

La guarigione dopo "EVAR"

Aspetti clinici e metodologici

a cura di
Maurizio Taurino



Collana Materiali e documenti 72

La guarigione dopo “EVAR”

Aspetti clinici e metodologici

a cura di
Maurizio Taurino



SAPIENZA
UNIVERSITÀ EDITRICE

2021

Opera realizzata con il contributo non condizionante di Medtronic.

Il volume è stato realizzato con la collaborazione di Chiara Panzera e Pasqualino Sirignano

Copyright © 2021

Sapienza Università Editrice

Piazzale Aldo Moro 5 – 00185 Roma

www.editricesapienza.it

editrice.sapienza@uniroma1.it

Iscrizione Registro Operatori Comunicazione n. 11420

ISBN 978-88-9377-179-5

DOI 10.13133/9788893771795

Pubblicato nel mese di giugno 2021



Quest'opera è distribuita
con licenza Creative Commons 3.0 IT
diffusa in modalità *open access*.

Impaginazione/layout a cura di: SUE

In copertina: immagine del programma scientifico *La guarigione dopo EVAR. Aspetti clinici e metodologici*, Edizione 2021.

Alla cara memoria dei miei Genitori

In onore del mio Maestro

Per il futuro della nostra Scuola

Indice

La guarigione dell'aneurisma: riflessioni sulla definizione <i>Maurizio Taurino</i>	9
PARAMETRI STANDARD	
1. Guarigione Clinica <i>Arnaldo Ippoliti</i>	17
2. Guarigione Emodinamica <i>Bruno Gossetti</i>	23
3. Guarigione Biologica- Healing dell'Endoprotesi: aspetti medico-nucleari <i>Alberto Signore</i>	29
LA REGRESSIONE DELLA SACCA: NUOVO PARADIGMA DI GUARIGIONE?	
4. Lo Shrinkage come vero indicatore di successo dell'EVAR <i>Yamume Tshomba</i>	43
5. Stabilità di sacca aneurismatica post-EVAR: criterio di guarigione? <i>Carlo Pratesi</i>	51
6. La rottura tardiva post-EVAR come realistico parametro sul quale valutare l'efficacia del trattamento endovascolare <i>Rocco Giudice</i>	61
7. Evidenze attuali sulla regressione della sacca <i>Stefano Michelagnoli</i>	67

8. Fattori e tecnologie che promuovono la regressione della sacca 77
Enrico Cieri
9. Il rispetto delle IFU influenza l'endpoint clinico 93
Mauro Ferrari

COMPLICANZE CORRELATE ALLE ENDOPROTESI

10. Migrazioni 107
Sonia Ronchey
11. Trombo murale 119
Luciano Carbonari
12. Endoleak 127
Massimo Lenti
13. Rimozione per Endoleak 139
Nicola Mangialardi
14. Rimozione per Infezione 151
Francesco Speciale, Pasqualino Sirignano

IL FOLLOW-UP

15. Comorbidità e altre cause di decesso 171
Stefano Bartoli
16. Protocolli di sorveglianza post EVAR 181
Gianmarco De Donato
- Autori 195

La guarigione dell'aneurisma: riflessioni sulla definizione

Chiara Panzera, Maurizio Taurino

Che cosa significa guarire?

Letteralmente, guarire altro non è che la capacità di ripristinare lo stato d'essere che precede l'insorgere della malattia.

In medicina, infatti, si parla di *restitutio in integrum* (più spesso ad *integrum* «restituzione all'integrità») con riferimento all'esito di un processo morboso, caratterizzato dalla guarigione completa dell'organo ammalato, con la scomparsa definitiva di tutti i fenomeni morbosi, senza reliquato anatomico o funzionale.¹

Il concetto di guarigione è antico come quello di medicina e strettamente legato a quello di salute.

“La salute è la vita nel silenzio degli organi” scriveva il famoso chirurgo vascolare, ricercatore e pensatore René Leriche (12 Ottobre 1879 – 28 Dicembre 1955) (Figura 1), nel 1937 riprendendo la definizione proposta dal fondatore dell'istologia moderna, il chirurgo francese Marie François Xavier Bichat (Thoirette, 14 novembre 1771 – Parigi, 22 luglio 1802) che affermava che, al contrario, la malattia è presente quando ci rendiamo conto di possedere degli organi cioè quando cessa il loro silenzio.

Bisognerebbe inoltre domandarsi di cosa la guarigione, quindi il ritorno ad uno stato di salute, è l'effetto?

Nell'immaginario comune è la conseguenza di una terapia, di una cura.

Il termine *Terapia*, dal greco *θεραπεία* (*therapeía*), significa servizio ed il suo sostantivo *θεράπων* significa servitore, cioè colui che si mette a piena disposizione di un'altra persona.

Cura, dal latino *cūra*, si traduce con premura, preoccupazione. Avere cura di qualcuno significa, quindi, farsene carico. Nuovamente, essere a disposizione.

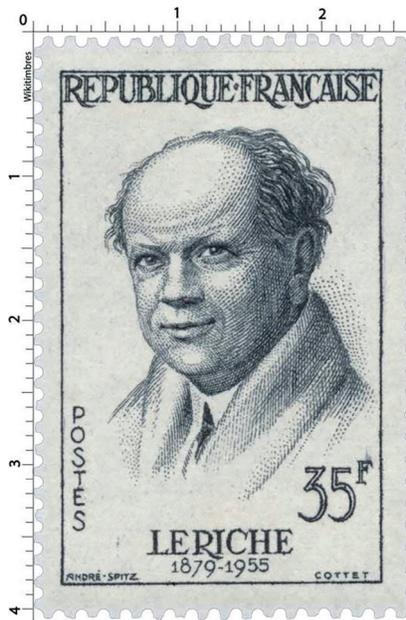


Fig. 1. Francobollo francese (1958): Henri Marie René Leriche (1879 - 1955) chirurgo e fisiologo francese. (<https://www.wikitimbres.fr/timbres/755/leriche-1879-1955>).

Entrambe i termini fanno riferimento ad una sollecitudine nei confronti di una persona.

Negli anni, però, si è osservato un capovolgimento del significato originario di questi termini.

Sia cura che terapia, infatti, hanno finito per non identificarsi più con la premura ma con la somministrazione di un farmaco o di un intervento. Questo ci pone di fronte ad un paradosso, poiché, con la somministrazione, il terapeuta non si prende più cura del paziente, non deve più preoccuparsi per la sua sorte.⁵

Tali concetti sono facilmente applicabili ad alcune malattie, come ad esempio le infezioni batteriche, nel momento in cui è disponibile la terapia antibiotica mirata.

Ma sono sempre applicabili?

È possibile parlare di guarigione in questi termini, quando ci troviamo di fronte a malattie cronic-degenerative, come l'aneurisma dell'aorta addominale (AAA)?

Il trattamento dell'AAA si basa su due tecniche completamente diverse che dovrebbero (o vorrebbero) entrambe tendere alla "guarigione" della lesione, la tecnica cosiddetta "open" e quella "endovascolare".

Il trattamento "open" dell'AAA è stato introdotto nel 1951 e consiste in un grande intervento chirurgico a cielo aperto che prevede la sostituzione protesica dell'aorta addominale aneurismatica.

Dalla metà degli anni '90, è stato possibile offrire ai pazienti una procedura meno invasiva: l'EVAR, intervento che consiste nel posizionamento di un'Endoprotesi all'interno dell'aneurisma. Questo trattamento permette di escludere la sacca aneurismatica dal flusso ematico, al fine di bloccarne l'accrescimento e l'evoluzione verso la rottura, determinando, in alcuni casi, la progressiva riduzione delle dimensioni dell'aneurisma (Shrinkage). (Figura 2)

I presupposti che sono alla base della scelta terapeutica tra chirurgia endovascolare ed open nel paziente con AAA sono rappresentati dalle attuali evidenze scientifiche, in tema di outcomes immediati ed a distanza delle due tecniche, derivate dagli studi presenti in Letteratura. I trials randomizzati (EVAR-12, EVAR-23, DREAM4) condotti nell'ultimo decennio hanno sostanzialmente confermato quanto suggerito nel corso degli anni dai risultati riportati nei principali registri e studi multicentrici retrospettivi, evidenziando, in tutti i casi, un significativo vantaggio per la chirurgia endovascolare in termini di outcomes precoci, che, tuttavia, viene in buona parte perduto nel corso del follow-up.

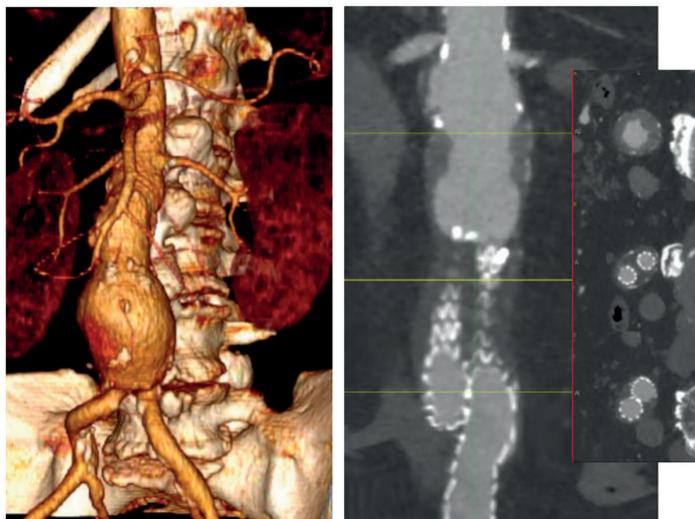


Fig. 2. Shrinkage dell'AAA. Caso della nostra esperienza.

Ma i risultati della ricerca scientifica in campo vascolare ed endovascolare e gli effetti di entrambe queste tecniche di trattamento dell'AAA sono riconducibili al concetto di guarigione?

Ad oggi, possiamo essenzialmente offrire un gesto in grado di prevenire l'evoluzione repentina verso la rottura dell'AAA, mantenendone l'integrità aortica, al fine di evitare, almeno entro certi limiti, l'evento catastrofico senza, però, ripristinare lo stato d'essere che precede l'insorgere della patologia, che rimane in sede.

D'altra parte, accanto allo Shrinkage (che potrebbe, forse, avvicinarsi ad una sorta di guarigione) vengono annoverati come risultati di successo del trattamento dell'AAA l'assenza di rottura dell'aneurisma, la sopravvivenza del paziente, la stabilizzazione della sacca o addirittura l'accrescimento della stessa senza rottura.

Tutti risultati ben lontani dalla restitutio ad integrum, ma dai quali il paziente trae comunque beneficio. (Figura 3)

Ed anche per quanto riguarda il trattamento chirurgico a cielo aperto siamo ben lontani dalla possibilità di garantire una guarigione completa dell'organo ammalato, con la scomparsa definitiva di tutti i fenomeni morbosi, senza reliquato anatomico o funzionale. (Figura 4)

Appare evidente, a questo punto, l'analogia tra il trattamento dell'AAA con molti dei trattamenti di patologie croniche, metaboliche, neurologiche ed oncologiche.

Infatti, nei pazienti con cancro in fase avanzata o con diffusione metastatica, come in quelli affetti da AAA, le possibilità di ottenere la guarigione sono scarse. Spesso, però, con un preciso trattamento integrato multidisciplinare e "ritagliato" sul singolo paziente è possibile



Fig. 3. Tecniche di esclusione endovascolare di AAA. Casi della nostra esperienza.

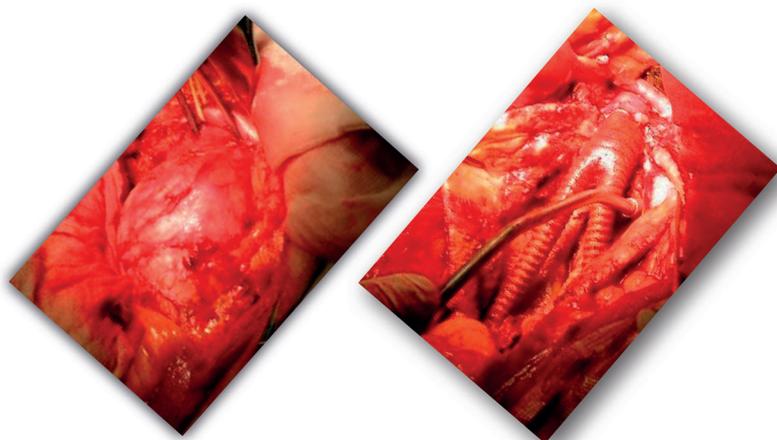


Fig. 4. Riparazione di AAA e confezionamento di innesto aorto-bisiliaco. Caso della nostra esperienza.

cronicizzare la malattia e assicurare al paziente la convivenza con la stessa, nonché una buona qualità di vita.

È possibile, cioè, garantire una “convivenza pacifica” con la malattia seppur in assenza di una guarigione vera e propria.

In questo contesto assume sempre più importanza il tema della cosiddetta umanizzazione delle cure.

Come afferma il Prof. Recalcati⁶, non si tratta di rinunciare alla ricerca scientifica o agli strumenti specialistici di indagine diagnostica e di intervento terapeutico nel nome di un umanismo astratto, quanto, piuttosto, di ribadire, proprio nel tempo del dominio incontrastato della scienza e della tecnica, la centralità della dimensione della cura come attenzione per la singolarità irriducibile del paziente.

Più precisamente, si tratta di calibrare ogni volta il codice paterno proprio del piano normativo delle procedure diagnostiche e terapeutiche — che, come tale, esige sempre nei pazienti una quota di oggettivazione — con il principio materno proprio della necessaria particolarizzazione delle cure. Questo principio consiste nel contrastare il carattere anonimo, standard, impersonale delle pratiche di cura.

Diversamente il principio materno umanizza le cure nel senso che custodisce il senso più profondo della cura come dedizione per il particolare. Esso ostacola la riduzione del volto al numero e afferma il principio etico che la cura, ogni pratica di cura, è sempre cura dell’“uno per uno”. È qui che ritroviamo l’essenziale della donazione materna:

rendere ogni figlio unico, non secondo la legge del numero, ma secondo quella etica della insostituibilità.

Una cura che sa essere umana è una cura che non lascia solo chi soffre senza però nutrirlo con l'onnipotenza illusoria di una terapia priva di limiti che lo sviluppo prodigioso della tecnologia rischia di alimentare.

Non a caso la dimensione umanamente più profonda della cura si rivela proprio laddove si incontrano i limiti della terapia come insuperabili. Si tratta in questi casi di prendersi cura della inermità di chi soffre senza promettere guarigioni impossibili e senza accanirsi nell'evitare ad ogni costo della morte.

Nel caso dell'AAA la cura non coincide con la possibilità aggiustare, rimettere nel giusto ordine le cose, far funzionare in modo normale la macchina del corpo. E neanche con la premura e la sollecitudine.

L'AAA ci pone innanzi alla terza accezione del verbo curare.

Il fine ultimo della cura non è più la guarigione ma è racchiuso nell'imperativo biblico "Qùm" e cioè rimettere in moto la vita, farla ricominciare, far rialzare il malato.

Bibliografia

1. <https://www.treccani.it/vocabolario/restitutio-in-integrum/gennaio2021>
2. Greenhalgh RM, Brown LC, Kwong GP, Powell JT, Thompson SG; EVAR trial participants. Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1), 30-day operative mortality results: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 843–848.
3. Patel R, Sweeting MJ, Powell JT et al. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm in 15-years' follow-up of the UK endovascular repair trial 1 (EVAR 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 12: 2366–74.
4. de Bruin JL1,2, Groenwold RH3, Baas AF3, Brownrigg JR2, Prinssen M3, Grobbee DE3, Blankensteijn JD1; DREAM Study Group. Quality of life from a randomized trial of open and endovascular repair for abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2016 Jul;103(8):995-1002. doi: 10.1002/bjs.10130. Epub 2016 Apr 5.
5. Filosofia in movimento – Guarigione <http://www.raiscuola.rai.it/articoli/zettel-3-filosofia-in-movimento-guarigione/23177/default.aspx> Dicembre 2020
6. Massimo Recalcati "La cura torni a essere madre" *La Repubblica*, sabato 2 novembre 2019

PARAMETRI STANDARD

1. Guarigione clinica

*Arnaldo Ippoliti, Stefano Fazzini, Fabio Massimo Oddi, Riccardo Ciattaglia,
Mauro Fresilli, Andrea Ascoli Marchetti*

È difficile poter definire compiutamente cosa sia la guarigione clinica in caso di EVAR dal momento che bisogna tener presente che da un punto di vista strettamente clinico, nella maggior parte dei casi, il paziente è asintomatico per tale patologia¹. Inoltre, la diagnosi risulta spesso occasionale durante lo svolgimento di altri esami strumentali.

Dal primo caso realizzato da Parodi nel 1990, il trattamento endovascolare degli aneurismi dell'aorta addominale ha compiuto progressi considerevoli. Una migliore conoscenza della morfologia anatomica pre-operatoria dell'aneurisma grazie alla diagnostica per immagini, allo sviluppo di materiale di ultima generazione, al pari del miglioramento nelle tecniche di impianto, hanno permesso di migliorare la fattibilità di questo metodo, oggi dimostrata. Un certo numero di incognite rimane a proposito del trattamento endovascolare. Qual è il divenire a lungo termine del materiale impiantato? Qual è il divenire a lungo termine della sacca aneurismatica esclusa? Qual è l'incidenza degli endoleak e delle endotension a lungo termine? Le prime applicazioni cliniche permettono due considerazioni:

1. i vantaggi della chirurgia endovascolare sono la riduzione della morbilità/mortalità nelle casistiche più recenti. Questi vantaggi sono da mettere a confronto con i limiti della metodica: criteri anatomici restrittivi, occlusione delle arterie collaterali assieme all'incertezza sull'evoluzione a distanza;
2. esistono numerose e diverse complicanze a distanza, di cui la più comune è l'endoleak, che non permettono la totale guarigione dalla patologia, per tale motivo è necessario uno stretto follow-up per il resto della vita.

Ma il paziente sottoposto ad EVAR può essere considerato definitivamente guarito? Ma soprattutto, quando è che si ha una vera guarigione clinica del malato? Il paziente risulta guarito clinicamente quando viene dimesso e non sentirà più quella "massa pulsante in addome" che lo preoccupava oppure quando la sacca sarà definitivamente regredita?

Per prima cosa è necessario ricordare che prima ancora di essere definito aterosclerotico, l'aneurisma va considerato l'esito di un processo degenerativo parietale, in cui alcuni fattori di diversa natura si associano all'aterogenesi nella formazione, espansione e rottura della sacca aneurismatica^{2,3}. Questa situazione, appunto cronica, risulta essere anche polidistrettuale, coinvolgendo dunque diversi distretti arteriosi. Nel 12% dei casi, infatti, gli aneurismi addominali si associano ad aneurismi dell'aorta toracica, circa il 25% degli aneurismi aortici addominali coinvolge il carrefour aorto-iliaco e circa il 3% dei pazienti affetti da aneurisma dell'aorta addominale sono portatori di un aneurisma del distretto femoro-popliteo^{4,5,6}. Questi aneurismi secondari possono coesistere oppure svilupparsi ed evolvere nel tempo. Anche la storia familiare positiva ha dimostrato di essere un fattore di rischio per lo sviluppo dell'aneurisma dell'aorta addominale. È ormai assodato che la presenza di un parente di primo grado con un AAA aumenta il rischio di AAA di circa 10 volte (dal 2% al 18-22% circa)^{7,8,9}.

Queste sue caratteristiche ci mettono in guardia sulle scelte di trattamento e ci impediscono spesso di parlare di guarigione totale così come si può guarire da altre patologie.

È necessario pertanto definire, ed avere bene chiaro in mente, la differenza tra successo clinico e successo tecnico. Quest'ultimo è necessario al primo, è uno dei primi obiettivi da ottenere dopo il planning e l'intervento ma è limitato all'esperienza del chirurgo, alla tipologia della protesi e alla risposta anatomica. Il successo clinico è invece un indicatore della buona riuscita del trattamento. I criteri per definire la guarigione clinica includono tutti gli elementi del successo tecnico ma anche l'assenza delle complicanze dell'EVAR o i reinterventi: morte correlata all'aneurisma, espansione della sacca (>5% del volume o >5 mm di diametro), la rottura aneurismatica, la conversione chirurgica, infezione del graft, la migrazione dell'endoprotesi.

A differenza del trattamento open, in cui l'aneurisma viene materialmente rimosso, nel trattamento endovascolare viene escluso. La sacca aneurismatica dunque rimane in sede. Per tale motivo la regres-

sione della sacca può essere considerato il nuovo paradigma di guarigione. Ma l'assenza di espansione della sacca non basta per definire una vera e propria guarigione clinica. Esistono complicanze strettamente legate a questa modalità di correzione, ma se diagnosticate precocemente, possono essere facilmente trattate con minima invasività e bassi rischi. Gli endoleak e l'occlusione di branca sono le complicanze che determinano il più alto tasso di reintervento nel lungo periodo; la migrazione protesica o la rottura protesica sono complicanze ormai assai rare. Tuttavia, permangono incertezze sull'unica vera temibile complicanza degli interventi endovascolari, cioè l'infezione della protesi. Questa complicanza è ben conosciuta nella chirurgia vascolare convenzionale, e ben gestita con il miglioramento dei materiali protesici (protesi silver e knitted) e con una profilassi e terapia antibiotica sempre più mirata e specifica. Inizialmente misconosciuta, nel corso degli anni sono numericamente aumentati i casi di infezione endoprotetica, dimostrando come questo poteva essere un problema "emergente" con un'incidenza riportata allo 0,5% - 5%. Dati frammentari si trovano in letteratura ancora oggi circa le infezioni di endoprotesi che tuttavia, secondo casistiche più recenti, sembrano avere una incidenza inferiore al 1%. Il paziente vivrà sempre con la paura di sviluppare questa condizione o un'altra delle complicanze sopracitate. Anche se al termine dell'intervento si può valutare la maggiore probabilità o meno di sviluppare eventuali complicanze nel tempo, al momento attuale non si possono identificare in egual modo, e quindi ritenere definitivamente guariti, tutti i pazienti sottoposti ad EVAR. La tecnica EVAR è sicuramente meno invasiva della chirurgia aperta ma richiede pertanto un monitoraggio continuo per assicurare risultati di successo a distanza equiparabili. I protocolli in uso ad oggi sono diversi tra loro e dipendono dalle disponibilità, dalle capacità degli operatori e dalla compliance dei pazienti. Per quanto riguarda il timing del follow-up, le protesi di vecchia generazione imponevano controlli frequenti nei primi anni dopo la procedura, poiché i fallimenti erano frequenti. Con l'avvento di nuovi modelli di graft, che hanno dimostrato risultati a medio e lungo termine più favorevoli, la necessità di monitoraggio intensivo nel primo anno dopo la procedura è risultata superflua. Oggi, infatti la letteratura è concorde nell'ottenere un primo imaging entro un mese dall'intervento, ed evitare un controllo TC a 6 mesi. I controlli, comunque, sono da progettare per tutta la vita del paziente dopo EVAR, anche per la attuale mancanza di alcune informazioni a lungo

termine. Per evitare di perdere informazioni importanti, è quindi consigliabile monitorizzare il paziente con cadenza annuale ed evitare di perderlo al follow-up. Ma l'utilizzo di radiazioni ionizzanti e di mezzo di contrasto è spesso demonizzato e alcune volte controindicato in determinati pazienti¹⁰. Oggi i programmi di follow-up tendono a essere personalizzati e sempre con maggior attenzione si cerca di individuare i sottogruppi di pazienti a più alto rischio di complicanze dopo EVAR che debbano necessitare di più accurato controllo¹¹.

La morbilità e la mortalità sono state tradizionalmente utilizzate come indicatori chiave del risultato chirurgico. Tuttavia, poiché i tassi di complicanze associati alla riparazione dell'aneurisma dell'aorta addominale diminuiscono, le misure soggettive, come la qualità della vita (QOL), sono sempre più riconosciute come indicatori importanti dell'efficacia del trattamento e della qualità dell'assistenza. La qualità della vita è sempre più considerata un obiettivo primario dopo l'intervento. Esistono revisioni sui cambiamenti della qualità della vita nei pazienti sottoposti a riparazione open ed endovascolare. La maggior parte di queste assumono che i pazienti sottoposti a riparazione open hanno una qualità della vita peggiore nel primo periodo postoperatorio mentre i pazienti sottoposti ad EVAR, nei primi 3 mesi, hanno una qualità della vita migliore ma risultava essere uguale o peggiore a lungo termine^{12,13}. Poco si sa sulla prevalenza dei sintomi postoperatori e sul grado in cui questi influenzano il benessere del paziente. Sono necessarie ulteriori indagini per chiarire lo stato di salute e i cambiamenti della qualità della vita in questi pazienti e consentire ai medici di apportare miglioramenti mirati nella pratica. Il paziente dovrebbe ricevere dunque una informazione sul concetto di guarigione, essere consapevole che il trattamento open prevede una vera e propria risoluzione mentre il trattamento endovascolare, sebbene meno invasivo, prevede una "convivenza" con la patologia, ormai non più pericolosa.

Alla luce di questi sviluppi attuali, la relazione tra il trattamento endovascolare degli aneurismi dell'aorta addominale e la guarigione del paziente può essere così sintetizzata al momento attuale: la totale guarigione clinica del paziente vi è quando la sacca aneurismatica sarà completamente regredita, in assenza di complicanze procedurali e non, a medio-lungo termine. Ciononostante, per fare un paragone automobilistico, la revisione va eseguita con cadenze precise ed è necessaria per il controllo di altre e nuove patologie scaturite dal trattamento EVAR.

Bibliografia

1. Ulug P, Powell JT, Martinez MA, Ballard DJ, Filardo G. Surgery for small asymptomatic abdominal aortic aneurysms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jul 1;7(7):CD001835. doi: 10.1002/14651858.CD001835.pub5. PMID: 32609382; PMCID: PMC7389114
2. Kadoglou NP, Liapis CD. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis, surveillance and treatment of abdominal aortic aneurysms. *Curr Med Res Opin* 2004; 20 : 419 – 32
3. Sakalihan N, Limet R, Defawe OD. Abdominal aortic aneurysm. *Lancet*. 2005;365(9470):1577–89
4. Fiotti N, Calvagna C, Sgorlon G, Altamura N, Pitacco P, Zamolo F, Di Girolamo FG, Chiarandini S, Biolo G, Adovasio R. Multiple sites of vascular dilation or aneurysmal disease and matrix metalloproteinase genetic variants in patients with abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2018 Jun;67(6):1727-1735. doi: 10.1016/j.jvs.2017.09.047. Epub 2017 Dec 29. PMID: 29291905.
5. Kent KC. Clinical practice. Abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*. 2014 Nov 27;371(22):2101-8. doi: 10.1056/NEJMc1401430. PMID: 25427112
6. Tuveson V, Löfdahl HE, Hultgren R. Patients with abdominal aortic aneurysm have a high prevalence of popliteal artery aneurysms. *Vasc Med*. 2016 Aug;21(4):369-75. doi: 10.1177/1358863X16648404. Epub 2016 May 23. PMID: 27216869.
7. Clifton MA. Familial abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 1977; 64 : 765 – 6
8. Ogata T, MacKean GL, Cole CW et al. The lifetime prevalence of abdominal aortic aneurysms among siblings of aneurysm patients is eightfold higher than among siblings of spouses: an analysis of 187 aneurysm families in Nova Scotia, Canada. *J Vasc Surg* 2005; 42 : 891 – 7
9. Larsson E, Granath F, Swedenborg J, Hultgren R. A populationbased case-control study of the familial risk of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2009;49(1):47–50
10. Bobadilla JL, Suwanabol PA, Reeder SB, et al. Clinical implications of non-contrast-enhanced computed tomography for follow-up after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Ann Vasc Surg*. 2013;27:1042-8
11. Tse DM, Tapping CR, Patel R, et al. Surveillance after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014;37:875-88
12. Shan L, Saxena A, Goh D, Robinson D. A systematic review on the quality of life and functional status after abdominal aortic aneurysm repair in elderly patients with an average age older than 75 years. *J Vasc Surg*. 2019 Apr;69(4):1268-1281. doi: 10.1016/j.jvs.2018.09.032. Epub 2018 Dec 19. PMID: 30578073
13. Peach G, Holt P, Loftus I, Thompson MM, Hinchliffe R. Questions remain about quality of life after abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2012 Aug;56(2):520-7. doi: 10.1016/j.jvs.2012.02.062. PMID: 22840902

2. Guarigione emodinamica

Bruno Gossetti

Sulla Treccani, il termine guarigione viene definito come “Il guarire, il riacquistare (meno comune il ridare) la salute” e la sua etimologia “è riconducibile all’antico germanico warjan = mettere al riparo, difendere, proteggere”. L’impianto di una endoprotesi aortica, dunque, dovrebbe prevedere il ripristino di una corretta emodinamica all’interno dell’aorta, sia che questa sia stata coinvolta da un processo ostruttivo, che da una dilatazione aneurismatica. A questi due eventi va aggiunta la possibilità che un’endoprotesi venga utilizzata per recuperare un pregresso intervento aortico non andato a buon fine, sia esso di chirurgia open, che endovascolare.

A tal fine, una correzione emodinamica “corretta” deve prevedere innanzi tutto il ripristino della circolazione a valle e dei vasi viscerali eventualmente coinvolti, per un tempo il più duraturo possibile, ma anche evitare le complicanze legate all’impianto stesso, complicanze che possano nell’immediato o a distanza inficiare la buona riuscita dell’impianto. Occorre dunque che vengano valutate:

- le forze esercitate dagli stent prossimali e distali sul colletto aortico e sulla parete dei vasi iliaci;
- l’integrità degli stent, del suo rivestimento esterno o interno e del materiale della protesi impiantata;
- l’assemblaggio ed il disassemblaggio delle varie componenti dell’endoprotesi;
- gli eventi microembolici provocati o accidentali;
- l’insorgenza degli endoleaks, in tutte le sue cinque varietà.

Ben si comprende, infatti, che l’insorgenza di una o più di queste complicanze, pur consentendo il più delle volte il normale passaggio

del sangue a valle, finirebbe per portare a modificazioni emodinamiche tali che, in tempi brevi o a distanza, possano inficiare il buon esito dell'impianto e finire per rendere necessario un nuovo intervento endovascolare o addirittura la rimozione della protesi. Evento, quest'ultimo, che complicherebbe significativamente la prognosi di guarigione proprio in pazienti in cui le condizioni locali o sistemiche avevano controindicato l'iniziale ricorso ad una procedura di chirurgia aperta.

Alcune di queste complicanze possono essere "previste" già nel corso del planning dell'impianto stesso, portando alla scelta di endoprotesi più affidabili per quel tipo di situazione anatomica o addirittura alla rinuncia della procedura endovascolare stessa. Rientrano in questo tipo di problematica i colletti "ostili" (corti o assenti e/o fortemente angolati), le dilatazioni aortiche o iliache con diametri eccessivi, la presenza di trombosi endoluminali estese, più o meno occludenti, gli assi iliaci fortemente stenotici o occlusi, o di converso fortemente allungati e/o tortuosi, il coinvolgimento di più distretti vasali, i pregressi impianti non ricanalizzabili, la presenza di endoleaks non correggibili. Per questi casi è solo l'esperienza dell'operatore e la scelta dell'endoprotesi più adeguata che può far ipotizzare che l'impianto abbia successo o possa ugualmente essere eseguito in casi "compassionevoli".

Al di fuori di queste evenienze un buon planning preoperatorio ed una esperienza adeguata dell'operatore dovrebbero essere in grado di evitare complicanze immediate di tale genere, anche perché a tutt'oggi disponiamo di indagini strumentali pre ed intraoperatorie molto accurate, in grado di far prevedere eventuali "incidenti di percorso".

Per tutti gli altri tipi delle complicanze su elencate, solo un preciso controllo intraprocedurale, al termine dell'impianto, e controlli ben scadenzati e precisi nel postoperatorio saranno in grado di evidenziarle e/o prevenirle precocemente, al fine di correggerle con il minimo discomfort del paziente ed il massimo risultato a lungo termine dell'impianto effettuato. Questa considerazione non fa che ribadire la necessità di programmare per tempo le indagini diagnostiche di controllo, possibilmente meno invasive e più adeguate e, soprattutto sottolineare che le procedure endovascolari non andrebbero effettuate in pazienti non complianti a tali controlli.

Fatte queste debite premesse, va subito detto che, nonostante si sia arrivati ormai alla quarta o quinta generazione di alcune endoprotesi, la protesi ideale non esiste ancora, molto probabilmente perché le caratteristiche specifiche di ogni singola endoprotesi possono essere antite-

tiche, in quanto consentono un facile ed immediato rilascio della stessa e buoni risultati immediati, ma innescano condizioni tali da inficiarne i risultati a distanza. Basti pensare a stent troppo lunghi o con una forza radiale eccessiva, che assicurano la tenuta ottimale dell'endoprotesi sul colletto aortico, ma finiscono nel tempo per rendere impraticabile o molto difficoltoso il recupero dello stesso, che per quanto adeguato al momento dell'impianto, non può essere sufficientemente libero da processi ateromasici, per la genesi stessa della malattia aterosclerotica. La parete del vaso "ospite" potrà in tempi più o meno brevi andare incontro a dilatazione eccessiva, generando l'insorgenza di leaks. Nonostante questo tipo di stent può rappresentare un problema difficile da risolvere per un successivo impianto o per la rimozione dello stesso. Stessa considerazione va fatta per endoprotesi che prevedono la stabilizzazione e l'esclusione completa della sacca aneurismatica mediante endobags, che è vero possono impedire l'insorgenza di endoleaks di II tipo, ma potrebbero subire dislocazioni o altri leaks conseguenti a disassamento o alterazioni delle componenti endoprotesiche.

Altro problema di grande interesse è rappresentato dal tentativo di rendere le endoprotesi sempre più sottili, allo scopo di renderne sempre più rapida la navigazione ed il suo passaggio attraverso vasi di piccolo calibro o fortemente stenotici. La riduzione del calibro può essere ottenuta riducendo lo spessore dell'involucro esterno, ma anche e soprattutto quello del materiale della parete, il calibro e la disposizione dei rebbi degli stent. Ma questi "miglioramenti" potrebbero a lungo andare diminuire la resistenza del materiale, inducendo fratture degli stent e porosità eccessiva con conseguenti endoleaks di quinto tipo o rotture dell'endoprotesi stessa.

D'altra parte il ricorso ad endoprotesi trimodulati ne facilita sicuramente il posizionamento e la conformabilità della stessa alle diverse anatomie del paziente, ma aumenta le percentuali di disassamento e distacco dei singoli moduli con conseguenza di turbolenze di flusso, occlusioni o altri tipi di leaks. L'impianto di endoprotesi monocolpo evita le disconnessioni, ma può rendere più difficoltoso il rilascio e limitarne l'impiego in anatomie più complesse e asimmetriche.

Nel caso di patologie aneurismatiche, e soprattutto in presenza di sacche di notevoli dimensioni, gli endoleaks di secondo tipo rappresentano un'evenienza frequentissima, tanto da non essere considerati in molte statistiche come una complicanza o nell'aver coniato il termine di "innocuo" o, al contrario, di aver spinto alcuni operatori a

procedure aggiuntive, pre, intra o postoperatorie a volte complesse, non scevre da complicanze anche gravi e, a volte inutili o inefficaci a prevenire recidive.

È pur vero che il 50% di questi leaks sono di poco conto e finiscono per chiudersi, ma non è dato di sapere in anticipo in maniera incontrovertibile, se questo accadrà e soprattutto se questo tipo di leak insorgerà a distanza. Purtroppo sono proprio i leak tardivi quelli più pericolosi in quanto ripercuotono acutamente una sacca che è diventata più soggetta a rottura perché non più sottoposta alla cronica pressione sanguigna. Il ricorso all'EVAS elimina questo tipo di complicanza, innescando altre problematiche se impiantata con indicazioni troppo "liberali".

Vorrei tornare sui colletti fortemente angolati, considerati come colletti a rischio di leak; oggi l'uso di protesi particolari e/o di presidi associati come le endoanchors, consente di superare con una certa facilità e con discreto successo, almeno a breve termine, anatomie anche molto complesse. Resta però alterato e sicuramente aggravato il problema emodinamico legato all'eccessiva angolazione del colletto, che crea turbolenze di flusso dovute non tanto all'angolazione stessa, peraltro già presente nell'aorta nativa del paziente, quanto alla differente elasticità e compliance che viene inevitabilmente a crearsi fra parete aortica nativa ed il materiale endoprotetico impiegato.

Quanto poi agli eventi microembolici che si verificano nel corso di una procedura endovascolare, occorre fare una distinzione fra quelli accidentali, causati dalle manovre di posizionamento e rilascio dell'endoprotesi, soprattutto in presenza di importanti apposizioni trombotiche o di pareti fortemente calcifiche, e quelli volutamente occludenti per permettere la buona riuscita e l'efficacia dell'impianto. Nel primo caso sono eventi imprevedibili che possono solo essere paventati nel corso del planning; nel secondo occorre prevenirne le conseguenze di una occlusione parziale o totale. I sistemi di embolizzazione infatti prevedono l'esclusione di un letto vascolare effluente dalla sede di impianto in quei casi in cui la semplice copertura dell'ostio è spesso causa di ripercussioni ed endoleaks. Occorrerà dunque prima di tutto scegliere il tipo di materiale occludente: le spirali a volte non portano all'occlusione completa del vaso e possono esse stesse embolizzare, e poi stabilire ove posizionare il sistema di occlusione per evitare ischemie del territorio a valle o ripercussioni tardive. L'esempio più classico è quello della necessità di occludere una arteria ipogastrica quando

l'impianto va esteso sull'iliaca esterna omolaterale. Il lasciare pervia l'arteria glutea, soprattutto se di buon calibro, assicurerà una sufficiente irrorazione del piccolo bacino, ma potrebbe essere la causa di un flusso invertito, che riperfonde l'asse iliaco. A tale proposito si ricorda di mantenere comunque al meglio o ripristinare la circolazione di almeno un'ipogastrica, allo scopo di non trasformare un paziente con un aneurisma aortico, in un claudicante di natica e/o con disturbi nella sfera sessuale.

Dalla disamina di queste complicanze e delle possibilità offerte dalle moderne endoprotesi è possibile fare numerose considerazioni, fra le quali mi sembrano che prepotentemente ne spuntino tre di fondamentale interesse. La prima riguarda la necessità di una perfetta conoscenza da parte dell'operatore delle caratteristiche della maggior parte delle endoprotesi attualmente sul mercato, allo scopo di adattarle alle condizioni anatomiche e funzionali dell'albero arterioso del paziente. Questo consentirà fra l'altro un planning dell'impianto il più adeguato e duraturo possibile.

La seconda fa riferimento alla necessità, a volte disattesa, di un consenso informato il più approfondito possibile del paziente sulla procedura specifica a cui lui verrà sottoposto, evidenziandone i pregi ed i possibili problemi a cui con quel tipo di impianto potrà andare incontro. Da qui anche la necessità di sottolineare un'attenta esecuzione dei controlli periodici e indispensabili nel corso del follow-up, come già in precedenza sottolineato.

La terza è, infine, la constatazione che questo tipo di procedure endovascolari erano state introdotte nella pratica clinica come interventi compassionevoli, o per lo meno da essere impiegate in soggetti anziani e con gravi comorbidità. Con i miglioramenti tecnologici di indagini e di materiali e delle capacità manuali degli operatori, le indicazioni si sono spostate progressivamente su paziente sempre più giovani, affetti da patologie sia dilatative, che ostruttive, ma senza altre comorbidità. Non è raro infatti che la necessità di una rimozione di una endoprotesi sia seguita da un reintervento di chirurgia open anche complesso, ma che viene superato brillantemente dal paziente considerato "ad alto rischio chirurgico". La confidenza con questo tipo di procedure ha fatto sì che in alcuni centri chirurgici, non solo italiani, ma anche internazionali, le percentuali di questi trattamenti rispetto alla chirurgia open risultino pari al 100% dei casi trattati. E questo è sicuramente espressione del miglioramento tecnologico e strumentale e della ricerca in

campo medico e delle possibilità di offrire ai nostri pazienti procedure diverse da quelle classiche, meno invasive e più performanti per quanto attiene il recupero rapido dell'attività lavorativa e relazionale, ma non necessariamente più sicure, soprattutto nel tempo. Quest'ultima considerazione porta con sé un'ulteriore presa d'atto che, soprattutto in ambito universitario e più in generale in ambienti di insegnamento, dovrà essere intrapreso un indirizzo diverso e più consapevole della Chirurgia Vascolare, tenendo però sempre presente che si dovranno poter mantenere aperti ed operanti Centri con capacità precipue di chirurgia vascolare "open", proprio per continuare a poter intervenire in quei casi in cui la chirurgia vascolare sia improponibile o sia esitata in un insuccesso, non più risolvibile endovascolarmente.

Bibliografia

- "Endovascular techniques in the management of aortic and peripheral arterial disease" a cura di Carlo Setacci, Roberto Chiesa, Piergiorgio Cao Edizioni Minerva Medica 2015
- "Vascular and Endovascular Surgery" a cura di WS Moore Elsevier - Health Sciences Division 2018
- "Nellix, the EVAS innovation" a cura di Bruno Gossetti e Roberto Silingardi, Edizioni Minerva Medica 2018

3. Guarigione biologica e healing dell'endoprotesi: aspetti medico-nucleari

Chiara Lauri, Michela Varani, Martina Conserva, Tiziana Lanzolla, Simone Tetti, Fabio Trapasso, Alberto Signore

Sebbene di rara osservazione, l'insorgenza di un'infezione rappresenta una delle complicanze più temibili di un intervento di sostituzione protesica vascolare non solo perché associata a gravi morbilità e ad elevata mortalità, ma anche per le difficoltà diagnostiche di questa complicanza, spesso subdola. L'iter diagnostico di un'infezione protesica vascolare passa attraverso la combinazione di informazioni cliniche, microbiologiche, laboratoristiche e di imaging radiologico e medico-nucleare. Sebbene le linee-guida recentemente pubblicate dalla European Society of Vascular Surgery (ESVS) abbiano fatto luce sui criteri diagnostici clinici per la identificazione dell'infezione (1), al momento non esiste ancora un analogo unanime consenso sui criteri diagnostici per le metodiche di imaging. Tuttavia, il ruolo della radiologia e della Medicina Nucleare è fondamentale per una precoce identificazione dell'infezione, un'accurata valutazione della sua estensione e per la definizione della più corretta pianificazione delle strategie terapeutiche per il singolo paziente.

Altrettanto importante, dopo aver formulato la diagnosi, è disporre di strumenti affidabili per il monitoraggio della terapia medica e per definire la guarigione dall'infezione.

L'imaging funzionale della Medicina Nucleare è in grado di esplorare un processo da un punto di vista biologico e molecolare ed è in grado di identificare delle alterazioni fisiopatologiche prima ancora che esse si manifestino con segni morfologici radiologicamente documentabili. Inoltre, data l'elevata specificità diagnostica di alcune tecniche medico-nucleari, è possibile ottenere un'accurata diagnosi differenziale tra infezione ed infiammazione, condizione che inevitabilmente si accompagna all'introduzione di un corpo estraneo nell'organismo

e che va necessariamente distinta dal processo infettivo. Pertanto, la Medicina Nucleare offre strumenti fondamentali al clinico non solo in fase diagnostica, ma anche nel follow-up di tali pazienti e nella definizione della guarigione biologica dall'infezione. Infatti, il noto elevato valore predittivo negativo delle metodiche medico-nucleari, è in grado predire precocemente la risposta alla terapia medica, di indentificare quei pazienti che trarranno beneficio da un trattamento più breve consentendo quindi approcci più individualizzati.

Le metodiche attualmente in uso per lo studio dei processi infettivi sono essenzialmente due: la scintigrafia con leucociti marcati e la tomografia ad emissione di positroni combinata con la tomografia computerizzata (PET/TC) utilizzando il Fluoro-desossiglucosio ([¹⁸F] FDG) come radiofarmaco.

3.1. Ruolo della scintigrafia con leucociti marcati nell'imaging delle infezioni protesiche vascolari

La scintigrafia con leucociti radiomarcanti rappresenta oggi la metodica medico-nucleare gold standard per lo studio dei processi infettivi poiché esistono ben definiti e standardizzati protocolli di marcatura, acquisizione ed interpretazione delle immagini (2-4). I granulociti possono essere facilmente radiomarcanti con ¹¹¹Indio (¹¹¹In) o Tecnezio ^{99m}metastabile (^{99m}Tc). Il primo isotopo ha un'eccellente biodistribuzione e un'elevata specificità del target, tuttavia le sue caratteristiche fisiche e le alte dosi di radiazioni lo rendono meno adatto per la tomografia computerizzata a emissione di fotone singolo (SPECT), quindi l'isotopo più largamente utilizzato è il ^{99m}Tc. I vantaggi del ^{99m}Tc sono legati alle migliori caratteristiche fisiche, migliore qualità delle immagini e minore carico di radiazioni, tuttavia la visualizzazione fisiologica dell'intestino potrebbe interferire con la valutazione dell'innesto addominale e quindi si rendono necessarie proiezioni oblique ma soprattutto acquisizioni SPECT/TC al fine di spriiettare la focalità dalla fisiologica captazione intestinale.

I dati in letteratura riguardanti l'accuratezza diagnostica di questa metodica nella valutazione di una sospetta infezione a carico delle protesi vascolari sono purtroppo ancora molto eterogenei a causa delle differenze nei protocolli di acquisizione ed interpretazione adottati nei diversi studi e alla relativamente bassa incidenza di questo problema che si traduce in una ridotta numerosità delle popolazioni esaminate.

Tuttavia, se esaminiamo le poche meta-analisi e reviews sistematiche esistenti (5-8), è possibile concludere che la scintigrafia con leucociti marcati sia uno strumento affidabile per lo studio dei processi infettivi a carico delle endoprotesi non solo in fase diagnostica, ma anche per la valutazione del processo di guarigione. In un'ampia meta-analisi condotta da Annovazzi et al. nel 2005 (5), gli autori concludono che la scintigrafia con leucociti marcati con ^{99m}Tc si dimostra di gran lunga superiore alla TC in termini di sensibilità (97,7% vs 75%), specificità (88,6% vs 56,6%), accuratezza diagnostica (94,6% vs 78,6) e valore predittivo negativo (100% vs 82%). L'analisi della letteratura eseguita da Khaja et al. nel 2013 conferma che scintigrafia con leucociti marcati con ^{99m}Tc ha una maggiore sensibilità, specificità e accuratezza diagnostica rispetto a quella utilizzando ^{111}In (83,7%, 97,5% e 83,5% vs 83%, 87% e 81% rispettivamente) (6).

Seppur di rara osservazione, nei primi 3 mesi dalla chirurgia a cielo aperto è possibile osservare dei falsi positivi, rappresentando così una possibile limitazione di questa metodica nell'immediato periodo post-operatorio (9). Contrariamente, la scintigrafia con leucociti marcati si è dimostrata affidabile anche entro il primo mese da un approccio chirurgico endovascolare (10). Questi risultati non sono sorprendenti se correlati ai dati istopatologici riguardanti i due tipi di approcci chirurgici. Nei tre mesi successivi al trattamento chirurgico convenzionale, il processo di guarigione si caratterizza per un'intensa risposta infiammatoria in cui gli anioni superossido e i prodotti del danno da ischemia/riperfusionazione determinano lesioni endoteliali e conseguente richiamo dei neutrofili (11-13), che spiegherebbe i possibili falsi positivi nell'immediato periodo post-operatorio dopo chirurgia a cielo aperto. Al contrario, nei pazienti sottoposti ad approccio endovascolare si osserva principalmente accumulo di fibrina con scarsa/assente componente leucocitaria che quindi rende più attendibile il risultato della scintigrafia con leucociti marcati eseguiti anche nelle fasi più precoci dall'intervento. Tuttavia, come anticipato sopra, è fondamentale adottare dei precisi protocolli di acquisizione delle immagini e ben standardizzati criteri interpretativi al fine di garantire l'elevata accuratezza diagnostica di questa metodica e l'elevata capacità discriminativa tra infezione ed infiammazione sterile post-chirurgica.

Questo aspetto, unitamente all'importanza di completare lo studio con l'aggiunta di acquisizioni SPECT/TC, è evidente nel lavoro pubblicato nel 2014 da Erba et al. su 55 pazienti con sospetta infezione prote-

sica endovascolare tardiva e di basso grado, in cui l'esecuzione di una SPECT/TC ha mostrato una specificità e sensibilità del 100%, di gran lunga superiore alle sole immagini planari, alla SPECT senza co-registrazione con la TC ed allo studio ecografico, consentendo la riduzione dei risultati falsi positivi nel 37% dei pazienti (14). L'importanza della SPECT/TC nella più corretta definizione della sede e dell'estensione del processo infettivo emerge anche da altri studi (6,8,15).

