e ripetibile, è gravato ancora da un alta percentuale di complicanze infettive che possono andare dalla semplice infezione superficiale di ferita alla mediastinite. Nel 1996 nuovi approcci chirurgici per il BPAC sono stati proposti ed in particolare gli approcci toracotomici e mini-toracotomici sembravano rappresentare una valida alternativa al classico approccio sternotomico. In realtà tali approcci, ed in particolare la mini-toracotomia, sembravano essere utilizzabili per una rivascolarizzazione mono-vasale. Nel 2003 però è stata pubblicata una prima grande casistica coinvolgente 200 pazienti¹⁰ con una media di grafts pari a $2,9 \pm 1.08$. questa rappresenta la

prima grande serie in pazienti con malattia coronarica multivasale i cui risultati sono stati molto interessanti. Infatti nella loro casistica, Srivastava e colleghi, hanno avuto una mortalità ospedaliera estremamente ridotta (0.5%) e solo 2 conversioni in CEC (1%). Le complicanze post-operatorie si sono dimostrate esigue: non si sono verificati stroke post-chirurgici e solo 3 pazienti hanno richiesto una ventilazione prolungata (1.5%) per oltre 48 ore; inoltre la percentuale di sanguinamento post-operatorio è stata molto bassa coinvolgendo solo il 2.5% dei pazienti, mentre l'incidenza di fibrillazione atriale post-chirurgica è stata notevolmente bassa rappresentando solo l'8%. Nel 2006 è stata effettuata un'altra serie di pazienti con malattia coronarica multivasale, dimostrando che con tale approccio era comunque possibile effettuare una rivascolarizzazione chirurgica completa. I vantaggi di tale tecnica associati alla rivascolarizzazione a cuore battente potenzialmente rappresenterebbero la migliore tecnica di rivascolarizzazione chirurgica del miocardio. Infatti oltre a fornire gli ormai documentati vantaggi del cuore battente riduce in maniera notevole la morbidità associata alla sternotomia mediana. I risultati di tale serie, coinvolgente 255 pazienti, sembrano essere incoraggianti: la rivascolarizzazione è risultata essere completa nella maggioranza dei pazienti, la mobilizzazione di entrambe le arterie mammarie è stata possibile senza problemi e l'esposizione della parete laterale e posteriore del ventricolo sinistro è apparsa semplice nella maggior parte dei casi. Inoltre gli autori in questo lavoro hanno dimostrato come tale tecnica sia associata ad una più rapida estubazione e il grado di dolore postchirurgico sia stato minore. Nella stessa serie gli autori hanno documentato un'incidenza di fibrillazione atriale estremamente bassa (5,5%) se paragonata alla percentuale di fibrillazione atriale del 30-40% del BPAC eseguito in sternotomia. In conclusione è stato anche riportato un rapido tempo di dimissione con una media degenza postoperatoria pari a 48 ore nel 65% dei pazienti e con scarse complicanze quali temporanea paresi del nervo frenico. I promettenti risultati di tale casistica hanno aperto la strada all'uso

della stessa su larga scala. In realtà l'uso della toracotomia per la rivascolarizzazione chirurgica a cuore battente è tuttora utilizzata in pochissimi casi ed in genere recidivi. Questo è probabilmente dovuto alla elevata difficoltà tecnica nel confezionamento delle anastomosi e della difficile gestione delle possibili complicanze intraoperatorie che potrebbero verificarsi. Inoltre non vi è un grande supporto scientifico a tale tecnica: infatti sino ad ora non vi sono studi prospettici randomizzati che abbiano studiato tale approccio paragonandolo alla tecnica classica. Per tale motivo si è reso necessario uno studio prospettico randomizzato, possibilmente multicentrico, che potesse analizzare la maggior parte dei dati clinici confrontando i due gruppi in maniera autonoma.

