

# TRATTAMENTO IBRIDO: AL CHIRURGO LA DISCENDENTE ANTERIORE, AL CARDIOLOGO INTERVENTISTA IL RESTO

*P. Bruno, G. Perri, M. Massetti*

**Unità Operativa di Cardiochirurgia  
Fondazione Policlinico Agostino Gemelli, Roma.**

La patologia coronarica è ancora la principale causa di morte nel mondo occidentale. Oltre alla prevenzione cardiovascolare (primaria e secondaria) e all'ottimizzazione della terapia medica, le principali opzioni terapeutiche capaci di garantire un miglioramento della sopravvivenza e della qualità di vita sono rappresentate dal by-pass aorto-coronarico (Coronary Artery By-pass Graft, CABG) e dall'angioplastica coronarica percutanea (Percutaneous Coronary Intervention, PCI)<sup>1,2</sup>. Un'opzione alternativa per il trattamento dei pazienti con patologia coronarica multivasale è la rivascolarizzazione coronarica ibrida (Hybrid Coronary Artery Revascularization, HCAR)<sup>3,4</sup>.

L'obiettivo della rivascolarizzazione ibrida è di combinare i vantaggi sia delle procedure di angioplastica coronarica sia dell'intervento chirurgico di by-pass aorto-coronarico, riducendo al minimo i rispettivi svantaggi. Diversi studi, infatti, hanno dimostrato che il vantaggio principale della rivascolarizzazione coronarica chirurgica (off-pump o a cuore battente) è correlato all'utilizzo dell'Arteria Mammaria Interna Sinistra (AMIS) anastomizzata sull'arteria Discendente Anteriore (DA)<sup>5-7</sup>. Infatti, è stato ampiamente dimostrato che il CABG AMIS-DA si associa ad una riduzione della mortalità intra e post-procedurale e della ricorrenza di angina<sup>8-10</sup> e garantisce un'eccellente pervietà a lungo termine del graft, raggiungendo il 98% a 10 anni<sup>3,11,12</sup>. Analogamente, il CABG con l'AMIS protegge l'albero coronarico nativo dagli effetti deleteri della progressione della malattia aterosclerotica<sup>8</sup>. Allo stesso tempo, però, i condotti venosi, normalmente utilizzati per completare la rivascolarizzazione chirurgica multivasale, sono più inclini alla degenerazione aterosclerotica, con conseguente percentuale di re-stenosi a distanza dal 6.2% al 30% a 12 mesi<sup>13-15</sup>. Inoltre, la chirurgia coronarica convenzionale mediante approccio sternotomico standard richiede almeno 24 ore di degenza in terapia intensiva, con una degenza ospedaliera media di 6-7 giorni e può associarsi a complicanze post-operatorie quali fibrillazione atriale, incidenti cerebrovascolari, necessità di

trasfusioni e infezioni respiratorie o sternali<sup>16</sup>. Diversamente, i nuovi stent medicati (Drug-Eluting Stent o DES) attualmente utilizzati per le procedure di PCI garantiscono una bassa percentuale di restenosi a distanza<sup>17,18</sup> e sono comunemente riconosciuti come una valida alternativa ai condotti venosi chirurgici in termini di pervietà a lungo termine<sup>19</sup>. Inoltre, l'angioplastica percutanea, rispetto alle complicanze intra e post-operatorie precoci del CABG, può essere considerata una procedura mini-invasiva, con rischi intra e post-operatori notevolmente ridotti. Tuttavia, nella patologia coronarica multivasale, nonostante l'utilizzo dei nuovi stent medicati, l'angioplastica percutanea si associa ad un più alto rischio sia di ischemia intra e peri-procedurale, sia di "eventi clinici avversi" (Maior Adverse Cardiovascular Events, MACE)<sup>3,20,21</sup>. In questo contesto, l'approccio ibrido prevede, nei pazienti con patologia coronarica multivasale, il by-pass aorto-coronarico utilizzando la AMIS sulla DA associato ad angioplastica percutanea dei rami coronarici dei territori "non DA", garantendo la pervietà a lungo termine della rivascolarizzazione coronarica e riducendo il trauma e l'invasività chirurgica.