Sebbene i dati in letteratura che esplorino specificatamente il ruolo della scintigrafia dei leucociti marcati nel follow-up dei pazienti con pregressa infezione a carico di una protesi vascolare siano molto limitati, lo studio scintigrafico della cinetica leucocitaria può fornire informazioni funzionali importanti anche nella valutazione del processo di guarigione biologica. Tale processo, infatti, passa attraverso una graduale attenuazione della condizione infiammatoria con una progressiva riduzione della chemiotassi e della diapedesi leucocitaria nel sito infetto. Questo fenomeno può essere monitorato attraverso scintigrafie seriate nel tempo che dimostrino la progressiva riduzione del concentrato leucocitario marcato nel sito di infezione rispetto alla scintigrafia basale (Figura 1). L'entità di tale attenuazione, fino alla totale risoluzione del processo infettivo, può essere valutata sia da un punto di vista visivo/qualitativo, che da un punto di vista semi-quantitativo cioè

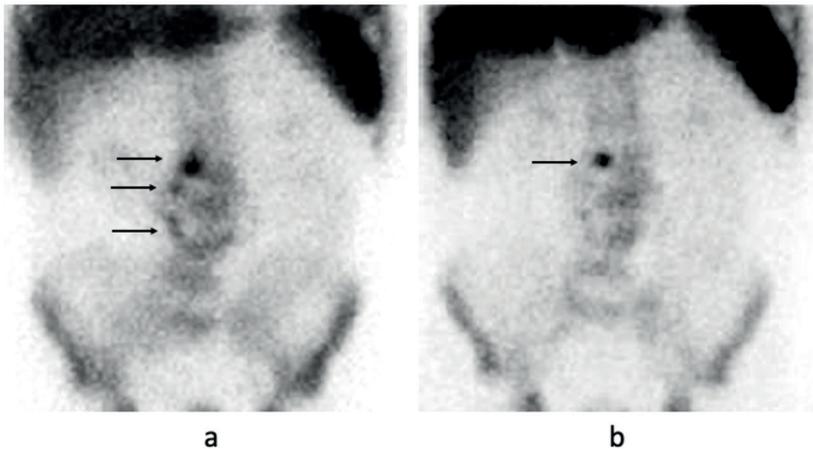


Fig. 1. Confronto di scintigrafia con leucociti marcati eseguita prima (a) e dopo terapia antibiotica (b) in paziente con infezione di endoprotesi aorto-bisiliaca. Il controllo scintigrafico post-terapia documenta la persistenza di una focale radio-concentrazione già obiettabile alla scintigrafia basale (freccia), permettendo di proseguire la terapia antibiotica.

confrontando numericamente i rapporti target/background registrati alla scintigrafia basale, rispetto a quelli riscontrati nelle successive scintigrafie eseguite nel corso del follow-up e calcolando il decremento percentuale della radioattività nel pregresso sito di infezione (16).

Sebbene non incentrato sul ruolo della scintigrafia con leucociti marcati nella valutazione del processo di guarigione, in un gruppo di controllo di 12 pazienti con endoprotesi aorto-bifemorale senza sospetto clinico di infezione, esaminati in uno studio pubblicato da Liberatore, sono state effettuate scintigrafie seriate a distanza di 1, 3 e 6 mesi dall'intervento (9). In questo gruppo di pazienti, sono state osservate solo 3 scintigrafie indicative della presenza di una infiammazione sterile, di cui 2 ad un mese dall'intervento e 1 dopo tre mesi. A distanza di 6 mesi dall'intervento tutti i pazienti esibivano una scintigrafia completamente negativa. Ciò conferma che questa metodica possa essere in grado di valutare accuratamente nel tempo l'andamento non solo del processo infettivo, ma anche di quello flogistico aspecifico e riconducibile all'intervento stesso.

Nonostante i dati in letteratura siano ancora limitati a piccole serie, è lecito affermare che la scintigrafia con leucociti marcati possa avere un ruolo determinante, non solo in fase diagnostica, ma anche nel monitoraggio del processo di guarigione dell'infezione.

3.2. Ruolo della PET/TC nell'imaging delle infezioni protesiche vascolari

La PET / TC con [18F]FDG ha recentemente acquisito un ruolo consolidato nell'imaging di infezioni e infiammazioni, ma non è chiaro se questa modalità di imaging offra un vantaggio significativo rispetto alla scintigrafia con leucociti radiomarcanti nello studio dei processi infettivi a carico delle protesi vascolari (17). La PET/TC con [18F]FDG presenta numerosi vantaggi rispetto ai leucociti marcati principalmente dovuti alla co-registrazione TC, che non implica alcun cambiamento nella posizione del paziente e consente una localizzazione più precisa della captazione del radiofarmaco a livello del target e un maggiore rapporto target/background. Inoltre, questa tecnica non richiede manipolazione di sangue potenzialmente infetto ed ha una più breve durata di esecuzione rispetto alla scintigrafia con leucociti marcati (2-3 ore vs 20 ore) risultando quindi più agevole sia per il paziente, che per l'organizzazione interna del Reparto di Medicina Nucleare.

Negli ultimi anni, l'introduzione della PET/TC con [18F]FDG si è dimostrata uno strumento utile sia per la conferma diagnostica dell'infezione degli impianti protesici vascolari, che per il follow-up dopo opportuna terapia medica e per la valutazione di guarigione dall'infezione. Secondo una recente meta-analisi (18), la sensibilità di tale metodica si attesta intorno al 96%, con valori che oscillano tra 81% e il 100%, a seconda degli studi (19-23).

Tuttavia, è ben noto che il [18F]FDG sia un radiofarmaco aspecifico in quanto riflette il metabolismo cellulare che risulta incrementato in numerosissime condizioni fisio-patologiche come le patologie oncologiche, processi infettivi e stati infiammatori. Nella diagnosi delle infezioni vascolari viene riportata una specificità del (74%), che oscilla tra il 29% (24) e il 92% (25) in quanto tale radiofarmaco non è in grado di distinguere l'infiammazione fisiologica sterile, che inevitabilmente si osserva nel periodo post-operatorio, da un'infezione vera e propria.

La presenza di un materiale sintetico, infatti, può indurre una reazione da corpo estraneo caratterizzata da un'infiammazione di basso grado con conseguente aumento dell'accumulo di [18F]FDG che può essere persistente a distanza di anni, a seconda del tipo di approccio chirurgico e del materiale sintetico. In particolare entro le prime 6-8 settimane, il rischio di un risultato falso positivo è molto alto (26,27). Questo è dovuto non solo alla scarsa specificità del radiofarmaco di per sé, ma anche e soprattutto dall'assenza di criteri interpretativi ben definiti che siano in grado di fornire un'accurata diagnosi differenziale tra infezione e flogosi come quella fornita dalla scintigrafia con leucociti marcati. Al momento l'unico criterio affidabile per la diagnosi di infezione è la presenza di una o più focalità di intensa captazione a carico di una particolare sede della protesi, mentre una captazione tenue ed omogenea, e distribuita lungo tutto l'impianto protesico, riflette principalmente la presenza di un processo flogistico aspecifico (25, 26,28). Tuttavia, nella pratica clinica, sono numerosissimi i pazienti che mostrano delle caratteristiche intermedie, rendendo l'interpretazione particolarmente difficile. In questi casi, è fondamentale la valutazione TC della protesi.

In un importante studio del gruppo di Keidar, pubblicato nel 2014, è stata analizzata la biodistribuzione del [18F]FDG in pazienti portatori di diversi tipi di protesi vascolari non infette. In particolare, è stata valutata l'incidenza, il pattern e le variazioni della distribuzione del radiofarmaco nel tempo e la relazione tra entità di captazione e mate-

riale protesico, al fine di definire i criteri di normalità (28). Un incrementato accumulo di [18F]FDG è stato osservato nel 92% delle protesi non infette, con una maggiore avidità nelle protesi in Dacron rispetto a quelli in Gore-Tex e a quelli effettuati con vene native. Per quanto riguarda l'andamento della captazione nel tempo, solo gli innesti con vasi nativi hanno mostrato una progressiva riduzione dell'avidità di [18F]FDG col passare del tempo dall'intervento chirurgico per via di una graduale attenuazione dell'infiammazione durante il processo di guarigione. Mentre le protesi sintetiche hanno mostrato una stabilità di attività metabolica nel tempo, riflettendo quindi un'infiammazione cronica da corpo estraneo che perdura anche a distanza di 16 anni dalla chirurgia.

Da un punto di vista qualitativo sono state proposte una serie di scale visive per la valutazione dell'intensità di captazione che tuttavia, al momento, non sono ancora standardizzate ed universalmente riconosciute (29,30). È anche possibile valutare l'entità della captazione attraverso un'analisi semi-quantitativa, mediante il SUV ma l'utilità di questo parametro risulta controversa in fase diagnostica specie considerando che non esistono dei valori di riferimento precisi in grado di distinguere l'infezione dalla flogosi sterile (19, 21, 27, 29).

Tuttavia, le scale visive e la valutazione del SUV possono essere molto utili nel follow-up permettendo, attraverso un confronto tra la PET basale e quella eseguita al termine di un trattamento antibiotico, di valutare la riduzione dell'attività metabolica nel corso del processo di guarigione (Figura 2). Infatti, in un recente studio di fattibilità sul possibile ruolo della PET/TC con [18F]FDG nel guidare la terapia medica, il confronto tra la captazione basale e quella di follow-up si è dimostrato uno strumento efficace per guidare le scelte terapeutiche nella totalità dei pazienti esaminati. Sulla base dei risultati della PET di controllo, infatti, la terapia antibiotica è stata proseguita nel 76% dei casi, interrotta nell'8% e modificata nel 16% dei pazienti fornendo quindi informazioni preziose per garantire un approccio individualizzato permettendo di selezionare precocemente i "non responsivi" e di identificare quei pazienti che potrebbero trarre beneficio da un trattamento più breve (31).

Pertanto, sebbene ancora non ci siano ampi riscontri in letteratura, l'utilizzo di PET/TC sembrerebbe essere uno strumento efficace per monitorare l'attività metabolica dopo terapia medica (32-37).

In conclusione, la Medicina Nucleare si è affermata in questo settore come mezzo sensibile e specifico per valutare la presenza di in-

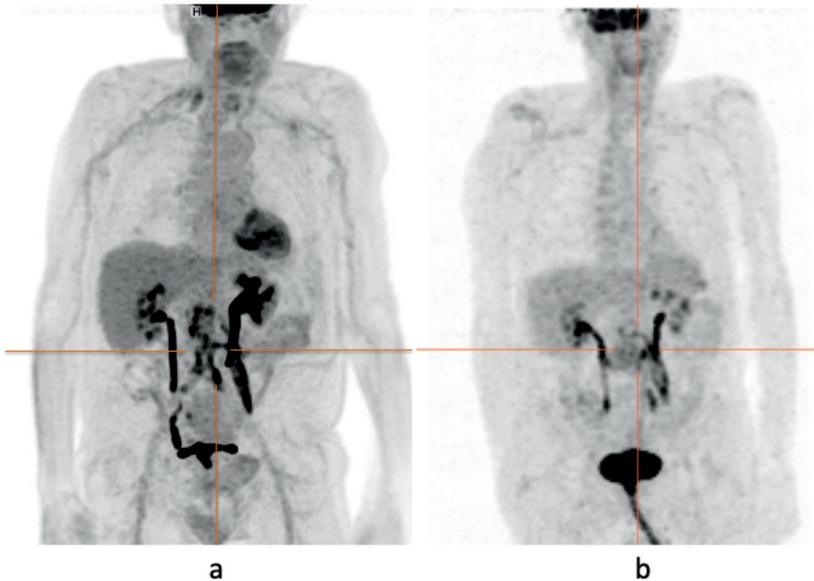


Fig. 2. Confronto di [18F]FDG PET/TC eseguita prima (a) e dopo terapia antibiotica (b) in paziente con infezione di endoprotesi aorto-bisiliaca. Il controllo PET post-terapia documenta persistenza di moderata attività metabolica a carico della protesi ma con notevole attenuazione del processo infettivo rispetto al controllo basale.

fezioni di protesi e, soprattutto, utile nel valutare la guarigione al termine del trattamento medico. Se per scopi diagnostici, la scintigrafia con leucociti marcati risulta più accurata della PET/TC con [18F]FDG, grazie soprattutto alla disponibilità di definiti e condivisi criteri d'interpretazione delle immagini, non ancora presenti per la PET/TC con [18F]FDG, nella valutazione della guarigione post-terapia medica la PET/TC con [18F]FDG, grazie alla sua elevata sensibilità, trova maggior indicazione della scintigrafia con leucociti marcati. Si deve tener presente, tuttavia, che, se si inizia il processo diagnostico con una modalità, è sempre consigliabile ripetere la stessa modalità in corso di follow-up.

Bibliografia

1. Chakfé, N.; Diener, H.; Lejay, A.; Assadian, O.; Berard, X.; Caillon, J.; Fourneau, I.; Glaudemans, A.W.J.M.; Koncar, I.; Lindholt, J.; et al. Editor's Choice—European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Vascular Graft and Endograft Infections. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020;59:339–384.

2. Roca M, de Vries EF, Jamar F, Israel O, Signore A. Guidelines for the labelling of leucocytes with (111)In-oxine. Inflammation/Infection Taskgroup of the European Association of Nuclear Medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(4):835-41.
3. de Vries EF, Roca M, Jamar F, Israel O, Signore A. Guidelines for the labelling of leucocytes with (99m)Tc-HMPAO. Inflammation/Infection Taskgroup of the European Association of Nuclear Medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(4):842-8.
4. Signore A, Jamar F, Israel O, Buscombe J, Martin-Comin J, Lazzeri E. Clinical indications, image acquisition and data interpretation for white blood cells and anti-granulocyte monoclonal antibody scintigraphy: an EANM procedural guideline. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(10):1816-1831.
5. Annovazzi A, Bagni B, Burrioni L, D'Alessandria C, Signore A. Nuclear medicine imaging of inflammatory/infective disorders of the abdomen. *Nucl Med Commun*. 2005;26(7):657-64.
6. Khaja MS, Sildiroglu O, Hagspiel K, Rehm PK, Cherry KJ, Turba UC. Prosthetic vascular graft infection imaging. *Clin Imaging*. 2013;37:239-44.
7. Lauri C, Iezzi R, Rossi M, et al. Imaging Modalities for the Diagnosis of Vascular Graft Infections: A Consensus Paper amongst Different Specialists *J Clin Med*. 2020;9(5):1510
8. Reinders Folmer, E.L.; Von Meijenfildt, G.C.I.; Van der Laan, M.J.; Glaudemans, A.W.J.M.; Slart, R.H.J.A.; Saleem, B.R.; Zeebregts, C.J. Diagnostic Imaging in Vascular Graft Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;56:719-729.
9. Liberatore M, Iurilli A P, Ponzo F et al. The clinical usefulness of technetium- 99m-HMPAO-labelled leukocyte scintigraphies in prosthetic vascular graft infection. *J Nucl Med*. 1998;39:875-79.
10. Liberatore M, Misuraca M, Calandri E, Rizzo L, Speciale F, Iurilli AP, Anagnostou C. White blood cell scintigraphy in the diagnosis of infection of endovascular prostheses within the first month after implantation. *Med Sci Monit*. 2006;12(3):MT5-9.
11. Clowes AW, Kirkman TR, Reidy MA: Mechanisms of arterial graft healing. Rapid transmural capillary ingrowth provides a source of intimal endothelium and smooth muscle in porous PTFE prostheses. *Am J Pathol*. 1986;123:220-30.
12. Galkina SI, Dormeneva EV, Bachschmid M et al. Endothelium-leukocyte interactions under the influence of the superoxide-nitrogen monoxide system. *Med Sci Monit*. 2004;10(9):307-16.
13. McArthur C, Teodorescu V, Marin ML et al. Histopathologic analysis of endovascular stent grafts from patients with aortic aneurysms: does healing occur? *J Vasc Surg*. 2000;33:733-38
14. Erba PA, Glaudemans AW, Veltman NC, Sollini M, Pacilio M, Galli F, Dierckx RA, Signore A. Image acquisition and interpretation criteria for 99mTc-

- HMPAO-labelled white blood cell scintigraphy: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(4):615-23.
15. Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, Keidar Z, Engel A, Nitecki S, Israel O. SPECT/CT using ⁶⁷Ga and ¹¹¹In-labeled leukocyte scintigraphy for diagnosis of infection. *J Nucl Med*. 2006;47(4):587-94.
 16. Szyber PP, Pupka A, Janczak D, Pawłowski S, Ruciński A, Szyber P. The comparison of the healing of the classic vascular prostheses and stentgrafts in the abdominal aneurysms. *Polim Med*. 2009;39(2):39-48.
 17. Jamar F, Buscombe J, Chiti A, Christian PE, Delbeke D, Donohoe KJ, Israel O, Martin-Comin J, Signore A. EANM/SNMMI guideline for ¹⁸F-FDG use in inflammation and infection. *J Nucl Med*. 2013;54(4):647-58.
 18. Kim, S.J.; Lee, S.W.; Jeong, S.Y.; Pak, K.; Kim, K. A systematic review and meta-analysis of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography or positron emission tomography/computed tomography for detection of infected prosthetic vascular grafts. *J. Vasc. Surg*. 2019;70:307–313.
 19. Rojoa, D.; Kontopodis, N.; Antoniou, S.A.; Ioannou, C.V.; Antoniou, G.A. ¹⁸F-FDG PET in the Diagnosis of Vascular Prosthetic Graft Infection: A Diagnostic Test Accuracy Meta-Analysis. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg*. 2019;57:292–301.
 20. Berger, P.; Vaartjes, I.; Scholtens, A.; Moll, F.L.; De Borst, G.J.; De Keizer, B.; Bots, M.L.; Blankensteijn, J.D. Differential FDG-PET Uptake Patterns in Uninfected and Infected Central Prosthetic Vascular Grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015;50:376–383.
 21. Chang, C.Y.; Chang, C.P.; Shih, C.C.; Yang, B.H.; Cheng, C.Y.; Chang, C.W.; Chu, L.S.; Wang, S.J.; Liu, R.S. Added Value of Dual-Time-Point ¹⁸F-FDG PET/CT with Delayed Imaging for Detecting Aortic Graft Infection: An Observational Study. *Medicine* 2015;94:e1124.
 22. Sah, B.R.; Husmann, L.; Mayer, D.; Scherrer, A.; Rancic, Z.; Puipe, G.; Weber, R.; Hasse, B. VASGRA Cohort. Diagnostic performance of ¹⁸F-FDG-PET/CT in vascular graft infections. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015;49:455–464.
 23. Wassélius, J.; Malmstedt, J.; Kalin, B.; Larsson, S.; Sundin, A.; Hedin, U.; Jacobsson, H. High ¹⁸F-FDG Uptake in synthetic aortic vascular grafts on PET/CT in symptomatic and asymptomatic patients. *J Nucl Med*. 2008;49:1601–1605.
 24. Guenther, S.P.; Cyran, C.C.; Rominger, A.; Saam, T.; Kazmierczak, P.M.; Bagaev, E.; Pichlmaier, M.; Hagl, C.; Khaladj, N. The relevance of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography imaging in diagnosing prosthetic graft infections post cardiac and proximal thoracic aortic surgery. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg*. 2015;21:450–458.
 25. Keidar, Z.; Engel, A.; Hoffman, A.; Israel, O.; Nitecki, S. Prosthetic vascular graft infection: The role of ¹⁸F-FDG PET/CT. *J. Nucl. Med*. 2007;48:1230–1236.
 26. Spacek M, Belohlavek O, Votrubova J, Sebesta P, Stadler P. Diagnostics of "non-acute" vascular prosthesis infection using ¹⁸F-FDG PET/CT: our experience with 96 prostheses. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(5):850-8.

27. Tokuda Y, Oshima H, Araki Y, Narita Y, Mutsuga M, Kato K, Usui A. Detection of thoracic aortic prosthetic graft infection with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43:1183-7.
28. Keidar, Z.; Pirmisashvili, N.; Leiderman, M.; Nitecki, S.; Israel, O. 18F-FDG uptake in noninfected prosthetic vascular grafts: Incidence, patterns, and changes over time. *J. Nucl. Med*. 2014;55:392–395.
29. Saleem BR, Berger P, Vaartjes I, de Keizer B, Vonken EJ, Slart RH, de Borst GJ, Zeebregts CJ. Modest utility of quantitative measures in (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning for the diagnosis of aortic prosthetic graft infection. *J Vasc Surg*. 2015;61(4):965-71.
30. Bruggink JL, Glaudemans AW, Saleem BR, Meerwaldt R, Alkefaji H, Prins TR, et al. Accuracy of FDG-PETCT in the diagnostic workup of vascular prosthetic graft infection. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;40(3):348–54.
31. Husmann L, Sah BR, Scherrer A, Burger IA, Stolzmann P, Weber R, Rancic Z, Mayer D, Hasse B; VASGRA Cohort. ¹⁸F-FDG PET/CT for Therapy Control in Vascular Graft Infections: A First Feasibility Study. *J Nucl Med*. 2015;56(7):1024-9
32. Husmann L, Ledergerber B, Anagnostopoulos A, Stolzmann P, Sah BR, Burger IA, Pop R, Weber A, Mayer D, Rancic Z, Hasse B; VASGRA Cohort Study. The role of FDG PET/CT in therapy control of aortic graft infection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(11):1987-1997.
33. Glaudemans AW, de Vries EF, Galli F, Dierckx RA, Slart RH, Signore A. The use of 18F-FDG-PET/CT for diagnosis and treatment monitoring of inflammatory and infectious diseases. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:623036.
34. Signore A, Erba PA. Molecular imaging of inflammation/infection: the future of disease management. *Curr Pharm Des*. 2018;24(7):741-742.
35. Sollini M, Lauri C, Boni R, Lazzeri E, Erba PA, Signore A. Current status of molecular imaging in infections. *Curr Pharm Des*. 2018;24(7):754-771.
36. Signore A, Glaudemans AW, Galli F, Rouzet F. Imaging infection and inflammation. *Biomed Res Int*. 2015;2015:615150.
37. Signore A. About inflammation and infection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging Res*. 2013;3(1):8.

LA REGRESSIONE DELLA SACCA: NUOVO PARADIGMA DI GUARIGIONE?

4. Lo shrinkage come vero indicatore di successo dell'EVAR

Fabrizio Minelli, Giovanni Tinelli, Francesca De Nigris, Yamume Tshomba

Affiliazione

Unità Operativa di Chirurgia Vascolare, Fondazione Policlinico Universitario Gemelli IRCCS, Roma - Università Cattolica del Sacro Cuore

Lo shrinkage o regressione della sacca aneurismatica dopo il trattamento di esclusione endovascolare di un aneurisma aortico (EVAR) rappresenta il migliore indicatore di successo della procedura stessa; esso è definito come riduzione del diametro della sacca aneurismatica superiore a 5 mm in due esami TC consecutivi. (Fig. 1A, Fig. 1B)

Il concetto di significativa regressione di sacca (SSR) è quantificato dalla differenza tra il diametro maggiore dell'aneurisma (D) e il diametro del corpo endoprotesico (D1); la SSR è stata definita come una

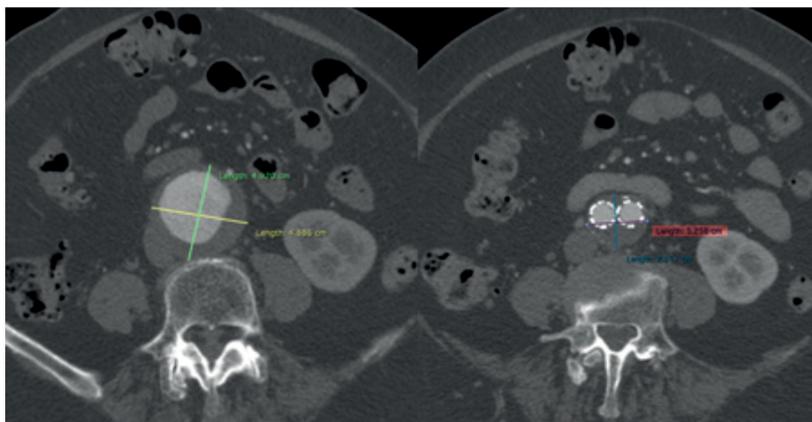


Fig. 1A. Sacca aneurismatica prima e dopo 1 anno del trattamento di EVAR.

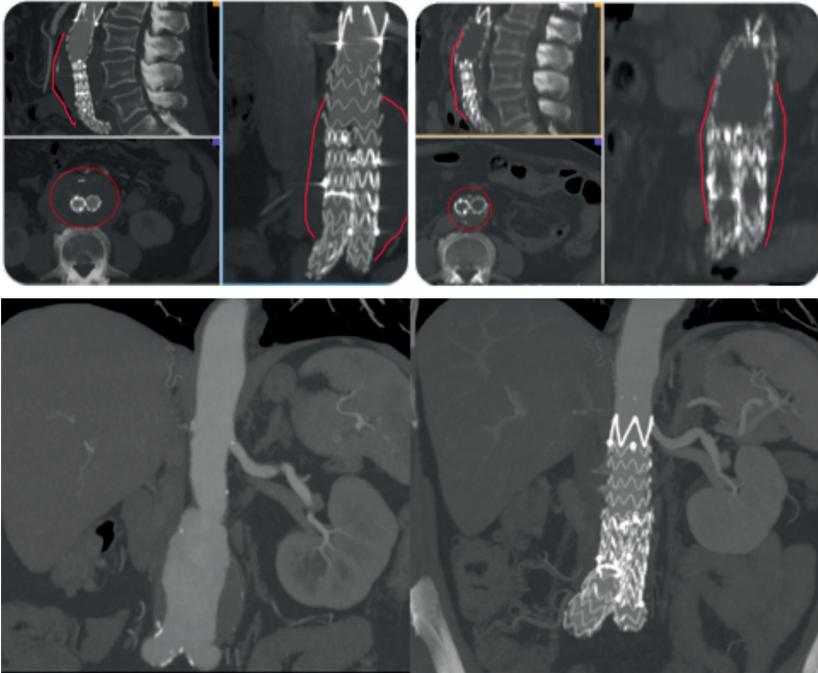


Fig. 1B. Immagini in multiplanar reconstruction.

diminuzione di questa differenza maggiore del 75% in un punto temporale t durante il follow-up.

Il concetto di sac regression in alcuni casi ed in particolare nella patologia dissecativa cronica del distretto toraco-addominale, può identificarsi con il termine audace di guarigione, espressione poco usata nel trattamento endovascolare delle malattie vascolari. Infatti dopo l'esclusione del falso lume da parte dell'endoprotesi impiantata nel vero lume, la depressurizzazione del falso lume stesso può comportare quel fenomeno di accollamento tra la media e l'intima degli strati di parete che in casi favorevoli causa la scomparsa completa della dissezione aortica che non risulta più visualizzabile agli esami diagnostici impiegati (Fig. 2).

Da numerosi studi di biologia molecolare siamo a conoscenza ormai di quelli che sono i processi infiammatori associati allo sviluppo della patologia aneurismatica, come evidenziato dalla presenza di cellule infiammatorie, che portano alla distruzione della matrice aortica responsabile dell'indebolimento della parete arteriosa. Inoltre, si ritiene che le cellule infiammatorie siano prevalentemente responsabili

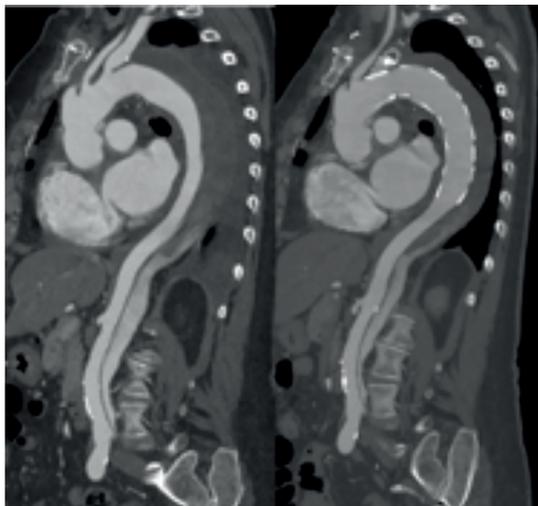


Fig. 2. Dissezione aortica prima e dopo 6 mesi dal trattamento di TEVAR.

della secrezione di metalloproteinasi della matrice (MMP), agenti che giocano un ruolo importante nello sviluppo dell'aneurisma.

Sono inoltre numerosi gli studi che hanno esaminato la relazione tra trombo intraluminale (ILT) all'interno della sacca aneurismatica e citochine tra le quali le più rilevanti la tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) e l'interleuchina 1 beta (IL-1 beta). Si è visto infatti che concentrazioni plasmatiche di MMP-9 nei pazienti con ILT sottile sono significativamente più alte di quelle nei pazienti con ILT spesso e che una sovraregolazione delle MMP è riscontrabile nella parete dell'aneurisma con ridotta trombosi parietale.

Risulta pertanto oramai chiaro che l'evoluzione della parete aortica sia determinata da un insieme di processi biochimici estremamente complessi per la comprensione dei quali un approccio meramente meccanicistico che si basi su modelli idraulici di pressione intraluminale e su concetti biomeccanici di tensione e stress di parete sia solo una parte del problema e forse neanche la più importante.

Non è un caso che sia stato recentemente dimostrato che la correlazione tra ILT di AAA e MMPs possa essere un elemento associato allo shrinkage della sacca aneurismatica e l'utilizzo della risonanza magnetica (MRI) in alcuni casi, come metodo per valutare le dimensioni del sacco aneurismatico dopo EVAR, possa rivelare informazioni importanti su questo meccanismo complesso e dinamico della regressione di sacca, mostrando quelli che sono aspetti infiammatori di parete della

sacca aneurismatica. È quindi plausibile che anche il contenuto stesso della sacca aneurismatica e le sue caratteristiche biomeccaniche possano contribuire al cambiamento delle dimensioni della sacca dopo EVAR a parità di esclusione idraulica, pressione e flussi residui all'interno della stessa.

Proprio questa ipotesi fisiopatologica ha portato allo studio di correlazione il volume dell'aneurisma aortico, il grado di trombo-si parietale (minimo, moderato e severo) e lo shrinkage della sacca; da un'analisi multivariata la presenza di minime quantità di trombo e un aneurisma di grandi dimensioni sono predittori indipendenti di regressione della sacca aneurismatica ad 1, 6 e 12 mesi post-EVAR con significatività statistica.

La letteratura è concorde poi sul fatto che la regressione della sacca aneurismatica precoce rappresenti un fattore prognostico positivo che inevitabilmente influenza il follow-up a medio e lungo termine della procedura EVAR e la sopravvivenza stessa dei pazienti. Infatti sia la stabilità della sacca che la sua espansione, che comprendono circa il 60% dei pazienti, sono associati ad un tasso di mortalità nel lungo termine più alta rispetto ai pazienti con regressione della sacca (circa il 40% dei pazienti sottoposti a EVAR).

Si evince inoltre che il range temporale in cui si assiste alla maggiore regressione è compreso nei primi due anni dopo l'impianto dell'endoprotesi. Questo inevitabilmente va ad orientare il tipo di follow-up per il singolo paziente: infatti la presenza di uno shrinkage rilevante (>10 mm) determinerà una riduzione significativa del rischio di complicanze nel breve, medio e lungo termine con la possibilità di aumentare l'intervallo temporale tra esami TC di controllo oppure di alternare esami ecografici con esami TC.

Il ruolo del follow-up assume quindi sempre più importanza ed oltre all'esame Angio TC, ritenuto ancora oggi il "gold standard" diagnostico per la valutazione del successo di un EVAR, ha assunto sempre più rilevanza l'esame ecografico con mezzo di contrasto (CEUS, Fig. 3).

Esso infatti è un esame ad alta sensibilità e specificità soprattutto per identificare il tipo di endoleak in base al meccanismo dinamico che lo determina; il ruolo pertanto in cui assume maggiore specificità e sensibilità è dato dal riconoscimento dell'endoleak di tipo I e di tipo III (97% and 100%, rispettivamente); a questa peculiarità si associa la possibilità di misurare con facilità i diametri aortici, i tracciati flussimetrici e l'eventuale pulsatilità residua in B-mode.

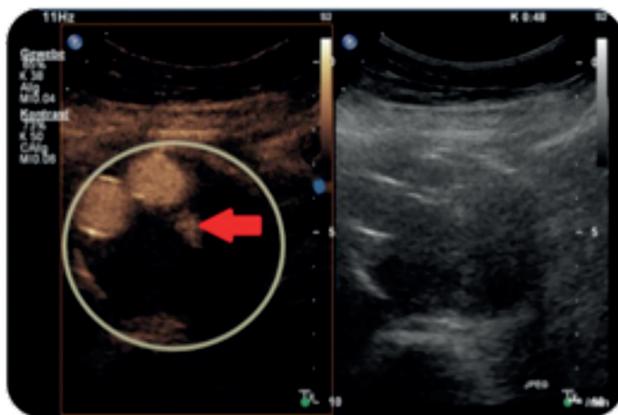


Fig. 3. Immagine di CEUS con endoleak.

Un follow-up più serrato e attento sarà quindi destinato a quei pazienti con la cosiddetta “instabilità di sacca” evidenziandosi elementi come l’aumento, la modifica di forma e la pulsatilità della sacca aneurismatica, fattori prognostici negativi per lo sviluppo di complicanze più o meno gravi che posso portare al fallimento della procedura EVAR e quindi, in casi limitati, anche alla conversione chirurgica.

Come già espresso, il reale meccanismo alla base di questo fenomeno è tuttavia ancora poco conosciuto ma sono stati identificati alcuni fattori favorenti tra cui fattori anatomici e variabili fisiopatologiche.

Gli endoleaks (riperfusione della sacca aneurismatica post impianto di endoprotesi aortica) sono ben riconosciuti come fattori predisponenti l’aumento della sacca aneurismatica; è chiaro quindi che l’assenza di endoleaks si correla con la regressione della sacca.

Altri fattori correlati negativamente con lo shrinkage sono rappresentati dal diabete, dalla malattia coronarica e dall’insufficienza renale e dalla presenza di trombo parietale nella sacca aneurismatica.

Fattori invece favorenti la regressione di sacca sono stati identificati nei seguenti elementi:

- la terapia con statine, calcio antagonisti, ACE inibitori e l’acido tranexamico: la terapia con statine può infatti avere un ruolo nella regressione del sacco attraverso la riduzione delle metalloproteinasi della matrice infiammatoria nella parete aortica in particolare;
- il fumo di tabacco ha paradossalmente un effetto protettivo sul verificarsi di endoleak di tipo II, probabilmente attraverso l’effetto protrombotico del tabacco stesso, il che può spiegare perché è più

probabile che si verifichi uno shrinkage nei fumatori;

- le assenze di calcificazione, la presenza di trombo a livello delle arterie iliache e del colletto aortico sono stati identificati come fattori significativi che influiscono sulla regressione dell'aneurisma.

Per quanto riguarda altre variabili studiate, tra cui l'età dei pazienti e la lunghezza ed il diametro del colletto prossimale, ancora non si è trovato un consenso definitivo sul loro ruolo.

In relazione invece alla tipologia di protesi impiantata la differenza significativa si è riscontrata nelle protesi di prima e seconda generazione mentre nessuna differenza è stata individuata con le protesi di terza generazione che sono quelle attualmente impiantate.

Dai numerosi studi riportati in letteratura si può dunque concludere che la regressione della sacca aneurismatica è correlata ad un miglioramento della sopravvivenza e ad una riduzione del tasso di re-interventi e complicanze EVAR relate; essa rappresenta quindi la correlazione anatomica e il vero indicatore del successo del trattamento endovascolare dell'aneurisma dell'aorta addominale.

Il significato prognostico dovrebbe essere considerato nelle strategie di sorveglianza dopo il trattamento di EVAR ed un follow-up più serrato andrebbe riservato proprio a quei pazienti in cui non si assiste al fenomeno dello shrinkage nei primi due anni dall' impianto.

Bibliografia

1. Laly F, PhD, Daoudal A, MD, Gindre J, PhD, Göksu C, PhD, Lucas A, MD, and Kaladji A, MD, PhD. Influencing factors of sac shrinkage after endovascular aneurysm repair. *Journal of Vascular Surgery*, 2017
2. O'Donnell TFX, Deery SE, Boitano LT, Siracuse JJ, Schermerhorn ML, Scali, Andres Schanzer ST, Lancaster RT, Patel VI. Aneurysm sac failure to regress after endovascular aneurysm repair is associated with lower long-term survival. *Journal of Vascular Surgery* 2019
3. Houballah R, Majewski M, Becquemin JP. Significant sac retraction after endovascular aneurysm repair is a robust indicator of durable treatment success. *J Vasc Surg* 2010; 52:878-83
4. Kapetanios D, Banafsche R, Jerkku T, Spanos K, Hoffmann U, Fiorucci B, Rantner B, Tsilimparis N. Current evidence on aortic remodeling after endovascular repair. *J Cardiovasc Surg* 2019
5. Newman KM, Jean-Claude J, Li H, et al. Cytokines that activate proteolysis are increased in abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 1994; 90: II224-7
6. Longo GM, Xiong W, Greiner TC, et al. Matrix metal- loproteinases 2 and 9 work in concert to produce aortic aneurysms. *J Clin Invest* 2002; 110: 625-32

7. Wiernicki I, Millo B, Safranow K, et al. MMP-9, homo- cysteine and CRP circulating levels are associated with intraluminal thrombus thickness of abdominal aortic aneurysms: new implication of the old biomarkers. *Dis Markers* 2011; 31: 67-74
8. Kazi M, Zhu C, Roy J, et al. Difference in matrix- degrading protease expression and activity between thrombus-free and thrombus-covered wall of abdom- inal aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1341-6
9. Cornelissen SA, Verhagen HJ, van Herwaarden JA, et al. Lack of thrombus organization in nonshrinking aneurysms years after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2012; 56: 938-42
10. Yeung JJ, Hernandez-Boussard TM, Song TK, Dalman RL, Lee JT. Preoperative Thrombus Volume Predicts Sac Regression after Endovascular Aneurysm Repair. *Journal of Endovascular Therapy*. 2009;16(3):380-388
11. Kapetanios D, Kontopodis N, Mavridis D, McWilliams RG, Giannoukas AD, Antoniou GA. Meta-analysis of the accuracy of contrast-enhanced ultrasound for the detection of endoleak after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2019 Jan;69(1):280-294.e6
12. Cieri E, De Rango P, Isernia G, Simonte G, Verzini F, Parlani G et al. Effect of stentgraft model on aneurysm shrinkage in 1,450 endovascular aortic repairs. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013; 46:192-200
13. Antoniou GA, Alfahad A, Antoniou SA and Torella F. Prognostic Significance of Aneurysm Sac Shrinkage After Endovascular Aneurysm Repair. *Journal of Endovascular Therapy* 2020, Vol. 27(5) 857 –868

5. Stabilità di sacca aneurismatica post-EVAR: criterio di guarigione?

Davide Esposito, Aaron Thomas Fargion, Walter Dorigo, Alberto Melani, Amedeo Capone, Rossella Di Domenico, Sara Speziali, Carlo Pratesi

La correzione di tipo endovascolare di un aneurisma dell'aorta addominale riveste un ruolo sempre più centrale nella scelta chirurgica, sia da parte del chirurgo che del paziente.

Sebbene tale procedura risulti meno invasiva rispetto alla tradizionale sostituzione chirurgica del tratto di aorta aneurismatica, essa porta ormai notoriamente con sé un maggior rischio di complicanze, tra le quali riveste un ruolo piuttosto rilevante l'endoleak. È infatti fortemente influenzata da quest'ultimo la riuscita della procedura, il cui successo è da assimilare ad una mancata riperfusione della sacca aneurismatica e quindi ad una sua riduzione costante nel tempo.

La riduzione della sacca aneurismatica non ha una definizione universalmente accettata; quella maggiormente utilizzata è stata definita da Chaikof e pubblicata sul *Journal of Vascular Surgery* nel 2002 (1), in cui per regressione si intende una diminuzione delle dimensioni massime della sacca aneurismatica dopo EVAR di almeno 0,5 cm rispetto alle dimensioni preoperatorie.

Al fine di migliorare i risultati dell'EVAR e definire un corretto protocollo di sorveglianza postoperatoria, sarebbe utile individuare fattori predittivi del comportamento della sacca a distanza dall'intervento (2).

A tale scopo abbiamo pensato di analizzare le caratteristiche ed il comportamento delle sacche aneurismatiche post-EVAR confrontando il gruppo di pazienti che nel tempo ha presentato stabilità di sacca e quello in cui abbiamo assistito ad una graduale riduzione della stessa.

Abbiamo condotto uno studio retrospettivo di coorte a singolo centro su dati estratti da un database prospettico di pazienti sottoposti ad intervento endovascolare per patologia aneurismatica aorto-iliaca addominale.

Dal Marzo 1999 al Febbraio 2021, 1483 pazienti consecutivi sono stati sottoposti ad EVAR presso la nostra struttura. Sono stati inclusi nella coorte di studio 1037 pazienti (1037/1483, 69.9%) che rispettassero i seguenti criteri di inclusione: portatori di aneurisma dell'aorta addominale sottorenale o aorto-iliaco, operati in elezione e con follow-up (FU) minimo di 12 mesi.

La coorte di pazienti è stata suddivisa in due gruppi di confronto: il gruppo di pazienti che ha presentato stabilità di sacca tra le dimensioni preoperatorie e quelle riportate all'ultimo controllo di FU (330/1037, 31.8%) ed il gruppo di pazienti in cui si è dimostrata riduzione della sacca (542/1037, 52.2%). Sono stati esclusi i pazienti che hanno presentato incremento dimensionale della sacca aneurismatica tra dimensioni preoperatorie e di FU (165/1037, 16%).

Nello specifico, abbiamo considerato il paziente con sacca stabile quello in cui le dimensioni massime della sacca aneurismatica all'ultimo controllo di FU non siano variate in eccesso o difetto di 5 mm o più rispetto al preoperatorio. Per sacca regredita invece, abbiamo inteso una sacca che all'ultimo controllo disponibile di FU sia diminuita di più di 5 mm rispetto alle dimensioni preoperatorie.

Il nostro protocollo routinario di FU ha incluso una angioTC ad un mese dall'intervento, un ecocolorDoppler (ECD) a 3 mesi e a 9 mesi, una angioTC ad un anno e a seguire controlli ECD annuali, personalizzando le tempistiche di FU quando necessario.

È stata condotta una analisi statistica tramite software "SPSS v. 24 statistical software" (IBM Corp, Armonk, NY). Le caratteristiche preoperatorie ed intraoperatorie sono state comparate utilizzando il Pearson χ^2 test. I tassi di sopravvivenza sono stati valutati tramite curve di Kaplan-Meier e log-rank test (SE<10%). È stata considerata significatività statistica se $p < .05$. I dati sono presentati come n (%) intervallo interquartile medio (IQR) salvo diversa indicazione.

Gli end-point primari dello studio sono stati i tassi di rottura, la necessità di conversione chirurgica e la mortalità aneurisma-correlata a lungo termine. Gli end-point secondari sono stati i tassi di endoleak e reintervento a lungo termine.

Il FU medio della popolazione oggetto dello studio è stato di 61.2 mesi (IQ 26-85.7 mesi). In termini di comorbidità, nel gruppo delle sacche stabili abbiamo assistito ad una maggiore associazione a manifestazioni aterosclerotiche polidistrettuali quali: malattia cardiaca coronarica (CAD) (47.6% Vs 39.1%, $p = .014$); malattia cerebrovascolare

(CVD) (23.8% Vs 18.3%, $p = .053$); arteriopatia periferica (PAD) (21% Vs 15.4%, $p = .033$). Nessuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi riguardo fumo, ipertensione arteriosa, diabete mellito, broncopneumopatia cronica ostruttiva e insufficienza renale cronica (Tabella 1).

	Stabilità n= 330	Regressione n= 542	CI 95%	p*
Fumo	271 (82.6)	433 (80.9)	.624-1.277	.535
Ipertensione arteriosa †	251 (76.5)	405 (75.8)	.697-1.331	.820
Dislipidemia	157 (47.8)	282 (52.7)	.922-1.599	.167
Diabete	47 (14.3)	64 (11.9)	.542-1.217	.314
Malattia cardiaca coronarica ¥	156 (47.6)	209 (39.1)	.535-.933	.014
Broncopneumopatia cronica ostruttiva ‡	239 (72.8)	399 (74.5)	.800-1.492	.578
Malattia cerebrovascolare §	78 (23.8)	97(18.3)	.513-1.005	.053
Arteriopatia periferica ¶	69 (21.0)	82 (15.4)	.478-.971	.033
Insufficienza renale cronica	29 (8.8)	31 (5.8)	.375-1.075	.089

Tab. 1. Caratteristiche della popolazione: comorbidità. * valore di p della differenza tra sacche stabili e regredite. † Ipertensione: pressione arteriosa >140/80 mmHg, utilizzo di farmaci antipertensivi. ¥ Malattia cardiaca coronarica: pregressa chirurgia cardiaca o procedura percutanea valvolare/coronarica. ‡ Broncopneumopatia cronica ostruttiva: Volume Espiratorio Forzato (FEV) <70mmHg, utilizzo di farmaci broncodilatatori. § Malattia cerebrovascolare: stenosi carotidea >50%, pregresso ictus cerebrale. ¶ Arteriopatia periferica: classificazione secondo Rutherford ≥ 3 . || Insufficienza renale cronica: creatinina sierica >1.3 mg/dL.

Il gruppo delle sacche stabili ha presentato maggior tasso di rottura (2.1% Vs 0.6%, $p = .035$) e conversione chirurgica (2.1% Vs 0.6%, $p = .035$), nonché maggior tasso di endoleak di qualsiasi tipo durante il FU (45,8% Vs 24%, $p < .001$) (Tabella 2).

	Stabilità n= 330	Regressione n= 542	CI 95%	p*
Mortalità cumulativa	98 (29.7)	84 (15.5)	.312-.605	< .001
Mortalità aneurisma-correlata	4 (1.2)	5 (0.9)	.202-2.846	.682
Rottura	7 (2.1)	3 (0.6)	.066-1.000	.035
Conversione chirurgica	7 (2.1)	3 (0.6)	.066-1.000	.035
Endoleak di qualsiasi tipo	151 (45.8)	130 (24.0)	.279-.501	< .001
Reintervento	60 (18.2)	51 (9.4)	.313-.699	< .001

Tab. 2. Analisi univariata delle differenze di comportamento delle sacche aneurismatiche durante il FU.

* valore di p della differenza tra sacche stabili e regredite

La sopravvivenza stimata a 12 anni del gruppo delle sacche stabili si è rivelata significativamente peggiore rispetto al gruppo delle regredite, rispettivamente del 42.9% e del 65% ($p < .001$), sebbene non siano risultate differenze significative tra i due gruppi in termini di libertà da morte aneurisma-correlata (97.3% Vs 95.4% stimata a 12 anni, $p = .493$); i tassi stimati a 12 anni di libertà da reintervento si sono rivelati migliori nel gruppo delle sacche regredite e sono stati rispettivamente del 56.2% e del 83.9% ($p < .001$) (Figura 1).

Oggi, a distanza di circa 30 anni dal rilascio della prima endoprotesi per patologia aneurismatica dell'aorta addominale (3), stiamo assistendo nella pratica clinica ad una ormai quasi definitiva inversione di tendenza a favore dell'intervento di tipo endovascolare rispetto a quello open.

Per tale motivo, se il successo clinico della procedura EVAR, definito secondo i Reporting Standard (1, 2) come assenza di rottura dell'aneurisma, conversione a chirurgia open ed assenza di morte conseguente a trattamento aneurisma-correlato, aveva un ruolo centrale soprattutto nel breve e medio termine in pazienti ad alto rischio chirurgico altrimenti esclusi da eventuale intervento correttivo, oggi si dibatte se tali outcome siano ancora sufficienti a valutare la metodica a lungo termine in pazienti con profili di rischio minori.

A tal proposito, i più importanti trial randomizzati internazionali e larghi studi clinici di confronto tra tecnica open ed endo hanno evidenziato, a fronte di una riduzione di mortalità e morbidità nel breve termine, un tasso di reinterventi e mortalità aneurisma-correlata a distanza purtroppo non trascurabile (4, 5).