Lo studio STET è nato su queste basi proprio per verificare la fattibilità su larga scala di questo approccio toracotomico e per documentare i reali vantaggi dello stesso. Per fare ciò sono stati reclutati 191 pazienti in due centri e randomizzati ai due diversi approcci. I pazienti sono stati valutati da diversi punti di vista clinici (complicanze, tempi di degenza, mortalità, dolore etc), ma anche da un punto di vista biochimico attraverso l'analisi di markers biochimici di infiammazione post-chirurgica.

Dai risultati in nostro possesso non si evince un grande vantaggio in termini di tempo di degenza nei pazienti operati in toracotomia, visto che l'idoneità alla dimissione è risultata pressoché analoga nei due gruppi. Inoltre per quel che riguarda le complicanze post-operatorie non vi è un grande vantaggio di tale tecnica, mentre si è notata una più alta incidenza di infarto miocardico post-chirurgico anche se tale dato non parrebbe essere imputabile alla tecnica utilizzata. Il reale vantaggio notato è ancora una volta legato al tempo di intubazione post-chirurgico che è risultato decisamente inferiore nel gruppo delle toracotomie. Tale dato è supportato anche da un miglior risultato in termini di funzionalità polmonare alla dimissione e conferma i dati precedentemente pubblicati nelle casistiche retrospettive più ampie. Un altro vantaggio sembrerebbe essere in termini di riduzione delle

complicanze aritmiche, supportando i buoni risultati in tal senso dimostrati da Guida e colleghi.

Per quel che riguarda il danno infiammatorio abbiamo analizzato la concentrazione serica di diverse interleuchine, nonché di fattori del complemento ed i risultati sono apparsi contrastanti. Infatti se il dosaggio di IL-6 è risultato essere più basso a 4 ore nel gruppo OPCAB-Th, non si è evidenziata differenza nelle altre misurazioni. Inoltre il dosaggio di C3a è risultato più alto nel gruppo OPCAB-Th a 4 ore, ma più basso a 12 ore ($p=0.065$). Infine il dosaggio di IL-8 è risultato essere inferiore nel gruppo OPCAB-Th ($p=0.044$), mentre per IL-10 e C5a non vi sono state differenze statisticamente significative. In definitiva in questo sottogruppo di 60 pazienti non si sono verificate importanti differenze in termini di danno infiammatorio, sebbene tendenzialmente si evidenzia un minor impatto nella tecnica OPCAB-Th.

Per quel che riguarda gli eventi avversi, la tecnica in toracotomia si è dimostrata sicura con una sola complicanza intervento-relata condizionante un re-intervento.

SEZIONE V

CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

In conclusione possiamo dire che la tecnica di rivascularizzazione chirurgica del miocardio mediante toracotomia sinistra appare essere sicura e ripetibile. Non si sono evidenziati i grandi vantaggi riportati da altri autori in studi retrospettivi ed in definitiva non si evince il reale vantaggio di tale tecnica. Anche in termini di infiammazione post-chirurgica non si evidenziano importanti benefici della tecnica toracotomia. Ulteriori studi sono necessari per meglio chiarire le indicazioni ed i benefici della suddetta tecnica chirurgica.

RINGRAZIAMENTI

I miei sentiti ringraziamenti vanno a tutti coloro che hanno reso possibile la stesura di questa tesi. Ringrazio innanzitutto il Professor Andrea Sala, Direttore del Dipartimento di Scienze Chirurgiche dell'Università dell'Insubria, per avermi supportato ed aver creduto in me durante tutti gli anni del Dottorato di Ricerca: a Lui devo buona parte dell'esperienza professionale e scientifica da me acquisita. Ringrazio il Professor Lorenzo Dominioni, Direttore del Corso di Dottorato di Ricerca in Chirurgia e Biotecnologie Chirurgiche dell'Università degli Studi dell'Insubria, per avermi concesso l'occasione di partecipare a questo importante Corso di Dottorato. Ringrazio inoltre il Prof. Gianni Angelini, direttore del Bristol Heart Institute, che ha rappresentato per me una guida ed un modello a cui aspirare e che mi ha sostenuto durante tutta la mia esperienza di studio e lavoro in Inghilterra: a lui va tutta la mia stima e la mia gratitudine. Un ringraziamento al mio Tutor durante il corso di Dottorato, Dottor Sandro Ferrarese. Ringrazio infine mia moglie per avermi sopportato durante questi importanti anni di studio.