### Selezione dei pazienti e indicazioni

La selezione dei pazienti che potrebbero beneficiare di una rivascolarizzazione ibrida dovrebbe essere fatta da un Heart Team multidisciplinare in cui diverse figure professionali, quali cardiologo interventista, cardiocirurgo e cardio-anestesista, sono coinvolte. Infatti, l'anatomia coronarica dovrebbe essere considerata e valutata insieme, premesso che la condizione ideale per effettuare un'anastomosi AMIS-DA in mini-invasiva è quella di avere un circolo distale della DA ben rappresentato<sup>3</sup>. Le lesioni possono essere completamente ostruttive, purché prossimali, consentendo comunque la riuscita della procedura. Le lesioni non-DA devono essere valutate per PCI, tenendo però conto che l'albero coronarico sarà protetto da un circolo già rivascolarizzato chirurgicamente. In generale, le condizioni migliori per HCR sono un circolo DA ben rappresentato e lesioni focali prossimali a carico dell'arteria circonflessa e della coronaria destra suscettibili di PCI<sup>22</sup>.

Diversi studi<sup>3,23,24</sup> hanno riportato le indicazioni specifiche per le procedure di rivascolarizzazione ibrida: pazienti con malattia coronarica multi-vasale con anatomia della porzione distale della DA idonea a ricevere un by-pass aorto-coronarico, territori "non-DA" suscettibili di angioplastica percutanea e assenza di controindicazioni alla doppia terapia antiaggregante. In questo gruppo, possono anche essere inclusi pazienti che, per diverse cause (extracardiache, anatomiche, ecc.), sarebbero costretti a ricevere una rivascolarizzazione chirurgica o percutanea incompleta.

Nel 2011, le Linee Guida dell'American College of Cardiology<sup>25</sup> hanno riportato che lo scopo dell'approccio ibrido è principalmente quello di ridurre la morbilità e mortalità intra e post-CABG in pazienti ad alto rischio per una chirurgia convenzionale coronarica quali quelli a rischio di sviluppare infezione della ferita sternale post-chirurgica (pazienti diabetici o fortemente obesi) o pazienti con malattia renale cronica, malattie neurologiche o malattie sistemiche. Inoltre, nei pazienti in età avanzata, severa disfunzione ventricolare sinistra, pregresse sternotomie, grave calcificazione aortica o scarsità di graft da

utilizzare per CABG, una rivascularizzazione ibrida può essere particolarmente idonea perché, essendo un approccio meno invasivo, riduce i tempi operatori e le complicanze intra e post-procedurali <sup>25</sup>.

## Tecnica

La rivascularizzazione ibrida è stata introdotta per la prima volta da Angelini <sup>4</sup> nel 1996, che eseguì un by-pass aorto-coronarico con l'arteria mammaria interna sinistra sulla DA attraverso una mini-toracotomia seguita da angioplastica con pallone delle arterie coronarie non-DA. La recente rivalutazione di tale procedura è legata all'introduzione, durante le procedure di PCI, di nuovi stents coronarici a rilascio di farmaco (Drug-Eluting Stent o DES), che garantiscono una maggiore pervietà a lungo termine della rivascularizzazione percutanea <sup>26,27,28</sup>. Da un punto di vista tecnico, diversi approcci chirurgici sono stati proposti per il by-pass AMIS-DA, tra cui mini-sternotomia o mini-toracotomia laterale sinistra oppure CABG mediante l'ausilio di robot. L'obiettivo è quello di eseguire un approccio minimamente invasivo per evitare le comorbilità legate al by-pass cardiopolmonare e al clampaggio aortico. Indipendentemente dal tipo di approccio, la prima fase è di mobilizzazione e prelievo dell'arteria mammaria interna sinistra con tecnica scheletrizzata, seguita dalla successiva anastomosi del graft arterioso sull'arteria discendente anteriore senza l'ausilio della circolazione extracorporea. La tecnica più utilizzata di CABG diretto con tecnica mini-invasiva (Mid-CAB) prevede un piccolo accesso toracotomico sinistro a livello del 4°-5° spazio intercostale (Left Anterior Small Thoracotomy, LAST). Grazie all'uso di speciali retrattori e di stabilizzatori cardiaci è possibile effettuare la Mid-CAB a cuore battente, direttamente dall'accesso toracotomico <sup>29</sup>. I vantaggi di questa tecnica sono il risparmio dell'incisione sternale, dell'utilizzo del by-pass cardiopolmonare e del clampaggio aortico. Inoltre, il Mid-CAB si associa ad una riduzione del rischio di infezioni e sanguinamenti se paragonato al CABG standard per via toracotomica, opzione che tramite questa tecnica rimane sempre percorribile. Per ridurre ulteriormente l'invasività del gesto chirurgico sono stati sviluppati approcci endoscopici o robotici. In quest'ultimo caso si procede a prelievo endoscopico dell'arteria mammaria interna dopo identificazione e mobilizzazione del vaso e successiva anastomosi sull'arteria coronaria mediante robot.