Riveste un ruolo sempre più centrale e dibattuto negli ultimi anni il comportamento della sacca aneurismatica post EVAR, essendo esso forse il parametro più affidabile nel prevedere i possibili esiti a lungo termine. Se è ormai evidenza acquisita come l'espansione della sacca si correli a reinterventi ed incrementato tasso di rottura, obiettivo attuale è definire se l'eventuale stabilità possa comunque considerarsi vero successo clinico.

Lee et al. ad esempio (6) hanno dimostrato che fattori predittivi di successo possano essere una riduzione del volume a 6 mesi del 10% o più e la regressione continua nel tempo. Su un campione di 1450 procedure, Cieri et al. (7) hanno riportato che una riduzione persistente della sacca (più di 5 mm) è risultata associata a libertà da morte aneurisma-correlata a 5 e 10 anni del 100% e 99,7% rispettivamente. Ad un FU

di più di 4 anni, Houbballah et al. (8) hanno riportato che pazienti con significativa riduzione di sacca non hanno avuto rottura postimpianto o conversione, nonché risultati molto bassi di reintervento (3,3%) e endoleak di tipo I (2,2%). Anche Bastos Gonçalves et al. (9) giungono a

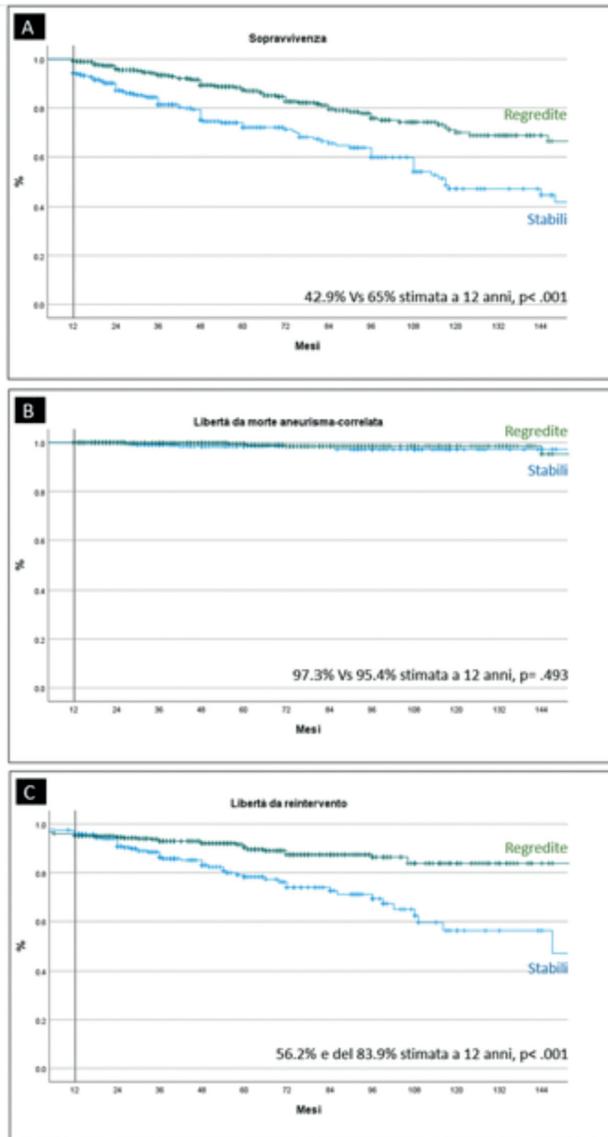


Fig. 1. Curve di Kaplan-Meier per il confronto di sopravvivenza (A), libertà da morte aneurisma-correlata (B) e libertà da reintervento (C) tra il gruppo di pazienti con sacca stabile e il gruppo con sacca regredita.

considerazioni simili, affermando che pazienti con importante riduzione di sacca hanno un minor rischio di complicanze fino a 5 anni.

Tali risultati sono in accordo con quanto rivelato dall'analisi della nostra coorte, confermando che il gruppo di pazienti in cui non si è assistito ad una riduzione della sacca aneurismatica sia andato incontro a maggiori tassi di rottura, conversione chirurgica e reintervento.

Negli anni molti autori sono andati ad indagare svariati fattori possibilmente in grado di influenzare il destino della sacca aneurismatica post EVAR (10-14). In una metanalisi del 2017, Lalys et al. (15) hanno provato ad identificare fattori pre e postoperatori in grado di influenzare il comportamento della sacca analizzando 24 studi ed includendo un totale di 14754 pazienti; fattori che hanno influito negativamente ed in modo significativo sulla probabilità di riduzione della sacca sono stati coronaropatia, diabete e caratteristiche del trombo, mentre in modo positivo fattori quali ipercolesterolemia e fumo. Inoltre, l'insufficienza renale, gli endoleak di tipo I e di tipo II, nonché l'associazione di endoleak di tipo I e II, sono apparsi determinanti nell'impedire la possibilità di regressione di sacca.

Per quanto riguarda la nostra coorte, interessante è risultata la significatività delle comorbidità aterosclerotiche polidistrettuali quali malattia coronarica, cerebrovascolare e vascolare periferica, nel rendere sfavorevole la possibilità di riduzione della sacca aneurismatica post EVAR. Tali esiti si trovano parzialmente in accordo con la vastità ed eterogeneità di risultati presenti nella letteratura degli ultimi anni, ma potrebbero giustificare i minori tassi di sopravvivenza (non aneurisma-correlata) del gruppo delle sacche stabili in confronto a quello delle ridotte rivelatosi nella nostra analisi. Questi risultati potrebbero inoltre lasciar ipotizzare come pazienti con stabilità di sacca abbiano in realtà una maggior fragilità della parete vascolare e pertanto essere a rischio incrementato di sviluppare degenerazioni dei colletti, comparsa di endoleak tardivi e, più in generale, complicanze tardive associate a reinterventi e rotture (16).

Pertanto se è accettabile sbilanciarsi nel definire guarita una sacca regredita nel tempo, probabilmente non lo è altrettanto una sacca che ha presentato carattere di stabilità anche per intervalli temporali significativi durante il FU.

A tal proposito, in un recente studio retrospettivo su oltre 30.000 EVAR raccolti nel Vascular Quality Initiative, O'Donnell et al. (17) hanno dimostrato come non solo pazienti con sacche incrementate, ma an-

che con sacche stabili nel tempo abbiano presentato maggiore mortalità a lungo termine rispetto a sacche regredite (mortalità a 5 e 10 anni in pazienti con sacca regredita rispettivamente del 87% e 78% rispetto a sacca stabile del 86% e 69%; $p < .01$).

I nostri risultati si trovano in accordo con quanto recentemente dimostrato in letteratura, evidenziando tassi di sopravvivenza stimati a 12 anni significativamente migliori nel gruppo di pazienti con sacca regredita rispetto a stabile.

Ad anni di distanza dall'ultimo aggiornamento dei Reporting Standards per EVAR, occorrerebbe quindi forse ridefinire i criteri di definizione di successo clinico, in quanto allo stato attuale un paziente che presenti stabilità di sacca avrebbe le caratteristiche per essere incluso in tale definizione. Tuttavia, i nostri risultati, in accordo a ciò che di recente sta emergendo in letteratura, fanno chiaramente propendere verso una riconsiderazione del gruppo degli stabili, rendendo auspicabile una ridefinizione delle categorie di sacca, passando dai gruppi riduzione, stabilità e aumento, ad una classificazione dicotomica in gruppo regredito e non regredito.

Probabilmente è arrivato il momento di riconsiderare i parametri di successo clinico della procedura, in quanto, alla luce dei maggiori tassi di complicanze e mortalità recentemente evidenziati in letteratura, un paziente con sacca stabile non può essere considerato guarito.

Bibliografia

1. Chaikof EL, Blankensteijn JD, Harris PL, White GH, Zarins CK, Bernhard VM, Matsumura JS, May J, Veith FJ, Fillinger MF, Rutherford RB, Kent KC; Ad Hoc Committee for Standardized Reporting Practices in Vascular Surgery of The Society for Vascular Surgery/American Association for Vascular Surgery. Reporting standards for endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2002 May;35(5):1048-60. doi: 10.1067/mva.2002.123763. PMID: 12021727.
2. Ahn SS, Rutherford RB, Johnston KW, May J, Veith FJ, Baker JD, Ernst CB, Moore WS. Reporting standards for infrarenal endovascular abdominal aortic aneurysm repair. Ad Hoc Committee for Standardized Reporting Practices in Vascular Surgery of The Society for Vascular Surgery/International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg.* 1997 Feb;25(2):405-10. doi: 10.1016/s0741-5214(97)70363-x. PMID: 9052576.
3. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg.* 1991 Nov;5(6):491-9. doi: 10.1007/BF02015271. PMID: 1837729.

4. Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, Padberg FT Jr, Matsumura JS, Kohler TR, Lin PH, Jean-Claude JM, Cikrit DF, Swanson KM, Peduzzi PN; Open Versus Endovascular Repair (OVER) Veterans Affairs Cooperative Repair Study Group. Outcomes following endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysm: a randomized trial. *JAMA*. 2009 Oct 14;302(14):1535-42. doi: 10.1001/jama.2009.1426. PMID: 19826022.
5. Schermerhorn ML, Buck DB, O'Malley AJ, Curran T, McCallum JC, Darling J, Landon BE. Long-Term Outcomes of Abdominal Aortic Aneurysm in the Medicare Population. *N Engl J Med*. 2015 Jul 23;373(4):328-38. doi: 10.1056/NEJMoa1405778. PMID: 26200979; PMCID: PMC4532303.
6. Lee JT, Aziz IN, Lee JT, Haukoos JS, Donayre CE, Walot I, Kopchok GE, Lippmann M, White RA. Volume regression of abdominal aortic aneurysms and its relation to successful endoluminal exclusion. *J Vasc Surg*. 2003 Dec;38(6):1254-63. doi: 10.1016/s0741-5214(03)00924-8. PMID: 14681624.
7. Cieri E, De Rango P, Isernia G, Simonte G, Verzini F, Parlani G, Ciucci A, Cao P. Effect of stentgraft model on aneurysm shrinkage in 1,450 endovascular aortic repairs. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013 Aug;46(2):192-200. doi: 10.1016/j.ejvs.2013.05.012. Epub 2013 Jun 19. PMID: 23791038.
8. Houbballah R, Majewski M, Becquemin JP. Significant sac retraction after endovascular aneurysm repair is a robust indicator of durable treatment success. *J Vasc Surg*. 2010 Oct;52(4):878-83. doi: 10.1016/j.jvs.2010.04.069. Epub 2010 Jul 17. Erratum in: *J Vasc Surg*. 2010 Dec;52(6):1751. PMID: 20638230.
9. Bastos Gonçalves F, Baderkhan H, Verhagen HJ, Wanhainen A, Björck M, Stolker RJ, Hoeks SE, Mani K. Early sac shrinkage predicts a low risk of late complications after endovascular aortic aneurysm repair. *Br J Surg*. 2014 Jun;101(7):802-10. doi: 10.1002/bjs.9516. Epub 2014 Apr 22. PMID: 24752772; PMCID: PMC4164270.
10. Boutrous ML, Peterson BG, Smeds MR. Predictors of Aneurysm Sac Shrinkage Utilizing a Global Registry. *Ann Vasc Surg*. 2021 Feb;71:40-47. doi: 10.1016/j.avsg.2020.08.110. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32889165.
11. Chikazawa G, Hiraoka A, Totsugawa T, Tamura K, Ishida A, Sakaguchi T, Yoshitaka H. Influencing Factors for Abdominal Aortic Aneurysm Sac Shrinkage and Enlargement after EVAR: Clinical Reviews before Introduction of Preoperative Coil Embolization. *Ann Vasc Dis*. 2014;7(3):280-5. doi: 10.3400/avd.oa.14-00050. Epub 2014 Aug 30. PMID: 25298830; PMCID: PMC4180690.
12. Pulli R, Dorigo W, Marek J, Di Mare M, Troisi N, Fargion A, Calistri M, Chiti E, Matticari S, Alessi Innocenti A, Pratesi G, Pratesi C. Device specific outcomes after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Italian Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2009 Mar;16(1):9-16.
13. Balceniuk MD, Zhao P, Terbush MJ, Schroeder AC, Cybulski L, Stoner MC. TREQ Aortic Endograft Demonstrates Significant Aneurysmal Sac Shrinkage. *J Surg Res*. 2019 Sep;241:48-52. doi: 10.1016/j.jss.2019.03.048. Epub 2019 Apr 17. PMID: 31004872.

14. Nishibe T, Dardik A, Koizumi J, Kano M, Akiyama S, Iwahashi T, Kamiya K, Fujiyoshi T, Ogino H. Simple renal cyst and its association with sac shrinkage after endovascular aneurysm repair for abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2020 Jun;71(6):1890-1898.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2019.05.073. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31784281.
15. Laly F, Daoudal A, Gindre J, Göksu C, Lucas A, Kaladji A. Influencing factors of sac shrinkage after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2017 Jun;65(6):1830-1838. doi: 10.1016/j.jvs.2016.12.131. Epub 2017 Mar 27. PMID: 28359714.
16. Shalaby SY, Foster TR, Hall MR, Brownson KE, Vasilas P, Federman DG, Mojibian HR, Dardik A. Systemic Inflammatory Disease and Its Association With Type II Endoleak and Late Interventions After Endovascular Aneurysm Repair. *JAMA Surg.* 2016 Feb;151(2):147-53. doi: 10.1001/jama-surg.2015.3219. PMID: 26501863.
17. O'Donnell TFX, Deery SE, Boitano LT, Siracuse JJ, Schermerhorn ML, Scali ST, Schanzer A, Lancaster RT, Patel VI. Aneurysm sac failure to regress after endovascular aneurysm repair is associated with lower long-term survival. *J Vasc Surg.* 2019 Feb;69(2):414-422. doi: 10.1016/j.jvs.2018.04.050. Epub 2018 Jun 28. PMID: 30686337.

6. La rottura tardiva post-EVAR come realistico parametro sul quale valutare l'efficacia del trattamento endovascolare

Rocco Giudici, Claudio Spataro

Nonostante il gran numero di studi sull'efficacia del trattamento endovascolare dell'aneurisma dell'aorta addominale (EVAR), i dati di letteratura sulla rottura tardiva sono relativamente limitati, probabilmente perché si tratta di un evento piuttosto raro.

L'obiettivo ultimo dell'EVAR è prevenire la rottura dell'aneurisma, evento che sappiamo esser gravato da altissime mortalità e morbilità. Tuttavia, già alla fine degli anni Novanta, cominciarono ad emergere segnalazioni di residua possibilità di rottura della sacca nonostante fosse stata precedentemente impiantata con successo un'endoprotesi. Successivamente, studi con casistiche numerose hanno riportato tassi di rottura tra lo 0,5 e l'1,2% l'anno dopo EVAR. (1 - 6)

La vera incidenza della rottura tardiva rimane difficile da stabilire, essendo parzialmente inclusa nel possibile decesso del paziente prima che egli raggiunga l'ospedale per una diagnosi, ma si può supporre che possa essere anche leggermente superiore rispetto a quella riportata. In considerazione dell'elevato numero di pazienti trattati con endoprotesi in elezione per aneurisma dell'aorta addominale (AAA) negli ultimi decenni, Antoniou et al. hanno descritto come la rottura tardiva post-EVAR possa rappresentare, in proporzione, fino ad un decimo di tutte le rotture aortiche nelle casistiche attuali, percentuale che, secondo altri autori, potrebbe addirittura arrivare al 20%. (7, 8)

L'incidenza della rottura tardiva sembra avere una distribuzione temporale relativamente uniforme nei primi 5 anni dopo la procedura, con l'eccezione di un picco nel secondo anno. In vari studi pubblicati il diametro dell'aneurisma, al momento della rottura, risulta mediamente di circa 70 mm. È da sottolineare come una percentuale significativa di pazienti con rottura tardiva non ha effettuato i controlli previsti dalla

sorveglianza post-EVAR. (7) Un reintervento è stato registrato in quasi un terzo dei pazienti prima della rottura, ma non è stato possibile stabilire se fosse finalizzato a prevenire la specifica modalità di fallimento dell'impianto e, quindi, in che misura fosse correlato alla rottura stessa. Wyss et al, (9) in una dettagliata descrizione del corso degli eventi che hanno portato a rotture tardive nei casi arruolati negli studi EVAR 1 ed EVAR 2 del Regno Unito, hanno evidenziato come 17 pazienti su 22 avessero una precedente diagnosi di complicanze significative o chiari segni di fallimento dell'EVAR, mentre negli altri 5 casi non era stato riconosciuto alcun problema. Questi risultati sottolineano l'importanza di un accurato programma di sorveglianza post-EVAR e di un'azione correttiva tempestiva ed efficace nei casi in cui venga identificata una complicanza significativa, fermo restando che non è sempre possibile, con le metodiche di follow-up attualmente utilizzate, identificare la suscettibilità alla rottura tardiva nel singolo paziente.

La principale causa alla base della rottura tardiva è rappresentata da un endoleak correlato al graft e, quindi, dagli endoleak di tipo I e III che riespongono la sacca aneurismatica alla pressione sanguigna sistemica. I fattori alla base di un endoleak correlato al graft sono molteplici: anatomia del colletto aortico, diametro dell'aneurisma, selezione del device, corretta tecnica di impianto e di assemblaggio dei diversi componenti, rispetto delle "instructions for use" (IFU), evoluzione della patologia di parete aortica, fatica del materiale (sempre meno rilevante con i dispositivi di ultima generazione). In particolare, un utilizzo off-label delle endoprotesi aortiche in anatomie sfavorevoli è stato ripetutamente dimostrato essere associato a scarsi risultati nel follow-up. (10)

Diverso è il discorso per quanto concerne gli endoleak di tipo II, che derivano da flusso sanguigno retrogrado dai rami collaterali aortici e che sono piuttosto comuni nei pazienti trattati con EVAR. (11) Un endoleak di tipo II, in considerazione della modesta pressurizzazione della sacca, sembrerebbe responsabile di meno di un decimo delle rotture tardive e questo dato conferma la relativa benignità di tale condizione. Tuttavia, vi sono chiare evidenze in letteratura che anche l'endoleak di tipo II, specie se persistente negli anni ed associato a crescita della sacca, possa condurre alla rottura tardiva dell'aneurisma. (7) Verosimilmente, l'espansione della sacca da endoleak di tipo II e le conseguenti modificazioni dell'anatomia aortica potrebbero provocare, nel tempo, un endoleak di tipo I o III e l'eventuale rottura

sarebbe imputabile proprio allo sviluppo secondario di un endoleak correlato al graft.

La mortalità perioperatoria complessiva conseguente ad intervento per rottura tardiva post-EVAR riportata in letteratura sembrerebbe inferiore rispetto a quella associata al trattamento di una rottura aortica nativa, come inizialmente riportato da May et al. (12) e, successivamente, confermato da altri lavori pubblicati (20% vs 49%, $p < .1$). (13) La presenza di uno stent-graft può limitare la perdita di sangue sia in termini di entità che di rapidità dell'anemizzazione, ritardando il peggioramento dei parametri emodinamici. Ciò spiegherebbe la maggiore stabilità al momento della presentazione clinica dei pazienti con rottura tardiva post-EVAR rispetto a quelli con rottura aortica nativa. (7, 13) Nei pazienti con rottura dopo EVAR trattati con tecnica endovascolare, la mortalità riportata è del 21% rispetto al 37% di quelli trattati con chirurgia, una differenza statisticamente significativa. (7) Le soluzioni endovascolari per una rottura post-EVAR sono molteplici e, spesso, sono eseguibili con minimo impatto per il paziente: si pensi, ad esempio, alla possibilità di correggere un endoleak tipo I mediante l'impianto di un'estensione prossimale o distale (laddove ci sia un colletto residuo), oppure di eliminare un endoleak tipo III mediante un relining endoprotesico.

In definitiva, i dati attualmente a disposizione indicano che i pazienti trattati con endoprotesi hanno un mantenuto rischio di rottura tardiva della sacca nel corso della loro storia clinica, rischio che, però, è complessivamente molto basso (Rajendran et al. riportano 40 casi di rottura tardiva su 1288 pazienti trattati con EVAR tra il 1992 ed il 2014, pari al 3,1% in un periodo di osservazione di 22 anni) e, nella stragrande maggioranza dei casi, chiaramente correlato a fattori predittivi di insuccesso ormai ben conosciuti. (13, 14) Nello specifico, la corretta indicazione al trattamento, l'adesione ai requisiti anatomici prescritti, la specifica selezione dell'endoprotesi da utilizzare così come la bontà della tecnica di impianto sono tutti elementi che impattano positivamente sul destino dei pazienti trattati con EVAR, in cui il rischio di rottura tardiva è, francamente, trascurabile (specie nei casi di età avanzata). In quest'ottica, una scrupolosa strategia di follow-up dopo il primo intervento (soprattutto nei pazienti con anatomia sfavorevole e nei casi di aneurisma di grosso diametro) ed un atteggiamento ragionevolmente aggressivo nel trattare le eventuali complicanze riscontrate rendono conto di un'ulteriore significativa riduzione del rischio

di eventi negativi a distanza: spesso, infatti, ci troviamo di fronte alla rottura di aneurisma dopo impianto dell'endoprotesi in pazienti persi al follow-up, nei quali forse, con la giusta aderenza ai controlli, si sarebbe potuto evitare tale esito.

In conclusione, il trattamento endovascolare dell'aneurisma dell'aorta addominale rappresenta una soluzione terapeutica miniminvasiva di sicura efficacia, proponibile anche in pazienti di età avanzata e affetti da gravi comorbidità, con tassi di complicanze e mortalità perioperatorie assolutamente contenuti. L'incidenza di rottura aortica a distanza è molto bassa (con una mortalità, comunque, sensibilmente inferiore rispetto alla rottura aortica nativa), specie se sono state rispettate le indicazioni all'impianto iniziale e se il paziente è stato rigorosamente seguito nel corso del follow-up e tutto ciò, a nostro giudizio, rappresenta il fattore ultimo sul quale valutare e parametrare la bontà dell'EVAR.

Bibliografia

1. Schermerhorn ML, O'Malley AJ, Jhaveri A, Cotterill P, Pomposelli F, Landon BE, Endovascular vs. open repair of abdominal aortic aneurysms in the Medicare population, in "New England Journal of Medicine", XXXI, 358, 5 (2008), 464-74
2. Koning GG, Vallabhneni SR, Van Marrewijk CJ, Leurs LJ, Laheij RJ, Buth J, Procedure-related mortality of endovascular abdominal aortic aneurysm repair using revised reporting standards, in "The Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery", XXII,1 (2007), 7-13
3. Leurs LJ, Buth J, Laheij RJ, Long-term results of endovascular abdominal aortic aneurysm treatment with the first generation of commercially available stent grafts, in "The Archives of Surgery", CXLII, 1 (2007), 33-41
4. Franks SC, Sutton AJ, Bown MJ, Sayers RD, Systematic review and meta-analysis of 12 years of endovascular abdominal aortic aneurysm repair, in "European Journal of Vascular and Endovascular Surgery", XXXIII, 2 (2007), 154-71
5. Sicard GA, Zwolak RM, Sidawy AN, White RA, Siami FS, Society for Vascular Surgery Outcomes Committee. Endovascular abdominal aortic aneurysm repair: long-term outcome measures in patients at high-risk for open surgery, in "Journal of Vascular Surgery", XLIV, 2 (2006), 229-36
6. CK, Zarins e Investigators, The US AneuRx Clinical Trial: 6-year clinical update 2002, AneuRx Clinical, in "Journal of Vascular Surgery", XXXVII, 4 (2003), 904-8
7. Antoniou GA, Georgiadis GS, Antoniou SA, Neequaye S, Brennan JA, Torella F, Vallabhneni SR, Late Rupture of Abdominal Aortic Aneurysm

- After Previous Endovascular Repair: A Systematic Review and Meta-analysis, in "Journal of Endovascular Therapy", XXII, 5 (2015), 734-44
8. Greiner A, Schleimer K, Jalaie H, Gombert A, Jacobs MJ, Kalder J, Late rupture after EVAR: a new trend?, in "The Journal of Cardiovascular Surgery", LV, 2 (2014), 169-74
 9. Wyss TR, Brown LC, Powell JT, Greenhalgh RM, Rate and predictability of graft rupture after endovascular and open abdominal aortic aneurysm repair: data from the EVAR Trials, in "Annals of Surgery", CCLII, 5 (2010), 805-12
 10. Antoniou GA, Georgiadis GS, Antoniou SA, Kuhan G, Murray D, A meta-analysis of outcomes of endovascular abdominal aortic aneurysm repair in patients with hostile and friendly neck anatomy, in "Journal of Vascular Surgery", LVII, 2 (2013), 527-38
 11. Sidloff DA, Stather PW, Choke E, Bown MJ, Sayers RD, Type II endoleak after endovascular aneurysm repair, in "British Journal of Surgery", C, 10 (2013), 1262-70
 12. May J, White GH, Stephen MS, Harris JP, Rupture of abdominal aortic aneurysm: concurrent comparison of outcome of those occurring after endovascular repair versus those occurring without previous treatment in an 11-year single-center experience, in "Journal of Vascular Surgery", XL, 5 (2004), 860-6
 13. Rajendran S, May J, Late rupture of abdominal aortic aneurysm after endovascular repair, in "Journal of Vascular Surgery", LXV, 1 (2017), 52-7
 14. Antoniou GA, Georgiadis GS, Antoniou SA, Pavlidis P, Maras D, Sfyroeras GS, Georgakarakos EI, Lazarides MK, Endovascular repair for ruptured abdominal aortic aneurysm confers an early survival benefit over open repair, in "Journal of Vascular Surgery", LVIII, 4 (2013), 1091-105

7. Evidenze attuali sulla regressione della sacca

Emiliano Chisci, Stefano Michelagnoli.

Il trattamento di un aneurisma dell'Aorta Addominale sottorenale (AAA) mediante tecnica endovascolare (EVAR) difatti trasforma la patologia aneurismatica in nuova condizione cronica ove la sacca aneurismatica permane perché non viene rimossa come nell'atto chirurgico tradizionale. La procedura di EVAR posizionando una protesi all'interno della sacca va a creare una separazione di flusso tra dentro e fuori la protesi mantenendosi in sede grazie ad un ancoraggio prossimale, distale e a volte grazie anche alla forza colonnare. Le linee guida americane definiscono come regressione di sacca la riduzione del diametro massimo di almeno 5 mm. 1,2 Le linee guida europee 3 riportano come la regressione della sacca durante il follow-up sia un marker di successo dell'EVAR, e si è dimostrato essere un predittore di basso rischio di fallimento dell'EVAR durante i primi cinque di follow-up. La regressione è più probabile che si verifichi nei pazienti con anatomia favorevole e adeguato sealing, così come in quelli che non presentano endoleak al follow-up. 3

Già nel 2003 Lee et al, 4 riportavano come una riduzione del volume della sacca maggiore o uguale al 10% a 6 mesi di follow-up ed una successiva continua e progressiva decrescita, erano associati a successo a distanza. Nel 2010, Houbballah et al, 5 dimostravano come una significativa regressione della sacca fosse un fattore predittivo di successo durevole dopo EVAR e raccomandava un follow-up meno intenso in questo gruppo di pazienti. Una regressione significativa della sacca > 75% era associata a tassi significativamente più bassi di endoleak e reintervento, e nessun paziente con regressione significativa della sacca aveva mai avuto una rottura tardiva dell'aneurisma nella loro casistica. Di contro, l'espansione della sacca, anche in assenza di

endoleak identificabile, è significativamente associata a mortalità tardiva rispetto alla sola presenza di endoleak. Questo è ulteriormente corroborato dai recenti dati di follow-up a 15 anni dello Studio EVAR 1 che hanno mostrato che i tassi più elevati di mortalità correlata ad AAA sia attribuibile alla rottura tardiva dell'aneurisma proprio in presenza di espansione di sacca.⁶ L'espansione della sacca occorre prima di qualsiasi rottura e con qualsiasi tipo di endoleak portando prima alla crescita e poi ad eventuale rottura. 6-9

Deery et al, 10 su una popolazione di 1802 pazienti con un follow-up di almeno 1 anno, riportano che la sacca si era espansa nel 9% dei casi, nel 39% si era stabilizzata e nel restante 52% era regredita. L'espansione della sacca era associata a insufficienza renale preoperatoria (odds ratio [OR], 3,4) riparazione urgente (OR, 2,7); copertura ipogastrica (OR, 1,7) endoleak tipo I / III (OR, 16,8;) o di tipo II (OR, 2,9), mentre il fumo (OR, 0,6) ed il diametro basale dell'aneurisma per ogni cm (OR, 0,7) proteggevano dall'espansione. La regressione della sacca (vs. espansione o stabilità) è stata associata al sesso femminile (OR, 1,8) e al diametro dell'aneurisma basale più grande (OR, 1,4) e inversamente associato alla presenza di endoleak tipo I / III (OR, 0,2) o tipo II al follow-up (OR, 0,2). Dopo regressione di Cox aggiustata per il rischio, l'espansione della sacca è stata associata in modo indipendente con la mortalità tardiva (Hazard Ratio, [HR]1.5;), anche dopo aggiustamento per reinterventi ed endoleak durante il follow-up. La regressione della sacca è stata associata a una mortalità tardiva inferiore (HR, 0,6) pertanto gli Autori concludono il loro studio dicendo che la sopravvivenza a lungo termine era inferiore (log-rank, $P < 0,001$) nei pazienti con espansione della sacca (98% di sopravvivenza al 1° anno e 68% a 5 anni) rispetto a chi invece aveva una regressione di sacca (99% al 1° anno e 83% al 5° anno di sopravvivenza).

Anche altri studi dimostrano che la presenza di regressione di sacca è associato a migliori risultati a lungo termine. Nel lavoro di O'Donnell 11 la sopravvivenza di 14817 pazienti sottoposti ad EVAR era significativamente superiore nei pazienti con regressione della sacca vs. quelli con stabilità o espansione della stessa (Tabella 1). In questo studio ad un anno il 40% delle sacche era regredito, il 35% era stabile ed il rimanente 25% si era espanso. Fattori indipendenti negativi associati all'espansione della sacca erano l'età (ogni decade aggiuntiva OR, 1,07), comparsa di un nuovo endoleak (OR, 1,23), un diametro aortico iniziale < 5 cm (OR, 1,37), la presenza di anemia (OR, 1,47) la rottura

aortica (OR, 1,33), e l'insufficienza renale cronica (OR, 1,15), mentre fattori positivi associati alla regressione della sacca erano il pregresso fumo (OR, 0,86), la concomitanza di malattia cerebrovascolare (OR, 0,82), e la terapia con statine alla dimissione (OR, 0,83). In particolare, sia l'espansione (OR, 2,3) sia la stabilità di sacca (OR, 3,1) sono associati alla comparsa di nuovi endoleak e reintervento ad 1 anno di follow-up (Tabella 2). Pertanto da questo studio si evince che se la sacca fallisce di regredire aumenta il rischio di endoleak, reinterventi e mortalità a lungo termine. Viene dimostrato inoltre come l'utilizzo di statine, per effetti pleiotropici, ha un impatto sulla mortalità a lungo termine.

In un'altra recente metanalisi ¹² è stato valutato il significato prognostico dello shrinkage di sacca vs. stabilità o espansione della stessa su 8 studi con un campione di 17096 pazienti.

Sopravvivenza	5-anni	10-anni	P value
Espansione di sacca	79%	61%	<.001
Stabilità di sacca	86%	69%	<.001
Regressione di sacca	87%	78%	<.001

Tab. 1. Sopravvivenza nel gruppo di studio di O'Donnell et al. ¹¹

Sopravvivenza	5-anni	10-anni	P value
Espansione di sacca	79%	61%	<.001
Stabilità di sacca	86%	69%	<.001
Regressione di sacca	87%	78%	<.001

Tab. 2. Reinterventi e endoleak nel gruppo di studio di O'Donnell et al. ¹¹

Anche in questo studio i pazienti con regressione di sacca avevano una riduzione significativa del rischio di morte (HR, 0,73), di reinterventi (HR, 0,42) e di complicanze tardive (HR, 0,37). Inoltre anche il rischio di rottura era significativamente più basso (OR, 0,09) se la sacca era regredita.

La correlazione tra mortalità e sacca che non decresce secondo diverse teorie è correlabile ad alcuni aspetti:

1. Una sacca aneurismatica rilascia citochine infiammatorie (interleuchine e metalloproteinasi) che si correlano positivamente con il grado di stress di parete. Maggiore è lo stress di parete maggiore è la produzione di citochine e queste aumentano in caso di non regressione di sacca. ¹³⁻²⁴ È stato recentemente dimostrato che il rilascio

di queste citochine possono aumentare il rischio di eventi avversi cardiovascolari ed il rischio aterotrombotico. 25-27

2. La non adesione alle istruzioni per l'uso (IFU) con zone di sealing non ottimali nell'EVAR sono spesso eseguiti in pazienti più fragili non fit per chirurgia tradizionale. 28 Probabilmente pazienti fragili come questi sono un bias per i risultati a lungo termine. Nel suo studio Schanzer et al, 28 riportano come chi viene trattato al di fuori delle IFU ha un rischio di espansione della sacca pari al 41%. Lo studio ha coinvolto 10228 pazienti con endoprotesi di 1a e 2a generazione (1999-2008). Un dato interessante ed utile ai fini del follow-up è che il 30% dei pazienti che poi manifestano dilatazione della sacca lo fanno dopo i 3 anni. I predittori indipendenti dell'espansione della sacca includevano endoleak, età ≥ 80 anni, diametro del colletto aortico ≥ 28 mm, angolo del colletto aortico $> 60^\circ$ e diametro dell'arteria iliaca comune > 20 mm.

Quindi un parametro che deve essere sicuramente considerato quando viene pianificato un EVAR è l'aderenza o meno alle IFU per quella singola protesi che andremo ad impiantare. I risultati dell'EVAR con aderenza o meno alle IFU 28-35 hanno dimostrato dati non concordi ma un recente studio con follow-up > 5 anni dimostra come la non aderenza alle IFU per EVAR comporta risultati inferiori alla chirurgia tradizionale in termini di mortalità.³² Gli autori hanno dimostrato come qualsiasi violazione delle IFU comporta un significativo aumento di eventi avversi correlati all'EVAR (HR: 2.2)

In letteratura la presenza di un endoleak, ovvero la riperfusione di sacca, è la complicanza più comune e tra questi l'endoleak tipo II è il più frequente con una incidenza che si aggira tra il 6 ed il 30%.^{7,36-39} L'endoleak tipo II risulta essere un marker prognostico negativo,⁴⁰ ma non esiste ad oggi alcuna strategia preventiva efficace. Alcuni Autori spingono ad un uso profilattico dell'embolizzazione di arteria mesenterica inferiore, lombari, sacrali o della stessa sacca prima dell'intervento nell'intento di ridurre il rischio di endoleak tipo II e reinterventi. Ma ancora oggi non esiste alcuna raccomandazione su questo argomento con Autori a favore ed altri contro.^{41,42}

In ogni caso, i reinterventi endovascolari per endoleak di tipo II associati all'espansione della sacca dopo EVAR hanno una scarsa efficacia sulla stabilizzazione del diametro dell'AAA. Molti degli endoleak di tipo II continuano a crescere anche dopo un reintervento ad un tasso fino al 42%.^{38, 40-43}

Anche la terapia medica può giocare il suo ruolo nel controllo degli endoleak tipo II.

Miura et al.⁴⁴ avevano proposto un sistema invasivo di monitoraggio pressorio per 2 giorni dopo EVAR in terapia intensiva con target pressorio 75-90 mmHg e riportano una significativa riduzione dell'incidenza di endoleak tipo II (x2) e significativa regressione della sacca con una media di regressione ad un anno di follow-up di 5.1 mm vs. 2.2 mm per il gruppo di controllo. In due recenti pubblicazioni^{45,46} il nostro gruppo ha mostrato come anche un approccio non invasivo, con ottimizzazione della terapia medica e target pressorio a 130 mmHg al tempo della procedura dell'EVAR, è fondamentale perché riduca il rischio di espansione della sacca a 2 anni di follow-up di ben 4 volte (espansione sacca: 2.6% con pressione controllata vs. 14.1% se pressione non controllata). Nella nostra esperienza sull'EVAR con 14 anni di follow-up, l'espansione di sacca è stata di circa il 10%. Un fattore predittivo indipendente significativo per l'espansione della sacca si è mostrata anche nella nostra casistica una procedura eseguita al di fuori delle IFU (OR 3.2). In tutti i pazienti in cui la sacca non è regredita al follow-up un endoleak è stato poi successivamente identificato. I dati che la letteratura ci riportano sul ruolo della regressione di sacca sono estremamente interessanti e rendono chiaro come la regressione di sacca stessa sia di fatto un obiettivo per il successo dell'EVAR a lungo termine. Cruciale è il follow-up e l'indicazione/timing di un reintervento in caso la sacca cresca.

La letteratura ci riporta come spesso il follow-up non sia ottimale e su questo possiamo lavorare molto migliorandolo, coordinandolo; infatti la non compliance-rate al follow-up è tra il 42-50% e questo inficia gravemente i risultati a lungo termine.

La regressione della sacca è correlata a una migliore sopravvivenza e ad un ridotto tasso di interventi secondari e complicanze correlate all'EVAR. Il significato prognostico della regressione della sacca dovrebbe essere considerato nelle strategie di sorveglianza. Una sorveglianza intensificata dovrebbe essere applicata ai pazienti che non riescono a raggiungere la regressione della sacca dopo EVAR. Come possiamo agire quindi per migliorare i nostri risultati?

In base alla nostra esperienza, nel nostro centro eseguiamo l'EVAR in elezione in pazienti che abbiano ottimizzato il controllo pressorio (target 130 mmHg), rispettando le IFU per la protesi, e ci adoperiamo per eseguire un follow-up costante ed accurato che è cruciale dopo i 4 anni dall'impianto. 50,51

Bibliografia

- 1- Chaikof EL, Dalman RD, Eskandari MK, Jackson BM, Lee WA, Mansour MA, et al., The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm, *J. Vasc. Surg.* 2018;67:2–77.
- 2- Chaikof EL, Blankensteijn JD, Harris PL, White GH, Zarins CK, Bernhard VM et al, Reporting standards for endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2002;35:1048–1060.
- 3- Wanhainen A, Verzini F, Van Herzele I, Allaire E, Bown M, Cohnert T, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;57:8-93.
- 4- Lee JT, Aziz IN, Lee JT, et al. Volume regression of abdominal aortic aneurysms and its relation to successful endoluminal exclusion. *J Vasc Surg.* 2003;38:1254–1263
- 5- Houballah R, Majewski M, Becquemin JP. Significant sac retraction after endovascular aneurysm repair is a robust indicator of durable treatment success. *J Vasc Surg.* 2010;52: 878–883.
- 6- Patel R, Sweeting MJ, Powell JT, Greenhalgh RM. EVAR trial investigators. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm in 15-years' follow-up of the UK endovascular aneurysm repair trial 1 (EVAR trial 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:2366-74.
- 7- Jones JE, Atkins MD, Brewster DC, Chung TK, Kwolek CJ, LaMuraglia GM, et al. Persistent type 2 endoleak after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm is associated with adverse late outcomes. *J Vasc Surg.* 2007;46:1-8.
- 8- Sidloff DA, Stather PW, Choke E, Bown MJ, Sayers RD. Type II endoleak after endovascular aneurysm repair. *Br J Surg.* 2013;100:1262-70.
- 9- Filis K, Zarmakoupis C, Karantzikos G, Sigala F, Bazigos G, Galyfos G. Late Sac Rupture due to a Type IV Endoleak after Previous Endovascular Aortic Aneurysm Repair: A Case Report. *Front Surg.* 2017; Aug 10;4:45. doi: 10.3389/fsurg.2017.00045. eCollection 2017.
- 10- Deery SE, Ergul EA, Schermerhorn ML, Siracuse JJ, Schanzer A, Goodney PP, et al. Aneurysm sac expansion is independently associated with late mortality in patients treated with endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2018; 67:157-64.
- 11- O'Donnell TFX, Deery SE, Boitano LT, Siracuse JJ, Schermerhorn ML, Scali ST, et al. Aneurysm sac failure to regress after endovascular aneurysm repair is associated with lower long-term survival. *J Vasc Surg.* 2019;69:414-422.
- 12- Antoniou GA, Alfahad A, Antoniou SA, Torella F. Prognostic Significance of Aneurysm Sac Shrinkage After Endovascular Aneurysm Repair. *J Endovasc Ther.* 2020;27:857-868.
- 13- Golledge J, Tsao PS, Dalman RL, Norman PE. Circulating markers of abdominal aortic aneurysm presence and progression. *Circulation* 2008;118:2382-92.

- 14- Kuivaniemi H, Ryer EJ, Elmore JR, Tromp G. Understanding the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015;13:975-87.
- 15- Maegdefessel L, Dalman RL, Tsao PS. Pathogenesis of abdominal aortic aneurysms: microRNAs, proteases, genetic associations. *Annu Rev Med* 2014;65:49-62.
- 16- Xu XY, Borghi A, Nchimi A, Leung J, Gomez P, Cheng Z, et al. High levels of 18F-FDG uptake in aortic aneurysm wall are associated with high wall stress. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39:295-301.
- 17- Rahman MA, Khan JA, Mazari FA, Mockford K, McCollum PT, Chetter IC. A randomized placebo controlled trial of the effect of preoperative statin use on matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in areas of low and peak wall stress in patients undergoing elective open repair of abdominal aortic aneurysm. *Ann Vasc Surg* 2011;25:32-8.
- 18- Monaco M, Stassano P, Di Tommaso L, Iannelli G. Response of plasma matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases to stent-graft surgery for descending thoracic aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:925-31.
- 19- Lorelli DR, Jean-Claude JM, Fox CJ, Clyne J, Cambria RA, Seabrook GR, et al. Response of plasma matrix metalloproteinase-9 to conventional abdominal aortic aneurysm repair or endovascular exclusion: implications for endoleak. *J Vasc Surg* 2002;35:916-22.
- 20- Sangiorgi G, D'Averio R, Mauriello A, Bondio M, Pontillo M, Castelvechio S, et al. Plasma levels of metalloproteinases-3 and -9 as markers of successful abdominal aortic aneurysm exclusion after endovascular graft treatment. *Circulation* 2001;104(Suppl 1):I288-95.
- 21- Greenberg RK, Deaton D, Sullivan T, Walker E, Lyden SP, Srivastava SD, et al. Variable sac behavior after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm: analysis of core laboratory data. *J Vasc Surg* 2004;39:95-101.
- 22- Kazi M, Thyberg J, Religa P, Roy J, Eriksson P, Hedin U, et al. Influence of intraluminal thrombus on structural and cellular composition of abdominal aortic aneurysm wall. *J Vasc Surg* 2003;38:1283-92.
- 23- Yeung JJ, Hernandez-Boussard TM, Song TK, Dalman RL, Lee JT. Preoperative thrombus volume predicts sac regression after endovascular aneurysm repair. *J Endovasc Ther* 2009;16:380-8.
- 24- Georgakarakos E, Georgiadis GS, Ioannou CV, Kapoulas KC, Trellopoulos G, Lazarides M. Aneurysm sac shrinkage after endovascular treatment of the aorta: beyond sac pressure and endoleaks. *Vasc Med* 2012;17:168-73.
- 25- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.

- 26- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
- 27- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
- 28- Schanzer A, Greenberg RK, Hevelone N, Robinson WP, Eslami MH, Goldberg RJ, et al. Predictors of abdominal aortic aneurysm sac enlargement after endovascular repair [erratum in *Circulation* 2012;125:e266]. *Circulation* 2011;123: 2848-55.
- 29- Charbonneau P, Hongku K, Herman CR, Habib M, Girsowicz E, Doonan RJ, et al. Long-term survival after endovascular and open repair in patients with anatomy outside instructions for use criteria for endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2019;70:1823-1830.
- 30- Beckerman WE, Tadros RO, Faries PL, Torres M, Wengerter SP, Vouyouka AG, et al. No major difference in outcomes for endovascular aneurysm repair stent grafts placed outside of instructions for use. *J Vasc Surg* 2016;64: 63-74.e2.
- 31- Herman CR, Charbonneau P, Hongku K, Dubois L, Hossain S, Lee K, et al. Any nonadherence to instructions for use predicts graft-related adverse events in patients undergoing elective endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2018;67: 126-33.
- 32- Lee JT, Ullery BW, Zarins CK, Olcott C, Harris EJ, Dalman RL. EVAR deployment in anatomically challenging necks outside the IFU. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;46:65-73.
- 33- Walker J, Tucker LY, Goodney P, Candell L, Hua H, Okuhn S, et al. Adherence to endovascular aortic aneurysm repair device instructions for use guidelines has no impact on outcomes. *J Vasc Surg* 2015;61:1151-9.
- 34- AbuRahma AF, Campbell J, Stone PA, Nanjundappa A, Jain A, Dean LS, et al. The correlation of aortic neck length to early and late outcomes in endovascular aneurysm repair patients. *J Vasc Surg* 2009;50:738-48.
- 35- AbuRahma AF, Yacoub M, Mousa AY, Abu-Halimah S, Hass SM, Kazil J, et al. Aortic neck anatomical features and predictors of outcomes in endovascular repair of abdominal aortic aneurysms following vs not following instructions for use. *J Am Coll Surg* 2016;222:579-89
- 36- Laheij RJ, Buth J, Harris PL, Moll FL, Stelter WJ, Verhoeven EL. Need for secondary interventions after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. Intermediate-term follow-up results of a European collaborative registry (EUROSTAR). *Br J Surg.* 2000;87:1666-73.
- 37- Gelfand DV, White GH, Wilson SE. Clinical significance of type II endoleak after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Ann Vasc Surg.* 2006;20:69-74

- 38- Guo Q, Du X, Zhao J, Ma Y, Huang B, Yuan D, et al. Prevalence and risk factors of type II endoleaks after endovascular aneurysm repair: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Feb 9;12(2):e0170600. doi:10.1371/journal.pone.0170600. eCollection 2017.
- 39- Powell JT, Sweeting MJ, Ulug P, Blankensteijn JD, Lederle FA, Becquemin JP, Greenhalgh RM; EVAR-1, DREAM, OVER and ACE Trialists. Meta-analysis of individual-patient data from EVAR-1, DREAM, OVER and ACE trials comparing outcomes of endovascular or open repair for abdominal aortic aneurysm over 5 years. *Br J Surg*. 2017;104:166-17.
- 40- Cieri E, De Rango P, Isernia G, Simonte G, Ciucci A, Parlani G, et al. Type II endoleak is an enigmatic and unpredictable marker of worse outcome after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2014;59:930-7.
- 41- Sheehan MK, Hagino RT, Canby E, Wholey MH, Postoak D, Suri R, et al. Type 2 endoleaks after abdominal aortic aneurysm stent grafting with systematic mesenteric and lumbar coil embolization. *Ann Vasc Surg*. 2006;20:458-63.
- 42- Piazza M, Squizzato F, Zavatta M, Menegolo M, Ricotta JJ 2nd, Lepidi S, et al. Outcomes of endovascular aneurysm repair with contemporary volume-dependent sac embolization in patients at risk for type II endoleak. *J Vasc Surg*. 2016;63:32-8.
- 43- Aziz A, Menias CO, Sanchez LA, Picus D, Saad N, Rubin BG, et al. Outcomes of percutaneous endovascular intervention for type II endoleak with aneurysm expansion. *J Vasc Surg*. 2012;55:1263-7.
- 44- Miura S, Kurimoto Y, Ujihira K, Iba Y, Maruyama R, Yamada A, et al. Postoperative initial 2-day blood pressure management facilitates the shrinkage of abdominal aortic aneurysm after endovascular aneurysm repair by reducing the incidence of type II endoleaks. *J Vasc. Surg*. 2018;67: 166–173.
- 45- Chisci E, Lo Sapio P, Gori Am, Botteri C, Marcucci R, Turini F, Michelagnoli S. A Cost-Effective Noninvasive Protocol to Prevent Type II Endoleak Following Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Journal of Vascular Surgery* 2019; Vol. 69, Issue 6, e49.
- 46- Lo Sapio P, Chisci E, Gori AM, Botteri C, Turini F, Michelagnoli S, Marcucci R. Tight systolic blood pressure control with combination therapy decreases type 2 endoleaks in patients undergoing endovascular aneurysm repair. *Int J Cardiol*. 2019 Jun 15;285:97-102.
- 47- Chisci E, Guidotti A, Pigozzi C, Frosini P, Sapio Pl, Troisi N, et al. Long-term analysis of standard abdominal aortic endovascular repair using different grafts focusing on endoleak onset and its evolution. *Int J Cardiol*. 2019 Feb 1;276:53-60.
- 48- Grima MJ, Boufi M, Law M, Jackson D, Stenson K, Patterson B, et al. The Implications of Non-compliance to Endovascular Aneurysm Repair Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018 Jan 4. pii: S1078-5884(17)30724-4. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.11.030.