SEZIONE VI

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- 1 Butler J, Rucker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993;55:552-9
- 2 Ohata T, Sawa Y, Kadoba K, Masai T, Ichikawa H, Matsuda H. Effect of cardiopulmonary bypass under tepid temperature on the inflammatory reactions. *Ann Thorac Surg* 1997;64:124-8.
- 3 Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:845-85
- 4 Gott JP, Cooper WA, Schmidt FE Jr, et al. Modifying risk for extracorporeal circulation: trial of four anti-inflammatory strategies. *Ann Thorac Surg* 1998;66:747-53.
- 5 Moen O, Hogasen K, Fosse E, et al. Attenuation of changes in leucocyte surface markers and complement activation with heparin-coated cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1997;63:105-11
- 6 Fransen E, Maessen J, Dentener M, Senden N, Geskes G, Buurman W. Systemic inflammation present in patients undergoing CABG without extracorporeal circulation. *Chest* 1998;113:1290-5.
- 7 Brasil LA, Gomes WJ, Salomao R, Buffolo E. Inflammatory response after myocardial revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998;66:56-9
- 8 Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Lotto AA, Pitsis AA, Angelini GD. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1198-204
- 9 Hazama S, Kiyoyuki E, Yamachika S, et al. Inflammatory response after coronary revascularization: off-pump versus on-pump (heparin-coated circuits and poly2methoxyethylacrylate-coated circuits). *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004;10:90-6.
- 10 Srivastava SP, Patel KN, Skantharaja R, Barrera R, Nanayakkara D, Srivastava V. Off-pump complete revascularization through a left lateral thoracotomy (ThoraCAB): the first 200 cases. *Ann Thorac Surg* 2003;76:46-9.
- 11 Lajos TZ, Akhter M, Bergsland J, Grosner G, Lewin AN, Salerno TA, et al. Limited access left thoracotomy for reoperative coronary artery disease: on or off pump. *J Card Surg* 2000;15:291-5.
- 12 Kuniyoshi Y, Yamashiro S, Miyagi K, Uezu T, Arakaki K, Koja K. Off-pump redo coronary artery bypass grafting via left thoracotomy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2003;9:378-83.

-
- 13 Calafiore AM, Giammarco GD, Teodori G, Bosco G, D'Annunzio E, Barsotti A, et al. Left anterior descending coronary artery grafting via left anterior small thoracotomy without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1658-1665.
 - 14 Mariani MA, Boonstra PW, Grandjean JG, Peels JO, Monnick SH, den Heijer P, et al. Minimally invasive coronary artery bypass grafting versus coronary angioplasty for isolated type C stenosis of the left anterior descending artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:434-439.
 - 15 Diegeler A, Thiele H, Falk V, Hambrecht R, Spyridis N, Sick P, et al. Comparison of stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery. *N Engl J Med* 2002;347:561-6.
 - 16 Edmunds LH, Jr. Extracorporeal perfusion in cardiac surgery in the adult. In Edmunds LH, Jr, Ed. *Cardiac Surgery in the adult*. McGraw-Hill, New York 1997:255-294.
 - 17 Ascione R, Angelini GD. Off-pump coronary artery bypass surgery: the implications of the evidence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:779-81.
 - 18 Calafiore A, Teodori G, Di Giammarco G, et al. Multiple arterial conduits without cardiopulmonary bypass: early angiographic results. *Ann Thorac Surg* 1999;67:450-6.
 - 19 Gulielmos V, Eller M, Thiele S, et al. Influences of median sternotomy on the psychosomatic outcome in coronary artery single vessel bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16(Suppl):34-8
 - 20 Longmire W Jr, Cannon J, Kattus A. Direct-vision coronary endarterectomy for angina pectoris. *N Engl J Med* 259;993-9.
 - 21 Sabiston D, Spencer F. *surgery of the chest*, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995:220-4.
 - 22 Nader N, Khadra W, Reich N, Bacon D, Salerno T, Panos A. Blood product use in cardiac revascularization: comparison of on and off-pump techniques. *Ann Thorac Surg* 1996;68:1640-3
 - 23 Lytle BW, Sabik JF: On-pump and off-pump bypass surgery: Tools for revascularization. *Circulation* 2004; 109:810
 - 24 Cheng DC, Bainbridge D, Martin JE, Novick RJ. 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.
 - 25 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