Sono stati proposti due diversi tipi di HCAR: CABG e PCI simultanei (single stage approach) o CABG e PCI in due tempi (two stages approach). Il primo approccio prevede che sia la chirurgia che la procedura percutanea vengano eseguite nella stessa seduta operatoria, con la PCI che segue il CABG dopo poco tempo. Questa tecnica necessita della cosiddetta "sala ibrida" (fig. 1), ossia di una sala operatoria attrezzata dotata di tutta la strumentazione chirurgica e percutanea nonché di dispositivi avanzati di imaging, quali intensificatori di brillantezza o scanner. Nel "single stage approach", si procede a iniziale CABG a cuore battente attraverso mini-toracotomia sinistra della AMIS sulla DA seguito, subito dopo, da PCI sui rami "non-DA". In questa tecnica, i vantaggi sono legati alla possibilità di valutare il graft LIMA-LAD subito dopo il CABG e contemporaneamente permettere l'impianto di stent sulle lesioni "no-DA" con il territorio dell'arteria discendente anteriore "protetto". In maniera analoga, con tale metodica, si permette, in caso di inefficace PCI, di



Fig. 1. Sala Ibrida del Policlinico Gemelli.

procedere a completamento della rivascularizzazione mediante ulteriori bypass aorto-coronari sui rami “no-DA”. Come recentemente riportato<sup>30,31</sup>, l’approccio simultaneo si associa ad una riduzione dei costi procedurali, ad una ridotta degenza ospedaliera e ad una riduzione dell’incidenza di nuovi ricoveri. Gli svantaggi sono principalmente correlati alla necessità di una “sala ibrida” accuratamente attrezzata sia per la procedura chirurgica che interventistica e al maggiore rischio di sanguinamento post-operatorio a causa dell’utilizzo della doppia terapia antiaggregante<sup>3</sup>. Infatti, l’uso della doppia terapia antiaggregante deve essere accuratamente valutato, bilanciando il rischio tra il sanguinamento post-chirurgico e la trombosi degli stent: la risposta dei nuovi stent alla protamina utilizzata durante l’intervento chirurgico non è ancora stata sufficientemente analizzata. Un’altra limitazione dell’approccio simultaneo è nei pazienti con insufficienza renale cronica, che sono esposti per un breve periodo ad un maggiore insulto nefrotossico da mezzo di contrasto<sup>3</sup>. Nell’approccio a due stadi, la sequenza delle procedure (CABG o PCI prima) deve essere correlata alle condizioni anatomiche o cliniche dei pazienti. Quando il CABG viene eseguito prima, come attualmente consigliato dalle Guidelines dell’American College of Cardiology<sup>25</sup>, i vantaggi principali sono di consentire un’immediata valutazione angiografica post-operatoria della pervietà del graft, di ridurre il sanguinamento peri-operatorio e di ridurre il rischio procedurale della PCI su territori “non DA”. Inoltre, analogamente a quanto descritto prima, con la protezione del circolo della DA è possibile aggredire tramite PCI lesioni a maggior rischio. Gli svantaggi di questo approccio sono il rischio di ischemia nei territori “non DA” durante il CABG e la necessità di re-intervento chirurgico se la PCI è inefficace<sup>3,24</sup>. Quando viene eseguita prima la PCI, i vantaggi sono di ridurre i rischi di ischemia peri-procedurale durante il CABG e di eseguire una rivascularizzazione chirurgica totale in singola seduta operatoria se la PCI è inefficace. Gli svantaggi, invece, sono legati

all'elevato rischio di sanguinamento post-operatorio a causa della necessaria terapia antiaggregante utilizzata durante la PCI, alla mancata valutazione angiografica post-operatoria dell'anastomosi chirurgica, alla difficoltà tecnica di eseguire un'anastomosi coronarica a cuore battente sotto terapia antiaggregante e al rischio di trombosi dello stent dopo il CABG sia per la risposta infiammatoria post-chirurgica sia per l'interruzione della terapia antiaggregante<sup>24</sup>. L'indicazione principale ad eseguire prima la PCI è, nei pazienti con sindrome coronarica acuta, dovuta ad una lesione su un ramo "non-DA", che può essere trattata subito con PCI e dove la rivascolarizzazione chirurgica può essere dilazionata alla sospensione "sicura" della terapia antiaggregante<sup>3</sup>.