- 49- Schanzer A, Messina LM, Ghosh K, Simons JP, Robinson WP 3rd, Aiello FA, et al. Follow-up compliance after endovascular abdominal aortic aneurysm repair in Medicare beneficiaries. *J Vasc Surg.* 2015;61:16-22.)
- 50- Chisci E, Harris L, Guidotti A, Pecchioli A, Pigozzi C, Barbanti E, Ercolini L, Michelagnoli S. Endovascular Aortic Repair Follow up Protocol Based on Contrast Enhanced Ultrasound Is Safe and Effective. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;56:40-47.
- 51- Chisci E, De Donato G, Michelagnoli S. Progetto Integrazione Inter-aziendale- Follow up endoprotesi aortica. Open Science Framework, DOI 10.17605/OSF.IO/J38WD, indirizzo <https://osf.io/867uy/>

8. Fattori e tecnologie che promuovono la regressione della sacca

Gianluigi Fino, Enrico Cieri

8.1. Introduzione

La progressiva evoluzione ed il fermento tecnologico che hanno investito l'ambiente chirurgico nelle ultime decadi, hanno trovato in campo vascolare, un settore in cui potersi radicare ed affermarsi, fornendo al chirurgo i mezzi per evolvere e poter quindi approcciare anche la patologia aortica in maniera mininvasiva. Si tratta di una realtà in continuo divenire, i cui *"primary goals"* risultano molteplici ma tutti incentrati sul miglioramento degli *outcomes* del paziente.

Sulla scia di tali obiettivi, la gestione degli aneurismi dell'aorta addominale (AAA) è mutata drasticamente negli ultimi anni: si è assistito difatti, ad una progressiva liberalizzazione del trattamento endovascolare della patologia aneurismatica mediante EVAR (*Endovascular aortic Repair*) anche nelle popolazioni a rischio medio e con anatomia potenzialmente al di fuori delle istruzioni d'uso (IFU) degli endografts presenti in commercio(1).

In quest'ottica bisogna sottolineare che la gran parte dei dati pubblicati sul follow-up a lungo termine dopo EVAR, sono il risultato di studi randomizzati e controllati, la cui popolazione in esame è stata selezionata rispettando criteri anatomici stringenti ed ideali. Teoricamente, tali risultati dovrebbero non essere dissimili dai risultati del mondo reale. In realtà, visto l'arruolamento di pazienti con anatomia variabile nonché l'introduzione sul mercato di endoprotesi di II e III generazione, i risultati a lungo termine derivanti dall'esperienza di ciascun centro, risultano parzialmente contrastanti(2).

Sebbene l'assenza di mortalità aneurisma relata, di rottura post-impianto e/o di reintervento post-EVAR siano *goals* desiderabili, il

raggiungimento degli stessi potrebbe non riflettere necessariamente l'effettiva esclusione dal circolo della sacca aneurismatica residua(3). Infatti, nonostante vi sia un consenso generale sul fatto che l'espansione della sacca aneurismatica nel contesto di un *endoleak* (EL) richieda un trattamento (4), i bassi tassi di reintervento o di espianto dell'*endograft* potrebbero non rispecchiare il successo della procedura endovascolare perché la decisione di re-intervenire risulta subordinata all'indicazione posta dal chirurgo e poi dal conseguente consenso del paziente all'esecuzione della stessa. Considerando quindi l'espansione della sacca aneurismatica come il più importante predittore di fallimento dell'EVAR, è ragionevole ipotizzare che la regressione della stessa (*shrinkage*), possa rappresentare un buon indice di successo dopo il trattamento endovascolare(5).

8.2. Shrinkage

Sebbene la definizione di *shrinkage* vari in letteratura, secondo le *Standardized Reporting Practices in Vascular Surgery* (6), si può definire come tale una regressione della sacca aneurismatica maggiore di 5 mm rispetto al diametro massimo dell'aneurisma identificato alla valutazione preoperatoria e confrontato con il diametro massimo ottenuto alle successive valutazioni di imaging eseguite durante il follow-up.

Il comportamento della sacca aneurismatica residua e la sua influenza su gli *outcomes* a lungo termine rappresentano un argomento a lungo dibattuto e dai risultati in parte controversi (7). Tuttavia, lo *shrinkage* aneurismatico è generalmente accettato come indice di non necessità di reintervento e di minimizzazione dei rischi di rottura dell'aneurisma durante il follow-up a lungo termine(8). In una recente metanalisi, *Antoniou et al*(9), confrontando i risultati di 8 studi mono- e multicentrici nazionali ed internazionali, annoverando un totale di 17.096 pazienti sottoposti ad EVAR tra il 1997 ed il 2018,(10)(11)(7)(12)(13)(14)(15)(16)(17)(18), hanno mostrato come la regressione della sacca aneurismatica dopo EVAR fosse correlata ad *outcomes* migliori: i pazienti con progressivo *shrinkage* della sacca aneurismatica avevano infatti un rischio di mortalità significativamente inferiore per qualsiasi causa rispetto ai pazienti con stabilità o aumento dimensionale della sacca aneurismatica residua.

8.3. Fattori promuoventi la regressione della sacca aneurismatica

Sebbene esista un'abbondante e florida letteratura, a volte dicotomica, i meccanismi biologici ed emodinamici alla base del rimodellamento della sacca aneurismatica post-EVAR non sono completamente noti e di significato univoco (19): si tratta verosimilmente di processi multifattoriali e dipendenti da fattori diversi dagli *endoleaks*. Tra questi, quelli apparentemente correlati allo *shrinkage* aneurismatico potrebbero essere suddivise in: anatomici, non anatomici, *devices & therapies related*.

8.3.1. Fattori anatomici

Partendo dall'assunto che le caratteristiche anatomiche pre-procedurali dell'aneurisma debbano essere minuziosamente indagate sia per identificare i pazienti eleggibili al trattamento endovascolare, sia per una corretta pianificazione procedurale, al fine di minimizzare i rischi di fallimento della procedura di EVAR (4), in letteratura vengono riportati una serie di fattori anatomici potenzialmente in grado di favorire lo *shrinkage* della sacca aneurismatica.

Nel 2009 Yeung et al (20), hanno identificato come predittori indipendenti di *Shrinkage* l'assenza/presenza di minima apposizione trombotica intra-aneurismatica e l'assenza di calcificazioni/trombosi del colletto prossimale (p value < 0.03). Dall'analisi di regressione logistica multivariata alla base di questo studio, si può evincere come tali fattori fossero correlati ad una regressione della sacca aneurismatica nel follow-up a 1-6-12-24 mesi ($p < 0.05$) e che gli AAA di maggiori dimensioni, se associati ai suddetti fattori, andassero in contro ad una regressione più veloce ($p < 0.02$). Tale reperto per altro, era già stato ampiamente discusso da Greenberg et al., che nel 2004, postularono come la regressione dimensionale più veloce degli aneurismi di più grandi dimensioni post-EVAR, potesse dipendere da una riduzione della tensione di parete dopo depressurizzazione rispetto a quelli di diametro inferiore secondo la legge di LaPlace ($t = 2rP$) (21).

I fattori anatomici in generale e l'anatomia del colletto prossimale in particolare, sono cruciali sia per il successo tecnico dell'EVAR e sia per il successivo rimodellamento aortico. Kaladji et al. (8), confermando la precedente tesi, hanno concluso che i pazienti con calcificazioni mini-

me del colletto prossimale, avevano maggiori probabilità di shrinkage postoperatorio della sacca aneurismatica residua.

I meccanismi alla base delle differenze nel rimodellamento positivo della sacca aneurismatica post-EVAR includerebbero un tasso di riassorbimento dissimile del trombo parietale tra pre e post-operatorio, associato alla compromissione della capacità di rimodellamento della parete aortica. Il trombo murale nativo, infatti, mostra una maggiore attività litica grazie all'espressione di proteasi che degradano la matrice (es. metalloproteinasi della matrice, catepsine K ed S). Al contrario, minore risulta la conoscenza circa la composizione e l'attività biologica del trombo in seguito ad un trattamento endovascolare condotto a termine con successo in cui la sacca aneurismatica ed il trombo parietale sono esclusi dal circolo arterioso. In un AAA, la parete aortica ricoperta da materiale trombotico mostrerebbe infatti meno elastina, ridotta cellularità murale ed una maggiore presenza di cellule infiammatorie, condizioni che possono inficiare il rimodellamento della sacca aneurismatica nel post-operatorio (22).

Sulla scia di tali evidenze scientifiche, prove emergenti indicano inoltre che la trombosi intraluminale (ILT) degli AAA, precedentemente considerata un mero spettatore della malattia degenerativa aneurismatica, contenendo al suo interno un pool cellulare infiammatorio, possa essere attivamente coinvolta nei processi biologici di rimodellamento della sacca aneurismatica post-EVAR. Lee et al. (23), recentemente hanno cercato di esaminare la prevalenza, la morfologia e le variazioni anatomiche dell'ILT nativa sulla TC preoperatoria e la sua relazione con gli endoleaks di tipo 2 (T2E), identificando come la localizzazione trombotica intra-aneurismatica circonferenziale e postero-laterale possa essere considerato un fattore protettivo di T2E e come tale promuovente lo shrinkage della sacca aneurismatica residua (odds ratio= 0.33 e 0.37; P = 0.002 e 0.047, rispettivamente).

Per le restanti variabili anatomiche, come il diametro delle zone di sealing, l'angolazione del colletto aortico prossimale nonché la sua lunghezza, possiamo ragionevolmente affermare che quando al di fuori delle linee guida IFU di ciascun endoprotesi presente in commercio, sono state implicate come fattori predittivi di fallimento dell'EVAR (1).

8.3.2. Fattori non anatomici

Tra i fattori non anatomici indagati in letteratura, sussistono vari consensi in merito alla correlazione tra giovane età e shrinkage della

sacca aneurismatica residua. In particolare, Jetty et al. (1) e Boutrous et al. in *"The Global Registry for Endovascular Aortic Treatment"* (GREAT) (24), sono concordi nel confermare l'età come fattore predittivo significativo di regressione della sacca aneurismatica di oltre 5mm a 3-4 anni (media 2 anni) (età < 75 anni, Hazard ratio HR 1.4; P=.001, età avanzata OR = 0.96, P-value = 0.002 rispettivamente). Tale risultato risulta coerente con altre pubblicazioni che hanno mostrato un comportamento positivo di rimodellamento aneurismatico post-EVAR nei pazienti più giovani nei follow-up a lungo termine. Probabilmente la motivazione di questo comportamento è da ricercarsi nel fatto che la popolazione più anziana mostra una progressiva e significativa riduzione delle proprietà elastiche della parete aortica, constatazione per altro valevole sia nel tratto aortico toracico che addominale. (25) (26)

Jetty et al. inoltre, identificano come il sesso femminile tenda ad essere caratterizzato da più elevati tassi di regressione della sacca aneurismatica nel follow-up (HR,=1.4; P= .003), con risultati non dissimili da un recente rapporto pubblicato dal *Vascular Study Group del new England* (12).

Tuttavia, nello stesso lavoro, si evince come il sesso femminile possa essere considerato oltremodo un fattore di rischio per l'espansione della sacca aneurismatica, postulando che tale paradosso possa dipendere dal fatto che, in tale sesso, la sacca aneurismatica sia più suscettibile ai processi emodinamici e biologici condizionanti il comportamento della stessa.

Non meno importate e degno di nota sembrerebbe essere la correlazione esistente tra *"Post-implantation Syndrome"* (PIS) e regressione della sacca aneurismatica post-EVAR. Definendo la PIS come una sindrome da risposta infiammatoria sistemica acuta caratterizzata da: temperatura > 38° C, di durata > 1 giorno, associata ad una conta di globuli bianchi > 12.000/mm, nonostante la terapia antibiotica ed i colturali negativi, Jeong et al. (27) hanno recentemente proposto come possa quest'ultima esercitare un effetto protettivo sullo sviluppo di TE2 post-EVAR. Una possibile spiegazione risiederebbe nel fatto che una risposta infiammatoria sistemica acuta potrebbe favorire l'obliterazione di piccoli rami arteriosi a partenza dalla sacca aneurismatica ed a pressione relativamente bassa, con conseguente riduzione del rischio di TE2 e reintervento nel follow-up (HR 1.68, p = 0.023). (28)

Tuttavia, il meccanismo fisiopatologico alla base della PIS ed il suo ruolo nel comportamento della sacca aneurismatica residua, non

è completamente noto. È ipotizzabile, in tale ottica, che l'aumentato assorbimento di 18 Fluorodesossiglucosio (18FDG) alla tomografia ad emissione di positroni/tomografia computerizzata (PET/TC), dopo trattamento EVAR sia associato all'attivazione dei leucociti circolanti nel trombo ed al danno delle cellule endoteliali, con conseguente attivazione della cascata citochinica alla base del rimodellamento della sacca aneurismatica.

Risultati concordanti sull'effetto paradossalmente protettivo sul rimodellamento aortico post-EVAR, riguardano l'abitudine tabagica. Boutrous et al. nel GREAT (24) e Jeong et al (27), hanno ipotizzato che l'abitudine tabagica eserciti su questi pazienti un effetto protrombotico probabilmente responsabile della trombosi della sacca aneurismatica residua e del conseguente shrinkage (59.8% Vs. 47.6%, $P = 0.017$). Già in precedenza Lalys et al. (19) in una metanalisi comprendente 14,754 pazienti sottoposti ad EVAR tra il 2000 ed il 2016 suddivisi per 24 studi e Koole et al. (29), avevano indentificato come paradossalmente due fattori di rischio cardiovascolare, il tabagismo e l'ipercolesterolemia (OR, 1.32; 95% CI, 1.17-1.49 e OR, 1.24; 95% CI, 1.02-1.5), avessero mostrato un effetto positivo sul rimodellamento aortico. In accordo con il registro EUROSTAR (European Collaborators on Stent/Graft techniques for aortic Aneurysm Repair) (30), i pazienti fumatori sembrerebbero infatti meno esposti alle complicanze tardive post-EVAR ed in particolare al rischio di Endoleak.

Ovviamente risulta vivamente sconsigliato continuare a fumare e/o interrompere la terapia per l'ipercolesterolemia: ad esempio sappiamo che il diabete mellito tipo II è un fattore protettivo ben riconosciuto nei confronti della rottura aneurismatica (31), ma nessuno afferma che questi non debba essere adeguatamente controllato nei pazienti con AAA.

Attualmente, i dati a disposizione, non sono abbastanza forti per definire se questi fattori predittivi indipendenti, così dicotomici nella clinica, siano un mero reperto statistico oppure impattino realmente i meccanismi di rimodellamento aortico post-EVAR.

È inoltre curioso come il GREAT (24), seppur non raggiunga la significatività statistica, riporti che i pazienti con un maggiore shrinkage della sacca aneurismatica a 3 anni, presentino un più elevato tasso di accesso chirurgico femorale nei confronti del sempre più comune accesso percutaneo per l'espletamento della procedura EVAR (*P-EVAR*). Nonostante la miriade di pubblicazioni scientifiche a favore dell'approccio percutaneo per una serie di innegabili vantaggi, tra cui la ri-

duzione dei tempi operatori, l'esecuzione della procedura in anestesia locale, non sussistono validazioni scientifiche forti sulla correlazione tra PEVAR e regressione della sacca aneurismatica. Di contro, è ipotizzabile che l'accesso chirurgico, favorendo il sacrificio incidentale di rami dell'arteria femorale comune/iliaca, eliminerebbe questi ultimi come potenziali promotori di TE2 occulto, traducendosi quindi in una maggiore possibilità di regressione della sacca aneurismatica. Si tratta tuttavia di ipotesi che necessitano di ulteriori approfondimenti.

8.3.3. Fattori *Therapies-related*

Esistono in letteratura dati contrastanti e limitati circa il ruolo dei farmaci e la loro influenza nei meccanismi di rimodellamento aortico post-EVAR. Partendo dall'assunto che la patogenesi dell'AAA sembrerebbe essere generata e vivacizzata da processi infiammatori e dalla conseguente sovrapproduzione di proteasi ed in particolare di metalloproteinasi di matrice (MMP-2 e -9), una differenza sostanziale tra il trattamento chirurgico classico e l'approccio endovascolare mediante EVAR di un AAA, risulterebbe appunto nella persistenza della sacca aneurismatica residua e della sua apposizione trombotica parietale. Abbiamo già definito il trombo intra-aneurismatico non come un mero spettatore della patologia aortica degenerativa, ma piuttosto un protagonista attivo nella persistenza e prosecuzione del processo infiammatorio dopo EVAR, alla base del rischio di endoleaks e reintervento nel follow-up. È stata per altro dimostrata un'associazione tra livelli elevati di MMP-9 e sviluppo di endoleaks.

Povera risulta la letteratura in merito, ma Hackman et al., hanno dimostrato come la regressione della sacca aneurismatica potrebbe essere favorito dalla doxiciclina, potente inibitore di MMP-9. (32)

Sulla scia di tale lavoro, si annoverano una serie di studi che hanno voluto testare l'eventuale effetto in vivo di alcune terapie mediche cardioprotettive comunemente utilizzate, in grado di sottoregolare in vitro la produzione di MMP: nello specifico sono state valutate le interazioni degli inibitori della 3-idrossi-3 metil-glutaril Coenzima A reductasi (statine), dei calcio-antagonisti (CCB) e degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEi) con il rimodellamento della sacca aneurismatica post-EVAR.

Bailey et al. (33) hanno osservato come l'utilizzo di CCB fosse correlato ad un aumentato shrinkage aneurismatico indipendentemente da

altri agenti modulanti le MMP (12.3% ad 1 anno 2.9% - 21.7%, $p = .008$ e 13.1% a 2 anni 0.005% - 26.2%, $p = .007$). Tale osservazione, potrebbe suggerire un ruolo più complesso dei CCB, da ricercarsi nella capacità di inibizione dell'apoptosi e dell'attivazione delle cellule endoteliali indotte da TNF-alpha, bloccando quindi la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROs). (34)

I CCBs potrebbero quindi modulare l'ambiente post-EVAR attraverso la sottoregolazione della risposta infiammatoria.

In tale ottica, Raux et al. (35), hanno dimostrato come le statine, i cui effetti pleiotropici, antinfiammatori e di miglioramento della funzionalità endoteliale erano già conosciuti, agendo sullo stato proinfiammatorio post-EVAR, determinassero una regressione della sacca aneurismatica statisticamente significativa (OR, 7.93; 95% CI, 3.22-15.52; $P < .0001$). In tale pubblicazione si evince inoltre che l'effetto inibitorio fosse probabilmente immediato dato che la durata del trattamento pre-EVAR non sembrasse avere alcun effetto aggiuntivo sul comportamento della sacca aneurismatica residua.

Più recentemente tali risultati sono stati per altro validati dalla successiva metanalisi di Lalys et al. (OR, 4.07; 95% CI, 1.02-16.32) (19).

Ancora più recentemente Jeong M. et al. (27) hanno identificato nel *Sarpogrelato hydrochloride* (HCl), un potenziale farmaco antiaggregante in grado di favorire la regressione della sacca aneurismatica, grazie alle proprietà di stabilizzazione della funzione endoteliale e di inibizione del rimodellamento vascolare post-EVAR. Tuttavia, l'esatto meccanismo di azione non è conosciuto ed inoltre nell'analisi condotta, vista la piccola percentuale di pazienti che assumevano tale farmaco (28.6%), l'effetto sulla regressione della sacca aneurismatica non ha raggiunto la significatività statistica, per cui sono necessari ulteriori approfondimenti in merito.

8.3.4. Fattori *devices-related*

Oltre ai dati demografici specifici del paziente, è plausibile supporre che l'efficacia di un trattamento endovascolare mediante EVAR ed il conseguente shrinkage della sacca aneurismatica, possa dipendere anche dal dispositivo utilizzato. Sin dagli albori del trattamento endovascolare della patologia aneurismatica aortica addominale, si è cercato di identificare quali potessero essere gli *stent grafts* associati ad una maggiore regressione della sacca aneurismatica residua. Tra i primi

lavori più interessanti a tal proposito da ricordare quello di Greenberg et al. del 2004 in cui, confrontando diversi endograft presenti a quel tempo in commercio, avevano concluso che il più alto tasso di regressione della sacca aneurismatica fosse associato all'utilizzo di endoprotesi Zenith (Cook Inc, Bloomington, IN), seguito dai dispositivi Ancure (Guidant/EVT, Menlo Park, Calif) ed Excluder (W.L. Gore, Flagstaff, AZ) (21).

Già allora si era profilata la valutazione della composizione tecnica di tali dispositivi. Era noto, infatti, come la porosità della tela che rivestiva inizialmente i primi dispositivi Gore Excluder fosse associata ad endoleak tipo V ed a conseguente incremento dimensionale della sacca aneurismatica post-EVAR. Da allora tale dispositivo ha subito una riprogettazione. Dalla I generazione di endograft abbiamo a disposizione attualmente in commercio dispositivi di II e III generazione (36).

Esistono tuttavia ancora differenze nel comportamento della sacca aneurismatica post-impianto verosimilmente legate al design ed ai materiali dei dispositivi, anche dei più moderni. Le differenze nella porosità e nello spessore del materiale potrebbero indurre un'ultrafiltrazione del plasma, un'alterazione della crescita cellulare e/o microtears con conseguente sanguinamento. Inoltre, le disparità nella risposta infiammatoria post-EVAR tra i vari dispositivi potrebbero influenzare l'attività biologica, nonché la rigidità di parete e la successiva regressione della sacca aneurismatica residua. (37)

Appare difficile il confronto tra specifici dispositivi ed i cambiamenti nella morfologia aortica a causa delle differenze insite in ogni singolo impianto, delle caratteristiche del paziente, nonché delle preferenze tecniche dell'operatore associate alle IFU di ciascun dispositivo.

Il cambiamento morfologico della sacca aneurismatica dopo EVAR è un evento tempo dipendente e come tale può essere assunto come un indicatore della durezza del trattamento.

A tal proposito Cieri et al. (18), con un lavoro monocentrico su 1450 pazienti sottoposti ad EVAR tra il 1997 to 2011, hanno dimostrato come sussistano prove crescenti a supporto del fatto che i più recenti dispositivi in commercio performino tassi di shrinkage persistenti e più elevati nel tempo, individuando i dispositivi Zenith (OR 1.33, 95% CI, $p < .0001$), Endurant (Medtronic Vascular, Inc, Minneapolis, Minn) (OR 1.52; 95% CI, $p = .0139$) ed Excluder di nuova generazione (OR 1.33; 95% CI, $p < .0001$) come quelli associati ad un tasso di regressione della sacca aneurismatica statisticamente significativa.

Tale messaggio, tuttavia, dovrebbe essere interpretato con cautela in quanto alcuni dei più recenti dispositivi non presentano un follow-up abbastanza lungo dalla loro introduzione in commercio, per valutarne efficacia e durevolezza nel tempo. Non meno annosa, la questione che cambiamenti significativi nella morfologia della sacca aneurismatica residua possano minare l'integrità del dispositivo utilizzato, così come postulato da Tsilimparis et al. (38). È ragionevole dunque ipotizzare che anche i dispositivi di ultima generazione, più inclini a indurre uno significativo shrinkage possano avere maggiori probabilità di essere alterati dal collasso della sacca aneurismatica con conseguente perdita di pervietà, sealing o addirittura di migrazione protesica.

8.4. Tecnologie promuoventi la regressione della sacca aneurismatica

Le evidenze scientifiche emergenti dagli ultimi studi, comprovate da anni di follow-up e caratterizzate a volte da risultati contrastanti, risultano univoche nell'identificare la regressione della sacca aneurismatica come il più importante fattore predittivo in termini di sopravvivenza libera da cause aneurisma-relate in pazienti sottoposti ad EVAR.

Abbiamo identificato nei precedenti paragrafi quali possano essere i fattori promuoventi la regressione della sacca aneurismatica, postulando infine come la progressiva modernizzazione dei devices in commercio sia l'espedito tecnologico a nostra disposizione per impattare i due principali *key points* connessi allo *shrinkage* aneurismatico: la depressurizzazione della sacca ed il rimodellamento della stessa.

In tal senso i nuovi dispositivi, si sono evoluti per garantire un adeguato sealing aortico prossimale continuo e dinamico e per garantire un'adeguata depressurizzazione della sacca. Abbiamo quindi assistito ad una progressiva modernizzazione in termini di materiali e conformabilità degli esoscheletri, di aggancio infra/sovrarenale ed infine di composizione della tela attraverso la realizzazione di materiali appositamente progettati per favorire una corretta emostasi. Ciò ha fatto sì che il trattamento endovascolare aortico addominale guadagnasse popolarità rispetto al trattamento tradizionale chirurgico degli AAA.

Tuttavia, l'anatomia sfavorevole di un'aneurisma e nello specifico le caratteristiche di un colletto ostile, permangono come punti deboli delle procedure EVAR, gravando queste ultime di importanti complicanze come l'endoleak tipo IA. In tale ottica, le attuali evidenze scientifiche

rivelano come il 44% delle procedure EVAR siano state eseguite al di fuori delle IFU dei dispositivi in commercio, condizione che potrebbe essere la ragione dell'alto tasso di espansione della sacca aneurismatica riscontrato nel follow-up a 5 anni (39).

Possibili alternative all'EVAR standard per bypassare le problematiche di un colletto ostile, sono rappresentate ad esempio dal ricorso al trattamento aortico complesso mediante endoprotesi fenestrate o ramificate (F-EVAR/B-EVAR) o ancora il trattamento mediante tecnica Chimney (chEVAR). Tali procedure godono di elevata efficacia ma risultano tecnicamente impegnative e gravate da maggiori rischi e complicanze procedurali ed a lungo termine (40) (41).

Merita, in tal senso, di esser citata la breve esperienza dell'*Endovascular Aneurysm Sealing* (EVAS) mediante sistema Nellix (Endologix, Irvine, Calif), inizialmente proposta come "*disruptive technology*" e dai risultati a breve termine più che incoraggianti (42). Tale sistema, aveva difatti completamente stravolto il classico concetto di *sealing zone* prossimale e distale tipico degli altri *devices*: i suoi *stent-grafts*, *balloon-expandable*, corredati di *endobags* da riempire con polimero specifico, consentivano un *sealing* del tutto innovativo ed esteso a tutta la parete aortica all'interno della sacca aneurismatica. Ciò aveva permesso un declassamento, in termini di importanza, circa le caratteristiche anatomiche del colletto aortico, allontanando l'efficacia del trattamento dalla tradizionale dipendenza dai concetti di *sealing* prossimale e distale.

Di fatto, nonostante i primi e promettenti rapporti avessero suggerito che l'EVAS potesse consentire il trattamento di aneurismi complessi non altrimenti suscettibili di riparazione endovascolare mediante tecnica EVAR, nonché prevenire la formazione di endoleaks (43), nel 2016, l'*EVAS FORWARD IDE trial* (44), riportando tassi di migrazione distale, di endoleak di tipo IA ed espansione della sacca aneurismatica più elevati del previsto, ha sgretolato completamente le aspettative iniziali. Numerosi lavori mono e multicentrici, sulla scia di tale *trial*, hanno confermato l'elevato tasso di fallimento terapeutico con un intervallo medio di realizzazione di circa 24-36 mesi (45) (46) (47). Sulla base di tali risultati, nel Gennaio 2019, il sistema Nellix è stato volontariamente ritirato dal mercato ed il marchio CE è stato conseguentemente sospeso (48).

Tra i nuovi dispositivi presenti attualmente sul mercato in grado di favorire la regressione della sacca aneurismatica merita di essere citato inoltre il sistema EndoAnchor Aptus Heli-FX (Medtronic Vascular,

Santa Rosa, CA, USA). L'*Endosuture aneurysm repair* (ESAR) attraverso l'impianto delle Endoanchors (Figura 1), rappresenta l'unico sistema clinicamente approvato per prevenire la migrazione protesica, trattare l'endoleak tipo IA sia in sede intraoperatoria che nel contesto in un reintervento nel corso di follow-up. Donas et al. (49) in una recente metanalisi identificano l'ESAR come un valido espediente endovascolare aggiuntivo per migliorare il sealing prossimale. Tuttavia, risulta necessario un follow-up a lungo termine per determinare il ruolo di questa opzione terapeutica nel trattamento degli aneurismi aortici.

8.5. Conclusioni

Dalle considerazioni sopra riportate, è evidente che lo *Shrinkage* della sacca aneurismatica residua risulti un argomento di grande attualità e soprattutto un concetto dinamico e dibattuto, legato a molteplici fattori, la maggior parte dei quali, ancora poco chiari. Sono quindi neces-

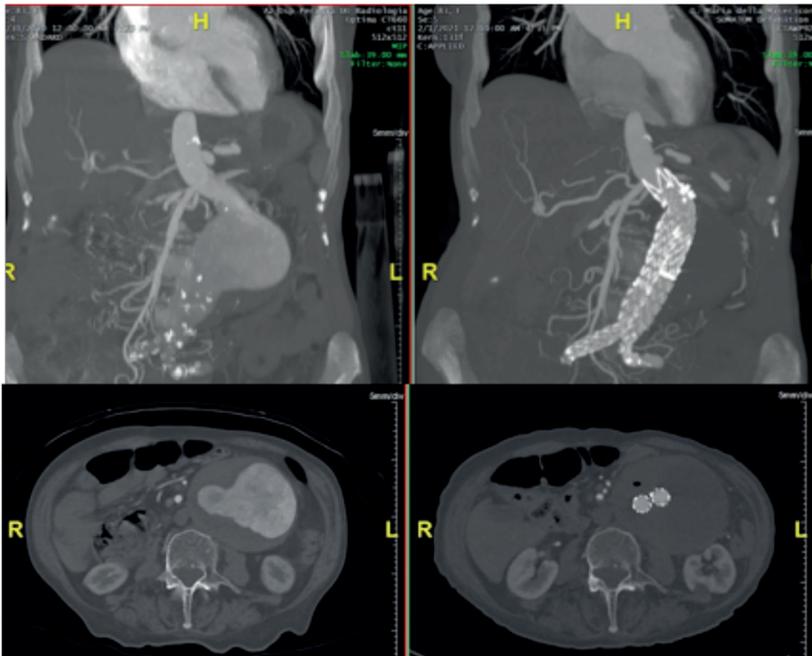


Fig. 1. Paziente sottoposto ad ESAR mediante EndoAnchor Aptus Heli-FX per endoleak tipo IA in corso di EVAR per aneurisma aorta addominale sottorenale di 10cm con collo ostile: al controllo angio-TC post-operatorio si osserva la completa esclusione della voluminosa sacca aneurismatica con efficace sealing prossimale.

sari ulteriori studi e follow-up più lunghi per investigare il significato prognostico relativo allo Shrinkage aneurismatico. In tale prospettiva, il significato prognostico della regressione della sacca aneurismatica dovrebbe essere considerato all'interno dei protocolli di sorveglianza al fine di adattare il follow-up alle caratteristiche del singolo paziente.

Bibliografia

1. Jetty, P. et al. *Variability in aneurysm sac regression after endovascular aneurysm repair based on a comprehensive registry of patients in Eastern Ontario*. s.l. : JVS, Vol.70, Issue 5, P1469-1478., November 2019.
2. Schermerhorn ML, Buck DB, O'Malley AJ, Curran T, McCallum JC, Darling J, et al. *Long-term outcomes of abdominal aortic aneurysm in the Medicare population*. s.l. : N Engl J Med;373:328-38., 2015.
3. Scott SW, Batchelder AJ, Kirkbride D, Naylor AR, Thompson JP. *Late survival in nonoperated patients with infrarenal abdominal aortic aneurysm*. s.l. : Eur J Vasc Endovasc Surg;52:444-9., 2016.
4. Anders Wanhainen, Fabio Verzini et al.,. *European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms*. s.l. : Eur J Vasc Endovasc Surg 57, 8e93, 2019.
5. Bertges DJ, Chow K, Wyers MC, Landsittel D, Frydrych AV, Stavropoulos W, et al. *Abdominal aortic aneurysm size regression after endovascular repair is endograft dependent*. s.l. : J Vasc Surg;37:716-23., 2003.
6. Chaikof EL, Blankensteijn JD, Harris PL, White GH, Zarins CK, Bernhard VM, et al. Ad Hoc Committee for Standardized Reporting Practices in Vascular Surgery of The Society for Vascular Surgery/American Association for Vascular Surgery. *Reporting standards for endovascular aortic aneurysm repair*. s.l. : J Vasc Surg; 35:1048e60., 2002.
8. Kaladji A, Cardon A, Abouliatim I, Campillo-Gimenez B, Heautot JF, Verhoye JP. *Preoperative predictive factors of aneurysmal regression using the reporting standards for endovascular aortic aneurysm repair*. s.l. : J Vasc Surg 55:1287-1295, 2012.
9. Antoniou G. A., et al. *Prognostic Significance of Aneurysm Sac Shrinkage After Endovascular Aneurysm Repair*. s.l. : Journal of Endovascular Therapy, Vol. 27(5) 857-868, 2020.
10. Mirza AK, Kalra M, Chaparala S, et al. *Effect of aneurysm sac size change following endovascular aortic repair on long-term patient survival*. s.l. : J Vasc Surg;68:e73-e74, 2019.
11. O'Donnell TFX, Deery SE, Boitano LT, et al. *Aneurysm sac failure to regress after endovascular aneurysm repair is associated with lower long-term survival*. . s.l. : J Vasc Surg;69:414-422., 2019.

12. Deery SE, Ergul EA, Schermerhorn ML, et al. *Aneurysm sac expansion is independently associated with late mortality in patients treated with endovascular aneurysm repair.* . s.l. : J Vasc Surg;67:157–164., 2018.
13. Patel VI, Ergul E, Conrad MF, et al. *Aneurysm sac enlargement independently predicts late mortality in patients treated with EVAR.* . s.l. : J Vasc Surg.;57:875–88S., 2013.
14. Fujimura N, Matsubara K, Takahara M, et al. *Early sac shrinkage is a good surrogate marker of durable success after endovascular aneurysm repair in Japanese patients.* . s.l. : J Vasc Surg.;67:1410–1418.e1., 2018.
15. Langenberg JC, Roijers J, Ho GH, et al. *Post-EVAR aneurysm sac shrinkage is prognostically favorable, but does not justify withholding follow-up.* s.l. : J Cardiovasc Surg (Torino), November 20, 2018.
16. Soler RJ, Bartoli MA, Mancini J, et al. *Aneurysm sac shrinkage after endovascular repair: predictive factors and long-term follow-up.* . s.l. : Ann Vasc Surg.;29:770–779, 2015.
17. Bastos Gonçalves F, Baderkhan H, Verhagen HJ, et al. *Early sac shrinkage predicts a low risk of late complications after endovascular aortic aneurysm repair.* . s.l. : Br J Surg. ;101:802–810., 2014.
18. Cieri E, De Rango P, Isernia G, et al. *Effect of stentgraft model on aneurysm shrinkage in 1,450 endovascular aortic repairs.* . s.l. : Eur J Vasc Endovasc Surg.;46:192–200., 2013.
19. Lalys F., Daoudal A., Gindre G., Göksu C., Lucas A., Kaladji A. *Influencing factors of sac shrinkage after endovascular aneurysm repair.* . s.l. : Journal of Vascular Surgery; Volume 65, Number 6, 2017.
20. Yeung J.J, Hernandez-Boussard T.M., Song T.K, Dalman R.L , Lee J.T. *Preoperative Thrombus Volume Predicts Sac Regression After Endovascular Aneurysm Repair.* . s.l. : J Endovasc Ther; 16:380–388 , 2009.
21. Greenberg RK, Deaton D, Sullivan T, Walker E, Lyden SP, Srivastava SD, et al. *Variable sac behavior after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm: analysis of core laboratory data.* . s.l. : J Vasc Surg ;39:95e101., 2004.
22. Kazi M, Zhu C, Roy J, et al. *Difference in matrix-degrading protease expression and activity between thrombus-free and thrombus-covered wall of abdominal aortic aneurysm.* . s.l. : Arterioscler Thromb Vasc Biol. 25:1341–1346., 2005.
23. Whaley Z.L., Cassimjee I., Novak Z., Rowland D., Lapolla P., Chandrashekar A., Pearce, B.J., Beck A.W., Handa A, Lee R. *The Spatial Morphology of Intraluminal Thrombus Influences Type II Endoleak after after Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysms.* . s.l. : Ann Vasc Surg; 66: 77–84, 2020.
24. Boutrous M.L, Peterson B.G, Smeds M.E. *Predictors of Aneurysm Sac Shrinkage Utilizing a Global Registry.* . Saint Louis, Missouri : Ann Vasc Surg; 1–8, 2020.
25. Png CYM, Tadros RO, Faries PL, et al. *The effect of age on Post-EVAR outcomes.* s.l. : Ann Vasc Surg;35: 156e62., 2016.

26. Okada M, Handa N, Onohara T, Okamoto M, Yamamoto T, Shimoe Y, et al. *National Hospital Organization Network Study Group for Abdominal Aortic Aneurysm in Japan. Late sac behavior after endovascular aneurysm repair for abdominal aortic aneurysm.* . s.l. : Ann Vasc Dis;9:102-7., 2016.
27. Jeong M., et al. *New predictors of aneurysm sac behavior after endovascular aortic aneurysm repair.* s.l. : European Society of Radiology, June 2019.
28. Kwon H, Ko GY, Kim MJ et al. *Effects of postimplantation systemic inflammatory response on long-term clinical outcomes after endovascular aneurysm repair of an abdominal aortic aneurysm.* . s.l. : Medicine (Baltimore) 95: e4532, 2016.
29. KooleD, MollFL,ButhJ,HoboR,ZandvoortH,PasterkampG, et al. *The influence of smoking on endovascular abdominal aortic aneurysm repair.* . s.l. : J Vasc Surg;55:1581-6., 2012.
30. Lottman PE, Van Marrewijk CJ, Fransen GA, Laheij RJ, Buth J. *Impact of smoking on endovascular abdominal aortic aneurysm surgery outcome.* . s.l. : Eur J Vasc Endovasc Surg ;27:512-8., 2004.
31. Theivacumar NS, Stephenson MA, Mistry H, Valenti D. *Diabetes mellitus and aortic aneurysm rupture: a favorable association?* . s.l. : Vasc Endovascular Surg ;48(1):45-50. , 2014 Jan.
32. HackmannAE, RubinBG,SanchezLA,GeraghtyPA,ThompsonRW, Curci JA. *A randomised, placebo-controlled trial of doxycycline after endoluminal aneurysm repair.* . s.l. : J Vasc Surg;48:519-26., 2008.
33. Bailey MA, Sohrabi S, Flood K, Griffin KJ, Rashid ST, Johnson AB, Baxter PD, Patel JV, Scott DJ. *Calcium channel blockers enhance sac shrinkage after endovascular aneurysm repair.* . s.l. : J Vasc Surg;55(6):1593-9. , 2012 Jun.
34. Yamagishi S, Inagaki Y, Kikuchi S. *Nifedipine inhibits tumor necrosis factor- α -induced monocyte chemoattractant protein-1 overexpression by blocking NADPH oxidase-mediated reactive oxygen species generation.* . s.l. : Drugs Exp Clin Res ;29:147-52., 2003.
35. Raux M, Cochenec F, Becquemin JP. *Statin therapy is associated with aneurysm sac regression after endovascular aortic repair.* s.l. : J Vasc Surg. ;55(6):1587-92., 2012 Jun.
36. Maudet A, Daoudal A, Cardon A, Clochard E, Lucas A, Verhoye JP, et al. *Endovascular treatment of infrarenal aneurysms: comparison of the results of second- and third- generation stent grafts.* . s.l. : Ann Vasc Surg;34:95-105., 2016.
37. Matsumura JS, Ryu RK, Oriol K. *Identification and implications of transgraft microleaks after endovascular repair of aortic aneurysms.* . s.l. : J Vasc Surg;34:190-7., 2001.
38. Kapetanios D, Banafsche R., Jerkku T., Spanos K., Hoffmann U., Fiorucci B., Rantner B., Tsilimparis N. *Current evidence on aortic remodeling after EVAR.* s.l. : The Journal of Cardiovascular Surgery , 2019 Jan 28.
39. Schanzer A, Greenberg RK, Hevelone N, et al. *Predictors of abdominal aortic aneurysm sac enlargement after endovascular repair.* . s.l. : Circulation; 123: 2848–2855., 2011.

40. Donas KP, Torsello GB, Piccoli G, et al. *The PROTAGORAS study to evaluate the performance of the Endurant stent graft for patients with pararenal pathologic processes treated by the chimney/snorkel endovascular technique.* . s.l. : J Vasc Surg;63:1e7. , 2016.
41. Verhoeven EL, Vourliotakis G, Bos WT, et al. *Fenestrated stent grafting for short-necked and juxtarenal abdominal aortic aneurysm: an 8-year single-centre experience.* . s.l. : Eur J Vasc Endovasc Surg ;39:529e36. , 2010.
42. Carpenter JP, Cuff R, Buckley C, Healey C, Hussain S, Reijnen MM, et al. *One-year pivotal trial outcomes of the Nellix system for endovascular aneurysm sealing.* s.l. : J Vasc Surg;65:330-6.e4., 2017.
43. Karthikesalingam A, Cobb RJ, Khoury A, Choke EC, Sayers RD, Holt PJ, et al. *The morphological applicability of a novel endovascular aneurysm sealing (EVAS) system (Nellix) in patients with abdominal aortic aneurysms.* s.l. : Eur J Vasc Endovasc Surg;46:440-5, 2013.
44. Carpenter JP, Lane JS 3rd, Trani J, Hussain S, Healey C, Buckley CJ, et al. *Refinement of anatomic indications for the Nellix System for endovascular aneurysm sealing based on 2-year outcomes from the EVAS FORWARD IDE trial.* . s.l. : J Vasc Surg;68:720-30.e1., 2018.
45. Singh AA, Benaragama KS, Pope T, Coughlin PA, Winterbottom AP, Harrison SC, Boyle JR. *Progressive Device Failure at Long Term Follow Up of the Nellix EndoVascular Aneurysm Sealing (EVAS) System.* . s.l. : Eur J Vasc Endovasc Surg. S1078-5884(20)30997-7, 2020 Dec 7.
46. Stenson KM, de Bruin JL, Loftus IM, Holt PJE. *Migration and sac expansion as modes of midterm therapeutic failure after endovascular aneurysm sealing.* . s.l. : J Vasc Surg.;71(2):457-469.e1., 2020 Feb.
47. Quaglino S, Mortola L, Ferrero E, Ferri M, Cirillo S, Lario CV, Negro G, Ricotti A, Gaggiano A. *Long-term failure after EVAS in a real-life single center experience with the Nellix endograft.* . s.l. : J Vasc Surg.:S0741-5214(20)32501-5., 2020 Dec 2.
48. *Endologix provides update on previously announced voluntary Nellix System recall.* . s.l. : Available at: <https://endologix.com/wp-content/uploads/2019/01/2019.01.22-Press-Release-Nellix-CE-Mark-FINAL.pdf>. , Accessed January 2019.
49. Karaolani G., Antonopoulos C.N., Koutsias S., Antoniou G., Beropoulos E., Torsello G., Taneva G., Donas K.P. *Outcomes of endosutured aneurysm repair with the Heli-FX EndoAnchor implants.* . s.l. : Vascular, Vol. 28(5) 568–576 , 2020.

9. Il rispetto delle IFU influenza l'endpoint clinico

Michele Marconi; Raffaella Nice Berchiolli; Mauro Ferrari

La nascita e l'evoluzione di ogni tecnica chirurgica innovativa è composta da tre fasi:

- una prima fase pionieristica che nasce con l'intuizione ed il coraggio di spingersi in un territorio inesplorato
- una seconda fase in cui la tecnica si consolida e si perfeziona
- una terza fase in cui la tecnica viene spinta oltre i limiti (in questo caso le istruzioni per l'uso, instruction for use o IFU), alcune volte creando ulteriore innovazione, altre volte commettendo errori ed ottenendo pessimi risultati.

Questo iter è avvenuto e sta avvenendo anche per quanto riguarda il trattamento endovascolare dell'aneurisma dell'aorta addominale (AAA), entrato nella pratica clinica negli anni 90 (EndoVascular Aneurysm Repair, EVAR) 1-2.

Dalla nascita dell'EVAR, l'evoluzione delle tecniche e dei materiali endovascolari ha modificato le indicazioni iniziali, riservate ai pazienti ad alto rischio, fino ad un impiego routinario della metodica, che in alcuni Centri rappresenta ormai più del 70% del trattamento degli AAA 3.

Questa alta percentuale è legata prevalentemente ad utilizzi approvati dalle Linee Guida ed è espressione:

- della ricerca costante da parte del chirurgo e del paziente di una sempre minore invasività
- di una più rapida curva di apprendimento dell'EVAR rispetto alla chirurgia "open", che la rende più appetibile dai chirurghi vascolari giovani o di minore esperienza
- della spinta dell'industria e dei mass media che ha condotto ad una maggiore, ed in alcuni casi fuorviante, informazione del paziente circa le metodiche di trattamento di un AAA.

Non deve essere dimenticato che il trattamento EVAR, al contrario del trattamento "open", non mira alla rimozione completa dell'AAA, ma alla sua esclusione dal flusso ematico, almeno da quello ad alta pressione. La valida esclusione dell'aneurisma dipende, a sua volta, dalla possibilità di posizionare correttamente l'endoprotesi, dall'adeguato "sealing" dell'endoprotesi alla parete vascolare e dall'integrità della protesi stessa. Tutto questo, teoricamente, è garantito dal fatto che vengano seguite le corrette indicazioni cliniche dettate dalle linee guide (Tab. 1) e dalle buone pratiche cliniche, ma, soprattutto, dalle IFU delle endoprotesi utilizzate 4-7. L'aderenza maggiore o minore alle IFU potrebbe influire sull'endpoint clinico e ciò è oggetto di un acceso dibattito. È inoltre da considerare che anche il concetto di endpoint clinico è variabile: l'endpoint clinico può essere considerato l'assenza di rottura dell'aneurisma ma esistono anche endpoint surrogati. La guarigione può corrispondere alla regressione dimensionale della sacca in assenza di complicanze ostruttive, infettive, endoleak (persistenza di flusso ematico a livello della sacca aneurismatica), migrazioni (spostamento della protesi di almeno 5 mm dalla posizione iniziale) e reinterventi. L'endpoint clinico può essere però raggiunto anche senza la guarigione e la situazione più comune è quella della stabilità della sacca con persistenza di un endoleak a basso flusso. Infine, non è da escludere che nei pazienti unfit for surgery anche una soluzione EVAR con complicanze minime, che richiedano un reintervento mininvasivo, possa essere considerata un successo. Appare quindi evidente che non è semplice analizzare l'outcome di un impianto endoprotesico alla luce del rispetto delle IFU.

È certo però che la tecnica EVAR è utilizzata anche in AAA con una morfologia non ottimale per il posizionamento di una endoprotesi (al di fuori delle IFU): ciò può influire in modo potenzialmente negativo sui risultati a distanza.

Caratteristiche Anatomiche	Endurant	Excluder	Zenith
Lunghezza Colletto	≥10mm	≥15mm	≥15mm
Diametro Colletto	19-32mm	19-29mm	18-32mm
Angolo Soprarenale	≤45°	--	≤45°
Angolo Sottorenale	≤60°	≤60°	≤60°
Lunghezza Sealing Zone Distale	≥15mm	≥10mm	≥10mm
Diametro Sealing Zone Distale	8-25mm	8-25mm	7.5-20mm

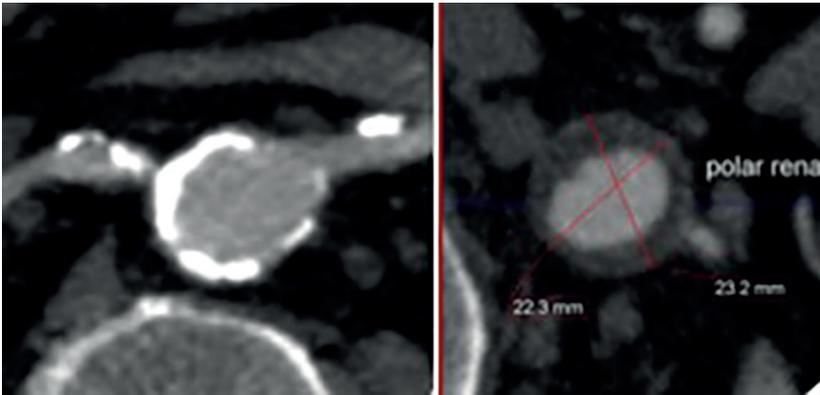


Fig. 2. Colletto prossimale con calcificazioni e trombosi.