-
- 26 Selke 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.
- 27 Baumgartner W, Burrows S, del Nido PJ et al Recommendations of the National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Future Direction in Cardiac Surgery *Circulation*. 2005; 111: 3007-13.
- 28 Cleveland JC Jr, Shroyer AL, Chen AY, Peterson E, Grover FL. Off-pump coronary artery bypass grafting decreases risk-adjusted mortality and morbidity. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1282-8.
- 29 Mack M, Bachand D, Acuff T et al Improved outcomes in coronary artery bypass grafting with beating-heart techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 598-607.
- 30 Al-Ruzzeh S, Ambler G, Asimakopoulos G et al; Off-Pump Coronary Artery Bypass (OPCAB) surgery reduces risk-stratified morbidity and mortality: a United Kingdom Multi-Center Comparative Analysis of Early Clinical Outcome. *Circulation* 2003; 108 suppl 1: II1-8.
- 31 Calafiore AM, Di Mauro M, Canosa C et al Early and late outcome of myocardial revascularization with and without cardiopulmonary bypass in high risk patients (EuroSCORE ≥ 6). *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 360-7.
- 32 Sharony R, Bizakis 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: II15-20.
- 33 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.
- 34 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.
- 35 Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, Ascione R. Early and midterm outcome after offpump 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.
- 36 Sedrakyan, A, Wu, AW, Parashar, A, Bass, EB , Treasure, T Off-pump surgery is associated with reduced occurrence of stroke and other morbidity compared with traditional coronary artery bypass grafting. *Stroke* 2006; 37: 2759-2769
- 37 Moller, CH, Penninga, L, Wetterslev, J, Steinbruchel, DA, Gluud, C Clinical outcomes in randomised trials of oof- vs. on-pump coronary artery bypass surgery:

systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses. *Eur Heart J* doi:10.1093/eurheartj/ehn335

38 SOS: Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): A randomized, controlled trial. *Lancet* 2002; 360:965.

39 Stover EP, Siegel LC, Parks R, et al: Variability in transfusion practice for coronary artery bypass surgery persists despite national consensus guidelines: A 24-institution study. Institutions of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology* 1998; 88:327

40 Stamou SC, Hill PC, Dangas G, et al: Stroke after coronary artery bypass: Incidence, predictors, and clinical outcome. *Stroke* 2001; 32:1508

41 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.

42 Ascione R, Caputo M, Calori G, et al: Predictors of atrial fibrillation after conventional and beating heart coronary surgery: A prospective, randomized study. *Circulation* 2000; 102:1530.

43 Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, et al: Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:1198

44 Ascione R, Lloyd CT, Gomes WJ, et al: Beating versus arrested heart revascularization: Evaluation of myocardial function in a prospective, randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15:685.

45 Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, et al: On-pump versus off-pump coronary revascularization: Evaluation of renal function. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:493.

46 Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, et al: Economic outcome of off-pump coronary artery bypass surgery: A prospective, randomized study. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:2237.

47 Ascione R, Williams SV, Lloyd CT, et al: Reduced postoperative blood loss and transfusion requirement after beating-heart coronary operations: A prospective, randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121:689.

48 Ascione R, Reeves BC, Taylor FC, et al: Beating heart against cardioplegic arrest studies (BHACAS 1 and 2): Quality of life at midterm follow-up in two randomised, controlled trials. *Eur Heart J* 2004; 25:765.