Come emerge dall'analisi della letteratura, l'incidenza di complicanze cardiache maggiori è più bassa dopo HCAR rispetto al CABG tradizionale<sup>23,24</sup>, e ciò è dovuto a diversi fattori: in primo luogo, nella procedura HCAR viene evitato il clampaggio aortico e quindi manipolazioni dell'aorta, che sono i principali fattori di rischio per complicanze cerebrovascolari quali ictus e TIA. In secondo luogo, come già descritto precedentemente, l'approccio ibrido consente sia di confermare la qualità dell'anastomosi coronarica sia di rimediare in breve tempo ad eventuale PCI inefficace. Infine, l'approccio minimamente invasivo permette di ottenere un migliore e più veloce recupero post-procedurale del paziente. Infatti, diversi studi<sup>23,32</sup>, hanno evidenziato che la degenza post-operatoria, sia in terapia intensiva sia nei reparti di degenza, è ridotta dopo HCAR. Questi risultati sono da ricondurre principalmente sia alla minore necessità di emotrasfusioni intra e post-procedurali sia alla ridotta infiammazione sistemica post by-pass cardiopolmonare, con conseguente più rapida ripresa post-operatoria<sup>30</sup>. In particolare, Bachinsky et al.<sup>31</sup>, confrontando pazienti sottoposti a rivascolarizzazione ibrida mediante robot rispetto ai pazienti sottoposti a CABG off-pump tradizionale, hanno evidenziato un miglioramento della qualità della vita dopo la dimissione ospedaliera e un più rapido ritorno all'attività lavorativa tra i primi, confermando che non solo il by-pass cardiopolmonare ma anche l'invasività del gesto chirurgico influenzano il recupero post-operatorio.

Molteplici studi hanno valutato, inoltre, la sicurezza e la fattibilità della rivascolarizzazione ibrida nella patologia coronarica multivasale<sup>23,24,33,34</sup>. Nella meta-analisi di Zhu et al.<sup>23</sup> la HCAR, rispetto al CABG, si associa a ridotta mortalità intra-ospedaliera, ridotta mortalità ad un anno e ridotta percentuale di ictus o di eventi cardiaci o cerebrovascolari post-operatori. In maniera analoga, la rivascolarizzazione ibrida si associa ad una ridotta necessità di trasfusioni e ad una degenza in terapia intensiva più breve rispetto al CABG. Harskamp et al.<sup>33</sup>, in una meta-analisi di 1.190 pazienti sottoposti a CABG o ad HCAR, non hanno trovato alcuna differenza significativa in termini di numero di decessi, incidenza di infarto miocardico o ictus post-procedurale, e di nuova rivascolarizzazione ad un anno tra i due gruppi ( $p = 0.13$ ). Lo stesso studio, tuttavia, dimostra che il tasso di rivascolarizzazioni successive è maggiore nella HCAR rispetto al CABG a causa della re-stenosi o della trombosi intra-stent. I dati di follow-up del registro HCAR<sup>24</sup> dimostrano un tasso di sopravvivenza del 92.5% ad un anno<sup>34</sup> e dell'84.8% a 5 anni<sup>35</sup>. Lo stesso registro riporta libertà da MACE del 93.1% ad 1 anno, fino al 75.2% a 5 anni<sup>36</sup>. Leacche e coll.<sup>37</sup> hanno analizzato i risultati a 30 giorni in pazienti sottoposti a HCAR o a CABG dopo stratificazione del rischio attraverso EuroSCORE e

SYNTAX score. I loro risultati hanno evidenziato che l'approccio ibrido può essere considerato una valida alternativa nei pazienti con punteggio SYNTAX >32, mentre il CABG dovrebbe essere preferito nei pazienti con punteggio SYNTAX <32. Diversamente, Shen et al.<sup>38</sup> non hanno mostrato alcuna differenza rispetto al rischio di MACE tra HCR e CABG in pazienti con alto SYNTAX score (>30). Il primo studio prospettico randomizzato sulla HCAR eseguita nei pazienti con malattia multivasale è stato il-MIDES POL (HYBRID) trial<sup>24</sup>. Duecento pazienti consecutivi con patologia coronarica multivasale, coinvolgente sia la DA al tratto prossimale sia almeno un ramo coronarico non-DA, potenziali candidati sia a CABG che a PCI, sono stati randomizzati 1:1 tra HCAR o CABG convenzionale. I risultati di questa analisi sono che la HCAR è stata possibile nel 93.9% dei pazienti, mentre la conversione a CABG convenzionale è stata necessaria per il 6.1%. Inoltre, nessuna differenza significativa è stata trovata in termini di decesso ospedaliero per qualsiasi causa (CABG: 2.9 - HCAR: 2%) o di libertà da eventi MACE (CABG 92.2% - 89.9% HCAR) ad un anno. Pertanto, questo studio ha dimostrato che la HCAR è fattibile in una selezionata popolazione di pazienti con patologia coronarica multivasale che venivano riferiti per chirurgia convenzionale.