“open” rappresenta il tratto sano di parete arteriosa dove eseguire le anastomosi, assume, nella chirurgia endovascolare, il significato di landing zone, cioè di zona di atterraggio dell’endoprotesi, dove essa effettua il sealing (sigillatura).

Il diametro, la lunghezza, la tortuosità, la forma e la presenza di trombosi e calcificazioni del colletto prossimale sono parametri da valutare per verificare la fattibilità, scegliere il dispositivo, pianificare i passaggi dell’impianto più adatti e garantire il successo della procedura (che corrisponde alla completa esclusione dal circolo arterioso) e la stabilità futura della protesi impiantata (Fig.1-2).

Stesso discorso vale per la landing zone distale che è rappresentata prevalentemente dall’arteria iliaca comune e, in alcuni casi, dall’iliaca esterna.

Altre caratteristiche morfologiche dell’aneurisma, pur non essendo considerate tra le IFU, possono avere un impatto sull’endpoint clinico; in particolare la presenza di rami efferenti dall’aneurisma (polari renali, mesenterica inferiore, lombari) può aumentare il rischio di endoleak e quindi di ulteriori complicanze.

Le IFU delle protesi più comunemente usate ormai sono ormai riconosciute anche dalle principali linee guida (Tab 1) che, tuttavia, raccomandano cautela con i nuovi dispositivi e consigliano un utilizzo nell’ambito di studi clinici, almeno fino ad una evidenza certa della loro efficacia 4. Esistono infatti anche esempi di endoprotesi commercializzate con IFU più “liberali” e successivamente sottoposte in primis

ad una revisione delle IFU stesse e successivamente ad un ritiro dal mercato per una eccessiva incidenza di complicanze e reinterventi 8.

Altri esempi di evoluzione dei materiali sono rappresentati dalle endoprotesi che possono essere introdotte attraverso un dispositivo di minor diametro (cosidette "low profile") che hanno permesso di trattare pazienti con assi iliaco femorali di minor calibro e con maggiore ateromasia, oppure da materiali più flessibili, a parità di forza radiale, che hanno permesso di aumentare il sealing a livello di colletti più angolati e di ridurre il rischio di occlusione della protesi in assi iliaci più tortuosi; inoltre da branche iliache di diametro maggiore (bell-bottom) o, addirittura, di branch per il salvataggio dell'arteria ipogastrica, che hanno permesso di trattare pazienti con aneurismi iliaci riducendo la necessità di occludere l'ipogastrica e quindi riducendo il rischio di ischemia pelvica 9.

9.2. Risultati dell'EVAR in base alle IFU

Gli studi clinici randomizzati (EndoVascular Aneurysm Repair 1 trial (EVAR 1); Dutch Randomised Endovascular Aneurysm Management trial (DREAM); Open vs Endovascular Repair trial (OVER); Aneurysme de l'aorte abdominale: Chirurgie versus Endoprothèse trial (ACE); EndoVascular Aneurysm Repair 2 trial (EVAR 2)), seppur ormai datati, sull'utilizzo dell'EVAR hanno evidenziato, anche se non univocamente, che la chirurgia endovascolare presenta una minore mortalità e morbilità perioperatoria, ma (e questo confermato in modo uniforme) è gravata da un maggior tasso di complicanze e reinterventi nel medio e lungo termine 10-14.

Già nei decenni scorsi erano presenti studi tesi a valutare i risultati degli EVAR al di fuori delle IFU. Greenberg nel 2003 evidenziava che gli EVAR effettuati seguendo o meno le IFU presentavano gli stessi risultati perioperatori, ma nel follow up quelli fuori IFU mostravano una maggiore incidenza di endoleak (25% vs 18%; $p>0,06$) ed una minore riduzione della sacca ($p<0,05$)¹⁵. Una maggiore incidenza di eventi avversi, fra cui la trombosi di branca, era dimostrata nel 2008 anche da Abbruzzese negli EVAR in AAA morfologicamente non idonei (2,3% vs 0,3% di quelli idonei; $p=0,026$)¹⁶. Ed infine Shanzer, in uno studio del 2011 su un database di immagini AngioTC di 10228 pazienti, dimostrava che l'indicazione all'EVAR era stata forzata nel 42% dei casi trattando AAA con morfologia non idonea e non corrispondente alle

IFU dei vari dispositivi in commercio. A ciò era, probabilmente, attribuibile l'espansione della sacca nel 41% dei casi, percentuale maggiore di quella riscontrata nei trial dei vari dispositivi.

In tale studio i risultati degli impianti più recenti, nonostante il progressivo miglioramento dei dispositivi, si dimostravano peggiori di quelli precedenti con un'espansione della sacca in più del 60% a 5 anni. Tale risultato sembrava riflettere l'eccessiva spinta delle indicazioni, al di fuori delle IFU, da parte degli operatori più esperti rispetto all'effettivo miglioramento dei materiali 17.

Studi più recenti come quello di Antoniou in una recente metaanalisi del 2020, in cui sono stati confrontati i risultati degli EVAR eseguiti dentro o fuori le IFU, hanno in parte modificato questa percezione. Dopo un'analisi di 17 studi comprendenti 4498 pazienti egli concludeva che non vi fossero differenze significative nei risultati aneurismi-correlati nei due gruppi di pazienti e che quindi l'EVAR poteva essere proposta nei pazienti con aneurismi al di fuori dei criteri IFU se considerati ad alto rischio per altri tipi di trattamento ("open" o endovascolari complessi). È comunque da notare che la mortalità globale era più alta nei pazienti trattati fuori IFU 18.

Antoniou nelle conclusioni affermava quindi che le IFU presentano soprattutto un valore legale in quanto proteggono l'industria ed il medico, che utilizza la protesi dentro le IFU, nel caso di complicazioni. D'altra parte, egli concludeva che le IFU non sono inviolabili, ma che il medico decide in base alla sua esperienza e al quadro complessivo del paziente se e come violare le IFU. Questa metanalisi, pur giustificando il mancato rispetto delle IFU, consiglia di aderire alle IFU il più possibile e di monitorizzare più attentamente i pazienti trattati fuori IFU.

È da considerare che il concetto di "utilizzo delle endoprotesi fuori dalle IFU" è molto variegato. Sarebbe interessante valutare se alcuni criteri IFU sono "più importanti" di altri e "quanti" criteri IFU possono essere violati in modo "non eccessivamente rischioso". Altro aspetto è di "quanto" il criterio IFU è stato violato: se la norma prevede un colletto prossimale non più corto di 15 millimetri, un colletto di 14 millimetri non angolato è sicuramente diverso rispetto ad uno di 5 millimetri molto angolato.

Lo stesso Antoniou nel 2013 in una metaanalisi in cui veniva analizzato in maniera specifica l'impatto del colletto prossimale con anatomia ostile nei risultati ad un anno, evidenziava tassi di endoleak di tipo 1 e di mortalità aneurisma-correlata rispettivamente di 4 e 9 volte

superiore rispetto ai casi standard¹⁹. Risultati simili venivano dimostrati nel 2013 in un'altra metanalisi da Stather e nel 2016 da AbuRhamma in uno studio retrospettivo multicentrico²⁰⁻²¹.

Il fatto che gli impianti endoprotetici effettuati nel rispetto delle IFU conducano ad ottimi risultati è confermato anche da Becquemin nel 2021 dalla valutazione del registro ENDURANT francese con endoprotesi impiantate secondo le IFU; esse presentano dei risultati ottimi anche a distanza con un basso tasso di reinterventi (11.2% a tre anni), di rottura (0% a tre anni) e buoni valori di riduzione della sacca a 5 anni (61,6%)²². Tali conclusioni venivano confermate dallo studio retrospettivo multicentrico di Oliveira sempre utilizzando l'endoprotesi Medtronic Endurant in cui esisteva però una differenza significativa di risultati nei pazienti con colletti di diametro maggiore di 3 cm²³.

Confrontando lo studio di Becquemin con quello di Shanzer risulta evidente l'importante differenza di espansione della sacca fra i casi trattati secondo o al di fuori delle IFU. Shanzer ha mostrato un'incidenza di espansione della sacca nel 41% dei casi, fino al 60% negli impianti più recenti. Becquemin mostrava invece a 5 anni un tasso di espansione del solo 11%^{17,22}.

Riguardo altri fattori che influiscono sulla prognosi dei pazienti trattati fuori dalle IFU è interessante quanto emerso da uno studio giapponese sul Registro nazionale (in cui quasi la totalità delle endoprotesi impiantate in Giappone sono state analizzate in modo da rappresentare la situazione "real world") in cui fattori predittivi di mortalità, reinterventi e complicanze sono risultati una scarsa qualità degli accessi e le severe calcificazioni del colletto²⁴.

Un fattore che invece sembra non essere collegato a peggiori risultati, pur essendo tenuto in considerazione nelle IFU, è la presenza di trombosi del colletto come dimostrato da Goncalves²⁵.

In un interessante studio retrospettivo multicentrico di Charbonneau del 2019 venivano confrontati i pazienti sottoposti ad EVAR per aneurismi con caratteristiche al di fuori delle IFU, oppure chirurgia tradizionale e si dimostrava che nei pazienti in cui l'aneurisma non corrispondeva ai criteri IFU l'EVAR era associato ad una significativa peggiore sopravvivenza anche dopo correzione per età e comorbidità. Il vantaggio precoce dell'EVAR veniva perso dopo appena 6 mesi dall'impianto²⁶.

Risultati simili venivano ottenuti da Hermann nel 2018 riguardo un peggior outcome composito denominato GRAEs (Graft-related ad-

verse events) nei pazienti trattati fuori dalle IFU; seppur l'incidenza di rottura non differiva, veniva identificata una differenza significativa nella mortalità aneurisma relata (0 vs 1.5%) 27.

Tali risultati, in particolare quelli ottenuti nello studio di Becquemin, sono stati confermati anche nella nostra iniziale esperienza in cui venivano seguite rigorosamente le IFU dei device in commercio con risultati ottimi nel breve e lungo termine.

9.3. Esplorare le alternative

Quando si valuta un paziente con AAA è necessario esplorare tutte le diverse alternative terapeutiche in base al rischio di rottura ed al beneficio dell'intervento, avendo come obiettivo l'interesse di questo e dei futuri pazienti. Difficilmente qualsiasi IFU o qualsiasi algoritmo potranno sostituire la valutazione clinica del medico. I dati dell'EVAR 2 ci hanno insegnato che un paziente ad alto rischio perioperatorio con una anatomia ostile dovrebbe essere escluso da qualsiasi trattamento chirurgico, in quanto esso non modificherebbe verosimilmente la sua prognosi quod-vitam, ma lo esporrebbe potenzialmente ad una serie di complicanze che inciderebbero, se non sulla (breve) durata, quanto meno sulla sua qualità della vita 14.

In caso di AAA molto voluminosi (e quindi con un rischio elevato di rottura) in pazienti fragili con una minima discordanza delle caratteristiche anatomiche dalle IFU un trattamento con una endoprotesi standard potrà essere proposto con un minimo rischio di complicanze.

Un paziente invece in buone o discrete condizioni generali potrà essere indirizzato verso una delle due tecniche, in base alla morfologia dell'aneurisma e alla volontà del paziente, non dimenticando il tema importante di mantenere nei Centri chirurgici vascolari competenza ed esperienza adeguate in entrambe le metodiche: riservare alla chirurgia "open" una quota residuale di casi, ovvero quelli assolutamente impossibili da trattare con EVAR standard, eliminerà la metodica "open" dal bagaglio del chirurgo vascolare. Nella nostra esperienza mantenere una quota maggiore del 50% di chirurgia open (suddivisa tra diverse tecniche: laparotomia xifopubica, minilaparotomia con e senza preparazione laparoscopica hand-assisted, accesso retroperitoneale lombotomico sinistro) ha permesso di ottenere risultati comparabili con lo studio ACE, unico studio randomizzato ad avere risultati perioperatori migliori nella chirurgia "open" rispetto alla chirurgia endovascolare.

Saper praticare la chirurgia "open" significa anche poter gestire alcune complicanze dell'EVAR che richiedono un reintervento chirurgico "open", che, spesso, presenta una complessità maggiore rispetto ad un intervento "open" standard di AAA. Una generazione di chirurghi non formata a gestire routinariamente la chirurgia "open" difficilmente saprà affrontare con buoni risultati una chirurgia così complessa.

Altra alternativa nel trattamento chirurgico dell'aneurisma dell'aorta addominale è rappresentato dalla chirurgia endovascolare avanzata (endoprotesi fenestrate e branched) che propone soluzioni anche per alcuni pazienti che stanno al di fuori delle IFU per endoprotesi standard, ma apre scenari ancora poco esplorati sulla sostenibilità economica (sicuramente per alcuni interi continenti del mondo) e sui risultati a lungo termine, per non menzionare aspetti ancora largamente sconosciuti come le esposizioni alle radiazioni di pazienti e degli operatori. In ogni caso, l'osservanza delle IFU varrà anche nel caso di trattamento con endoprotesi fenestrate o branched.

Infine è necessario ricordare che la pratica clinica obbliga, oltre alla conoscenza dei risultati delle metodiche applicabili, alla corretta informazione del paziente, che deve essere coinvolto rappresentandogli sia i rischi perioperatori dell'intervento (aspetto su cui in genere focalizza la sua attenzione), sia quelli della fase successiva ed il loro impatto sulla qualità della vita (numero di controlli; stress legato alla conoscenza dell'esistenza anche di una complicanza minore ma che necessita di una stretta sorveglianza).

Le IFU rappresentano il solco da seguire nel trattamento EVAR per ottenere ottimi risultati a breve e lungo termine. L'utilizzo della tecnica EVAR al di fuori delle IFU presenta un maggior rischio di complicanze, ma ciò non risulta in maniera uniforme nei vari studi pubblicati in Letteratura. Nei pazienti che presentano aneurismi con caratteristiche al di fuori delle IFU è necessaria una valutazione a ampio spettro di tutte le opzioni terapeutiche disponibili, prese in considerazione analizzando sia le caratteristiche del paziente ed il suo rischio perioperatorio, sia "quali, quanto e quante" IFU dovrebbero essere violate (alcune IFU presentano un rischio maggiore di condurre a complicanze). È verosimile che un allontanamento maggiore dai criteri IFU rappresenterà una moltiplicazione del rischio.

La capacità di impiegare le diverse opzioni terapeutiche e la capacità di valutare, insieme al paziente, le migliori soluzioni per il suo problema ("chirurgia di precisione") rappresentano valori aggiunti, in

linea generale, rispetto alla continua ricerca di allontanarsi dal solco della prudenza e dalle "certezze" rappresentate dalle IFU.

Bibliografia

1. Volodos NL, Karpovich IP, Troyan VI, Kalashnikova YuV, Shekhanin VE, Ternyuk NE et al. Clinical experience of the use of self-fixing synthetic prostheses for remote endoprosthetics of the thoracic and the abdominal aorta and iliac arteries through the femoral artery and as intraoperative endoprosthesis for aorta reconstruction. *Vasa Suppl* 1991;33:93-5
2. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 1991;5(6):491-9
3. Schwarze ML, Shen Y, Hemmerich J, and Dale W. Age-related trends in utilization and outcome of open and endovascular repair for abdominal aortic aneurysm in the United States, 2001-2006. *J Vasc Surg* 2009; 50:722-9
4. Wanhainen A, Verzini F, Van Herzelee I, Allaire E, Bown M, Cohnert T et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;57(1):8-93
5. <https://www.medtronic.com/it-it/operatori-sanitari/products/cardiovascular/aortic-stent-grafts/endurantii.html>
6. <https://eifu.goremedical.com/>
7. https://www.cookmedical.com/products/ndo_aaamain_webds/
8. Campbell B, Wilkinson J, Marlow M, Sheldon M. Long-term evidence for new high-risk medical devices. *Lancet* 2018; 391:2194e5
9. Farahmand P, Becquemin JP, Desgranges P, Allaire E, Marzelle J, Roudot-Thoraval F. Is hypogastric artery embolization during endovascular aortoiliac aneurysm repair (EVAR) innocuous and useful? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 35(4):429-35
10. Greenhalgh RM, Brown LC, Powell JT, Thompson SG, Epstein D, Sculpher MJ. United Kingdom EVAR Trial Investigators, Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 2010;362(20):1863-71
11. De Bruin JL, Baas AF, Buth J, Prinssen M, Verhoeven EL, Cuypers PW et al; DREAM Study Group. Long-term outcome of open or endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 2010; 362(20):1881-9
12. Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, Matsumura JS, Padberg FT Jr, Kohler TR et al; OVER Veterans Affairs Cooperative Study Group. Long-term comparison of endovascular and open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 2012; 367(21):1988-97
13. Becquemin JP, Pillet JC, Lescalie F, Sapoval M, Goueffic Y, Lermusiaux P et al, for the ACE trialists. A randomized controlled trial of endovascular

- aneurysm repair versus open surgery for abdominal aortic aneurysms in low- to moderate-risk patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39(4):396-402
14. Brown LC, Greenhalgh RM, Thompson SG, Powell JT; EVAR Trial Participants. Does EVAR alter the rate of cardiovascular events in patients with abdominal aortic aneurysm considered unfit for open repair? Results from the randomised EVAR trial 2. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39(4):396-402
 15. Greenberg RK, Clair D, Srivastava S, Bhandari G, Turc A, Hampton J, P et al. Should patients with challenging anatomy be offered endovascular aneurysm repair? *J Vasc Surg* 2003;38(5):990-6.
 16. Abbruzzese TA, Kwolek CJ, Brewster DC, Chung TK, Kang J, Conrad MF et al. Outcomes following endovascular abdominal aortic aneurysm repair (EVAR): an anatomic and device-specific analysis. *J Vasc Surg*. 2008;48(1):19-28
 17. Schanzer A, Greenberg RK, Hevelone N, Robinson WP, Eslami MH, Goldberg RJ et al. Predictors of abdominal aortic aneurysm sac enlargement after endovascular repair. *Circulation*. 2011 Jun 21;123(24)
 18. Antoniou GA, Juszczak MT, Nasr H, Narlawar R, Antoniou SA, Matsagkas M, Donas KP et al. Prognosis review and time-to-event data meta-analysis of endovascular aneurysm repair outside versus within instructions for use of aortic endograft devices. *J Vasc Surg* 2020;71(4):1415-1431
 19. Antoniou GA, Georgiadis GS, Antoniou SA, Kuhan G, Murray D. A meta-analysis of outcomes of endovascular abdominal aortic aneurysm repair in patients with hostile and friendly neck anatomy. *J Vasc Surg* 2013; 57:527-38
 20. Stather PW, Wild JB, Sayers RD, Bown MJ, Choke E. Endovascular Aortic Aneurysm Repair in Patients with Hostile neck anatomy. *J Endovasc Ther*. 2013; 20:623–637
 21. AbuRahma AF, Yacoub M, Mousa AY, Abu-Halimah S, Hass SM, Kazil J, et al. Aortic Neck Anatomic Features and Predictors of Outcomes in Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysms Following vs Not Following Instructions for Use. *J Am Coll Surg* 2016; 222:579e589
 22. Becquemin JP, Hauptert S, Issam F, Dubar A, Martelloni Y, Jousset Y et al. Five Year Patient Outcomes of Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair in the ENDURANT France Registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021;61(1):98-105
 23. Standard endovascular aneurysm repair in patients with wide infrarenal aneurysm necks is associated with increased risk of adverse events. Oliveira NFG, Bastos Gonçalves FM, Van Rijn MJ, de Ruiter Q, Hoeks S, de Vries JP et al. *J Vasc Surg* 2017;65:1608-16
 24. Hoshina K, Ishimaru S, Sasabuchi Y, Yasunaga H, Komori K, on behalf of the Japan Committee for Stentgraft Management (JACSM). Outcomes of Endovascular Repair for Abdominal Aortic Aneurysms. A Nationwide Survey in Japan. *Ann Surg* 2019; 269:564–573

25. Bastos Gonçalves F, Verhagen H, Chinsakchai K, van Keulen JW, Voûte MT, Zandvoort HJ et al. The influence of neck thrombus on clinical outcome and aneurysm morphology after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2012; 56:36-44.
26. Charbonneau P, Hongku K, Herman CR, Habib M, Girsowicz E, Doonan RJ et al. Long-term survival after endovascular and open repair in patients with anatomy outside instructions for use criteria for endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2019; 70(6):1823-1830.
27. Herman CR, Charbonneau P, Hongku K, Dubois L, Hossain S, Lee K et al. Any nonadherence to instructions for use predicts graft-related adverse events in patients undergoing elective endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2018; 67:126-33

COMPLICANZE CORRELATE ALLE ENDOPROTESI

10. Migrazione

Sonia Ronchey

10.1. Definizione

Il trattamento endovascolare degli aneurismi dell'aorta (EVAR) è diventato in molti centri il trattamento di scelta di questa patologia in ragione dei vantaggi immediati in termini di mortalità e morbilità perioperatoria rispetto al trattamento open soprattutto in pazienti fragili. Il miglioramento dei materiali ha inoltre consentito risultati a lungo termine migliori anche in anatomie meno favorevoli. I risultati a distanza tuttavia rimangono ancora gravati da un non trascurabile tasso di complicanze responsabili di procedure secondarie. (1)

La migrazione è una complicanza relativamente rara ma necessita sempre di correzione perché determina endoleak di tipo IA e IB che rappresentano la prima causa di rottura tardiva dopo EVAR dell'aneurisma aortico (2).

In accordo con quanto riportato dalle linee guida della Società Europea di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (ESVS)(3) la migrazione di un graft viene definita come lo "spostamento" del graft stesso rispetto alla zona di ancoraggio prossimale o distale.

A Livello prossimale si definisce migrazione uno spostamento caudale dell'endoprotesi > 10 mm rispetto al posizionamento iniziale del graft o, in ogni caso, uno spostamento che sia responsabile di sintomi o causa di reintervento (3).

A livello distale si definisce migrazione craniale uno spostamento, rispetto al posizionamento iniziale, della distanza tra il margine inferiore della protesi e l'origine dell'arteria ipogastrica di almeno 5 mm; si parla di migrazione caudale di una branca protesica quando è dimostrata la perdita di overlapping tra il corpo principale della protesi e la branca iliaca (3).

La migrazione prossimale ha una incidenza dello 0 - 3%(4) e la sua diagnosi in genere non avviene prima dei 12-36 mesi dall'impianto(5), pochi sono i dati riguardo le migrazioni distali e la loro incidenza non è ben definita anche se la presenza di iliache corte e dilatate sembra rappresentare un fattore di rischio per questa complicanza.(6)

Quando la migrazione viene definita come uno spostamento della protesi > 5 mm il tasso di incidenza ovviamente aumenta in modo significativo (8,6% - 28%).(7,5)

10.2. Cause

Il rischio di migrazione è correlato ad una serie di fattori anatomici (diametro del colletto > 30 mm, lunghezza ed angolazione del colletto aortico, dimensioni iniziali dell'aneurisma) ma anche alla scelta del graft aortico da parte dell'operatore (utilizzo "outside IFU", oversizing, protesi "bell bottom").

Il diametro preoperatorio del colletto aortico e la sua evoluzione sono le caratteristiche più indagate perché considerate come il fattore di rischio principale per la migrazione.

Schuermann e coll. in uno studio del 2018 hanno dimostrato che, partendo da un oversizing standard del 20%, l'anatomia preoperatoria del colletto aortico ed il diametro della sacca aneurismatica influenzavano in maniera significativa il comportamento delle endoprotesi dopo EVAR.

La diagnosi di migrazione era, infatti, più frequente in pazienti con colletti "corti" (< 15 mm) o dilatati (diametro > 27 mm) e con diametri iniziali della sacca aneurismatica superiori a 60 mm.

Il diametro iniziale del colletto prossimale, tuttavia, è da considerarsi solo parte del processo che può portare alla migrazione del graft, è indispensabile analizzare infatti anche la sua evoluzione le cui cause, sebbene ampiamente documentate, non sono ancora del tutto chiare.

Secondo alcuni autori l'aumento del diametro del colletto è da imputare alla naturale progressione della patologia aneurismatica, ipotesi supportata dal fatto che le percentuali di incremento del diametro sono simili nei pazienti sottoposti ad EVAR ed in quelli sottoposti a trattamento chirurgico tradizionale.(8)

La progressiva dilatazione del colletto aortico, tuttavia, sembra essere anche correlata al tipo di endoprotesi utilizzata (autoespandibile, ad anelli di polimero, balloon expandable) e all'oversizing.

La maggior parte delle endoprotesi in commercio sono autoespandibili e ottengono il sealing prossimale sfruttando l'oversizing e la forza radiale degli stent. Tali protesi, una volta posizionate, continuano ad esercitare una forza sulla parete proporzionale all'oversizing.

La percentuale di migrazioni a cinque anni per le endoprotesi autoespandibili di nuova generazione utilizzate all'interno delle istruzioni per l'uso varia tra lo 0.6% e lo 0.9%.(9,10)

Alcuni Autori suggeriscono che la presenza di uno stent soprarenale riduca il tasso di migrazioni.

Tuttavia tale affermazione non è corroborata in modo significativo dai dati della letteratura, anzi alcuni lavori sottolineano come il tasso di migrazioni non sia superiore quando vengono utilizzate endoprotesi con aggancio sottorenale.(11)

L'utilizzo "outside IFU" peggiora in modo significativo le performance a distanza con conseguente aumento delle complicanze "graft related".

Midy e coll. documentano un incremento della percentuale di migrazione dallo 0.6% al 10% delle endoprotesi Anaconda (Terumo Aortic, Vascutek, Inchinnan, UK) impiantate outside IFU.

Un discorso a parte merita l'endoprotesi Endurant (Medtronic Endovascular, Santa Rosa, CA, USA) per la quale è stato effettuato uno studio specifico su pazienti con anatomie complesse (colletti con angoli > 60° e lunghezza inferiore al 15 mm, aneurismi con diametri superiori a 70 mm) di cui il 17.8% fuori IFU. Il registro ENGAGE, che ha dimostrato a 5 anni una percentuale di EL tipo I significativamente più alta in questo sottogruppo di pazienti (IA 4.8%, IB 4.1%) ma un basso tasso di migrazione (0.2%) quest'ultimo sovrapponibile a quello dei pazienti trattati inside IFU.(12,13)

Il sealing prossimale non sempre è ottenuto attraverso stent autoespandibili.

L'endoprotesi Ovation (Endologix, Irvine, CA, USA) affida il sealing ad anelli circonfenziali riempiti con polimero che non esercitano forza radiale sulla parete a livello del colletto aortico e l'ancoraggio ad uno stent nudo soprarenale provvisto di uncini; questo genere di fissaggio non crea il continuo stress di parete tipico delle protesi autoespandibili. Uno studio effettuato a distanza di 24 mesi non ha documentato migrazioni su 161 pazienti trattati confermando un ruolo importante giocato dalle forze radiali sull'evoluzione del colletto aortico.(14)

Risultati sovrapponibili sono riportati anche da Barleben e coll. che documentano, ad un follow up di 5 anni, nessuna migrazione dell'endoprotesi Ovation nonostante il 41% dei pazienti trattati fosse outside IFU.(15)

Un concetto diverso è stato applicato nella "progettazione" della endoprotesi Nellix (Endologix) (EVAS). In questo caso il graft è costituito da due stent ballon-expandable circondati da endobags riempite con polimero. Anche in questa circostanza lo stress di parete nel tratto del collo del colletto prossimale dovrebbe essere notevolmente ridotto. Tuttavia i risultati a medio termine sono stati deludenti con percentuali di migrazioni molto elevate anche utilizzando criteri ristretti di istruzioni per l'uso.

Stenson e coll. in un lavoro del 2019 documentano un'incidenza di migrazioni pari al 20.9% per le prime endoprotesi utilizzate e del 14.7% dopo la revisione degli IFU.(16)

Le migrazioni possono riguardare anche il tratto distale dell'endoprotesi. I fattori di rischio anatomici sono rappresentati da un calibro iliaco superiore a 18 mm con uso di bell bottom distale e da una lunghezza inferiore ai 3 cm oltre ad un calibro dell'aorta nativa superiore a 60 mm (6,17,18). Anche in questo caso un planning inadeguato con un oversizing insufficiente o una landing zone troppo corta costituiscono ulteriori fattori di rischio.

Il progressivo aumento delle dimensioni delle arterie iliache è influenzato dal loro diametro iniziale: iliache tra 1.5 mm e 30 mm hanno un tasso di incremento annuale di diametro di 1.5 mm (19), quindi posizionare una protesi su un vaso già dilatato significa aumentare le probabilità che, nel tempo, l'oversizing non sia più sufficiente e quindi che si verifichi la perdita di sealing e la migrazione craniale della protesi.

Landing zone inadeguate, inferiori ai 20 mm si sono dimostrate responsabili di migrazioni craniali nella maggior parte dei casi mentre non sono documentate per landing zone maggiori di 33 mm.(20)

Studi di fluidodinamica hanno dimostrato che l'utilizzo di protesi bell bottom, soprattutto se utilizzate out side IFU, ha una relazione significativa con la migrazione del graft: le forze generate dalla pressione e dal flusso ematico ("displacement forces") agiscono sulla parete della protesi e ne favoriscono lo spostamento.(21)

10.3. Trattamento

Il trattamento delle migrazioni è sovrapponibile al trattamento degli endoleak di tipo IA, IB e III che ne sono la diretta conseguenza.

L'approccio di tipo endovascolare (cuffie prossimali associate ad endoanchors o embolizzazioni o estensioni distali, endoprotesi fenestrate, parallel graft) è da preferire se percorribile, l'alternativa è quella della conversione chirurgica.

In presenza endoleak di tipo IA (Figura 1), se è presente un colletto prossimale adeguato, la scelta è quella di utilizzare una cuffia prossimale: i risultati sono positivi con un successo tecnico superiore al 95%. Se il colletto residuo è inferiore ai 15 mm si può associare alla cuffia l'uso di endoanchors.

Jordan e coll. documentano una percentuale di successo del trattamento di migrazioni associate al endoleak di tipo IA con endoanchors del 90.5% nell'ambito del Registro EndoAnchors per il trattamento di endoleak di tipo IA(22).

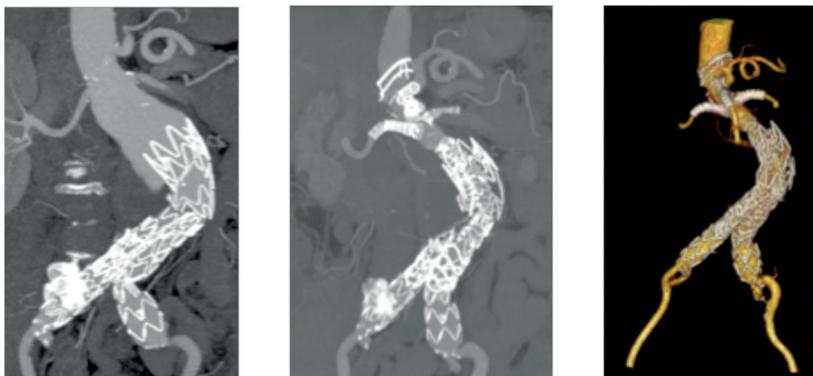


Fig. 1.1. Migrazione prossimale di endoprotesi Talent ed endoleak tipo Ia.
Fig. 1.2 – 1.3. Correzione endoleak con endoprotesi fenestrata Anaconda (4 buchi).

Se l'evoluzione del colletto preclude la possibilità di utilizzare una cuffia le alternative sono trattamenti mediante endoprotesi fenestrate o branch o con tecnica chimney: la scelta del tipo di trattamento dipende da una serie di fattori anatomici e dall'urgenza.

Il trattamento mediante endoprotesi fenestrate (Figura 2) ha una percentuale di successo che varia tra il 91.7% ed il 100% come dimostrato da una recente metanalisi condotta da Spanos e coll. (23). Esistono dei limiti di fattibilità che possono dipendere sia dall'anatomia aortica e dei vasi target che dalla situazione locale determinata dalla migrazione della protesi.

La presenza di un free-flow può rendere molto complessa la cannulazione dei vasi target, soprattutto delle arterie renali, con un rischio di perdita del vaso che varia dall'1 al 5.4% (24,25,26).

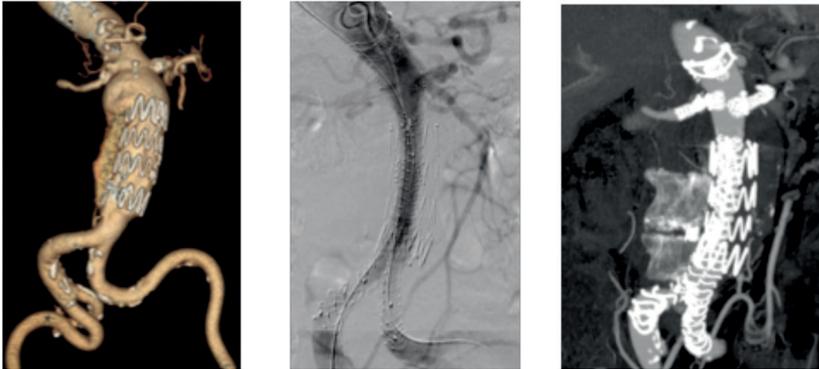


Fig. 2.1. Migrazione endoprotesi Cook.

Fig. 2.2 – 2.3. Correzione endoleak con endoprotesi fenestrata Anaconda (3 buchi).

Inoltre la migrazione prossimale si associa con frequenza a kinking anche delle branche iliache, che possono rendere difficoltoso il posizionamento e rilascio di una protesi fenestrata.

Alla procedura si associa inoltre un rischio di ischemia midollare la cui incidenza è stimata all'1.1% (27).

Un altro problema dei graft custom sono i tempi di produzione che rimangono di 4-6 settimane.

Una alternativa, in caso di urgenza, è il trattamento con protesi off the shelf (t-Branch - Cook Medical, Bloomington, Indiana; Colt - Jotec/Cryolife, Kennesaw, Georgia) il cui impiego è però limitato nei pazienti con aneurisma pararenale sia dal diametro aortico, che deve essere superiore ai 25 mm per avere uno spazio sufficiente alla cannulazione dei vasi target, sia dal fatto che essendo lo spazio limitato esiste il rischio che le branche per le arterie renali subiscano angolazioni importanti tali da compromettere la pervietà a lungo termine (28).

Una tecnica alternativa è quella della chimney che ha l'indubbio vantaggio di utilizzare materiali standard e quindi è particolarmente utile nelle situazioni di emergenza/urgenza che ha una percentuale di successo del 90%. (29). Anche questa tecnica ha delle limitazioni legate alle lesioni dei tronchi sopraortici che può essere parzialmente superata con la lift technique (30) e dal fatto, ormai confermato dagli studi clinici, che i risultati sono duraturi per un numero di chimney non superiore a 2 (31).

Quando il trattamento endovascolare è controindicato la conversione chirurgica totale o parziale rappresenta una valida alternativa anche se la necessità di effettuare frequentemente un clampaggio so-

prerenale o sopraceliaco comporta un aumento della mortalità operatoria che si aggira tra il 17 ed il 22% (32, 24) anche se casistiche recenti riportano risultati molto più favorevoli (33, 34).

Meno problematico è il trattamento delle migrazioni distali per le quali si può effettuare una estensione della branca protesica fino alla biforcazione iliaca o in alternativa estendersi distalmente in arteria iliaca esterna previa embolizzazione dell'ipogastrica. Più raramente (in relazione alla presenza di un graft preesistente ed allo spazio limitato) è possibile utilizzare una endoprotesi branched iliaca in modo da salvaguardare l'arteria ipogastrica utilizzando un accesso brachiale o ascellare per la branca ipogastrica (35,36).

In caso di endoleak di tipo III da disconnessione della branca iliaca dal corpo protesico la soluzione più utilizzata è il relining mediante l'interposizione di un ulteriore modulo protesico: la complessità e fattibilità di questa procedura è legata alla posizione reciproca della protesi e della branca dislocata ma con l'ausilio di goose-neck e di palloni per modificare il rapporto reciproco tra i componenti il successo tecnico è superiore al 95% (37).

10.4. Conclusioni

La migrazione dell'endoprotesi dopo EVAR è una complicanza rara. Le condizioni che possono favorire questa problematica dipendono in parte dall'anatomia preesistente, in parte dall'evoluzione naturale della patologia aneurismatica ma anche dal planning operatorio.

Un adeguato studio preoperatorio ed un planning accurato sono fondamentali nella prevenzione di questa complicanza per il trattamento della quale esistono numerose opzioni terapeutiche endovascolari che assicurano risultati soddisfacenti e duraturi. In caso di impossibilità tecnica o fallimento del trattamento endovascolare la conversione chirurgica totale o con parziale conservazione della protesi rappresenta la scelta più idonea.

Bibliografia

1. Li B, Khan S, Salata K, Hussain MA, de Mestral C, Greco E, Aljabri BA, Forbes TL, Verma S, Al-Omran M.
A systematic review and meta-analysis of the long-term outcomes of endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm
J Vasc Surg. 2019 Sep;70(3):954-969.

2. Schlösser FJ, Gusberg RJ, Dardik A, Lin PH, Verhagen HJ, Moll FL, Muhs BE. Aneurysm rupture after EVAR: can the ultimate failure be predicted? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009 Jan;37(1):15-22.
3. V Riambau, D Böckler, J Brunkwall, P Cao, R Chiesa, G Coppi, M Czerny, G Fraedrich, S Haulon, M J Jacobs, M L Lachat, F L Moll, C Setacci, P R Taylor, M Thompson, S Trimarchi, H J Verhagen, E L Verhoeven, Esvs Guidelines Committee, P Kolh, G J de Borst, N Chakfé, E S Debus, R J Hinchliffe, S Kakkos, I Koncar, J S Lindholt, M Vega de Ceniga, F Vermassen, F Verzini, Document Reviewers, P Kolh, J H Black 3rd, R Busund, M Björck, M Dake, F Dick, H Eggebrecht, A Evangelista, M Grabenwöger, R Milner, A R Naylor, J-B Ricco, H Rousseau, J Schmidli
Editor's Choice - Management of Descending Thoracic Aorta Diseases: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017 Jan;53(1):4-52.
4. Gargiulo M, Gallitto E, Wattez H, Verzini F, Bianchini Massoni C, Loschi D, Freyrie A, Haulon S.
Outcomes of endovascular aneurysm repair performed in abdominal aortic aneurysms with large infrarenal necks
J Vasc Surg. 2017 Oct;66(4):1065-1072.
5. Spanos K, Karathanos C, Saleptsis V, Giannoukas AD.
Systematic review and meta-analysis of migration after endovascular abdominal aortic aneurysm repair
Vascular. 2016 Jun;24(3):323-36.
6. Wang Y, Li C, Xin H, Li J, Wang H.
Predisposing Factors for Migration of the Iliac Limb and Reintervention after Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair
Ann Vasc Surg. 2019 Aug;59:91-101.
7. Asenbaum U, Schoder M, Schwartz E, Langs G, Baltzer P, Wolf F, Prusa AM, Loewe C, Nolz R.
Stent-graft surface movement after endovascular aneurysm repair: baseline parameters for prediction, and association with migration and stent-graft-related endoleaks
Eur Radiol. 2019 Dec;29(12):6385-6395.
8. Oberhuber A, Buecken M, Hoffmann M, Orend KH, Mühling BM.
Comparison of aortic neck dilatation after open and endovascular repair of abdominal aortic aneurysm
J Vasc Surg. 2012 Apr;55(4):929-34. doi: 10.1016/j.jvs.2011.11.053.
9. Midy D, Bastrot L, Belhomme D, Faroy F, Frisch N, Bouillanne PJ, Delaunay T, Aguilar P, Francis-Oliviero F, Caradu C; EPI-ANA-01 Research Group.
Five Year Results of the French EPI-ANA-01 Registry of Anaconda™ Endografts in the Treatment of Infrarenal Abdominal Aortic Aneurysms
Eur J Vasc Endovasc Surg. 2020 Jul;60(1):16-25.

10. G Pratesi , G Piffaretti , F Verzini , G De Blasis , P Castelli , C Pratesi
Ten-year outcome analysis of the Italian Excluder Registry with the Gore Excluder endograft for infrarenal abdominal aortic aneurysms
J Vasc Surg. 2018 Mar;67(3):740-746.
11. Hager ES, Cho JS, Makaroun MS, Park SC, Chaer R, Marone L, Rhee RY.
Endografts with suprarenal fixation do not perform better than those with infrarenal fixation in the treatment of patients with short straight proximal aortic necks
J Vasc Surg. 2012 May;55(5):1242-6. doi: 10.1016/j.jvs.2011.11.088.
12. Mwiapatayi BP, Faraj J, Oshin O, Fitridge R, Wong J, Schermerhorn ML, Becquemin JP, Boeckler D, Riambau V, Tejjink JA, van Sambeek MRHM, Verhagen H; ENGAGE REGISTRY co-investigators.
Endurant Stent Graft Demonstrates Promising Outcomes in Challenging Abdominal Aortic Aneurysm Anatomy
J Vasc Surg. 2021 Jan;73(1):69-80.
13. J. A.W. Tejjink , A. H. Power , D. Böckler , P. Peeters, S. van Sterkenburg , L. H. Bouwman , H. J. Verhagen , M. Bosiers , V. Riambau , J.P. Becquemin , P. Cuypers , M. van Sambeek
Editor's Choice e Five Year Outcomes of the Endurant Stent Graft for Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair in the ENGAGE Registry
Eur J Vasc Endovasc Surg (2019) 58, 175e181
14. de Donato G, Setacci F, Bresadola L, Castelli P, Chiesa R, Mangialardi N, Nano G, Setacci C; TriVascular Ovation Italian Study.
Aortic neck evolution after endovascular repair with TriVascular Ovation stent graft J Vasc Surg. 2016 Jan;63(1):8-15.
15. Barleben A, Mathlouthi A, Mehta M, Nolte T, Valdes F, Malas MB; Ovation trial investigators.
Long-term outcomes of the Ovation Stent Graft System investigational device exemption trial for endovascular abdominal aortic aneurysm repair
J Vasc Surg. 2020 Nov;72(5):1667-1673.
16. Stenson KM, de Bruin JL, Loftus IM, Holt PJE.
Migration and sac expansion as modes of midterm therapeutic failure after endovascular aneurysm sealing
J Vasc Surg. 2020 Feb;71(2):457-469.
17. Gibello L, Varetto G, Ruffino MA, Peretti T, Frola E, Cieri E, Parlani G, Ripepi M, Rispoli P, Verzini F.
Long Term Outcomes of Endovascular Aortic Repair in Patients With Abdominal Aortic Aneurysm and Ectatic Common Iliac Arteries
Eur J Vasc Endovasc Surg. 2020 Sep;60(3):356-364.
18. Pini R, Faggioli G, Indelicato G, Gallitto E, Mascoli C, Abualhin M, et al.
Anatomical predictors of flared limb complications in endovascular aneurysm repair

- J Endovasc Ther 2019;26:550e5.
19. Falkensammer J, Hakaim AG, Andrew Oldenburg W, Neuhauser B, Paz-Fumagalli R, McKinney JM, Hugl B, Biebl M, Klocker J.
Natural history of the iliac arteries after endovascular abdominal aortic aneurysm repair and suitability of ectatic iliac arteries as a distal sealing zone
J Endovasc Ther. 2007 Oct;14(5):619-24.
 20. Roos H, Sandström C, Koutouzi G, Jeppsson A, Falkenberg M.
Predisposing Factors for Re-interventions with Additional Iliac Stent Grafts After Endovascular Aortic Repair
Eur J Vasc Endovasc Surg. 2017 Jan;53(1):89-94.
 21. Roos H, Tokarev M, Chernoray V, Ghaffari M, Falkenberg M, Jeppsson A, Nilsson H.
Displacement Forces in Stent Grafts: Influence of Diameter Variation and Curvature Asymmetry
Eur J Vasc Endovasc Surg. 2016 Aug;52(2):150-6.
 22. Jordan WD Jr, Mehta M, Varnagy D, Moore WM Jr, Arko FR, Joye J, Ouriel K, de Vries JP;
Aneurysm Treatment using the Heli-FX Aortic Securement System Global Registry (ANCHOR) Workgroup Members.
Results of the ANCHOR prospective, multicenter registry of EndoAnchors for type Ia endoleaks and endograft migration in patients with challenging anatomy.
J Vasc Surg. 2014 Oct;60(4):885-92.
 23. Spanos K, Rohlfs F, Panuccio G, Elehra A, Tsilimparis N, Kölbel T.
Outcomes of endovascular treatment of endoleak type Ia after EVAR: a systematic review of the literature. J Cardiovasc Surg (Torino). 2019 Apr;60(2):175-185.
 24. Katsargyris A, Yazar O, Oikonomou K, Bekkema F, Tielliu I, Verhoeven EL.
Fenestrated stent-grafts for salvage of prior endovascular abdominal aortic aneurysm repair. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2013 Jul;46(1):49-56.
 25. Manunga J, Stanberry LI, Alden P, Alexander J, Skeik N, Stephenson E, Titus J, Karam J, Teng X, Sullivan T.
Technical approach and outcomes of failed infrarenal endovascular aneurysm repairs rescued with fenestrated and branched endografts
CVIR Endovasc. 2019 Oct 27;2(1):34.
 26. Schanzer A, Beck AW, Eagleton M, Farber MA, Oderich G, Schneider D, Sweet MP, Crawford A, Timaran C; U.S. Multicenter Fenestrated/Branched Aortic Research Consortium.
Results of fenestrated and branched endovascular aortic aneurysm repair after failed infrarenal endovascular aortic aneurysm repair.
J Vasc Surg. 2020 Sep;72(3):849-858.

27. Wang SK, Drucker NA, Sawchuk AP, Lemmon GW, Dalsing MC, Motagahalli RL, Murphy MP, Fajardo A.
Use of the Zenith Fenestrated platform to rescue failing endovascular and open aortic reconstructions is safe and technically feasible
J Vasc Surg. 2018 Oct;68(4):1017-1022.
28. Eleshra A, Oderich GS, Spanos K, Panuccio G, Kärkkäinen JM, Tenorio ER, Kölbl T.
Short-term outcomes of the t-Branch off-the-shelf multibranched stent graft for reintervention after previous infrarenal aortic repair
J Vasc Surg. 2020 Nov;72(5):1558-1566.
29. Ronchey S, Fazzini S, Scali S, Torsello G, Kubilis P, Veith F, Donas KP, Pecoraro F, Mangialardi N. Collected Transatlantic Experience From the PERICLES Registry: Use of Chimney Grafts to Treat Post-EVAR Type Ia Endoleaks Shows Good Midterm Results
J Endovasc Ther. 2018 Aug;25(4):492-498.
30. Lachat M, Bisdas T, Rancic Z, Torsello G, Mayer D, Gil-Sales J, Pecoraro F, Donas KP.
Chimney endografting for pararenal aortic pathologies using transfemoral access and the lift technique.
J Endovasc Ther. 2013 Aug;20(4):492-7.
31. Donas KP, Lee JT, Lachat M, Torsello G, Veith FJ; PERICLES investigators. Collected world experience about the performance of the snorkel/chimney endovascular technique in the treatment of complex aortic pathologies: the PERICLES registry. Ann Surg. 2015 Sep;262(3):546-53
32. Sveinsson M, Kristmundsson T, Dias N, Sonesson B, Mani K, Wanhainen A, Resch T.
Juxtarenal endovascular therapy with fenestrated and branched stent grafts after previous infrarenal repair.
J Vasc Surg. 2019 Dec;70(6):1747-1753.
33. Davidovic LB, Palombo D, Treska V, Sladojevic M, Koncar IB, Houdek K, Spinella G, Zlatanovic P, Pane B. Late open conversion after endovascular abdominal aortic aneurysm repair: experience of three-high volume centers.
J Cardiovasc Surg (Torino). 2020 Apr;61(2):183-190.
34. Joo HC, Lee SH, Chang BC, Lee S, Yoo KJ, Youn YN.
Late open conversion after endovascular abdominal aortic repair: a 20-year experience.
J Cardiovasc Surg (Torino). 2019 Feb;60(1):73-80.
35. Bianchini Massoni C, Perini P, Tecchio T, Azzarone M, de Troia A, Freyrie A. A systematic review of treatment modalities and outcomes of type Ib endoleak after endovascular abdominal aneurysm repair.
Vascular. 2018 Feb;26(1):90-98.