49 Baker RA, Andrew MJ, Ross IK, Knight JL: The Octopus II stabilizing system: Biochemical and neuropsychological outcomes in coronary artery bypass surgery. *Heart Surg Forum* 2001; 4:S19.

-
- 50 Caputo M, Yeatman M, Narayan P, et al: Effect of off-pump coronary surgery with right ventricular assist device on organ function and inflammatory response: A randomized, controlled trial. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:2088.
- 51 Carrier M, Perrault LP, Jeanmart H, et al: Randomized trial comparing off-pump to on-pump coronary artery bypass grafting in high-risk patients. *Heart Surg Forum* 2003; 6:E89.
- 52 Covino E, Santise G, Di Lello F, et al: Surgical myocardial revascularization (CABG) in patients with pulmonary disease: Beating heart versus cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2001; 42:23.
- 53 Cox CM, Ascione R, Cohen AM, et al: Effects of cardiopulmonary bypass on pulmonary gas exchange: A prospective, randomized study. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:140.
- 54 Czerny M, Baumer H, Kilo J, et al: Inflammatory response and myocardial injury following coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17:737.
- 55 Czerny M, Baumer H, Kilo J, et al: Complete revascularization in coronary artery bypass grafting with and without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:165.
- 56 Diegeler A, Hirsch A, Schneider F, et al: Neuromonitoring and neurocognitive outcome in off-pump versus conventional coronary bypass operation. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:1162.
- 57 Dorman BH, Kratz JM, Multani MM, et al: A prospective, randomized study of endothelin and postoperative recovery in off-pump versus conventional coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18:25.
- 58 Gerola LR, Buffolo E, Jاسبك W, et al: Off-pump versus on-pump myocardial revascularization in low-risk patients with one or two vessel disease: Perioperative results in a multicenter randomized, controlled trial. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:569.
- 59 Gu YJ, Mariani MA, van Oeveren W, et al: Reduction of the inflammatory response in patients undergoing minimally invasive coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:420.
- 60 Guler M, Kirali K, Toker ME, et al: Different CABG methods in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:152.
- 61 Gulielmos V, Menschikowski M, Dill H-M, et al: Interleukin-1, interleukin-6 and myocardial enzyme response after coronary artery bypass grafting: A prospective, randomized comparison of the conventional and three minimally invasive surgical techniques. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18:594.
- 62 Gulielmos V, Eller M, Thiele S, et al: Influence of median sternotomy on the psychosomatic outcome in coronary artery single-vessel bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16:S34.

-
- 63 Johansson-Synnergren M, Nilsson F, Bengtsson A, et al: Off-pump CABG reduces complement activation but does not significantly affect peripheral endothelial function: A prospective, randomized study. *Scand Cardiovasc J* 2004; 38:53.
- 64 Khan NE, De Souza A, Mister R, et al: A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2004; 350:21.
- 65 Krejca M, Skiba J, Szmagala P, et al: Cardiac troponin T release during coronary surgery using intermittent cross-clamp with fibrillation, on-pump and off-pump beating heart. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16:337.
- 66 Lee JD, Lee SJ, Tsushima WT, et al: Benefits of off-pump bypass on neurologic and clinical morbidity: A prospective, randomized trial. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:18
- 67 Legare J-F, Buth KJ, King S, et al: Coronary bypass surgery performed off pump does not result in lower in-hospital morbidity than coronary artery bypass grafting performed on pump. *Circulation* 2004; 109:887.
- 68 Lingaas 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.
- 69 Lonn U, Peterzen B, Carnstam B, Casimir-Ahn H: Beating heart coronary surgery supported by an axial blood flow pump. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:99.
- 70 Lloyd CT, Ascione R, Underwood MJ, et al: Serum S-100 protein release and neuropsychologic outcome during coronary revascularization on the beating heart: A prospective, randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119:148.
- 71 Matata BM, Sosnowski AW, Galinanes M: Off-pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:785.
- 72 Motallebzadeh R, Kanagasabay R, Bland M, et al: S-100 protein and its relation to cerebral microemboli in on-pump and off-pump coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25:409.
- 73 Muneretto C, Bisleri G, Negri A, et al: Off-pump coronary artery bypass surgery technique for total arterial myocardial revascularization: A prospective, randomized study. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:778.
- 74 Nathoe HM, van Dijk D, Jansen EWL, et al: A comparison of on-pump and off-pump coronary bypass surgery in low-risk patients. *N Engl J Med* 2003; 348:394.
- 75 Penttila HJ, Lepojärvi MVK, Kiviluoma KT, et al: Myocardial preservation during coronary surgery with and without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:565.
- 76 Puskas JD, Williams WH, Duke PG, et al: Off-pump coronary artery bypass grafting provides complete revascularization with reduced myocardial injury, 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.