## Conclusioni

È necessario innanzitutto un approccio multidisciplinare in quanto la selezione dei pazienti potenzialmente candidabili ad una rivascularizzazione ibrida deve necessariamente essere definita da un Heart Team. In particolare, in pazienti con malattia coronarica multivasale, favorevole anatomia coronarica, funzione ventricolare sinistra preservata o con un medio grado di compromissione, rischio intermedio al SYNTAX score, la HCAR è fattibile e sicura e si associa ad un più basso tasso di complicanze e ad un più veloce recupero post-operatorio rispetto alla chirurgia coronarica standard. Nonostante la necessità di studi scientifici con un più lungo follow-up, le recenti analisi hanno mostrato che la HCAR, in alcune categorie di pazienti, garantisce risultati a breve e medio termine paragonabili al by-pass aorto-coronarico. Sebbene attualmente, il "tallone di Achille" della rivascularizzazione ibrida sia correlato alla necessità di ripetute rivascularizzazioni per restenosi o trombosi intra-stent, gli stent medicati di seconda o terza generazione associati alle nuove terapie antiaggreganti potrebbero migliorare l'outcome a lungo termine di questo nuovo tipo di trattamento.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al.* Coronary artery by-pass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomized, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013; 381:629-638
- 2) *Abdallah MS, Wang K, Magnuson EA, et al.* Quality of life after PCI vs CABG among patients with diabetes and multivessel coronary artery disease: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310:1581-90
- 3) *Panoulas VF, Colombo A, Margonato A, Maisano F.* Hybrid coronary revasculari-

- zation: promising, but yet to take off. *J Am Coll Cardiol* 2015 Jan 6; 65(1):85-97
- 4) *Angelini GD, Wilde P, Salerno TA, Bosco G, Calafiore AM*. Integrated left small thoracotomy and angioplasty for multivessel coronary artery revascularization. *Lancet* 1996; 347:757-8
  - 5) *CASS Principal Investigators and Their Associates*. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery by-pass surgery. Survival data. *Circulation* 1983; 68:939-50
  - 6) *The By-pass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators*. Comparison of coronary by-pass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996; 335:217-25
  - 7) *BARI Investigators*. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1600-6
  - 8) *Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, et al*. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 1986; 314:1-6
  - 9) *Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al*. Effect of coronary artery by-pass graft surgery on survival: overview of 10-years results from randomized trials by the Coronary Artery By-pass Graft Surgery Trialist Collaboration. *Lancet* 1994; 344:563-70
  - 10) *Boylan MJ, Lytle BW, Loop FD, et al*. Surgical treatment of isolated left anterior descending coronary stenosis. Comparison of left internal mammary artery and venous autograft at 18 to 20 years follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:657-62
  - 11) *Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA*. Patencies of 2127 arterial to coronary conduits over 15 years. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:93-101
  - 12) *Hayward PA, Buxton BF*. Contemporary coronary graft patency: 5-year observational data from a randomized trial of conduits. *Ann Thorac Surg* 2007; 84:795-9
  - 13) *Alexander JH, Hafley G, Harrington RA, et al*. Efficacy and safety of edifoligide, an E2F transcription factor decoy, for prevention of vein graft failure following coronary artery by-pass graft surgery: PREVENT IV: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294:2446-54
  - 14) *Puskas JD, Williams WH, Mahoney EM, et al*. Off-pump vs conventional coronary artery by-pass grafting: early and 1-year graft patency, cost, and quality-of-life outcomes: a randomized trial. *JAMA* 2004; 291:1841-9
  - 15) *Balacumaraswami LM, Taggart DP*. Intraoperative imaging techniques to assess coronary artery by-pass graft patency. *Ann Thorac Surg* 2007; 83:2251-7
  - 16) *Lapierre H, Chan V, Sohmer B, et al*. Minimally invasive coronary artery by-pass grafting via a small thoracotomy versus off-pump: a case-matched study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40:804-810
  - 17) *Stone GW, Midei M, Newman W, et al*. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA* 2008; 299:1903-13
  - 18) *Carrie D, Berland J, Verheye S, et al*. A multicenter randomized trial comparing amphilimus- with paclitaxel-eluting stents in de novo native coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:1371-6
  - 19) *Mauri L, Orav EJ, Kuntz RE*. Late loss in lumen diameter and binary restenosis for drug-eluting stent comparison. *Circulation* 2005;111:3435-42
  - 20) *Farooq V, Serruys PW, Zhang Y, et al*. Short-term and long-term clinical impact of stent thrombosis and graft occlusion in the SYNTAX Trial at 5 years: Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery Trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:2360-9
  - 21) *Head SJ, Kaul S, Mack MJ, et al*. The rationale for Heart Team decision-making for patients with stable, complex coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013; 34:2510-8
  - 22) *DeRose JJ*. Current state of integrated "hybrid" coronary revascularization. *Semin*