36. Dawson DL, Sandri GA, Tenorio E, Oderich GS.
Up-and-Over Technique for Implantation of Iliac Branch Devices After Prior Aortic Endograft Repair.
J Endovasc Ther. 2018 Feb;25(1):21-27.
37. Barleben A, Inui T, Owens E, Lane JS 3rd, Bandyk DF.
Intervention after endovascular aneurysm repair: Endosalvage techniques including perigraft arterial sac embolization and endograft relining. Semin Vasc Surg. 2016 Mar;29(1-2):41-49.

11. Trombo murale

*Gabriele Pagliariccio, Frattesi Giovanna, Emanuele Gatta,
Luciano Carbonari*

11.1. Introduzione

Con la sempre maggiore diffusione del trattamento endovascolare dell'aneurisma dell'aorta addominale (EVAR)¹, il riscontro di trombosi murale endoprotetica (TME) è divenuto un evento non trascurabile nelle immagini di diagnostica strumentale per il follow-up (FU) di questi pazienti² (Fig. 1,2).

Le prime segnalazioni in letteratura risalgono già alla fine degli anni '90²; nelle varie casistiche la sua incidenza arriva fino al 33%³. In realtà i rilievi a proposito di TME non sono univoci sotto molteplici aspetti, a partire dalla definizione, dalla incidenza, dal significato clinico ed infine anche riguardo al trattamento prospettato.

Sono queste le problematiche che affronteremo a partire dai dati presenti in Letteratura.



Fig. 1. Immagine angioTC con evidenza di trombosi endoprotetica su impianto di endoprotesi in poliestere.



Fig. 2. Visione angioTC in proiezione sagittale di trombosi endoprotesica del corpo principale del device estesa sino alle branche iliache.

11.2. Definizione

Tra i vari autori non c'è accordo sulla sua esatta denominazione, né tantomeno sulla definizione del reperto di trombosi all'interno di una endoprotesi aortica. Alcuni Autori⁴ la indicano come mural thrombus deposits, altri come intraprostatic thrombus deposit⁵ oppure come intraprostatic mural thrombus⁶.

Lo stesso può dirsi per l'esatta definizione di TME che certamente non è riferibile ad ogni semplice reperto di trombosi endoprotesica esteso per pochi mm (Fig. 3).

L'esatta definizione è rappresentata per alcuni da "una trombosi di spessore maggiore di 2 mm con una estensione maggiore del 25% della circonferenza del corpo principale dell'endoprotesi presente in almeno tre strati da 1 mm di una qualsiasi angioTC postoperatoria"⁷ mentre da altri^{3,5} viene semplicemente descritta come "uno strato circonferenziale di materiale trombotico sulla intera lunghezza del corpo principale indipendentemente dallo spessore". Più recente-

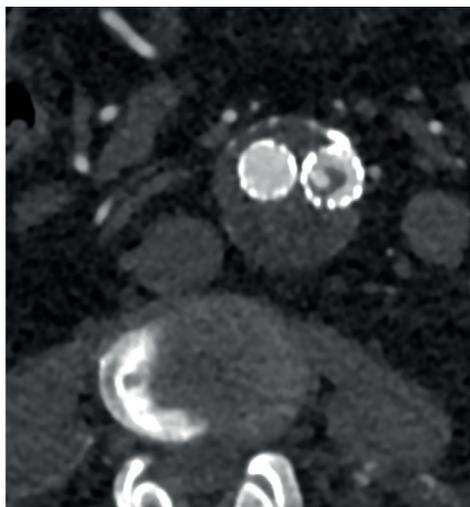


Fig. 3. Immagine angioTC di piccolo trombo intraluminalo flottante all'interno di branca iliaca di endoprotesi aorto-bisiliaca.

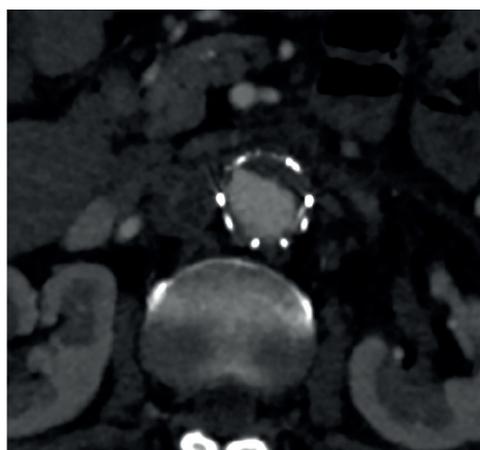


Fig. 4. Rilievo angioTC di TME sul corpo principale del device.

mente Bianchini Massoni⁸ la definisce come “una trombosi all'interno dell'endoprotesi con un minimo spessore di 2 mm esteso longitudinalmente per un minimo di 4 mm” (Fig. 4).

Chiaramente questa eterogeneità nelle definizioni condiziona una scarsa uniformità dei quadri clinici descritti ed una eterogeneità nella loro interpretazione ai fini di un adeguato FU e di appropriate scelte terapeutiche.

11.3. Incidenza e fattori di rischio

L'incidenza di TME, verificata mediante angioTC postoperatoria, è estremamente variabile, ma nella valutazione di FU dopo EVAR la sua importanza è notevole essendo il secondo reperto per frequenza (10.7 – 33%)^{2,3,6} dopo l'endoleak (25% dei pazienti portatori di endoprotesi aortica)⁹.

Il suo reperto è descritto anche nel FU delle endoprotesi posizionate in aorta toracica¹⁰.

L'esordio può avvenire anche nella angioTC effettuata 1 settimana dopo l'impianto⁴ così come può evidenziarsi a distanza di tempo dal posizionamento dell'endoprotesi (oltre 22 mesi)¹¹. Il tempo medio trascorso fra l'impianto endoprotesico ed il reperto di TME può variare da un minimo di 711 ad un massimo di 12 mesi⁷.

La TME sembra essere correlata ad una storia naturale estremamente incerta e non sono state identificate situazioni cliniche o strumentali che ne possano influenzare il decorso. Nella maggior parte delle serie cliniche si mantiene stabile nel tempo o si rileva una leggera crescita.

Bianchini Massoni⁸ ne riferisce un aumento percentuale nel corso del FU (da 6 mesi a 48 mesi) dal 16% sino al 48%.

In altre casistiche sembra diminuire percentualmente nel tempo⁷. In particolare Wegener¹¹ riferisce un miglioramento del reperto dal 14.3 al 9.1% dei casi.

Addirittura alcuni autori descrivono una scomparsa della TME: Bianchini Massoni⁸ descrive un 18% di casi - durante il FU di 221 pazienti - in cui il reperto di TME scompare completamente. Anche Wegener¹¹ riferisce una percentuale di 21.4% di risoluzione spontanea.

Questa variabilità di comportamento traspare in modo molto chiaro dalle casistiche cliniche in Letteratura e anche dalla metanalisi di Perini⁶, ma nessun autore riesce ad individuare fattori clinici o trattamenti che lo possano significativamente influenzare.

Per quello che riguarda i fattori di rischio, nelle casistiche cliniche presenti in letteratura^{3-5,7,11-13} sono emerse alcune caratteristiche dal versante anatomico ed altre legate alla conformazione dell'endoprotesi che sembrerebbero predisporre all'insorgenza di TME.

Le caratteristiche anatomiche maggiormente riconosciute come fattori di rischio per TME sono:

- colletto aortico sottorenale ampio (>30 mm);
- colletto aortico sottorenale corto (< 15 mm);

- trombosi > 25% del colletto aortico sottorenale;
- calcificazioni di > 25% del colletto aortico sottorenale;
- alta percentuale di trombosi della sacca aneurismatica.

Analogamente sono stati identificate alcune configurazioni endoprotetiche:

- corpo endoprotetico lungo o di diametro superiore a 31 mm;
- alto rapporto fra il diametro del corpo endoprotetico ed il diametro delle branche iliache (specialmente nel caso di una estensione in iliaca esterna);
- variazione > 50% nella cross-sectional area dell'endoprotesi;
- endoprotesi di poliestere rispetto a quella in PTFE;
- configurazione aorto-uniliaca dell'endoprotesi;
- occlusione/copertura dell'arteria ipogastrica.

Alcuni di questi reperti trovano una spiegazione di tipo fluido-dinamico legata all'instaurazione di un rallentamento del flusso arterioso quando un corpo endoprotetico di grandi dimensioni sia associato ad un piccolo deflusso periferico ad esempio nel caso di una endoprotesi aorto-uniliaca similmente a quanto accade nella formazione della trombosi parietale in un aneurisma aortico nativo.

Ugualmente è stato ipotizzato che alcune conformazioni anatomiche dell'aorta, ad esempio legate ad una angolazione del colletto sottorenale, possano comportare una alterazione dello shear-stress di parete e provocare una stasi ematica andando ad influenzare la formazione del TME.

In particolare WU e coll.5 pongono tutta la loro attenzione sulla geometria dell'endoprotesi andando ad individuare come prima causa di TME una endoprotesi con un corpo principale molto grande rispetto a branche iliache di piccole dimensioni oppure un device con un lungo corpo principale.

Oltre a questi elementi di carattere strutturale legati a fattori anatomici dell'aorta ed alla configurazione dell'endoprotesi, nell'eziopatogenesi della TME sembrano giocare un ruolo anche problematiche di natura coagulativa.

A questo proposito Davies¹⁴ sottolinea come il posizionamento di una endoprotesi aortica comporti alcune alterazioni del sistema emocoagulativo con uno spostamento verso una diatesi pro-trombotica: aumento della produzione di trombina, del turnover della fibrina, dei livelli plasmatici del complesso trombina-antitrombina III, ecc.. Que-

sto effetto sembra essere direttamente correlato anche al volume del trombo presente all'interno dell'aneurisma dell'aorta e potrebbe andare a condizionare la formazione di TME.

Infine, diversamente dal quello che si potrebbe comunemente ritenere, sia la presenza di un trattamento anticoagulante sia una doppia antiaggregazione non si sono dimostrati fattori protettivi rispetto all'insorgenza di TME in tutte le principali serie cliniche⁶.

11.4. Significato clinico

Anche il significato clinico della TME è alquanto discusso con particolare riguardo alla predisposizione all'embolizzazione periferica o alla trombosi del corpo principale endoprotesico oppure delle branche iliache. A questo riguardo il report numericamente più significativo è quello di Oliveira e coll.⁷ che descrive una percentuale di eventi trombo-embolici arteriosi simile in pazienti con e senza TME (4.4% vs 3.5%). Anche lo studio di Wu⁵, seppure con numeri molto inferiori (51 pazienti vs 414), giunge alla stessa conclusione.

Nella metanalisi di Perini e coll.⁶ la presenza di TME non viene significativamente associata alla comparsa di fenomeni trombo-embolici dell'endoprotesi o del circolo periferico. L'unico autore che correla la presenza di TME ed un rischio tromboembolico è Mestres⁴ con 27.8% di eventi tromboembolici in pazienti con TME vs 1.8% dei soggetti senza TME.

Anche se questa correlazione non trova una conferma statistica, è comunque segnalato il reperto di TME (63% nella casistica di Bianchini Massoni)⁸ nelle angioTC dei pazienti con successivi fenomeni trombo-embolici periferici.

Pur se il decorso della TME può essere definito a prognosi buona, sono sporadicamente segnalate complicanze trombotiche od emboliche: Katsargyris¹⁵ riporta una trombosi di un'arteria renale secondaria a colonizzazione della renale stessa da parte del trombo endoprotesico.

11.5. Trattamento

I dati sovraesposti non sembrano giustificare un approccio interventista (chirurgico od endovascolare) né una intensificazione del protocollo di FU nei pazienti con TME: ci suggeriscono anzi un atteggiamento conservativo^{6,7}.

Purtroppo in letteratura non sono presenti report con FU a lungo termine che possano guidarci in un cambiamento dell'atteggiamento terapeutico interventista.

Per quello che riguarda il trattamento medico non ci sono casistiche che giustifichino un trattamento ulteriore rispetto a quello già in atto. Abbiamo già discusso come una terapia con doppia antiaggregazione o con anticoagulante orale (di vecchia o nuova generazione) non comporti un beneficio nella protezione dall'insorgenza di TME.

Analogamente non esistono suggerimenti validati per il trattamento medico dopo comparsa di TME.

Anche se in caso di comparsa di TME una terapia con doppia antiaggregazione o con anticoagulante orale sembrerebbe di logico utilizzo appare comunque chiaro che, a fronte di un rischio di sanguinamento correlato al loro utilizzo, non abbiamo al momento riscontri di un adeguato beneficio tale da giustificare il loro utilizzo routinario.

Bibliografia

- 1) Patel R, Sweeting MJ, Powell JT et al. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm in 15-years' follow-up of the UK endovascular aneurysm repair trial 1 (EVAR trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:2366e74
- 2) Dorffner R, Thurnher S, Polterauer P et al. Treatment of abdominal aortic aneurysms with transfemoral placement of stent-grafts: complications and secondary radiologic intervention. *Radiology* 1997;204:79e86
- 3) Maleux G, Koolen M, Heye S et al. Mural thrombotic deposits in abdominal aortic endografts are common and do not require additional treatment at short-term and midterm follow-up. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19: 1558-1565
- 4) Mestres G, Maeso J, Fernandez V et al. Incidence and evolution of mural thrombus in abdominal aortic endografts. *Ann Vasc Surg* 2009;23:627e33
- 5) Wu IH, Liang PC, Huang SC et al. The significance of endograft geometry on the incidence of intraprosthetic thrombus deposits after abdominal endovascular grafting. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:741e7
- 6) Perini P, Bianchini Massoni C, Azzarone M et al. Significance and Risk Factors for Intraprosthetic Mural Thrombus in Abdominal Aortic Endografts: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Vasc Surg* 2018
- 7) Oliveira NFG, Bastos Goncalves FM, Hoeks SE, et al. Clinical outcome and morphologic determinants of mural thrombus in abdominal aortic endografts. *J Vasc Surg* 2015;61: 1391e8

- 8) Bianchini Massoni C, Ucci A, Perini P et al. Prevalence, risk factors and clinical impact of intraprosthetic thrombus deposits after EVAR. *J Cardiovasc Surg* 2020 December;61(6):729-37
- 9) Moll FL, Powell JT, Fraedrich G et al. Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European society for vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41 Suppl 1:S1e58
- 10) Heijmen RH, Schepens MA. Mural thrombosis in thoracic aortic stent-graft. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:628
- 11) Wegener M, Gorich J, Kramer S, et al. Thrombus formation in aortic endografts. *J Endovasc Ther* 2001;8:372e9
- 12) Polat A, Mert B, Gumus F et al. Rare complication of EVAR: thrombus in endograft. *Eur J Vasc Endovasc Surg Extra* 2011;2011:e15-7
- 13) Bastos Gonçalves F, Verhagen HJ, Chinsakchai K et al. The influence of neck thrombus on clinical outcome and aneurysm morphology after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2012;56:36-44
- 14) Davies RSM, Abdelhamid M, Wall ML et al. Coagulation, fibrinolysis, and platelet activation in patients undergoing open and endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2011;54:865e78
- 15) Katsargyris A, Chatziioannou A, Lioudaki S et al. Late renal artery occlusion following endovascular repair of abdominal aortic aneurysm: a possible complication of mural thrombus formation within aortic endografts. *Vascular*, 2014,22(3):209–13
- 16) Polat A, Mert B, Gumus F et al. Rare complication of EVAR: thrombus in endograft. *Eur J Vasc Endovasc Surg Extra* 2011;2011:e15-7

12. Endoleak

Massimo Lenti

12.1. Introduzione

La correzione endovascolare degli aneurismi dell'aorta addominale (EVAR) è ormai da considerarsi il pilastro terapeutico fondamentale nel trattamento della maggior parte della patologia aneurismatica aortica sottorenale. Nonostante il numero di procedure sempre crescente e nonostante le differenti tecniche messe a punto, la gestione degli endoleaks continua a rappresentare una sfida per il chirurgo vascolare. Tale complicanza può compromettere l'efficacia a lungo termine dell'intervento di EVAR, e talvolta è associata ad un aumentato rischio di rottura con necessità di reinterventi e di uno stretto protocollo di sorveglianza nel tempo (1).

12.2. Definizione e Classificazioni

Viene definito "Endoleak" la persistenza di flusso ematico arterioso all'interno della sacca aneurismatica a seguito del posizionamento di uno stent-graft; tale evenienza è comune a tutte le procedure di esclusione aneurismatica eseguite per via endovascolare (2).

Gli endoleaks possono essere classificati secondo un criterio temporale in:

- Primari: evidenti al momento dell'intervento o riscontrati entro 30 giorni dalla procedura;
- Secondari (o Tardivi): rilevati dopo almeno 30 giorni dalla procedura in presenza di un esame di imaging post-operatorio negativo (3).

A seconda del sito di origine rispetto all'endograft e alle sue componenti, un'ulteriore classificazione degli endoleaks permette di distinguere (3):

- Endoleak di I tipo: correlati alle zone di sealing dell'endoprotesi
 - Ia: a livello dell'area di sealing prossimale;
 - Ib: a livello dell'area di sealing distale;
 - Ic: a livello di un plug in un'endoprotesi aorto-uniliaca associata a bypass crossover;
- Endoleak di II tipo: dovuti ad un flusso retrogrado dai vasi che originano dalla sacca
 - IIa: Arteria Mesenterica Inferiore;
 - IIb: arterie lombari;
- Endoleak di III tipo: correlati alla protesi
 - IIIa: dalle zone di overlapping tra i vari moduli endoprotesici;
 - IIIb: da soluzioni di continuo della protesi o difetti di fabbricazione;
- Endoleak di IV tipo: da un aumento della permeabilità dell'endoprotesi legato alla porosità dei materiali di fabbricazione, evidente entro 30 giorni dall'impianto.
- Endoleak di V tipo o Endotension: incremento delle dimensioni della sacca aneurismatica con pressurizzazione della stessa senza evidenza di endoleak.

12.2.1. Endoleak di tipo I

Gli endoleaks di tipo I si presentano nel 5-9% dei casi (4), e il loro riscontro rappresenta un'indicazione alla correzione precoce a causa dell'elevato rischio di rottura, che può arrivare fino al 52% in alcune casistiche (5, 6). Gli endoleaks di tipo Ia sono correlati a un'anatomia sfavorevole del colletto aortico prossimale, e sono tanto più frequenti quanto più ci si avventura a trattare per via endovascolare aneurismi con colletti corti, conici o irregolari (Figura 1). L'endoleak di tipo Ib è causato da un sealing inadeguato dell'endoprotesi a livello della landing zone distale (Figura 2).

A causa dell'elevato rischio di rottura, la correzione endovascolare degli endoleaks di tipo Ia deve essere sempre perseguita (3), e i tassi di successo tecnico sono elevati, nell'ordine del 90-100%, in caso di correzione intra-procedurale o precoce (7-9). Le opzioni terapeutiche sono molteplici, e la scelta deve essere guidata dalla tipologia di intervento inizialmente effettuato e dai reperti evidenziati agli esami di imaging.

Le opzioni endovascolari standard includono il pallonamento del colletto prossimale e il posizionamento di un bare metal stent, balloon expandable, per favorire il sealing prossimale. Queste pro-

cedure correttive, però, raramente risultano efficaci nel trattamento degli endoleaks Ia tardivi. Quando si riscontra un endoleak di tipo Ia tardivo, questo è tipicamente secondario ad una migrazione distale dell'endoprotesi, o ad una progressione della patologia aneurismatica con progressiva dilatazione del colletto (2). In questi casi, il posizionamento di un'estensione aortica prossimale, isolata o con chimney su vasi renali e viscerali, potrebbe essere efficace in pazienti con caratteristiche anatomiche appropriate (1). Vi sono poi trattamenti più complessi, come il posizionamento di endoprotesi fenestrate (FEVAR) o ramificate (BEVAR), con l'obiettivo di estendere l'area di sealing all'aorta juxta-renale o sopra-renale. Inoltre, l'utilizzo di EndoAnchors (Medtronic, Santa Rosa, CA) può garantire un ancoraggio prossimale dell'endograft al colletto aortico, con risultati promettenti: successo tecnico nel 95% dei casi, endoleak Ia residuo nel 9.1% dei casi e libertà da reinterventi nel 94.4% dei pazienti trattati (10). In caso di inefficacia delle precedenti strategie, o se il paziente non è candidabile ad esse per incompatibilità anatomiche, l'embolizzazione trans-catetere può rappresentare un approccio alternativo grazie all'utilizzo di spirali e polimeri (Onyx, Medtronic, Santa Rosa, Calif), anche in combinazione fra di loro (1).



Fig. 1. Endoleak di tipo Ia evidenziato ad esame Angio-TC.

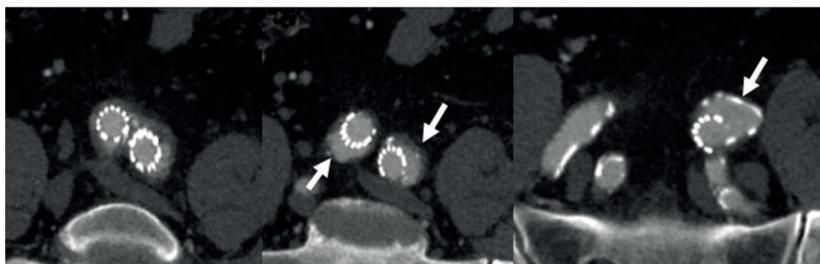


Fig. 2. Endoleak di tipo Ib bilaterale evidenziato ad esame Angio-TC.

Dal punto di vista chirurgico, una procedura che è stata descritta come possibilità di trattamento degli endoleaks di tipo Ia è rappresentata dal wrapping del colletto prossimale mediante patch Hemashield da 12 mm (25). Tuttavia, se non è perseguibile alcun trattamento endovascolare e se il paziente è fit-for-surgery, la conversione open risulta indicata con percentuali di successo accettabili (12).

Generalmente, il trattamento degli endoleaks Ib risulta meno complesso rispetto a quello degli endoleaks Ia. L'approccio standard consiste nel posizionamento di un'estensione iliaca che permetta di ottenere un adeguato sealing distale. Nel caso di spazio insufficiente per un'estensione prossimalmente all'origine dell'arteria ipogastrica, è necessario il posizionamento di una cuffia iliaca con atterraggio in arteria iliaca esterna e copertura dell'ostio dell'ipogastrica. Quest'ultima può essere semplicemente coperta oppure embolizzata, mediante plugs o spirali, sulla base di una precedente stima del rischio di incorrere in futuro in un endoleak di tipo II. La complicanza più frequente dell'embolizzazione di un'arteria ipogastrica è rappresentata dalla comparsa di claudicatio glutea omolaterale. Uno studio multicentrico del 2018, in cui 35 pazienti con endoleak di tipo Ib tardivo sono stati trattati mediante estensione iliaca, ha mostrato un tasso di successo tecnico del 100%, il 100% di libertà da reinterventi ad un follow up medio di 20 mesi e nessun caso di conversione open (11). Ulteriori approcci più complessi che permettono di preservare l'ipogastrica includono gli Iliac Branched Devices (IBD) e il posizionamento di graft in parallelo (Sandwich, Double Barrel) (1).

12.2.2. Endoleak di tipo II

Gli endoleaks di tipo II, causati dal flusso retrogrado dai vasi che originano dalla sacca quali l'arteria mesenterica inferiore, le arterie lombari e l'arteria sacrale media (Figura 3), rappresentano il tipo più frequente di endoleak e possono essere rilevati precocemente a seguito di EVAR o tardivamente durante il follow up. Spesso essi vanno incontro a risoluzione spontanea ed il rischio di rottura aneurismatica risulta essere basso (<1%) (13, 14).

In presenza di un aumento dimensionale della sacca aneurismatica per un sospetto endoleak di tipo II, il paziente andrebbe sottoposto ad esami di imaging approfonditi per escludere altre cause di crescita della sacca quali, ad esempio, un sealing prossimale o distale inad-

guato o un endoleak di tipo III (15). In uno studio di follow up di 2367 pazienti sottoposti ad EVAR, nel 18% dei casi è stato riscontrato un endoleak di tipo II precoce andato incontro a risoluzione spontanea, nel 5% dei casi l'endoleak di tipo II riscontrato è rimasto persistente e nell'11% dei casi è stato sviluppato un endoleak di tipo II, non presente in precedenza, durante il follow up (14). Circa la metà dei pazienti con endoleak persistente o tardivo sono andati incontro a crescita della sacca aneurismatica, con un tasso di re-intervento a due anni del 50%. I fattori associati ad un endoleak di tipo II persistente o ricorrente includono: l'embolizzazione con spirali delle arterie ipogastriche, il posizionamento di un'estensione iliaca distale, l'età superiore ad 80 anni, ed altri fattori anatomici quali il numero di vasi collaterali originanti dall'aneurisma, la quantità di trombo endoluminale e il diametro delle arterie lombari e della mesenterica inferiore (14, 16, 17, 18). Nonostante la maggioranza degli endoleaks di tipo II abbiano un'evoluzione benigna, sono stati descritti casi di rottura aneurismatica associati a tale tipologia di endoleak (19). Una review sistematica ha mostrato come meno dell'1% degli endoleaks di tipo II vadano incontro a rottura. Questo tasso di rottura così basso deriva, però, da studi retrospettivi, nei quali i pazienti sono stati sottoposti ad intervento correttivo per endoleak di tipo II persistente associato ad incremento dimensionale della sacca; perciò, la reale storia naturale di tali endoleaks resta sconosciuta. Nonostante la maggior parte delle rotture aneurismatiche causate da endoleaks di tipo II sembri avvenire in presenza di incremento dimensionale della sacca, sono stati descritti anche casi di rottura non associati a crescita dell'aneurisma (15). Non vi sono, infatti, chiare evidenze su quando sia o meno indicato un intervento correttivo per un endoleak di tipo II (15). In alcuni centri gli endoleaks di tipo II vengono trattati in caso di incremento dimen-

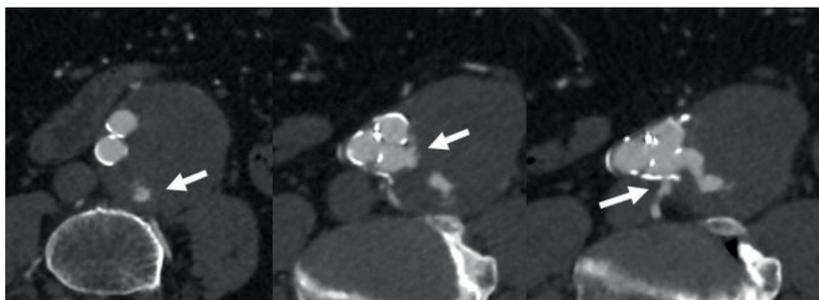


Fig. 3. Endoleak di tipo II da arterie lombari evidenziato ad esame Angio-TC.

sionale maggiore di 10 mm, in altri centri questo cut-off si riduce a 5 mm; quest'ultimo rappresenta il limite inferiore per poter distinguere chiaramente la crescita di un aneurisma confrontando due esami di imaging della stessa natura.

Le strategie di trattamento di un endoleak di tipo II sono molteplici. La terapia endovascolare comprende l'embolizzazione della sacca e dei rami che la riforniscono mediante un approccio trans arterioso, translombare, transcavale o transsealing (tra l'endoprotesi iliaca e la parete arteriosa dell'iliaca stessa). Il trattamento endovascolare è efficace nel 60-80% dei casi; mancano, comunque, dei chiari parametri e una chiara definizione di ciò che si intende per "successo tecnico" in questo tipo di interventi, e ciò potrebbe influenzare l'interpretazione dei risultati degli studi associati. Le opzioni chirurgiche includono la legatura, laparoscopica o in open, dei vasi che riforniscono l'aneurisma, la sutura all'ostio di tali vasi dopo l'apertura della sacca o l'espianto endoprotesico mediante conversione chirurgica. Quest'ultima opzione è ovviamente la più invasiva ed è riservata ai soli casi di fallimento del trattamento endovascolare (3).

12.2.3. Endoleak di tipo III

Gli endoleaks di tipo III sono la conseguenza di un difetto strutturale dell'endograft impiantato, e possono essere suddivisi in endoleak di tipo IIIa, causati da una disconnessione tra i vari moduli endoprotesici (Figura 4), ed endoleak di tipo IIIb, secondari a difetti di fabbricazione (1). Tali endoleak sono relativamente rari, e possono presentarsi a causa di un errato rilascio dei moduli endoprotesici con overlap inadeguato, a causa di una migrazione prossimale e distale o a causa di una material fatigue dell'endograft (3).

In un recente studio retrospettivo comprendente 967 casi di EVAR, sono stati riportati casi di endoleak di tipo III nel 12.7% degli impianti di endoprotesi di prima e di seconda generazione, e nel 1.3% degli impianti di endograft di terza generazione (20). Come gli endoleaks di tipo I, anche questi sono endoleaks ad alto flusso determinanti un'importante pressurizzazione della sacca, con elevato rischio di rottura. Il trattamento in tempi rapidi è perciò fortemente indicato, in prima istanza mediante un tentativo di relining con approccio endovascolare, ossia impiantando un nuovo endograft di connessione tra i due moduli disconnessi. In caso di fallimento delle tecniche endovascolari, si rende necessario eseguire una correzione open (3).



Fig. 4. Endoleak di tipo III da disconnessione iliaca.

12.2.4. Endoleak di tipo IV

Il passaggio di sangue attraverso lo stent-graft a causa della porosità dei materiali di fabbricazione viene definito Endoleak di tipo IV (3). Secondo i dati di una review che ha analizzato le rotture aneurismatiche post-EVAR descritte in letteratura fino al 2008, non sono stati descritti casi di rottura causati da endoleaks di tipo IV (19). Con l'avvento delle generazioni più moderne di endograft, è estremamente raro imbattersi in questa tipologia di endoleak, e di solito non si rende necessario alcun re-intervento (3).

12.2.5. Endotension

Per endotension, a volte denominata anche endoleak di tipo V, si intende un incremento dimensionale della sacca aneurismatica post-EVAR in assenza di endoleaks evidenti (3). Le possibili cause di endotension sono diverse, tra le quali un'aumentata permeabilità del graft che comporterebbe una trasmissione diretta di pressione alla parete

aortica attraverso l'endoprotesi (21). In base alla definizione, è possibile che casi classificati come endotension siano dovuti ad altri tipi di endoleak che non riescono ad essere evidenziati con gli esami di imaging attualmente disponibili (22, 23). Storicamente, la prima generazione di endoprotesi Gore Excluder avevano alti tassi di reinterventi, dovuti ad endotension causata da problemi di porosità del graft (24). Nonostante sia estremamente raro e quasi aneddótico in letteratura, l'endotension può a volte determinare la rottura della sacca aneurismatica (19). Come per gli endoleaks di tipo II, il trattamento è indicato nei casi di incremento significativo delle dimensioni della sacca (>1 cm), e consiste in un approccio endovascolare mediante relining o in un approccio chirurgico con espianto dell'endoprotesi e conversione open (3).

12.3. Diagnostica strumentale

La TC con mezzo di contrasto rappresenta il gold standard per la diagnosi di endoleak, e deve essere sempre effettuata a 1 mese e a 12 mesi da un intervento chirurgico di EVAR. Uno studio TC completo deve sempre comprendere una fase senza mezzo di contrasto (in bianco), una fase arteriosa (precoce) e fasi tardive. La fase in bianco mette in risalto le calcificazioni parietali, così da poterle distinguere dal mezzo di contrasto (m.d.c.) nelle scansioni successive. Gli endoleaks di tipo I e di tipo III sono già evidenti nella fase arteriosa, mentre quelli di tipo II vengono evidenziati meglio nelle fasi più tardive (2). La localizzazione dell'endoleak può dare informazioni sulla sua origine: un leak nella porzione anteriore della sacca deriverà verosimilmente dall'arteria mesenterica inferiore, mentre è più probabile che un endoleak disposto posteriormente derivi da rami lombari o ileo-lombari (26). Esami di imaging alternativi sono rappresentati dalla Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) e dall'ecocolorDoppler. La RMN è un esame costoso, e bisogna porre attenzione nel suo utilizzo in pazienti con endoprotesi con scheletro in acciaio inossidabile, come ad esempio gli stent-grafts Cook Zenith (27). Inoltre, il vantaggio che era stato inizialmente proposto nell'utilizzo della RMN in pazienti con insufficienza renale è stato smentito, alla luce dell'aumentata incidenza di Fibrosi Nefrogenica Sistemica causata da esposizione al Gadolinio in pazienti con filtrato glomerulare inferiore a 30 ml/min (28). L'ecocolorDoppler non necessita di somministrazione di m.d.c. iodato e non espone il paziente a radiazioni ionizzanti, ma la

sua accuratezza diagnostica dipende enormemente da alcuni fattori, quali l'esperienza dell'operatore, il macchinario utilizzato, e caratteristiche costituzionali del paziente come obesità e la presenza di meteorismo intestinale. Nei pazienti con insufficienza renale nei quali la nefropatia da mezzo di contrasto rappresenta una seria preoccupazione, l'ecocolorDoppler può rappresentare una buona alternativa diagnostica alla TC, fornendo informazioni sia riguardo le dimensioni della sacca, sia riguardo la presenza di endoleak ed eventualmente la sua tipologia (2).

12.4. Conclusioni

L'endoleak rappresenta la complicanza più frequente nell'ambito del trattamento endovascolare della patologia aneurismatica aortica, nonché la causa principale di re-intervento post-EVAR. Le attuali tecnologie, in continuo e progressivo sviluppo, hanno permesso negli ultimi anni un'importante riduzione dei tassi di complicanze post-operatorie a breve, medio e lungo termine. Tutto ciò a cominciare dalla creazione di softwares vascolari sempre più accurati nella pianificazione pre-operatoria, momento fondamentale del trattamento del paziente tanto quanto il momento intra-operatorio, per finire con il continuo perfezionamento dei materiali endovascolari, degli angiografi, del training del personale chirurgico e degli esami di imaging. In conclusione, la prevenzione ed il trattamento degli endoleaks rappresentano per il chirurgo vascolare l'ultima vera sfida per poter garantire al paziente un trattamento scarsamente invasivo, ma allo stesso tempo duraturo, della patologia aneurismatica più frequente nella quale possiamo imbatteci.

Bibliografia

1. Ameli-Renani S, Pavlidis V, Morgan RA. Secondary Endoleak Management Following TEVAR and EVAR. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2020 Dec;43(12):1839-1854.
2. Cronenwett JL, Johnston KL, et al. *Rutherford's Vascular Surgery* 8th edition. Elsevier.
3. Wanhainen A, Verzini F, Van Herzelee I, et Al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2019) 57, 8e93.

4. Faries PL, Cadot H, Agarwal G, et al. Management of endoleak after endovascular aneurysm repair: cuffs, coils, and conversion. *J Vasc Surg.* 2003;37:1155-61.
5. Veith FJ, Baum RA, Ohki T, et al. Nature and significance of endoleaks and endotension: summary of opinions expressed at an international conference. *J Vasc Surg.* 2002;35:1029-35.
6. Antoniou GA, Georgiadis GS, Antoniou SA, et al. Late rupture of abdominal aortic aneurysm after previous endovascular repair: a systematic review and meta-analysis. *J Endovas Ther.* 2015;22:734-44.
7. Spanos K, Rohlfs F, Panuccio G, et al. Outcomes of endovascular treatment of endoleak type Ia after EVAR: a systematic review of the literature. *J Cardiovasc Surg.* 2019;60:175-85.
8. Donas KP, Telve D, Torsello G, et al. Use of parallel grafts to save failed prior endovascular aortic aneurysm repair and type Ia endoleaks. *J Vasc Surg.* 2015;62:578-84.
9. Perini P, Bianchini Massoni C, Mariani E, et al. Systematic review and meta-analysis of the out come of different treatments for type Ia endoleak after EVAR. *Ann Vasc Surg.* 2019;60(435-446):e1.
10. Jordan WD, Metha M, Varnagy D, et al. Results of the ANCHOR prospective, multicenter registry of endoanchors for type Ia endoleaks and endograft migration in patients with challenging anatomy. *J Vasc Surg.* 2014;60(885-892):e2.
11. Massoni CB, Mascoli C, Perini P, et al. Endovascular treatments for type Ib endoleaks after aorto-iliac aneurysms exclusion: mid-term results. *Int Angiol.* 2018;37:384-9.
12. Scali ST, McNally MM, Feezor RJ, Chang CK, Waterman AL, Bercelli SA, et al. Elective endovascular aortic repair conversion for type Ia endoleak is not associated with increased morbidity or mortality compared with primary juxtarenal aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2014;60:286-94.
13. Lal BK, Zhou W, Li Z, Kyriakides T, Matsumura J, Lederle FA, Freischlag J predictors and outcomes of endoleaks in the veterans affairs open versus endovascular repair (OVER) trial of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2015;62:1394-404.
14. Lo RC, Buck DB, Herrmann J, Hamdan AD, Wyers M, Patel VI, et al. Risk factors and consequences of persistent type II endoleaks. *J Vasc Surg* 2016;63:895-901.
15. Sidloff DA, Stather PW, Choke E, Bown MJ, Sayers RD. Type II endoleak after endovascular aneurysm repair. *Br J Surg* 2013;100:1262-60.
16. Couchet G, Pereira B, Carrieres C, Maumias T, Ribal JP, Ben Ahmed S, et al. Predictive factors for type II endoleaks after treatment of abdominal aortic aneurysm by conventional endovascular aneurysm repair. *Ann Vasc Surg* 2015;29:1673-9.

17. Marchiori A, von Ristow A, Guimaraes M, Schonholz C, Uflacker R. Predictive factors for the development of type II endoleaks. *J Endovasc Ther* 2001;18:299-305.
18. Otsu M, Ishizaka T, Watanabe M, Hori T, Kohno H, Ishida K, et al. Analysis of anatomical risk factors for persistent type II endoleaks following endovascular abdominal aortic aneurysm repair using CT angiography. *Surg Today* 2016;46:48-55.
19. Schlosser FJ, Gusberg RJ, Dardik A, Lin PH, Verhagen HJ, Moll FL, et al. Aneurysm rupture after EVAR: can the ultimate failure be predicted? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37:15-22.
20. Maleux G, Poorteman L, Laenen A, et al. Incidence, Etiology, and management of type III endoleak after endovascular aortic repair. *J Vasc Surg*. 2017;66(4):1056-64.
21. Lin PH, Bush RL, Katzman JB, Zemel G, Puente OA, Katzen BT, et al. Delayed aortic aneurysm enlargement due to endotension after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2003;38:840-2.
22. Bussmann A, Heim F, Delay C, Girsowicz E, Del Tatto B, Dion D, et al. Textile aging characterization on new generations of explanted commercial endoprostheses: a preliminary study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017;54:378-86.
23. Yoshitake A, Hachiya T, Itoh T, Kitahara H, Kasai M, Kawaguchi S, et al. Nonvisualized type III endoleak masquerading as endotension: a case report. *Ann Vasc Surg* 2015;29. 595.e515-97.
24. Maleux G, Claes H, Van Holsbeeck A, Janssen R, Laenen A, Heye S, et al. Ten years of experience with the GORE EXCLUDER (R) stent-graft for the treatment of aortic and iliac aneurysms: outcomes from a single centre study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;3:498-507.
25. Ghouri M, et al. Endoluminal abdominal aortic aneurysm repair: the latest advances in prevention of distal endograft migration and type I endoleak. *Tex Heart Inst J* 37(1):19-24, 2010.
26. Gorich J, et al: Leakages after endovascular repair of aortic aneurysms: classification based on findings at CT, angiography, and radiography. *Radiology* 213(3):767-772, 1999.
27. Hiramoto JS, et al: The effect of magnetic resonance imaging on stainless-steel Z-stent-based abdominal aortic prosthesis. *J Vasc Surg* 45(3):472-474, 2007.
28. Kanal E, et al: ACR guidance document for safe MR practices: 2007. *AJR Am J Roentgenol* 188(6):1447-1474, 2007.

13. Rimozione per Endoleak

Nicola Mangialardi, Martina Nespola, Matteo Orrico

13.1. Endoleak dopo EVAR

Il trattamento endovascolare (EVAR) degli aneurismi del distretto aortico infra - renale si è dimostrato essere, nelle ultime due decadi, una valida e sicura alternativa al trattamento chirurgico a cielo aperto (OAR), dato che l'approccio minimamente invasivo ha portato ad una considerevole riduzione dei tassi di morbilità e mortalità ed alla riduzione dei giorni di ospedalizzazione.¹⁻²

Studi recenti hanno documentato che la percentuale dei casi trattati con metodica endovascolare degli aneurismi dell'aorta addominale è passata da un'incidenza del 5,2% nel 2000 al 74% nei successivi dieci anni.¹⁻²

L'obiettivo principale dell'EVAR è la prevenzione della morte secondaria a rottura di aneurisma aortico, tuttavia l'obiettivo non è sempre raggiunto: come indicato dal registro EUROSTAR, la rottura dell'aneurisma si verifica nell'1.4% dei pazienti sottoposti a procedura endovascolare nel primo anno e nello 0.6% dei pazienti nel secondo anno, con un rischio annuo cumulativo del 2% a sei anni.¹⁻³⁻⁴⁻⁵⁻⁶

Negli ultimi anni abbiamo inoltre assistito all'ampliamento dell'intervallo di indicazione all'intervento di esclusione endovascolare, includendo pazienti a rischio medio, per lo più in centri a basso volume, rispetto alle iniziali indicazioni al trattamento endovascolare che veniva invece riservato a pazienti a rischio proibitivo o con gravi comorbidità.^{1-2,3}

È stato inoltre dimostrato che il tasso di reinterventi atti a mantenere l'esclusione della sacca aneurismatica e prevenirne la rottura è uno degli svantaggi della procedura endovascolare rispetto alla tradizionale chirurgia a cielo aperto.²⁻³⁻⁴⁻⁵⁻⁶

Il "tallone d'Achille" delle procedure endovascolari risulta dunque essere la sua durata a lungo termine per cui, la sorveglianza permanente si rende obbligatoria ed è volta all'anticipazione ed al trattamento degli *endoleak*.¹⁻²⁻¹¹

La necessità di procedure secondarie è richiesta nel 27 -30% dei pazienti che si sottopongono ad intervento endovascolare, indipendentemente dal tipo di *stentgraft* utilizzato, e sono prevalentemente eseguite utilizzando *device* messi a disposizione dall'ormai ampio patrimonio endovascolare.¹⁻²⁻¹¹

Qualsiasi tipo di *endoleak* rappresenta l'83% delle indicazioni per il re-intervento, inoltre il 65% dei re-interventi sono legati alla presenza di *endoleak* di tipo II persistente, che rappresenta una delle più frequenti complicanze in corso di esclusione endovascolare di aneurismi del distretto infra – renale dell'aorta addominale, con un'incidenza che va dal 10 al 44%.²⁻⁴⁻⁵⁻⁶

L'*endoleak* di tipo II è secondario all'inversione di flusso, che si verifica in seguito all'impianto dell'*endograft* nelle arterie "collaterali" all'aneurisma: in particolare il sistema vascolare mesenterico e lombare inferiore, ed in minor misura altri vasi collaterali quali l'arteria sacrale mediana e le arterie renali accessorie.¹¹

Gli *endoleak* con un singolo vaso di *inflow* e di *outflow* si comportano in maniera diversa rispetto agli *endoleak* di tipo II "complessi" coinvolgenti cioè un *nidus* di vasi collaterali. Si ipotizza inoltre che quest'ultimo tipo di *endoleak* di tipo II, definito in letteratura "complesso", nel tempo si comporti al pari delle malformazioni artero – venose, reclutando numerosi vasi collaterali che ne renderanno sempre più complessa la gestione ed il tipo di trattamento nel lungo termine.¹¹⁻¹²

Gli *endoleak* di tipo II hanno nel tempo generato in letteratura opinioni contrastanti sia sulla loro storia naturale, rilevamento e *follow – up*, che sulla tempistica ed il tipo di gestione ottimale; inoltre data la loro percentuale di stabilità e/o regressione nel tempo, la necessità di trattamento resta ancora un argomento controverso.²⁻³⁻⁴⁻⁵⁻⁶

I dati del registro EUROSTAR (European Collaborators on Stent / graft Techniques for aortic Aneurysm Repair) mostrano un tasso del 9% di *endoleak* di tipo II diagnosticato in qualsiasi momento del *follow – up*. Il tasso è generalmente maggiore nei primi sei mesi e si verifica nel 15% dei pazienti, sebbene alcuni *endoleak* di tipo II possano essere diagnosticati oltre i sei mesi di controllo, la prevalenza si riduce a meno del 10% a due anni.²⁻³⁻⁴⁻⁵⁻⁶

La loro storia naturale è attualmente considerata relativamente benigna e le evidenze scientifiche suggeriscono che circa il 60% degli *endoleak* di tipo II nell'immediato post – operatorio si risolve spontaneamente entro i successivi sei mesi, mentre i rimanenti continuano a regredire nel corso degli anni.²⁻¹¹⁻¹²

I fattori che sono risultati legati alla risoluzione spontanea dell'*endoleak* sono il cancro, l'arteriosclerosi dei vasi coronarici e dei vasi periferici, la malattia polmonare cronica ostruttiva e l'abitudine tabagica; la terapia anticoagulante orale e la duplice terapia anti aggregante, prolungate nel tempo, sono invece correlate alla loro persistenza.¹¹⁻¹²

La sacca aneurismatica può andare incontro a *shrinkage* nonostante la presenza di *endoleak* di tipo II, più precisamente la sacca tende a rimanere stabile o mostrerà un aumento (maggiore di 5 mm) in una percentuale che va dal 5,5 al 24%.²⁻¹¹⁻¹²

Il tasso di crescita della sacca aneurismatica può raggiungere percentuali fino al 55% nel caso di *endoleak* che persistono oltre i sei mesi.

Il registro EUROSTAR ha mostrato un tasso di incidenza di rottura aneurismatica per *endoleak* dell'1,8% analizzando una popolazione di 2463 pazienti con un *follow – up* di circa due anni; un risultato questo non molto diverso dal tasso di incidenza di rottura in assenza di *endoleak* che risultava invece essere pari allo 0.9%.²⁻³⁻⁴⁻⁵⁻⁶

La gestione dell'*endoleak* di tipo II rappresenta attualmente uno degli aspetti più controversi del *follow – up* a breve e lungo termine dei pazienti sottoposti a procedura endovascolare. Gli autori hanno infatti mostrato una grande preoccupazione nei casi di crescita della sacca, anche quando non sono chiaramente evidenti i vasi di inflow e/o di *outflow*, proprio per l'elevato rischio di rottura.²⁻⁴

Secondo le attuali linee guida il trattamento è raccomandato in pazienti con *endoleak* di tipo II con evidenza di crescita del diametro della sacca oltre i 10 millimetri, oppure per *endoleak* ad "alto flusso", nonostante alcuni autori in letteratura siano a favore di una gestione totalmente non operativa.²⁻⁴⁻¹¹⁻¹²

Un aumento del diametro della sacca maggiore o uguale a 5 millimetri in un *follow – up* di sei mesi può tuttavia rappresentare un'indicazione relativa al trattamento, poiché non tutti i pazienti sono esposti allo stesso rischio di reintervento dopo EVAR, si possono dunque individuare dei gruppi di pazienti "ad alto rischio" che sono predisposti a tassi di reintervento più elevati.¹¹⁻¹²⁻¹³

È stato infatti suggerito che il precoce cambiamento del diametro della sacca aneurismatica rappresenta un fattore predittivo sugli *outcomes* tardivi; ciò rafforza l'importanza del giudizio clinico del singolo paziente con l'obiettivo finale di evitare conversioni chirurgiche 'tardive', che restano un'opzione di trattamento impegnativo e rischioso.

11-12-14-15

Il primo passaggio nel trattamento dell'*endoleak* di tipo II è rappresentato dall'embolizzazione dei vasi di *inflow* e/o di *outflow*, che può essere eseguita mediante diverse vie d'accesso e che porta alla risoluzione nell'80% dei casi; un'altra via percorribile nel trattamento degli *endoleak* di tipo II è la legatura per via laparoscopica dei vasi che alimentano la crescita della sacca.¹¹⁻¹²⁻¹³⁻¹⁴⁻¹⁵

Quando l'*endoleak* persiste e si osserva un aumento del diametro della sacca, nonostante le sopra citate procedure, è consigliata la conversione chirurgica.