77 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.

78 Sahlman A, Ahonen J, Nemlander A, et al: Myocardial metabolism on off-pump surgery: A randomized study of 50 cases. *Scand Cardiovasc J* 2003; 37:211.

79 Schulze C, Conrad N, Schutz A, et al: Reduced expression of systemic proinflammatory cytokines after off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 48:364.

80 Straka Z, Widimisky 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.

81 Selvanayagam JB, Petersen SE, Francis JM, et al: Effects of off-pump versus on-pump coronary surgery on reversible and irreversible myocardial injury. A randomized trial using cardiovascular magnetic resonance imaging and biochemical markers. *Circulation* 2004; 109:345.

82 Tang ATM, Knott J, Nanson J, et al: A prospective, randomized study to evaluate the renoprotective action of beating heart coronary surgery in low-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22:118.

83 van Dijk D, Nierich AP, Jansen EWL, et al, for the Octopus Study Group: Early outcomes after off-pump versus on-pump coronary bypass surgery: Results from a randomized study. *Circulation* 2001; 104:1761.

84 van Dijk D, Jansen EWL, Hijman R, et al, for the Octopus Study Group: Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery: A randomized trial. *JAMA* 2002; 287:1405.

85 van Dijk D, Moons KGM, Keizer AMA, et al, for the Octopus Study Group: Association between early and three-month cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary bypass surgery. *Heart* 2004; 90:431.

86 Vural KM, Tasdemir O, Karagoz H, et al: Comparison of the early results of coronary artery bypass grafting with and without extracorporeal circulation. *Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 43:320.

87 Wandschneider W, Thalmann M, Trampitsch E, et al: Off-pump coronary bypass operations significantly reduce S-100 release: An indicator for less cerebral damage? *Ann Thorac Surg* 2000; 70:1577.

88 Wehlin L, Vedin J, Vaage J, Lundahl J: Activation of complement and leukocyte receptors during on- and off-pump coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25:35.

89 Wildhirt SM, Schulz C, Conrad N, et al: Expression von TNF- α und löslichen Adhäsionsmolekülen nach koronarchirurgischen Eingriffen mit und ohne extrakorporaler Zirkulation. *Z Herz Throax GefaBchirurgie* 2000; 15:7.

90 Wildhirt SM, Schulze C, Conrad N, et al: Reduced myocardial cellular damage and lipid peroxidation in off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *Eur J Med Res* 2000; 5:222.

91 Wildhirt SM, Schulze C, Egi K, et al: Reduction of systemic and cardiac adhesion molecule expression after off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *Shock* 2001; 16:55.

92 Zamvar V, Williams D, Hall J, et al: Assessment of neurocognitive impairment after off-pump and on-pump techniques for coronary artery bypass graft surgery: Prospective, randomized, controlled trial. *BMJ* 2002; 325:1268.

93 Lund C, Hol PK, Lundbland R, et al: Comparison of cerebral embolization during off-pump and on-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:765.

DISCLOSURE

All the data and the dataset used to prepare this PhD thesis are property of the Bristol Heart Institute and the STET trial committee. They have been used ONLY for this PhD thesis after the approval of the Bristol Heart Institute. These data are now being submitted for scientific publication. The author has not conflict of interest to disclose.