- Thorac Cardiovasc Surg 2009 Fall; 21(3):229-36
- 23) *Zhu P, Zhou P, Sun Y, Guo Y, Mai M, Zheng S.* Hybrid coronary revascularization versus coronary artery by-pass grafting for multivessel coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg* 2015 May 1; 10:63
  - 24) *Gąsior M, Zembala MO, Tajstra M, Filipiak K, Gierlotka M, Hrapkiewicz T, Hawranek M, Poloński L, Zembala M; POL-MIDES (HYBRID) Study Investigators.* Hybrid revascularization for multivessel coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2014 Nov; 7(11):1277-83
  - 25) *Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al.* 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery by-pass graft surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:e123-210
  - 26) *Navarese EP, Tandjung K, Claessen B, et al.* Safety and efficacy outcomes of first and second generation durable polymer drug eluting stents and biodegradable polymer biolimus eluting stents in clinical practice: comprehensive network meta-analysis. *BMJ* 2013; 347:f6530
  - 27) *Stone GW, Midei M, Newman W, et al.* Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA* 2008; 299:1903-13
  - 28) *Carrie D, Berland J, Verheye S, et al.* A multicenter randomized trial comparing amphiphilic- with paclitaxel-eluting stents in de novo native coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:1371-6
  - 29) *Soylu E, Harling L, Ashrafian H, Attaran S, Athanasiou C, Punjabi PP, Casula R, Athanasiou T.* A systematic review of the safety and efficacy of distal coronary artery anastomotic devices in MIDCAB and TECAB surgery. *Perfusion* 2015 Nov 20
  - 30) *Kon ZN, Brown EN, Tran R, et al.* Simultaneous hybrid coronary revascularization reduces postoperative morbidity compared with results from conventional off-pump coronary artery by-pass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135:367-75
  - 31) *Bachinsky WB, Abdelsalam M, Boga G, Kiljanek L, Mumtaz M, McCarty C.* Comparative study of same sitting hybrid coronary artery revascularization versus off-pump coronary artery by-pass in multivessel coronary artery disease. *J Interv Cardiol* 2012; 25:460-8
  - 32) *Halkos ME, Walker PF, Vassiliades TA, Douglas JS, Devireddy C, Guyton RA, et al.* Clinical and angiographic results after hybrid coronary revascularization. *Ann Thorac Surg* 2014; 97:484-91
  - 33) *Harskamp RE, Williams JB, Halkos ME, et al.* Meta-analysis of minimally invasive coronary artery by-pass versus drug-eluting stents for isolated left anterior descending coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148:1837-42
  - 34) *Adams C, Burns DJ, Chu MW, et al.* Single stage hybrid coronary revascularization with long term follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 45:438-42, discussion 442-3
  - 35) *Repossini A, Tespili M, Saino A, et al.* Hybrid revascularization in multivessel coronary artery disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 44:288-93
  - 36) *Bonatti JO, Zimrin D, Lehr EJ, et al.* Hybrid coronary revascularization using robotic totally endoscopic surgery: perioperative outcomes and 5-year results. *Ann Thorac Surg* 2012; 94:1920-6
  - 37) *Leacche M, Zhao DX, Umakanthan R, Byrne JG.* Do hybrid procedures have proven clinical utility and are they the wave of the future? Hybrid procedures have no proven clinical utility and are not the wave of the future. *Circulation* 2012; 125:2504-10
  - 38) *Shen L, Hu S, Wang H, et al.* One-stop hybrid coronary revascularization versus coronary artery by-pass grafting and percutaneous coronary intervention for the treatment of multivessel coronary artery disease: 3-year follow-up results from a single institution. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2525-33