13.2. Conversione Chirurgica

La conversione chirurgica 'precoce' (entro i primi trenta giorni post – operatori) è solitamente indicata in caso di un'avversità tecnica come, ad esempio, lesioni dovute ad eccessive calcificazioni e tortuosità dell'asse iliaco, l'occlusione di una o di entrambe le arterie renali, problemi tecnici durante il rilascio dell'endoprotesi o la trombosi immediata post – procedurale dell'innesto.⁴

Il rischio di conversione chirurgica precoce può pertanto essere ridotto attraverso l'accurata selezione dei pazienti e dei materiali ed il miglioramento della tecnica.

La conversione chirurgica 'tardiva' (oltre i primi trenta giorni post – operatori) è più comune per la crescita o la rottura dell'aneurisma causati da *endoleak*, per la migrazione dello *stent – graft*, per alterazione del materiale dell'endoprotesi; altre indicazioni includono l'infezione e la trombosi del *graft*.⁴

La completa rimozione del *graft* è considerata come l'ultima risorsa poiché questi pazienti, nella maggior parte dei casi, già non adatti alla chirurgia aperta al momento dell'EVAR, diventano solitamente più fragili nel periodo che intercorre tra la prima procedura e la conversione chirurgica.²⁻⁴

L'espianto dell'endoprotesi è però gravato da un elevato rischio di mortalità peri e post – operatoria; un'opzione meno aggressiva è rap-

presentata dalla conversione chirurgica mantenendo l'endograft, definita anche 'semiconversione' (Figura 1).²

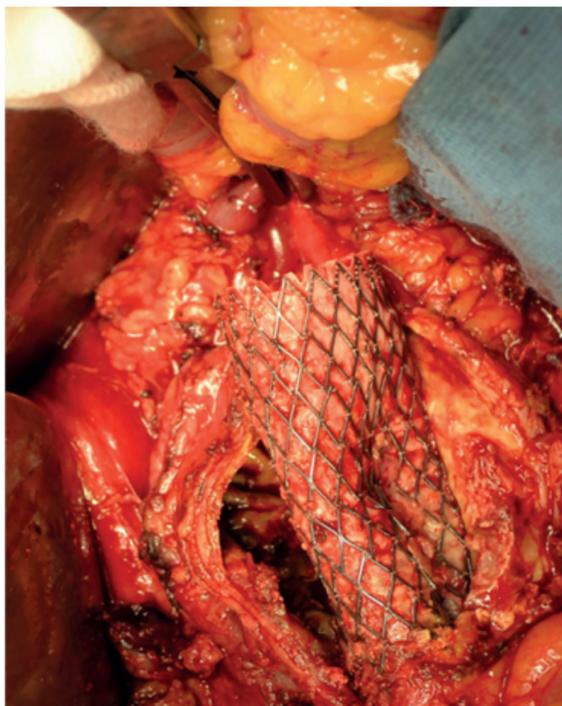


Fig. 1. Espianto totale dell'endoprotesi.

Questo approccio consente di ridurre i tempi tecnici di intervento associati alla rimozione dell'endograft e all'impianto convenzionale di un innesto, consente inoltre l'apertura della sacca aneurismatica senza la reale necessità di clampaggio, riducendo al minimo le variazioni emodinamiche ed evitando così il danneggiamento o la migrazione dell'endoprotesi, tutto questo si traduce in un minore stress per il paziente durante la procedura.²

Molti autori in letteratura hanno dimostrato che il salvataggio dell'endoprotesi sembra essere una valida alternativa alla sua totale rimozione, poiché in una serie di analisi comparative, la mortalità varia dall'1% al 4% durante la rimozione totale del graft ed è prossima allo 0% durante l'esecuzione della saccotomia con recupero del graft stesso.

Questa tecnica, descritta per la prima volta dal gruppo di Hinchliffe nel 2002, consente la risoluzione dell'endoleak nella maggior parte dei casi suturando i vasi affluenti evitando il clampaggio aortico.²

Nel 2005 il gruppo di Ferrari ha descritto il trattamento di un endoleak di tipo II persistente in un gruppo di quattro pazienti, mediante saccotomia e sutura dei vasi affluenti alla sacca, senza l'esposizione del colletto prossimale e distale dell'aneurisma.²

Il gruppo di Halak nel 2007 ha proposto lo stesso tipo di trattamento in quattro casi utilizzando un pallone aortico per l'occlusione del distretto aortico sopra renale evitando quindi il clampaggio che può causare danni all'endograft.²

Alcuni autori hanno sottolineato l'importanza del concetto della minore invasività eseguendo una breve incisione sulla sacca aneurismatica evitando la manipolazione delle zone di atterraggio.²

Secondo la nostra esperienza invece l'esecuzione di una buona saccotomia consente la legatura di quanti più vasi affluenti possibili, anche quando questi risultano essere posteriori all'endograft.²

Inoltre il *banding* e la sutura del colletto aortico, che ovviamente comporta un certo grado di manipolazione delle zone di atterraggio, se correttamente eseguita, rappresenta la manovra fondamentale per assicurare la stabilità dell'endoprotesi ed evitarne definitivamente la migrazione a lungo termine, soprattutto per quanto concerne le semi-conversioni dopo EVAR con aggancio sottorenale.²

L'approccio laparoscopico rappresenta un'opzione per il trattamento di endoleak di II tipo persistenti non però privo di difficoltà tecniche evidenziate dallo studio del gruppo di Edoga nel 2001, il quale suggeriva che l'infiammazione peri aortica conseguente ad una procedura endovascolare può decisamente aumentare le difficoltà tecniche in corso di procedura.²¹⁻²²⁻²³

Lo scopo del nostro studio è stato quello di descrivere la tecnica della semiconversione e valutarne i risultati a medio e lungo termine.

Tra gennaio 2001 e gennaio 2015 sono state eseguite 1623 procedure EVAR presso il nostro centro, i dati sono stati raccolti in modo prospettico in un database, riesamino retrospettivamente.²

Il metodo di follow – up dopo EVAR prevedeva un esame ecocolor-Doppler, un rx diretta addome e l'esame fisico del paziente ad uno, tre, sei e dodici mesi; è stato eseguito l'esame Angio – TC in tutti quei casi di evidenza all'ecocolorDoppler di endoleak o di crescita della sacca e per sintomi correlati all'aneurisma aortico.²

La risoluzione dell'endoleak è stata definita come la sua scomparsa all'esame ecocolorDoppler o come l'evidenza della stabilità e/o riduzione del diametro della sacca al controllo Angio – TC.²

Nel nostro studio retrospettivo abbiamo osservato un'incidenza di endoleak di II tipo persistente del 13% ad un anno, di questi il 17% ha mostrato la crescita del diametro dell'aneurisma (> 5 cm) e sono stati dunque sottoposti a procedura di embolizzazione mediante diverse vie (trans arteriosa, trans cavale, trans lombare). (Figura 2)

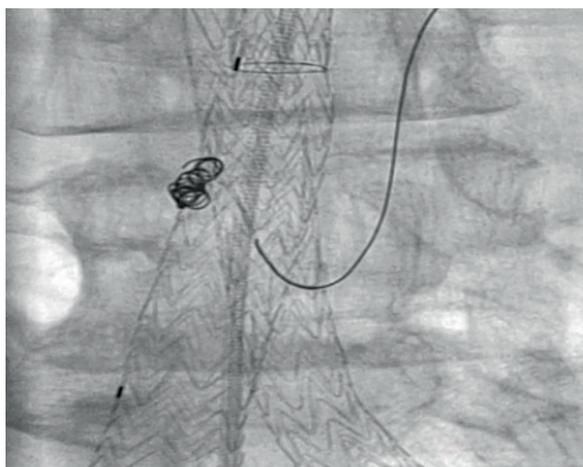


Fig. 2. Embolizzazione trans protesica.

Il 78 % dei pazienti sottoposti ad embolizzazione è andato incontro a risoluzione dell'endoleak in meno di un anno di follow up, invece lo 0.5% ha mostrato la presenza persistente di endoleak di tipo II. Per questo gruppo di pazienti è stata posta indicazione ad intervento di semiconversione, preceduto da un accurato planning preoperatorio sulle base delle immagini Angio TC (figura 3).²

L'intervento di semiconversione è stato eseguito mediante un accesso retroperitoneale standard, seguito dalla preparazione dell'aorta infrarenale e successivo banding del colletto aortico prossimale mediante una striscia di Teflon ed infine sutura per punti staccati tra il Teflon, la parete aortica e l'endoprotesi. (Immagine 4).²⁻¹³

Dopo aver fissato il colletto prossimale si esegue una saccotomia longitudinale, seguita dalla rimozione del trombo all'interno della sacca aneurismatica al fine di identificare i vasi affluenti ad essa per procedura alla loro sutura.²⁻¹³

La sacca viene quindi suturata lasciando delle piccole fenestrazioni per evitare la ri pressurizzazione ed il conseguente rischio di espansione e rottura della sacca. Si posiziona un drenaggio all'interno della

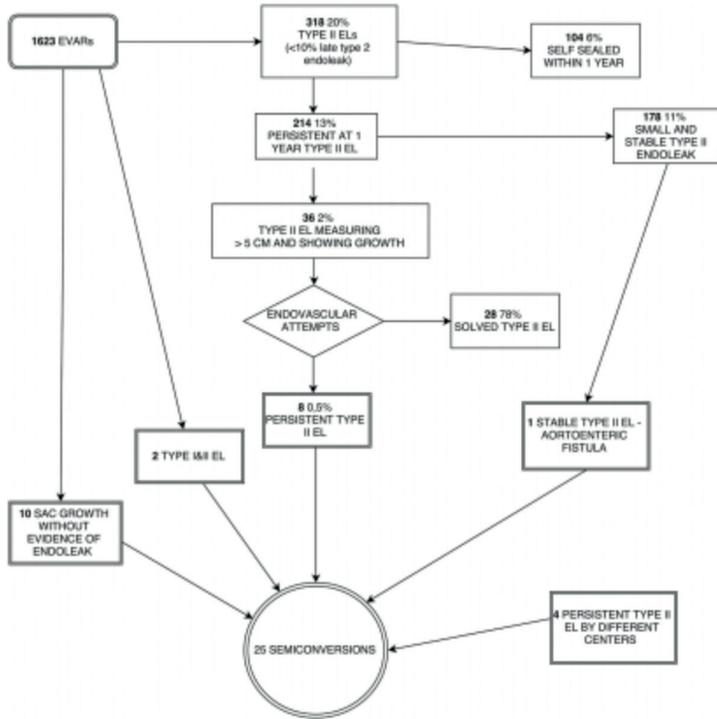


Fig. 3. Flow chart sulla selezione dei pazienti con indicazione ad intervento di semiconversione.

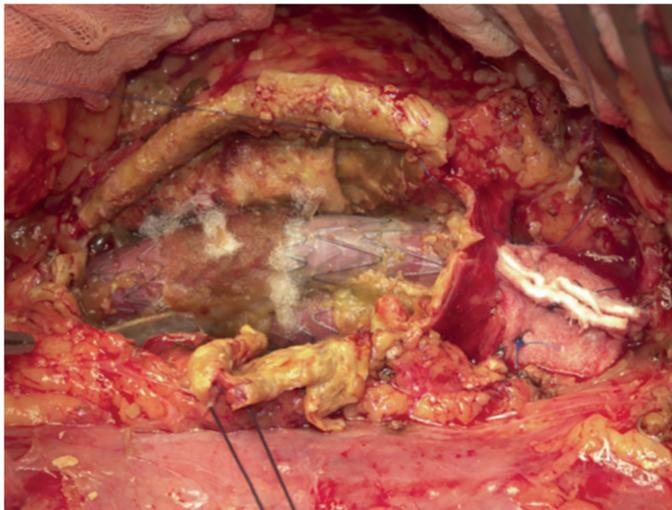


Fig. 4. Banding del colletto prossimale.

sacca e un drenaggio nel retroperitoneo per consentire il deflusso dei liquidi infiammatori peri aortici e per la diagnosi precoce di un'emorragia secondaria. I drenaggi vengono tenuti in sede da uno a tre giorni a seconda del liquido sieroso ematico presente al loro interno.²⁻¹³

Il follow up di questi pazienti ha seguito lo stesso algoritmo dei pazienti sottoposti ad EVAR, in aggiunta è stato eseguito un esame Angio TC a trenta giorni dalla semiconversione.²

Nel nostro studio non abbiamo osservato decessi correlati alla procedura, quattro decessi per arresto cardiaco si sono verificati nei mesi di follow – up. Tutti i pazienti hanno mostrato la risoluzione completa del quadro all'esame ecocolorDoppler e al controllo Angio – TC a trenta giorni. Nessun paziente ha mostrato una ripresa della crescita della sacca durante il follow – up.²

Riteniamo che la semiconversione sia indicata in tutti in casi di crescita della sacca dopo EVAR, solo successivamente ad almeno una procedura di correzione endovascolare fallita, ove per 'fallita' si intende la continua crescita della sacca durante il follow – up.²⁻¹³

In conclusione, la procedura di conversione chirurgica con salvataggio dell'endoprotesi rappresenta una valida opzione di trattamento nei casi di endoleak di tipo II persistente, poiché evitando il clampaggio aortico, riducendo al minimo le variazioni emodinamiche e riducendo il tempo operatorio può essere eseguito anche in pazienti ritenuti non idonei all'intervento chirurgico tradizionale.²⁻¹³

Bibliografia

1. Ajalata M, Williamsa RA, Wilsona SE (2017). The Natural History of Type 2 Endoleaks after EVAR Justifies Conservative Management. *J Vasc Endovasc Surg.* 2:34 doi: 10.21767/2573-4482.100067
2. Nicola Mangialardi, MD, a Sonia Ronchey, MD, PhD, a Matteo Orrico, MD, Eugenia Serrao, MD, Vittorio Alberti, MD, Stefano Fazzini, MD, PhD, Felice Pecoraro, MD, PhD, and Carlo Setacci, MD. Surgical conversion with graft salvage as a definitive treatment for persistent type II endoleak causing sac enlargement. *J Vasc Surgery.* Volume 62, Issue 6, p1437-1441, December 01, 2015 doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.07.075>
3. P L Harris 1, S R Vallabhaneni, P Desgranges, J P Becquemin, C van Marrewijk, R J Laheij. Incidence and risk factors of late rupture, conversion, and death after endovascular repair of infrarenal aortic aneurysms: the EUROSTAR experience. European Collaborators on Stent/graft techniques for aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2000 Oct;32(4):739-49. doi: 10.1067/mva.2000.109990.

4. E.M. Marone, D. Mascia, G. Coppi, Y. Tshomba, L. Bertoglio, A. Kahlberg, R. Chiesa. Delayed Open Conversion after Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm: Device-specific Surgical Approach. *ESVS VOLUME 45, ISSUE 5, P457-464, MAY 01, 2013. DOI:https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2012.12.021*
5. Giles KA, Pomposelli F, Hamdan A, Wyers M, Jhaveri A, Schermerhorn ML. Decrease in total aneurysm-related deaths in the era of endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2009;49:543-50.
6. Egorova N, Giacobelli J, Greco G, Gelijns A, Kent CK, McKinsey JF. National outcomes for the treatment of ruptured abdominal aortic aneurysm: comparison of open versus endovascular repairs. *J Vasc Surg* 2008;48:1092-100.
7. Lifetime Registry of EVAR Publications Committee. Lifeline Registry of Endovascular Aneurysm Repair: long-term primary outcome measures. *J Vasc Surg* 2005;42:1-10.
8. Nabi D, Murphy EH, Pak J, Zarins CK. Open surgical repair after failed endovascular aneurysm repair: is endograft removal necessary? *J Vasc Surg* 2009;50:714.e21.
9. EVAR trial participants. Endovascular aneurysm repair and outcome in patients unfit for open repair of abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 2): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:2187-92.
10. Prinssen M, Verhoeven EL, Buth J, Cuypers PW, van Sambeek MR, Balm R, et al. Dutch Randomized Endovascular Aneurysm Management (DREAM) Trial Group. A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2004;351:1607-18
11. Andrew Brown, Greta K Saggu,1 Matthew J Bown, Robert D Sayers, and David A Sidloff. Type II endoleaks: challenges and solutions. *Vasc Health Risk Manag.* 2016; 12: 53–63
12. Yolanda Bryce, MD, Cuong (Ken) Lam, MD, Suvranu Ganguli, MD, Brian J. Schiro, MD, Kyle Cooper, MD, Michael Cline, MD, Rahmi Oklu, MD, PhD, Geogy Vatakencherry, MD, Constantino S. Pena, MD and Ripal T. Gandhi, MD. Step-by-Step Approach to Management of Type II Endoleaks. *Tech Vasc Interventional Rad* 00:1-8 © 2018 Elsevier Inc.
13. Federico Faccenna, Alessia Alunno, Anna Castiglione, Marco Maria Giuseppe Felli, Salvatore Venosi, Roberto Gattuso, and Bruno Gossetti. Persistent Type II Endoleak: Two Cases of Successful Sacotomy. *Ann Vasc Surg* 2013; 27: 240.e9e240.e11
14. Peter L. Faries, MD, Hadley Cadot, MD, Gautam Agarwal, MD, K. Craig Kent, MD, Larry H. Hollier, MD, and Michael L. Marin, MD. Management of endoleak after endovascular aneurysm repair: Cuffs, coils, and conversion. (*J Vasc Surg* 2003;37:1155-61
15. M. Ferrari, S.G. Sardella, 1 R. Berchiolli, 1 D. Adami, 1 C. Vignali, V. Napoli, F. Serino. Surgical Treatment of Persistent Type 2 Endoleaks, with Increase of the Aneurysm Sac: Indications and Technical Notes. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 29, 43–46 (2005)

16. Shahin Hajibandeh, Naseer Ahmad, George A. Antoniou and Francesco Torella. Is intervention better than surveillance in patients with type 2 endoleak post-endovascular abdominal aortic aneurysm repair? *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 20 (2015) 128–134.
17. Mario D’Oria, Davide Mastroilli. and Barbara Ziani. Natural History, Diagnosis, and Management of Type II Endoleaks after Endovascular Aortic Repair: Review and Update. *Ann Vasc Surg* 2019; 1–12
18. Richard A. Baum, MD, Jeffrey P. Carpenter, MD, S. William Stavropoulos, MD, and Ronald M. Fairman, MD. Diagnosis and Management of Type 2 Endoleaks After Endovascular Aneurysm Repair. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*, Vol 4, No 4 (December), 2001: pp 222-226
19. Schanzer A, Messina L. Two decades of endovascular abdominal aortic aneurysm repair: enormous progress with serious lessons learned. *J Am Heart Assoc* 2012
20. Jones JE, Atkins MD, Brewster DC, Chung TK, Kwolek CJ, LaMuraglia GM. Persistent type 2 endoleak after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm is associated with adverse late outcomes. *J Vasc Surg* 2007;46:1-8.
21. 10. Zou J, Sun Y, Yang H, Ma H, Jiang J, Jiao Y, et al. Laparoscopic ligation of inferior mesenteric artery and internal iliac artery for the treatment of symptomatic type II endoleak after endovascular aneurysm repair. *Int Surg* 2014;99:681-3.
22. Feezor RJ, Nelson PR, Lee WA, Zingarelli W, Cendan JC. Laparoscopic repair of a type II endoleak. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2006;16:267-70.
23. Ferrari M, Sardella S, Berchiolli R, Adami D, Vignali C, Napoli V, et al. Surgical treatment of persistent type 2 endoleaks, with increase of the aneurysm sac: indications and technical notes. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:43-6.

14. Rimozione per infezione

*Francesco Speziale, Pasqualino Sirignano, Carlo Filippo Porreca,
Wassim Mansour, Simone Cuozzo*

14.1. Introduzione

L'esclusione endovascolare degli aneurismi dell'aorta addominale (EVAR), grazie alla mini-invasività e ai bassi tassi di morbilità e mortalità ad esso correlati, è attualmente considerato il trattamento di prima scelta per i pazienti con anatomia favorevole¹.

Sebbene soltanto una piccola parte dei pazienti trattati sviluppi complicanze², l'incremento considerevole di questa tipologia di approccio terapeutico ha inevitabilmente portato con sé un aumento relativo delle complicanze (endoleak; endotension, migrazione, trombosi ed infezioni delle endoprotesi)^{3,4} con la conseguente necessità di interventi di correzione.

La maggior parte di questi interventi è solitamente attuata mediante un nuovo approccio endovascolare, tuttavia intorno al 5% dei casi è richiesta una conversione chirurgica⁵⁻⁸. Come per tutte le complicanze, anche la frequenza delle infezioni di endograft che giungono all'attenzione medica è aumentata, pur mantenendo un'incidenza bassa (0,5-1%)⁹.

Nonostante i continui progressi tecnologici e le nuove terapie antibiotiche abbiano indubbiamente fornito nuove e più efficaci possibilità terapeutiche, l'infezione di un'endoprotesi rappresenta a tutt'oggi la peggiore complicanza della chirurgia endovascolare dell'aorta, soprattutto perché gravata da alti tassi di mortalità: 10-25% a 30 giorni dalla diagnosi e fino al 50% ad 1 anno. (10-50%)¹⁰.

14.2. Eziopatogenesi

14.2.1. Patogenesi

I fattori all'origine dello sviluppo della colonizzazione batterica di una endoprotesi sono molteplici. A seconda di come si instaura la colonizzazione, si possono distinguere infezione precoce e tardive¹¹⁻¹³.

- Le *infezioni precoci* sono da ascrivere ad una perdita di sterilità durante l'impianto del graft o alla presenza di batteri nel trombo della sacca aneurismatica;
- le *infezioni tardive* sono secondarie a batteriemie (principalmente derivanti dalle vie urinarie o respiratorie), traslocazione batterica o contaminazione iatrogena durante procedure invasive di altra natura.

Particolare, e ancora non chiara, la patogenesi delle le fistole aorto-enteriche: non è mai chiaramente possibile distinguere tra le forme a partenza intestinale e quelle a partenza aortica. Tra i fattori coinvolti sono, comunque, sempre da considerare: l'ischemia della parete intestinale; l'erosione meccanica, specialmente in caso di aumentata pressione della sacca aneurismatica per la presenza di endoleak; la penetrazione diretta di un endograft erroneamente sovradimensionato^{14,15}.

14.2.2. Eziologia

L'isolamento dei microrganismi responsabili di un'infezione di endoprotesi non è sempre di facile realizzazione. Diversi studi infatti hanno dimostrato come, mediante le attuali tecniche di campionamento, la possibilità di identificare un patogeno si attesti tra il 75 e il 98% dei casi¹⁶⁻¹⁸.

Tra gli agenti patogeni i Gram positivi, ed in particolar modo S.Aureus Meticillino Resistente (MRSA), Stafilococchi Coagulasi Negativi (CoNS) ed enterococchi, sono quelli di più frequente riscontro (58% delle infezioni endoprotesiche), seguiti rispettivamente da Gram negativi (34%) ed anaerobi (8%) e miceti¹⁶⁻²⁰.

14.3. Clinica

La presentazione clinica di un'infezione endoprotesica è estremamente insidiosa^{21,22}. Sintomi e segni, infatti, sono perlopiù aspecifici (malessere generalizzato, debolezza, perdita di peso, dolore addominale/lombare, febbre di origine sconosciuta, leucocitosi, aumento della

PCR), il che comporta spesso un ritardo nella diagnosi ²². In pochi casi le manifestazioni cliniche possono assumere forme più gravi, includendo ascessi, masse, embolizzazioni settiche, shock settico/ipovolemico, sanguinamenti, melena, ematemesi, ematuria, ileo ²³.

Classicamente, valutando diversi parametri quali la virulenza dei patogeni, i tempi d'insorgenza dell'infezione, nonché i sintomi e i segni ad essa correlati, le infezioni protesiche venivano così differenziate:

- *Basso grado*: causate da batteri meno virulenti (CoNS), insorgenza tardiva, sintomi e segni generalmente aspecifici (malessere, perdita di peso, debolezza)²².
- *Alto grado*: causate da batteri più aggressivi, insorgenza precoce, sintomi clinici e segni indicativi di sepsi franca (febbre, dolore addominale/lombare, trombosi del graft, embolia settica)^{23,24}.

Alternativamente, le infezioni possono essere classificate esclusivamente in base al criterio temporale ²⁵:

- *Precoci*: insorgenza entro 4 mesi dalla procedura di EVAR
- *Tardive*: insorgenza oltre i 4 mesi dalla procedura di EVAR.

14.4. Diagnosi

Considerata la grande variabilità e aspecificità della sintomatologia, è facilmente comprensibile come la diagnosi di infezione endoprotetica non sia sempre di facile realizzazione. Essa, pertanto, va inserita in un ragionamento clinico ampio che combini la clinica con le risultanze delle tecniche di imaging e di isolamento colturale. A conferma di ciò, le recentissime linee guida ESVS raccomandano con forza che diagnosi e trattamento di tale patologia vengano eseguiti da team multidisciplinari in centri ad alto volume ²⁶.

14.4.1. Esami ematochimici

In caso di sospetto clinico è necessario innanzitutto eseguire esami ematochimici, con particolare attenzione agli indici di flogosi, al fine di fornire una panoramica analitica esauriente ²⁷. Tuttavia, è praticamente impossibile la diagnostica differenziale con la sindrome post-impianto (quadro clinico relativamente frequente che si verifica dopo il posizionamento di endoprotesi aortica e caratterizzato da febbre transitoria

associata a leucocitosi e rialzo della proteina C reattiva); pertanto non possono essere utilizzati come unico elemento diagnostico ²⁸.

14.4.2. Esami microbiologici

Secondo le linee guida ESVS, nel sospetto di infezione di endograft i campioni microbiologici, di primaria importanza nella conferma della diagnosi di infezione e nell'identificazione dell'agente eziologico, devono necessariamente essere analizzati ²⁶.

Anche le modalità di raccolta e conservazione devono essere seguite scrupolosamente; il materiale prelevato dovrà essere prelevato in quantità adeguata, evitando contaminazioni esterne e, possibilmente, prima di intraprendere qualsivoglia terapia antibiotica ²⁹.

I campioni devono essere ottenuti *direttamente* dal sito di sospetta infezione mediante:

- espianto chirurgico del materiale endoprotesico;
- biopsie intraoperatorie dell'endoprotesi e del tessuto circostante;
- almeno tre campioni dal tessuto peri-endoprotesico
- aspirazione/drenaggio sotto guida ecografica o tomografica.

A tal proposito va sottolineato che un'endograft incorporato all'interno del tessuto esclude, nella quasi totalità dei casi, la presenza di batteri; al contrario, il riscontro di graft disincorporati dal tessuto circostante risulta associato ad una presenza statisticamente significativa di batteri correlati all'infezione del graft ³⁰.

Anche le tecniche di isolamento *indiretto*, per quanto meno sensibili e specifiche, sono di considerevole importanza. Esse includono:

- tamponi, biopsie o aspirati da ferite e fistole drenanti materiale infetto;
- emocolture: esame cardine nel caso di sepsi, caratterizzato, tuttavia, da una bassa sensibilità. Diversi studi hanno documentato una loro positività preoperatoria solo nel 35% dei casi ed una complessiva (pre- e perioperatoria) nel 22-30% dei casi ¹⁶⁻¹⁷.

Non esiste nessuna evidenza sulla ricerca microbiologica sulle schiume per terapia a pressione negativa (negative pressure wound therapy, NPWT) a causa delle basse sensibilità e specificità ³¹ e non dovrebbe pertanto essere utilizzata a supporto della diagnosi di infezione di endoprotesi ²⁶.

14.5. Imaging

Ad oggi, diverse sono le tecniche di imaging a disposizione del clinico. Ovviamente il primo passo è sempre rappresentato dalla metodica meno invasiva e, al sospetto clinico, fa seguito l'utilizzo di angio-Tc, angio-RM, o metodiche di medicina nucleare (PET/TC, scintigrafia con leucociti marcati).

14.5.1. Ecografia

È la metodica di imaging più comune, meno invasiva e meno costosa per identificare una eventuale EGI. Tra le caratteristiche ultrasonografiche riconoscibili vi sono la presenza di uno pseudoaneurisma e la persistenza di gas e raccolte fluide totalmente anecogene oltre i 3 mesi dall'intervento^{32,33}. Tale metodica è in grado, inoltre, di distinguere un ematoma da un ascesso e rilevare una trombosi del graft. Tuttavia, trattandosi di una metodica operatore dipendente ed essendo spesso limitata dai ben noti ostacoli di impedenza acustica (presenza di gas intestinale, obesità), la sensibilità e la specificità sono altamente variabili. In questo contesto l'esame ultrasonografico può quindi giocare il ruolo di mero supporto al sospetto clinico, necessitando perciò di esami specifici per ottenere informazioni più dettagliate²⁶.

14.5.2. Tomografia Computerizzata (TC)

Grazie alla capacità di evidenziare efficacemente tutti gli elementi morfologici caratteristici di infezione (presenza di gas ectopico, raccolte liquide, iperplasia/ipertrofia dei tessuti molli, pseudoaneurismi, ispessimento intestinale, soluzioni di continuità della parete aneurismatica, fistole aorto-enteriche)³² è attualmente considerato l'esame di primo livello per la diagnosi (classe I, livello B)²⁶.

14.5.3. Risonanza magnetica (RM)

Rappresenta una buona alternativa alla TC, quando questa risulti controindicata²⁶. Raccolte ipointense in T1 ed iperintense in T2 sono fortemente suggestive di infezione^{16,34}. Garantisce migliori informazioni funzionali ed anatomiche ma non è sempre di pronta disponibilità ed ha lunghi tempi di acquisizione, causa di frequenti artefatti^{16,35}.

14.5.4. Tomografia ad emissione di positroni (18F-FDG-PET)

Si basa sull'accumulo di glucosio marcato radioattivo in cellule e/o tessuti con aumentato metabolismo glucidico, come nei casi di cellule infiammatorie e micro-organismi (batteri e funghi). Al fine di combinare dati funzionali ed anatomici per l'identificazione del sito di infezione, viene solitamente eseguita anche una TC. È fortemente raccomandata come esame aggiuntivo per migliorare l'accuratezza diagnostica²⁶.

14.5.5. Scintigrafia con leucociti marcati (White Blood Cell Scintigraphy, WBCS)

L'esame sfrutta la capacità dei leucociti marcati di accumularsi progressivamente nel sito d'infezione³⁵. Sebbene tale esame sia estremamente specifico, al contempo presenta diverse limitazioni. La procedura è anzitutto "time consuming" e richiede centri altamente equipaggiati e specializzati. Inoltre, l'accuratezza dipende anche dalla sede del corpo studiata: essa è bassa nelle parti centrali poiché il tracciante viene eliminato per via intestinale e recuperato nel midollo osseo. Pertanto, ciò può rendere difficoltosa la valutazione dell'aorta. Ne deriva che non è da considerarsi metodica di prima scelta nella diagnosi di infezione di endograft²⁶.

14.6. Criteri diagnostici

Più che le risultanze del singolo esame laboratoristico o strumentale, in accordo le linee guida ESVS, per la diagnosi di infezione di endograft è necessaria una valutazione complessiva dello status clinico del paziente, dei segni e sintomi presenti, nonché dei dati laboristici, radiologici e operatori disponibili. Un ottimo strumento pratico è rappresentato dall'utilizzo dei criteri MAGIC (Management of Aortic Infection Collaboration group), come riportati in Tabella 1²⁶.

14.7. Prevenzione

Visto l'importante tasso di mortalità delle infezioni di endograft e le difficoltà intrinseche di una terapia radicale, la prevenzione resta la principale strategia di difesa per il paziente. Al fine di ridurre il rischio di infezione è necessario mettere in atto diverse misure profilat-

Criteria	Clinici/Intraoperatori	Radiologici	Laboratoristici
Maggiori	Pus periprotetico o all'interno della sacca aneurismatica	Fluido periprotetico alla TC >3 mesi dopo l'intervento	Micro-organismo identificato su graft espianato
	Deiscenza di ferita con esposizione dell'endograft	Fluido periprotetico alla TC <7 settimane dopo l'intervento	Micro-organismo identificato su materiale periprotetico
	Presenza di fistola	Aumento del volume di gas periprotetico dimostrato su più immagini seriate	Micro-organismo identificato su fluidi periprotetici o drenaggio
	Endograft rilasciato in un sito già infetto (fistola, pseudoaneurisma, aneurisma micotico o infetto)		
Minori	Segni clinici locali di infezione (eritema, calore, gonfiore, secrezione)		Emocolture positive in assenza di altra causa di infezione se non l'endograft
	Febbre >38° C con infezione del graft come causa più probabile		Aumento dei markers sierologici di infezione (leuciti, VES, PCR)

Tab. 1. Criteri MAGIC per la diagnosi di infezione protesica.

tiche: eseguire la tricotomia il giorno prima dell'intervento; mantenere la normotermia perioperatoria; garantire la scrupolosa asetticità in sala operatoria, da preferire sempre alla sala angiografica ³⁶; effettuare la profilassi antibiotica endovenosa nei 30 minuti precedenti l'intervento ³⁷. Prima dell'intervento è fortemente consigliato eliminare ogni potenziale fonte di infezione, specialmente se di origine dentale ²⁶. In ultimo, i pazienti a cui è già stata impiantata un'endoprotesi dovrebbero eseguire una profilassi antibiotica per qualsiasi trattamento odontoiatrico ²⁶.

14.8. Trattamento

Il trattamento delle infezioni aortiche rappresenta una sfida difficile, sia dal punto di vista medico sia da quello chirurgico.

Negli anni è emerso come il trattamento chemioterapico dell'infezioni di endograft sia fortemente ostacolato dal biofilm sviluppato dai batteri intorno al materiale protesico, che impedisce la penetrazione delle difese immunologiche dell'ospite e conferisce ai microrganismi un'elevata resistenza agli antibiotici ^{38,39}.

Conseguentemente, pur rappresentando il necessario punto di partenza di qualunque approccio terapeutico, la sola terapia antibiotica appare insufficiente per eradicare completamente l'infezione endoprotetica ³⁹, se non associata all'intervento chirurgico.

14.8.1. Trattamento chemioterapico

Il primo passo nel trattamento di un'infezione di endograft è senza ombra di dubbio una terapia antibiotica ad ampio spettro, che tenga conto anche della possibile resistenza batterica dovuta alla formazione di biofilm. Appena possibile, la terapia andrà poi mirata sulla base degli esami colturali eseguiti e dell'eventuale patogeno isolato.

In casi di fistola aorto-enterica, sospetta o conclamata, è necessario inoltre associare quanto prima una terapia antifungina ¹⁰.

Non esiste un consenso univoco sulla durata della terapia antibiotica, che generalmente varia in base al tipo di trattamento associato. La maggior parte degli Autori, in caso di espianto dell'endograft associato a bonifica dell'area infetta e ricostruzione in situ, concordano per un trattamento complessivo di 3-6 mesi (12 nelle situazioni più compromesse)

Nei pazienti le cui condizioni generali non permettano un trattamento chirurgico, specialmente per i casi di infezioni a basso grado da micro-organismi poco virulenti, la terapia antibiotica a vita potrebbe anche rappresentare la sola terapia attuabile ^{40,41}. Eventualmente, può essere consigliabile associare il posizionamento di un drenaggio, con il doppio intento di ottenere campioni microbiologici e ridurre al contempo, anche attraverso irrigazione di soluzioni antibiotiche, la carica infettiva ²⁶.

14.8.2. Terapia chirurgica

Data la complessità della patologia e l'invasività dell'atto chirurgico richiesto per l'espianto di una endoprotesi aortica, la scelta del tratta-

mento va attentamente ponderata in base alle caratteristiche del singolo paziente.

Pur non essendo in discussione che il trattamento migliore per un'infezione di un'endoprotesi aortica sia rappresentata dall'espianto completo del graft e la bonifica dei tessuti periprotetici, seguiti dalla ricostruzione *in situ*, situazioni particolari possono beneficiare di interventi "minori" che implichino la rimozione parziale del graft o la creazione di uno stump aortico associato ad una ricostruzione extra-anatomica ²⁶.

La via d'accesso elettiva è rappresentata senza dubbio dalla laparotomia mediana, associata al classico approccio transperitoneale, che permette una efficace sostituzione aortica, anche qualora dovesse essere richiesto un clampaggio prossimale sopra-celiaco, e, soprattutto, consente una contestuale riparazione intestinale in caso di fistola aorto-enterica. In casi selezionati, free-flow prossimale estremamente lungo, chimney, protesi fenestrate o ramificate, l'approccio extraperitoneale per via lombotomica o l'approccio toraco-freno-laparotomico sono necessari per ottenere un adeguato controllo aortico prossimale; In alternativa, è possibile utilizzare un pallone aortico per ottenere un endoclamp temporaneo ⁴² (Figura 1).

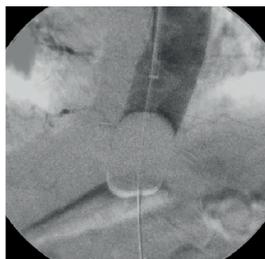


Fig. 1. pallone aortico in situ per ottenere un endoclamping temporaneo a livello dell'aorta viscerale.

A questo punto, si può procedere con la saccotomia, l'espianto dell'endoprotesi (Figura 2) e la bonifica dell'area infetta, come detto tutti elementi chiave nel garantire le migliori probabilità di risoluzione del quadro infettivo.

A questo punto, La successiva fase di ripristino della circolazione, tenendo conto dello specifico quadro clinico, può essere eseguita mediante due differenti tecniche.

- Ricostruzione diretta *in situ*;

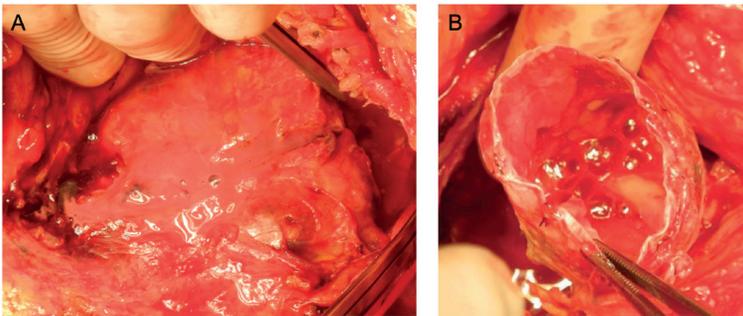


Fig. 2. reperto intraoperatoria di infezione di endograft: saccotomia con fuoriuscita di materiale francamente purulento (A) e rimozione della protesi (B).

- Ricostruzione extraanatomica, con la creazione di uno stump aortico e la rivascularizzazione distale attraverso il confezionamento di un bypass axillo-bifemorale.

Idealmente la ricostruzione extra-anatomica, bypassando la zona infetta, dovrebbe rappresentare una valida alternativa terapeutica ma, all'atto pratico, risulta gravata da elevati tassi di morbi-mortalità, soprattutto secondari alla deiscenza del moncone aortico. Inoltre, il tasso di pervietà a medio e lungo termine è assolutamente insoddisfacente con elevato rischio di amputazione maggiore⁴³⁻⁴⁵.

Al netto di ciò, la ricostruzione *in situ*, mediante l'utilizzo di diversi materiale protesici, si è dimostrata superiore in termini di mortalità, pervietà, libertà da amputazione e prevenzione delle re-infezioni⁴⁶. Per tali motivi la maggior parte degli Autori propende per quest'ultima strategia¹⁰, pur restando acceso il dibattito su quale sia il miglior condotto da utilizzare per la ricostruzione.

Di seguito vengono descritti i principali materiali disponibili con i relativi vantaggi e svantaggi:

- Nuovo Sistema Aorto Iliaco (new aorto-iliac system – NAIS), la tecnica prevede di prelevare le vene profonde degli arti inferiori da utilizzare come condotto protesico per la ricostruzione aortica; il vantaggio è rappresentato dalla assoluta biocompatibilità di un materiale autogeno e dall'elevatissima resistenza alle reinfezioni, gli svantaggi dall'elevata invasività dell'intervento e dall'inevitabile allungamento del tempo operatorio, elementi da considerare soprattutto nei pazienti fragili e in caso di interventi in urgenza⁴⁷⁻⁵⁰.
- Alloprotresi criopreservate, teoricamente garantirebbero una biocompatibilità e una resistenza alle reinfezioni paragonabile a quella

- del NAIS, tuttavia presentano una spiccata propensione alla degenerazione aneurismatica e non sono sempre facilmente reperibili ⁵¹;
- Xenoprotesi (perlopiù pericardio bovino tubulizzato), anche se raramente utilizzate, hanno dimostrato risultati promettenti, soprattutto in termini di libertà da reinfezioni ^{52,53}.
 - Protesi Sintetiche impregnate d'argento che, soprattutto nei casi urgenti, sono diventate il materiale più frequentemente utilizzato per l'immediata disponibilità e l'accorciamento del tempo operatorio rispetto al NAIS, garantendo elevati tassi di pervietà; soddisfacente resistenza alle reinfezioni ^{19, 54-58}.

In ultimo, indipendentemente dal tipo di materiale protesico utilizzato, la protesi e le anastomosi vanno sempre protette con l'interposizione di materiale biologico (flap omentale, tessuto retroperitoneale), evitando il contatto diretto con i visceri per impedire lo sviluppo, o la recidiva, di eventuali fistole ^{59, 60}.

La fistola aorto-enterica (definita come una comunicazione anormale tra aorta ed intestino; Figura 3) è una condizione devastante ed un elemento prognostico fortemente negativo nei pazienti con infezione di endograft. Clinicamente, la fistola può presentarsi con un quadro variabile dall'emorragia intestinale isolata, anche di lieve entità, alla sepsi conclamata con shock ⁶¹. Il trattamento chirurgico, estremamente complesso, richiede sempre il clampaggio sopraceliaco, la totale rimozione dell'endograft infetto e, ovviamente, deve essere necessariamente associato alla riparazione intestinale.

Quest'ultima, in base alle dimensioni e alla qualità della parete intestinale, potrà essere effettuata mediante sutura diretta dell'intestino o resezione e ricanalizzazione con ricostruzioni più o meno complesse.

Il clampaggio è per lo più a livello sopraceliaco. Diversi studi hanno messo a confronto l'espianto totale con quello parziale, senza tuttavia trovare differenze significative in termini di re-infezioni ^{62, 63}. Il trattamento chirurgico convenzionale consiste nell'espianto e confezionamento di bypass axillobifemorale. A questo va associata la in base alle dimensioni del tramite di comunicazione.

Purtroppo, queste procedure chirurgiche sono associate ad alti tassi intraoperatori di morbilità e mortalità, variabile tra il 30 e il 100% dei casi ^{61, 64}. Alla luce di ciò, nell'ultima decade diversi studi hanno proposto un trattamento endovascolare delle fistole aorto-enteriche ⁶⁵. Tuttavia, a causa degli alti tassi di reinfezione, attualmente l'utilizzo di endoprotesi è giustificato solo in caso di urgenza come trattamento

"bridge" per arrestare l'emorragia e permettere la stabilizzazione del quadro clinico in previsione di un intervento chirurgico radicale ²⁶.

14.9. Esperienza del centro

Dal 2006 al 2020, presso la Chirurgia Vascolare ed Endovascolare del Policlinico Umberto I – Università degli Studi di Roma "La Sapienza", sono stati sottoposti a conversione chirurgica per infezione di endoprotesi 24 pazienti (18 maschi; età media 77.6±9.9 anni). L'intervallo medio tra la procedura di EVAR e la conversione è stato di 42.3±30.1 mesi. In 5 pazienti (21%) l'infezione era associata alla presenza di una fistola aorto-enterica.

L'indicazione alla conversione è stata posta in base alla presenza di segni clinici e/o radiologici di infezione endoprotesica, associati o meno a fistole aorto-enteriche secondarie. In tutti i casi è stato eseguito un espianamento totale dell'endograft con ricostruzione in situ mediante protesi in Dacron impregnate d'argento e medicate con rifampicina. La via d'accesso è stata la laparotomia mediana in 18 casi (75%), 6 casi (25%) hanno invece richiesto un accesso trasverso. È stato utilizzato un clampaggio sottorenale in 6 casi (25%), soprarenale in 13 casi (54%) e sopraceliaco nei restanti 5 (21%). I pazienti con fistola aorto-enterica sono stati, ovviamente, sottoposti a riparazione chirurgica intestinale (resezione o affondamento).

In tutti i casi è stato ottenuto il successo tecnico, in assenza di decessi intraoperatori. A 30 giorni di follow-up sono stati registrati 5 decessi, tutti pazienti portatori di fistola aorto-enterica. Ad un follow-up medio di 33.6 mesi, abbiamo registrato un ulteriore decesso.

Bibliografia

1. Jean-Baptiste E, Hassen-Khodja R, Bouillanne PJ, et al. Endovascular repair of infrarenal abdominal aortic aneurysms in high-risk-surgical patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;34:145–151.
2. Harris PL, Vallabhaneni SR, Desgranges P, et al. Incidence and risk factors of late rupture, conversion, and death after endovascular repair of infrarenal aortic aneurysms: the EUROSTAR experience. European Collaborators on Stent/graft techniques for aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2000;32:739–749
3. O'Hara PJ, Hertzner NR, Beven EG, Krajewski LP. Surgical management of infected abdominal aortic grafts: review of a 25-year experience. *J Vasc Surg* 1986;3:725e31.

4. LyonsOTA, PatelAS, SahaP, CloughRE, PriceN, TaylorPR. A14- year experience with aortic endograft infection: management and results. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;46:306e13.
5. Botsios S, Bausback Y, Piorkowski M, et al. Late open conversion after endovascular aneurysm repair. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;19:622–626.
6. Kelso RL, Lyden SP, Butler B, et al. Late conversion of aortic stent grafts. *J Vasc Surg*. 2009;49:589–595.
7. Brinster CJ, Fairman RM, Woo EY, et al. Late open conversion and explanation of abdominal aortic stent grafts. *J Vasc Surg*. 2011;54:42–46.
8. Kouvelos G, Koutsoumpelis A, Lazaris A, et al. Late open conversion after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2015;61:1350–1356.
9. Argyriou C, Georgiadis GS, Lazarides MK, Georgakarakos E, Antoniou GA. Endograft infection after endovascular abdominal aortic aneurysm repair: a systematic review and meta-analysis. *J Endovasc Ther* 2017;24:688e97.
10. Smeds MR, Duncan AA, Harlander-Locke MP, Lawrence PF, Lyden S, Fatima J, et al. Treatment and outcomes of aortic endograft infection. *J Vasc Surg* 2016;63(2):332e40.
11. BackMR. Local complications: graft infection. In: CronenwettJL, Johnston KW, editors. *Rutherford's vascular surgery*; 2014. p. 654e62.
12. Tattersson MR, Homer-Vanniasinkam S. Infections in vascular surgery. *Injury* 2011;42:35e41.
13. Laohapensang K, Arworn S, Orrapin S, Reanpang T, Orrapin S. Management of the infected aortic endograft. *Semin Vasc Surg* 2017;30:91e4.
14. Hance KA, Hsu J, Eskew T, Hermreck AS. Secondary aorto-esophageal fistula after endoluminal exclusion because of thoracic aortic transection. *J Vasc Surg* 2003;37:886e8.
15. Porcu P, Chavanon O, Sessa C, Thony F, Aubert A, Blin D. Esophageal fistula after endovascular treatment in a type B aortic dissection of the descending thoracic aorta. *J Vasc Surg* 2005;41:708e11.
16. Legout L, D'Elia PV, Sarraz-Bournet B, Haulon S, Meybeck A, Senneville E, et al. Diagnosis and management of prosthetic vascular graft infections. *Med Mal Infect* 2012;42:102e9.
17. Erb S, Sidler JA, Elzi L, Gurke L, Battegay M, Widmer AF, et al. Surgical and antimicrobial treatment of prosthetic vascular graft infections at different surgical sites: a retrospective study of treatment outcomes. *PLoS One* 2014;9:e112947.
18. Antonios VS, Noel AA, Steckelberg JM, Wilson WR, Mandrekar JN, Harmsen WS, et al. Prosthetic vascular graft infection: a risk factor analysis using a case-control study. *J Infect* 2006;53:49e55.
19. Batt M, Feugier P, Camou F, Coffy A, Senneville E, Caillon J, et al. A meta-analysis of outcomes after in situ reconstructions for aortic graft infection. *Angiology* 2018;69:370e9.

20. Lyons OT, Patel AS, Saha P, et al. A 14-year experience with aortic endograft infection: management and results. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013;46:306–313.
21. Heyer KS, Modi P, Morasch MD, et al. Secondary infections of thoracic and abdominal aortic endografts. *J Vasc Interv Radiol.* 2009;20:173–179.
22. Speziale F, Calisti A, Zaccagnini D, Rizzo L, Fiorani P. The value of technetium-99m HMPAO leukocyte scintigraphy in infectious abdominal aortic aneurysm stent graft complications. *J Vasc Surg.* 2002 Jun;35(6):1306-7.
23. Ducasse E, Calisti A, Speziale F, Rizzo L, Misuraca M, Fiorani P. Aortoiliac stent graft infection: current problems and management. *Ann Vasc Surg.* 2004 Sep;18(5):521-6
24. Fiorani P, Speziale F, Rizzo L, Taurino M, Giannoni MF, Lauri D. Long-term follow-up after in situ graft replacement in patients with with aorto-femoral graft infections. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1997 Dec;14 Suppl A:111-4
25. BackMR. Local complications: graft infection. In: CronenwettJ L, Johnston KW, editors. *Rutherford's vascular surgery*; 2014. p. 654e62.
26. Chakfé N et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Vascular Graft and Endograft Infections. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020 Mar;59(3):339-384. doi: 10.1016/j.ejvs.2019.10.016. Epub 2020 Feb 5.
27. Teebken OE, Bisdas T, Assadian O, Ricco JB. Recommendations for reporting treatment of aortic graft infections. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;43:174e81.
28. Corfield L, Chan J, Chance T, Wilson N. Early pyrexia after endovascular aneurysm repair: are cultures needed? *Ann R Coll Surg Engl* 2011;93:111e3.
29. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson Jr RB, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 Recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clin Infect Dis* 2013;57:22e121.
30. Padberg Jr FT, Smith SM, Eng RH. Accuracy of disincorporation for identification of vascular graft infection. *Arch Surg* 1995;130: 183e7.
31. Scherrer AU, Bloemberg G, Zbinden R, Zinkernagel AS, Fuchs C, Frauenfelder S, et al. Prosthetic vascular graft infections: bacterial cultures from negative-pressure-wound-therapy foams do not improve diagnostics. *J Clin Microbiol* 2016;54:2190e3.
32. Orton DF, LeVeen RF, Saigh JA, Culp WC, Fidler JL, Lynch TJ, et al. Aortic prosthetic graft infections: radiologic manifestations and implications for management. *Radiographics* 2000;20:977e93.
33. Bruggink JLM, Slart RHJA, Pol JA, Reijnen MMPJ, Zeebregts CJ. Current role of imaging in diagnosing aortic graft infections. *Semin Vasc Surg* 2011;24:182e90.

34. Spartera C, Morettini G, Petrassi C, Marino G, Minuti U, Pavone P, et al. Role of magnetic resonance imaging in the evaluation of aortic graft healing, perigraft fluid collection, and graft infection. *Eur J Vasc Surg* 1990;4:69e73.
35. Reinders Folmer EI, Von Meijfeldt GCI, Van der Laan MJ, Glaudemans AWJM, Slart RHJA, Saleem BR, et al. Diagnosis imaging in vascular graft infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018;56:719e29.
36. van der Slegt J, van der Laan L, Veen EJ, Hendriks Y, Romme J, Kluytmans J. Implementation of a bundle of care to reduce surgical site infections in patients undergoing vascular surgery. *PLoS ONE* 2013;8:e71566.
37. Cernohorsky P, Reijnen MM, Tielliu IF, van Sterkenburg SM, van den Dungen JJ, Zeebregts CJ. "The relevance of aortic endograft prosthetic infection". *J Vasc Surg*. 2011 Aug;54(2):327-33
38. Richards JJ, Melander C. Controlling bacterial biofilms. *ChemBiochem*. 2009 Sep 21;10(14):2287-94.
39. Stewart PS, Franklin MJ. Physiological heterogeneity in biofilms. *Nat Rev Microbiol*. 2008 Mar;6(3):199-210.
40. Kahlberg A, Melissano G, Mascia D, Loschi D, Grandi A, Chiesa R. How to best treat infectious complications of open and endovascular thoracic aortic repairs. *Semin Vasc Surg* 2017;30: 95e102.
41. Darouiche RO. Treatment of infections associated with surgical implants. *N Engl J Med* 2004;350:1422e9.
42. Miyamoto K, Inaba M, Kojima T, Niguma T, Mimura T. Intra-Aortic Balloon Occlusion (IABO) may be useful for the management of secondary aortoduodenal fistula (SADF): a case report. *Int J Surg Case Rep* 2016;25:234e7.
43. Jausseran JM, Stella N, Courbier R, et al: Total prosthetic graft excision and extra-anatomic bypass. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 14:59-65, 1997 (suppl A)
44. Bacourt F, Koskas F: Axillobifemoral bypass and aortic exclusion for vascular septic lesions: a multicenter retrospective study of 98 cases. French University Association for Research in Surgery. *Ann Vasc Surg* 6:119-126, 1992
45. Yeager RA, Moneta GL, Taylor LM Jr, et al: Improving survival and limb salvage in patients with aortic graft infection. *Am J Surg* 159:466-469, 1990
46. Chaufour X, Gaudric J, Goueffic Y, Khodja RH, Feugier P, Malikov S, et al. A multicenter experience with infected abdominal aortic endograft explantation. *J Vasc Surg* 2017;65: 372e80.
47. Clagett GP, Bowers BL, Lopez-Viego MA, Rossi MB, Valentine RJ, Myers SI, Chervu A. Creation of a neo-aortoiliac system from lower extremity deep and superficial veins. *Ann Surg*. 1993 Sep;218(3):239-48
48. Nevelsteen A, Lacroix H, Suy R. Autogenous reconstruction with the lower extremity deep veins: an alternative treatment of prosthetic infection after reconstructive surgery for aortoiliac disease. *J Vasc Surg*. 1995 Aug;22(2):129-34.

49. Ali AT1, Modrall JG, Hocking J, Valentine RJ, Spencer H, Eidt JF, Clagett GP. Long-term results of the treatment of aortic graft infection by in situ replacement with femoral popliteal vein grafts. *J Vasc Surg.* 2009 Jul;50(1):30-9.
50. Dorweiler B, Neufang A, Chaban R, Reinstadler J, Duenschede F, Vahl CF. Use and durability of femoral vein for autologous reconstruction with infection of the aortoiliofemoral axis. *J Vasc Surg.* 2014 Mar;59(3):675-83.
51. Vogt PR. Arterial allografts in treating aortic graft infections: something old, something new. *Semin Vasc Surg.* 2011 Dec;24(4):227-33.
52. Krasznai AG, Snoeijs M, Siroen MP, Sigterman T, Korsten A, Moll FL, et al. Treatment of aortic graft infection by in situ reconstruction with Omniflow II biosynthetic prosthesis. *Vascular* 2016;24:561e6
53. Stather PW, Howard AQ. A novel technique for bifurcated bovine plus Omniflow aortic graft reconstruction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017;53:104
54. Mirzaie M, Schmitto JD, Tirilomis T, Fatehpur S, Liakopoulos OJ, Teucher N, et al. Surgical management of vascular graft infection in severely ill patients by partial resection of the infected prosthesis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:610e3.
55. Bandyk DF, Navotney ML, Back MR, Johnson BL, Schmacht DC. Expanded application of in situ replacement for prosthetic graft infection. *J Vasc Surg* 2001;34:411e9.
56. 158 Torsello G, Sandmann W. Use of antibiotic-bonded grafts in vascular graft infection. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;14:84e
57. Young RM, Cherry Jr KJ, Davis PM, Gloviczki P, Bower TC, Panneton JM, et al. The results of in situ prosthetic replacement for infected aortic grafts. *Am J Surg* 1999;178:136e40.
58. Hayes PD, Nasim A, London NJ, Sayers RD, Barrie WW, Bell PR, et al. In situ replacement of infected aortic grafts with rifampicin-bonded prostheses: the Leicester experience. *J Vasc Surg* 1999;30:92e8. .
59. Heinola I, Kantonen I, Jaroma M, Albäck A, Vikatmaa P, Aho P, et al. Editor's Choice e treatment of aortic prosthesis infections by graft removal and in situ replacement with autologous femoral veins and fascial strengthening. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;51:232e9.
60. Inoue T, Imura M, Kaneda T, Saga T. Long-term survival after coverage with prevertebral fascia for abdominal aortic stump closure. *Vasc Endovascular Surg* 2017;51:43e6.
61. Kahlberg A, Rinaldi E, Piffaretti G, Speziale F, Trimarchi S, Bonardelli S, Melissano G, Chiesa R; MAEFISTO collaborators. Results from the Multicenter Study on Aortoenteric Fistulization After Stent Grafting of the Abdominal Aorta (MAEFISTO). *J Vasc Surg.* 2016 Jun 8. pii: S0741-5214(16)30104-5.
62. Bíró G, Szabó G, Fehérvári M, Münch Z, Szeberin Z, Acsády G. Late outcome following open surgical management of secondary aortoenteric fistula. *Langenbecks Arch Surg* 2011;396:1221e9.

63. Batt M, Jean-Baptiste E, O'Connor S, Saint-Lebes B, Feugier P, Patra P, et al. Early and late results of contemporary management of 37 secondary aortoenteric fistulae. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:748e57.
64. Menna D, Capoccia L, Sirignano P, Esposito A, Rossi M, Speziale F. Infective etiology affects outcomes of late open conversion after failed endovascular aneurysm repair. *J Endovasc Ther.* 2015 Feb;22(1):110-5.
65. Kakkos SK, Antoniadis PN, Klonaris CN, Papazoglou KO, Giannoukas AD, Matsagkas MI, et al. Open or endovascular repair of aortoenteric fistulas? A multicentre comparative study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:625e34.

IL FOLLOW-UP

15. Comorbidità ed altre cause di decesso

*Stefano Bartoli, Andrea Siani, Federico Accrocca, Anna Rita Rizzo,
Tommaso Castrucci, Roberto Gabrielli*

15.1. Introduzione

Gli aneurismi dell'aorta addominale (AAA) rappresentano la più comune forma di aneurisma dell'aorta. Negli ultimi anni la loro incidenza sembrerebbe essere in crescita in relazione a diversi fattori come l'aumento dell'età media dei pazienti ed una politica di screening tesa ad una loro diagnosi precoce. Nonostante i diversi studi in letteratura riportino ottimi risultati, anche nei pazienti ad alto rischio per il trattamento chirurgico, con bassi tassi di re-intervento e complicanze a distanza, appare evidente come attualmente, in molti gruppi, il trattamento endovascolare venga spesso scelto come prima scelta, indipendentemente dalle comorbidità e dalla morfologia anatomica. Tale atteggiamento, in associazione all'attenta politica di follow-up che ne consegue, ha permesso di monitorare nel tempo questi pazienti, permettendo di comprendere come le differenti comorbidità influenzino i risultati a distanza quindi di come debbano essere gestite per migliorare la sopravvivenza e definire le diverse cause di decesso non EVAR correlate. ^(1,2,3)

15.2. Definizione del paziente a rischio

La definizione di paziente a rischio è essenziale non solo per la valutazione dei risultati a breve termine, quanto per permettere la stratificazione della mortalità durante il follow-up "non EVAR related" e quindi per gestire attentamente i fattori di rischio presenti al momento della presa in carico del paziente. La definizione alto rischio non può più essere una valutazione soggettiva, tesa a giustificare un atteggiamento

mento endovascolare a dispetto dell'anatomia e del reale rischio operatorio, ma deve tenere conto dei diversi dati presenti in letteratura. In accordo con le recenti linee guida dell'European Society for Vascular Surgery del 2019, la valutazione dello stato cardiovascolare, respiratorio e della funzione renale appare ben caratterizzabile, sia per quanto riguarda la definizione del rischio per i singoli apparati, sia per identificare le metodiche di studio per una loro reale quantizzazione, sia per eseguire quei trattamenti, farmacologici od interventistici, che ottimizzino il rischio stesso (Tabella 1).

Predittori di complicanze cardiache	Predittori di complicanze polmonari	Predittori di complicanze renali
Età	Età \geq 60 anni	Insufficienza renale preesistente
Storia di cardiopatia ischemica sintomatica	Storia di broncopneumopatia cronica ostruttiva	Storia di broncopneumopatia cronica ostruttiva
Storia di scompenso cardiaco congestizio	Storia di scompenso cardiaco congestizio	Storia di scompenso cardiaco congestizio
Clearance della creatinina <60 ml/min o creatinina sierica >170 μ mol/L	Albumina sierica ≤ 35 g/L	Diabete mellito
Diabete mellito	FEV1 $<70\%$	Ipertensione arteriosa
Capacità di vita autonoma	FVC $<70\%$	
Classe ASA 3/4	FEV1/FVC <0.65	

Tab. 1. Fattori di rischio cardiaco, respiratorio e renale dopo trattamento per AAA⁽⁴⁾.

In accordo con questi dati è interessante notare come non sia solo standardizzabile il rischio periprocedurale e quindi la possibilità di scegliere tra trattamento endo vs open, ma soprattutto, una volta scelta la più corretta opzione terapeutica, di come tali parametri possano predire lo sviluppo di complicanze specifiche cardiache, polmonari e renali. Ad esempio pazienti con FEV1 e FVC $<70\%$ e rapporto FEV1/FVC $<65\%$, con albumina sierica < 35 g/l con pregressa cardiopatia congestizia hanno alta incidenza di complicanze respiratorie, rispetto ai pazienti ipertesi e diabetici con arteriopatia multilivello che hanno a loro volta un'alta incidenza di complicanze renali (Tabella 2).

Dalla ulteriore analisi di questi dati possiamo documentare come i pazienti anziani, con classe cardiologica di rischio II o III (lesioni coronariche o scintigrafia positiva) con una eiezione ventricolare inferiore

Fattore	Numero Pazienti	HR (95%)	p
Età/anni	31100	1.05 (1.04-1.06)	<.00001
Età <75anni	22047	1.77 (1.36-2.30)	<.0001
Età >75anni	24492	2.32 (1.93-2.80)	<.00001
Sesso Femminile	49653	1.15 (1.07-1.27)	<.0006
Classe ASA	3374	1.30 (1.16-1.47)	<.0001
Cardiopatia Ischemica	31441	1.29 (1.18-1.48)	<.00001
Infarto Miocardico	5433	1.52 (1.32-1.73)	<.00001
Scompenso Cardiaco	35525	1.91 (1.58-2.30)	<.00001
Ipertensione	17927	0.90 (0.79-1.03)	0.12
Broncopneumopatia cronica ostruttiva	43953	1.53 (1.37-1.70)	<.00001
Broncopneumopatia cronica ostruttiva con necessità di O ₂	4142	3.05 (1.93e-.80)	<.00001
Insufficienza Renale	26974	1.54 (1.43-1.67)	<.00001
Dialisi	4744	3.15 (2.45-4.04)	<.00001
Pregresso Ictus	7726	1.57 (1.40-1.77)	<.00001
Malattia Carotidea	9578	1.27 (0.93-1.73)	0.13
Arteriopatia Obliterante Periferica	2646	1.36 (1.18-1.58)	<.0001
Diabete	44211	1.34 (1.20e1.49)	<.00001

Tab. 2. Ruolo dei fattori di rischio nella sopravvivenza a distanza dopo trattamento per AAA ⁽¹⁰⁾.

al 20% o una disfunzione ventricolare sinistra recente, una BPCO con FEV₁<20% del normale ed una creatininemia >2, siano pazienti ad alto rischio operatorio con mortalità periprocedurale del 8-10%, ma soprattutto con una aspettativa di vita contenuta, con mortalità indipendente del 6-15% anno, specie se tali fattori non vengono contrastati con una terapia specifica. Nella valutazione pertanto dell'indicazione chirurgica, la determinazione di tali parametri appare indispensabile e non eludibile, non solo per la stima del rischio e per la scelta del tipo di trattamento da proporre, ma soprattutto per comprendere la necessità di un follow up puntuale non solo focalizzato sulle complicanze dell'EVAR, ma anche ad una reale presa in carico del paziente e delle sue comorbidità. ^(4,5,6).

15.3. Cardiopatia

La cardiopatia ischemica (CAD) è la principale comorbidità dei pazienti con AAA. In tutte le maggiori serie pubblicate, la CAD rappresenta la più frequente causa di decesso nel corso del follow-up a 5 anni, con un'incidenza annua del 6-14% a seconda della classe di rischio car-

diologico. La presenza di una severa cardiopatia ischemica è significativamente correlata con un minore tasso di sopravvivenza durante il follow-up indipendentemente dalla riuscita della procedura di EVAR. In accordo con Menard et al., oltre il 60% dei soggetti appartenenti al sottogruppo ad alto rischio per cardiopatia ischemica era statisticamente associato a tassi di sopravvivenza più bassi ^(5,6). Tuttavia appare molto importante documentare come il corretto inquadramento pre operatorio di questi pazienti sia essenziale al fine di potere metter in atto tutta una serie di strategie terapeutiche tese a migliorare i risultati del EVAR e la speranza di vita. I dati in letteratura documentano infatti come l'impiego routinario della coro-TC e della scintigrafia permettano di identificare un sottogruppo di pazienti, spesso asintomatici o paucisintomatici da indirizzare a studio di secondo livello, come la coronarografia per trattare lesioni misconosciute dei vasi coronarici, presenti con percentuali variabili tra il 10 ed il 22%. Mentre tuttavia il trattamento delle lesioni coronariche appare caratterizzata da ottimi risultati, la presenza di una severa cardiopatia dilatativa rappresenta un fattore prognostico negativo a 5 e 10 anni, definendosi come la principale causa di mortalità non EVAR correlata in questi pazienti. ^(4,5,6)

15.4. Patologia Vascolare non aortica

Gli aneurismi dell'aorta addominale rientrano spesso in un quadro di polidistrettualità aterosclerotica. Infatti la presenza di una stenosi carotidea si evidenzia nell'8.8% dei casi, rispetto al consensuale coinvolgimento dell'asse femoro-popliteo-tibiale, presente nel 4.3-8% o splancnico nel 4.1%. Un valore all'indice caviglia/braccio inferiore a 0.8 infatti rappresenta un marker di rischio cardiovascolare indipendente correlato con tassi di mortalità più elevati, indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio come l'età, il sesso, la CAD ed il diametro dell'aneurisma stesso. In particolare la polivasculopatia è associata con un aumento della morbi-mortalità dovuta ad eventi cerebrovascolari acuti o all'insufficienza renale. L'impatto delle complicanze legate alla polivasculopatia appare tuttavia basso, infatti il corretto work-up preoperatorio permette di identificare la patologia vascolare associata, e di scegliere il più corretto timing di trattamento. Inoltre il follow-up permette la loro gestione anche a distanza di anni dal trattamento EVAR. Tuttavia l'analisi delle diverse esperienze in letteratura documentano come il carattere polidistrettuale della patologia vascolare, anche a dispetto di un trattamento aggressivo,

sia legato ad una speranza di vita più breve per l'elevata incidenza di complicanze cardiologiche e renali. L'evoluzione degenerativa dell'aorta prossimale o distale all'impianto, presenta una incidenza del 4-19%, specie nei pazienti con patologie di parete legate ad alterazioni del collagene e rappresenta una possibilità di non raro riscontro, sicuramente un fattore prognostico negativo, specie in pazienti anziani o con anatomie "unfit" per ulteriori trattamenti endovascolari. Tale evoluzione condiziona una prognosi sostanzialmente meno valida a distanza, non rappresentando tuttavia una causa di mortalità significativa durante il follow-up. ^(4,7)

15.5. Broncopneumopatia

La presenza di una broncopneumopatia cronica severa (BPCO), definita come una FEV1 inferiore al 70%, FVC<70% e FEV1/FVC<0.65 è una nota causa di mortalità e morbilità perioperatoria. Tutte le casistiche in letteratura, concordano nell'evidenziare come la BPCO rappresenti una causa molto importante di mortalità nel lungo periodo. Nelle diverse esperienze in letteratura, la sopravvivenza a distanza a 5 e 10 anni nei pazienti con BPCO è stata del 65% e 49% rispetto a pazienti con funzionalità normale che è stata del 78% e del 60%. In base alle esperienze di Menrad et al. la sopravvivenza a 5 anni è minore ed associata inoltre ad una più alta incidenza di reinterventi nel corso del follow-up. ^(4,6,8,10)

15.6. Insufficienza renale cronica

L'insufficienza renale cronica (IRC) preoperatoria influenza negativamente la sopravvivenza a lungo termine dei pazienti. Più nello specifico, la mortalità e la sopravvivenza sono direttamente legati allo stadio stesso dell'IRC, con una sopravvivenza a 5 anni del 45% per creatinemie comprese tra 2 e 3 mg/dl e del solo 11 % per creatininemie superiori a 3 mg/dl. In accordo inoltre con le analisi multivariate di diverse serie multicentriche si è evidenziato come valori di creatininemia superiori a 2 mg/dl siano correlati ad una sopravvivenza minore al follow-up. ^(4,9, 10)

15.7. Età e Sesso

L'età come singolo fattore indipendente, non associato a particolari comorbidità di rilievo, non sembrerebbe influenzare così significativamente i risultati in termini di rischio perioperatorio e di risultato a

distanza. Infatti, superato il periodo postoperatorio, le curve di sopravvivenza evidenzerebbero una sopravvivenza sostanzialmente sovrapponibile rispetto a persone più giovani, chiaramente più contenute nel tempo. Il paziente "grande anziano", con età superiore ai 90 anni, presenta spesso una spettanza di vita contenuta, inferiore ai 5 anni, anche se in buone condizioni generali e spesso tale spettanza non è realmente migliorata dal trattamento endovascolare stesso. Pertanto appare essenziale una corretta valutazione del rischio-benefici, specie in considerazione delle anatomie complesse che si riscontrano in questo sottogruppo di pazienti, che espone ad alti tassi di re-intervento precoce, aumentando la morbilità e la mortalità senza impatto sulla prospettiva globale di vita.

Il sesso femminile è associato a sostanziali differenze in termini di incidenza, evolutività e rischio di rottura, anche se non esiste una effettiva valenza statistica, nelle diverse esperienze, sembra caratterizzato da peggiori curve di sopravvivenza a distanza. ^(4,10,11)

15.8. Correlazione ASA nel follow-up

Le diverse comorbidità, soprattutto la CAD, l'IRC e la BPCO sono spesso presenti in modo sincrono nello stesso paziente, evidenziando pertanto come la sola valutazione del singolo fattore di rischio sia spesso insufficiente per quantizzare la reale aspettativa di vita e quindi l'indicazione al trattamento stesso, non potendo esimersi quindi da una valutazione multiparametrica di come le singole patologie agiscano insieme. Benché non ci siano evidenze che colleghino la classificazione ASA con i risultati a medio e lungo termine, appare evidente come pazienti con ASA III o IV presentino dei rischi indipendenti di mortalità e pertanto una spettanza di vita minore. ^(4,10)

15.9. Re-interventi

Uno degli aspetti più interessanti e maggiormente documentati in letteratura è rappresentato dall'incidenza di re-interventi, che a seconda delle diverse casistiche oscilla fra l'11 ed il 23%. Tra tutte le cause di re-intervento appare inoltre evidente come specialmente l'endoleak di tipo II rappresenti un fattore prognostico negativo condizionando un alto tasso di conversione e di morbi-mortalità a distanza. Pertanto in accordo con i dati in letteratura, il re-intervento, specie per "failure del sealing"

prossimale, per endotension od endoleak tipo II è associato ad un elevato tasso di complicanze con mortalità significativa a 5 e 10 anni. ⁽¹²⁾

15.10. Patologia neoplastica

La patologia neoplastica rappresenta, anche in relazione all'età sempre più avanzata, la seconda causa di morte a distanza nel follow-up. La sua incidenza, nel paziente con aneurisma varia dal 4.7 al 6.7 %. È necessario tuttavia dividere i pazienti in cui la patologia neoplastica rappresenta uno dei parametri che ha orientato verso il trattamento EVAR (patologia colica, gastrica, polmonare), da quelli in cui il riscontro avviene occasionalmente durante il controllo a distanza. In entrambe i casi lo stadio della patologia, la sua aggredibilità e la radicalità rappresentano i parametri che condizionano i risultati a distanza e la mortalità complessiva. ^(16,17)

Attualmente la sopravvivenza nei pazienti con cancro del colon retto o del polmone ed AAA a 3 anni è del 50% e del 15% rispettivamente. ^(4,10)

15.11. Pazienti sottoposti a trattamento per AAA rotto

I pazienti sottoposti ad EVAR per AAA rotto rappresentano un sottogruppo la cui speranza di vita appare fortemente legata al decorso postoperatorio (conversione, sviluppo di insufficienza renale, sindrome compartimentale, ischemia viscerale o di arto). In accordo con Lieberg et al, lo stato pre-intervento, il decorso postoperatorio, l'impiego di catecolamine, condizionano risultati differenti. Infatti in presenza di periodi postoperatori caratterizzati da trasfusioni massive, impiego di inotropi o re-interventi la mortalità sia precoce che a distanza, fino a 5 anni, varia a seconda delle casistiche dal 22% al 55%. ⁽¹³⁾

15.12. Discussione e Conclusioni

Il trattamento endovascolare degli aneurismi dell'aorta addominale rappresenta oggi, in molti centri, il trattamento di scelta per l'aneurisma dell'aorta addominale, anche in relazione alla tipologia di pazienti in esame, spesso anziani, con pregressi trattamenti addominali o con comorbidità rilevanti. Infatti, nonostante il trattamento "open"

sia associato ad eccellenti risultati anche nei pazienti ad alto rischio, l'impatto chirurgico a medio e lungo termine sembrerebbe condizionare risultati meno ottimali. I diversi dati presenti in letteratura si focalizzano soprattutto sull'incidenza delle complicanze e pertanto sul "redo trattamento", sia endovascolare che chirurgico, fino alla conversione. Tuttavia, in accordo con i diversi studi in letteratura le cause di decesso a distanza sembrerebbero essere soprattutto legate alla presenza delle stesse comorbidità già presenti e che spesso condizionano l'indicazione endovascolare. La causa di più frequente riscontro nelle diverse esperienze è rappresentata dalla cardiopatia ischemica, che presenta una incidenza del 14.5% anno. L'insufficienza renale cronica e la BPCO rappresentano dei fattori prognosticamente sfavorevoli, con incidenza annua del 5.6-10%. Appare evidente come l'associazione dei diversi fattori, correlabile alla classificazione ASA, benché non si sia dimostrata statisticamente significativa, appare intuitivamente correlabile alla prospettiva di vita. Tra i parametri ulteriori che possono influenzare la mortalità nel follow-up, l'età maggiore di 80 anni può essere associata ad una prognosi più sfavorevole, specie se rientra in un quadro di compromissione multi-organo, al pari del diabete, dell'ipertensione e del fumo. Tali dati sono ampiamente comprovati da una revisione meta-analitica di Kashram et col. che documenta, come tali patologie, spesso presenti in associazione, condizionino risultati peggiori a distanza.

Dall'analisi delle diverse esperienze appare evidente come la definizione del paziente ad alto rischio sia ormai un elemento centrale nell'indicazione al trattamento EVAR rispetto a quello "open".

Ad oggi, le linee guida dell'ESVS permettono, anche se con raccomandazioni non assolute, di definire in modo multi-parametrico il paziente. Questa standardizzazione presenta importanti aspetti terapeutici ed epidemiologici, permettendo di:

- definire il rischio peri-operatorio e quindi la scelta del trattamento più adeguato per il paziente;
- valutare preventivamente la tipologia di complicanza e quindi di prevenirla pre-operatoriamente;
- prevenire il danno d'organo (renale, cardiaco, respiratorio) con miglioramento dei risultati a distanza;
- definire l'aspettativa di vita in accordo alle curve di sopravvivenza per le singole patologie che rappresentano le comorbidità nel paziente con aneurisma.

In conclusione le cause “non EVAR related” di mortalità nel follow-up sono rappresentate dalle complicanze cardiache, dalla BPCO e dell’IRC. La patologia neoplastica rappresenta una importante causa di mortalità durante il follow-up. ^(1,2,3,5)

L’analisi delle cause di mortalità appare molto indicativo di come attualmente la valutazione del paziente da sottoporre ad EVAR non possa essere solo limitata alla sua fattibilità dal punto di vista anatomico, ma debba essere soprattutto orientata sulla base delle patologie del paziente, della possibilità di migliorarle e quindi della sua reale aspettanza di vita, al fine di identificare quei pazienti in cui l’EVAR sia realmente protettivo. ^(4,6,10)

Bibliografia

1. Powell JT, Sweeting MJ, Ulug P, Blankensteijn JD, Lederle FA, Becquemin JP, Greenhalgh RM; EVAR-1, DREAM, OVER and ACE Trialists. Powell JT, et al. Meta-analysis of individual-patient data from EVAR-1, DREAM, OVER and ACE trials comparing outcomes of endovascular or open repair for abdominal aortic aneurysm over 5 years. *Br J Surg*. 2017 Feb;104(3):166-178
2. Patel R, Sweeting MJ, Powell JT, Greenhalgh RM; EVAR trial investigators. Patel R, et al. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm in 15-years’ follow-up of the UK endovascular aneurysm repair trial 1 (EVAR trial 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Nov 12;388(10058):2366-2374
3. Thomas D, Anderson D, Hulten E, McRae F, Ellis S, Malik JA, Villines TC, Slim AM. Thomas D, et al. Open versus endovascular repair of abdominal aortic aneurysm: Incidence of cardiovascular events in 632 patients in a department of defense cohort over 6-year follow-up. *Vascular*. 2015 Jun;23(3):234-9
4. Thomas DM, Hulten EA, Ellis ST, Anderson DM, Anderson N, McRae F, Malik JA, Villines TC, Slim AM. Thomas DM, et al. Open versus Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysm in the Elective and Emergent Setting in a Pooled Population of 37,781 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol*. 2014 Apr 2;2014:149243
5. Wanhainen A, Verzini F, Van Herzele I, et al. Editor’s Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019 Jan;57(1):8-93
6. Menard MT, Chew DK, Chan RK, Conte MS, Donaldson MC, Mannick JA, Whittemore AD, Belkin M. Menard MT, et al. Outcome in patients at high risk after open surgical repair of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2003 Feb;37(2):285-92

7. Robertson L, Atallah E, Stansby G. Medical treatment of vascular risk factors for reducing death and cardiovascular events in people with abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD010447
8. Mani K, Björck M, Lundkvist J, Wanhainen A. Improved long-term survival after abdominal aortic aneurysm repair. *Circulation* 2009;120:201e11
9. Goodney PP, Tavris D, Lucas FL, Gross T, Fisher ES, Finlayson SR. Causes of late mortality after endovascular and open surgical repair of infrarenal abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2010;51:1340e7
10. Khashram M, Williman JA, Hider PN, Jones GT, Roake JA. Systematic review and meta-analysis of factors influencing survival following abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;51:203e15
11. Egorova NN, Vouyouka AG, McKinsey JF, Faries PL, Kent KC, Moskowitz AJ, Gelijns A, Egorova NN, et al. Effect of gender on long-term survival after abdominal aortic aneurysm repair based on results from the Medicare national database. *J Vasc Surg*. 2011 Jul;54(1):1-12.e6
12. O'Donnell TFX, Carpenter JP, Lane JS 3rd, Trani J, Hussain S, Healey C, Malas MB, Schermerhorn ML, O'Donnell TFX, et al. Endovascular Aneurysm Sealing is Associated with Higher Medium-Term Survival than Traditional EVAR. *Ann Vasc Surg*. 2020 Feb;63:145-1513) Karthikesalingam A, Wanhainen A, Holt PJ, Vidal-Diez A, Brownrigg JR, Shpitser I, et al. Comparison of long-term mortality after ruptured abdominal aortic aneurysm in England and Sweden. *Br J Surg* 2016b;103:199e206

16. Protocolli di sorveglianza post-EVAR

*Gianmarco de Donato, Claudia Panzano, Edoardo Pasqui,
Giuseppe Alba, Alessandro Cappelli, Giancarlo Palasciano*

16.1. Introduzione

La procedura di esclusione endovascolare degli aneurismi dell'aorta addominale (EVAR) è emersa nei primi anni '90 come un'innovativa alternativa all'approccio chirurgico standard, sino ad arrivare al giorno d'oggi dove le più influenti Società Scientifiche di Chirurgia Vascolare reputano le procedure EVAR la prima opzione di trattamento, quando l'anatomia lo permette. Da subito è stato evidente l'importanza di protocolli di sorveglianza, per assicurare la durabilità dell'esclusione endovascolare.

Nel 2005 le "ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease" non si soffermavano sul tipo di protocollo di follow-up da seguire post-EVAR ma indicavano solamente che una sorveglianza a lungo termine (*life-long*) venisse eseguita per l'identificazione di complicanze¹.

Nel 2010 la Società Europea di Chirurgia Vascolare raccomandava l'esecuzione di una AngioTC e di una radiografia dell'addome in 2 proiezioni a 30 giorni post-impianto, entrambe ripetute ad 12 mesi se gli esami precedenti non avessero repertato complicanze. Dopo il primo anno, il paziente avrebbe dovuto eseguire un esame ultrasonografico vascolare da ripetere annualmente. In caso di complicanze veniva chiesto di ripetere un'Angio-TC².

Nel corso degli anni, le raccomandazioni di sorveglianza sono state modificate con gli obiettivi di assicurare la durabilità dell'impianto, di evidenziare eventuali complicanze precocemente, senza imporre un rischio biologico eccessivo, e, al contempo, offrendo una facilità di aderenza per la maggior parte dei pazienti.

Questo capitolo si propone: di riassumere le raccomandazioni delle principali linee guida societarie internazionali in merito ai protocolli di sorveglianza post-EVAR; di sintetizzare i vantaggi e gli svantaggi delle singole metodiche di follow-up; di esaminare scenari particolari di sorveglianza in caso di insufficienza renale o di sospetta infezione protesica; e, in ultimo, di offrire una visione di possibili tecnologie di sorveglianza future.

16.2. Attuali raccomandazioni delle linee guida

Tutte le linee guida concordano per protocolli di sorveglianza post-EVAR da eseguire per tutta la vita del paziente.

La TC è la modalità standard per esaminare nel tempo l'evoluzione della sacca aneurismatica esclusa, consente di valutare in dettaglio la protesi e gli eventuali endoleaks.

Eseguita entro 30 giorni dalla procedura, costituisce un predittore di mortalità correlata all'aneurisma³. I pazienti con prima TC post-operatoria negativa per endoleak e con adeguato sealing prossimale e distale, presentano mortalità correlata all'aneurisma statisticamente inferiore rispetto a coloro i quali non presentano tali caratteristiche al primo controllo postoperatorio⁴.

Tuttavia, la TC consta dell'esposizione a radiazioni ionizzanti, è una metodica costosa, e può causare nefrotossicità da mezzo di contrasto. Secondo uno studio⁵, la sorveglianza post EVAR con TC ha un rischio dello 0,042-1,03% di indurre neoplasia a lungo termine.

Ne consegue che, rispetto alle prime raccomandazioni di sorveglianza annuale con angio-Tc, tutte le linee guida si siano orientate nel tempo a favore di protocolli di sorveglianza meno invasivi.

Le linee guida SICVE del 2016 non consigliano timing e modalità dei controlli a distanza, limitando a suggerire un controllo imaging entro un mese dalla procedura e poi nel tempo in base alle caratteristiche del singolo paziente, seguendo protocolli individualizzati allo scopo di ridurre al necessario gli esami radiologici e l'uso di mezzo di contrasto (*Raccomandazione IIb-C*).⁶

Le linee guida ESVS del 2018⁷ suggeriscono invece un algoritmo per i controlli post-operatori suddividendo i pazienti in classi di rischio dopo un primo controllo entro 30 giorni dalla procedura (fig. 1).

Obiettivi di questo primo esame sono la valutazione del successo tecnico dell'intervento, il riconoscimento di precoci endoleak, del

corretto posizionamento della protesi, della sovrapposizione tra i vari elementi protesici e il fissaggio adeguato sulla parete arteriosa. (*Raccomandazione I-C*).

Nella raccomandazione non vi è indicata l'imaging da preferire; tuttavia, viene considerata principalmente la TC come metodica che meglio centra lo scopo di questo primo esame postoperatorio.

- Nei pazienti a basso rischio, quindi in assenza di endoleak, in una anatomia entro le IFU, con una adeguata sovrapposizione dei corpi protesici e con un corretto sealing prossimale e distale, indicato come >10mm, può essere considerato un limitato follow-up ed è suggerito un esame con TC a 5 anni dall'impianto protesico.
- I pazienti a rischio intermedio, cioè quelli con adeguata sovrapposizione e fissaggio ma in presenza in Endoleak di tipo II, devono essere valutati annualmente con un esame ecografico. Se vi è un accrescimento della sacca aneurismatica >1cm annuo vi è indicazione ad eseguire ulteriori accertamenti e valutare il re-intervento.
- Nei pazienti ad alto rischio, infine, nei quali ad un primo controllo TC post-operatorio si è individuato un Endoleak di tipo I o III è consigliato la rivalutazione per l'eventuale re-intervento.

Questo protocollo è indicato per procedure EVAR standard; le linee guida sottolineano come per procedure complesse come fenestrate,

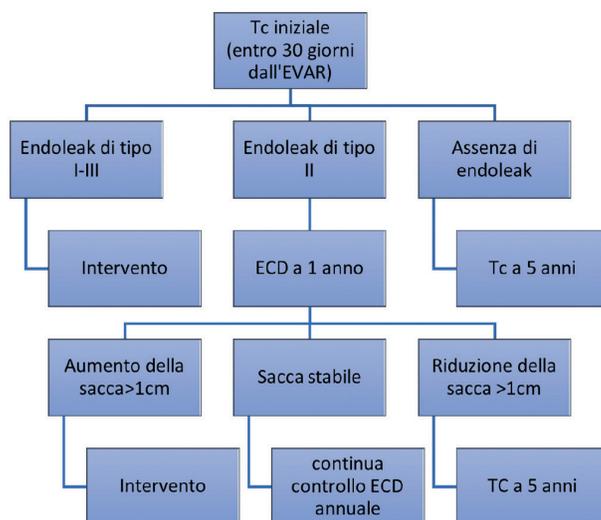


Fig. 1. Algoritmo di sorveglianza post EVAR, come da raccomandazioni della società europea di Chirurgia Vascolare.

branched o chimney o per nuovi dispositivi con tecnologie innovative, sono richiesti controlli personalizzati basati sul rischio di fallimento procedurale.

Superati i 5 anni di follow-up gli studi sono esigui in letteratura e le linee guida non indicano alcun protocollo di sorveglianza.

Una raccomandazione a parte è destinata agli aneurismi Juxta-renali trattati con EVAR, per i quali è indicata una TC annuale (*Raccomandazione I-C*).

Un protocollo parzialmente analogo è indicato anche dalle linee guida della società americana⁸; in particolare viene consigliata un'Angio TC e un ecocolordoppler nel primo mese postoperatorio. In assenza di endoleak o in caso di aumento della sacca aneurismatica, l'imaging dovrebbe essere ripetuto ogni anno con TC con contrasto oppure con ecocolordoppler (*Raccomandazione I-B*).

Se al primo controllo postoperatorio viene osservato un endoleak di tipo II, le linee guida suggeriscono una sorveglianza a sei mesi con doppler e con TC con contrasto (*Raccomandazione II-B*). Dopo un endoleak di tipo II, in assenza di aumento della sacca, è consigliabile continuare la sorveglianza semestrale con ecocolordoppler per 24 mesi, quindi annualmente (*Raccomandazione II-C*).

Dopo un anno dall'intervento, in assenza di endoleak o di aumento della sacca aneurismatica, viene suggerito un monitoraggio annuale con ecocolordoppler quando possibile, altrimenti con TC (*Raccomandazione II-C*).

Ad ogni modo, è consigliabile una TC senza contrasto dell'aorta in toto ogni cinque anni dopo un intervento EVAR (*Raccomandazione II-C*). (Fig2)

Una review del 2020⁹ tiene conto delle precedenti linee guida e conclude che tutti i pazienti vanno valutati con una TC trifasica entro 30 giorni dalla procedura. In caso di riduzione della sacca aneurismatica e in assenza di endoleak è sufficiente un controllo annuale con ecocolordoppler. Durante la sorveglianza ecografica, se vengono individuati nuovi endoleak o un aumento della sacca aneurismatica il paziente deve eseguire una TC o una RMN.

In particolare, la RMN deve essere preferita alla TC in caso di pazienti con allergia al mezzo di contrasto iodato, in pazienti a rischio di nefropatia o in pazienti giovani per evitare le radiazioni ionizzanti, in caso di endoleak di tipo V identificato alla TC o imaging inconclusivo con altre metodiche.

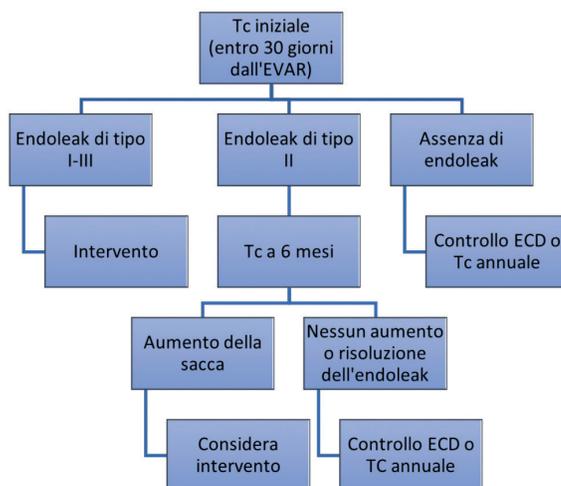


Fig. 2. Algoritmo di sorveglianza post EVAR come da raccomandazioni della società americana di Chirurgia Vascolare.

Non vi è alcuna modifica nel protocollo di sorveglianza per i pazienti trattati con snorkel technique o con chimney. Infatti, nonostante la numerosità dei gutters osservati, anche se tecnicamente vengono considerati come Endoleak di tipo IA, questi non causano un aumento della sacca aneurismatica. Controlli più frequenti sono da riservare invece ai pazienti sottoposti ad intervento con colletto ostile (diametro >32mm; lunghezza <15mm; angolazione >60; colletto conico).

16.3. Pro e contro delle diverse metodiche di follow-up

Tradizionalmente l'esame RX in doppia proiezione è stato utilizzato per l'identificazione di fratture di stent e migrazioni. Tuttavia, tale indagine non è sufficiente da sola a identificare le più importanti complicanze post-EVAR. Essendo, inoltre, le fratture e le migrazioni sempre meno frequenti con i devices di ultima generazione, tale metodica è stata progressivamente abbandonata a favore di esami Angio-TC con ricostruzione multiplanare e tridimensionale.

Come indicato dalle linee guida nazionali ed internazionali, le migliori metodiche di imaging da utilizzare per il follow up dei pazienti sottoposti a EVAR sono l'Angio-TC e l'ECD. L'utilizzo sinergico di questi due strumenti permette di diagnosticare precocemente la maggior parte delle complicanze EVAR correlate.

L'angio-TC, con la sua capacità di fornire immagini ad elevata risoluzione, la facile disponibilità, la breve durata del test, e la possibilità di eseguire ricostruzioni multi-planari, è l'esame che offre la maggiore accuratezza diagnostica in questi pazienti (fig 3).

I principali svantaggi di questa metodica, come già indicato, includono l'esposizione ad alte dosi di radiazioni ionizzanti e la somministrazione di mezzo di contrasto (MdC). Dosi ripetute di radiazioni aumentano considerevolmente il rischio di cancerogenesi, mentre la somministrazione di MdC per via endovenosa può portare a reazioni allergiche o allo sviluppo d'insufficienza renale. L'Angio-TC applicata in maniera seriata porta a una progressione della compromissione renale, anche in pazienti senza segni clinici di insufficienza renale indotta da mezzo di contrasto¹⁰. Infatti, circa l'11% dei pazienti sottoposti a TC subisce un danno renale irreversibile, mentre lo 0,6% muore a causa di tale condizione¹¹. D'altra parte, l'ECD ha mostrato risultati affidabili nell'identificazione delle complicanze post EVAR; è un esame a basso costo ed evita l'esposizione del paziente a radiazioni ionizzanti o MdC nefrotossico.

Nella metanalisi di Mirza et al¹², che compara la metodica ECD all'Angio-TC nella diagnosi degli endoleaks, l'ECD ha mostrato una

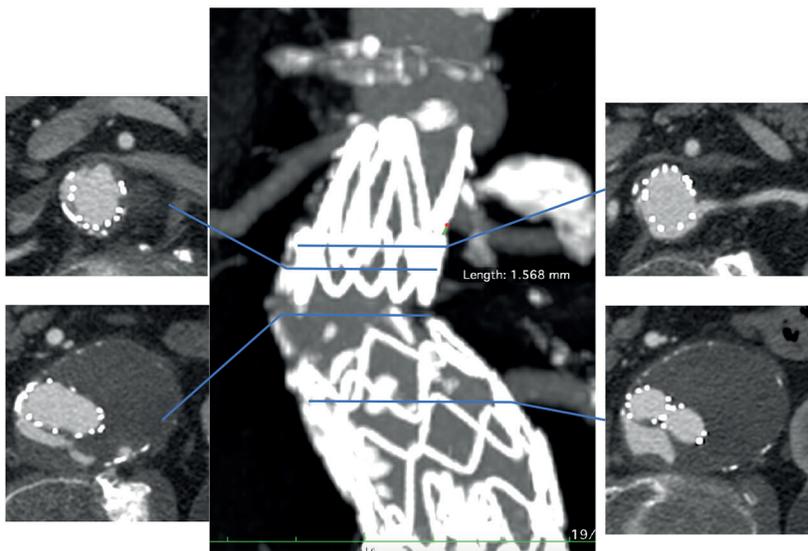


Fig. 3. Ricostruzione multiplanare angio-TC e relative sezioni assiali di controllo post-EVAR positivo per endoleak tipo IA.

sensibilità del 77% e una specificità del 97%; mentre, l'aggiunta del contrasto ecografico, sebbene aumenti la sensibilità al 98%, diminuisce la specificità all' 88%.

L'ecografia con mezzo di contrasto (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) è un test ecografico in cui l'utilizzo di ultrasuoni è potenziato dall'iniezione per via endovenosa di un mezzo di contrasto (microbolle che contengono un gas esafluoruro di zolfo, SF₆, chiuse in capsule fosfolipidiche) la cui somministrazione non induce nefropatia, ed inoltre è considerato uno dei metodi più precisi di rilevamento degli endoleaks (fig 4).

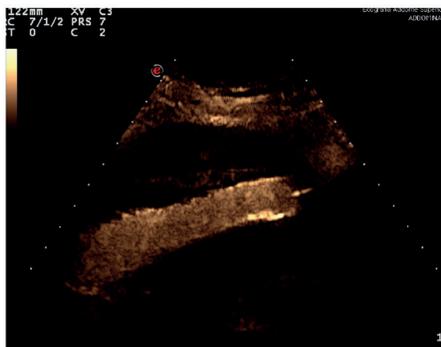


Fig. 4. Paziente esegue controlli CEUS post EVAR non potendo sottoporsi ad Angio TC. L'esame mostra il corretto posizionamento della protesi in assenza di endoleaks.

Tuttavia, entrambe le metodiche doppler possiedono degli svantaggi: la dipendenza dalle abilità dell'operatore, dalle caratteristiche fisiche del paziente (obesità, calcificazioni, meteorismo) e dalla qualità dell'apparecchio utilizzato e non offrono la possibilità di valutare in modo affidabile la zona di sealing, di sovrapposizione e la migrazione del graft.

16.4. Sorveglianza nel paziente con insufficienza renale e nel sospetto di infezione protesica

Nei pazienti affetti da Insufficienza renale cronica sottoposti a EVAR non è opportuno quindi utilizzare l'Angio-TC durante il periodo di follow-up. Per questa categoria di pazienti è previsto l'utilizzo dell'ECD e della CEUS come principali metodi di monitoraggio a breve e a lungo termine.

Nei casi in cui la sola metodica ecografica non sia sufficiente a dirimere i dubbi diagnostici, è utile acquisire maggiori informazioni eseguendo

esami come: radiografia (RX) dell'addome, tomografia computerizzata (TC) senza MdC o risonanza magnetica nucleare (RMN). Qualora vi sia indicazione all'utilizzo della RMN per la sorveglianza post-EVAR, bisogna tenere in considerazione la presenza di stent ferromagnetici e coil da embolizzazione, apparecchi medicali impiantanti come pacemaker o defibrillatori, in quanto possibili sorgenti di artefatti all'immagine RMN, o controindicazioni all'esecuzione dell'esame stesso.

È stato comunque dimostrato come l'RMN sia più sensibile della TC per la rilevazione degli endoleak¹³ post-EVAR. La maggiore sensibilità diagnostica della RMN, soprattutto per endoleak non rilevabili alla TC, potrebbe permettere di far luce sul fenomeno dell'endotension¹⁴.

Fino a poco tempo fa, la somministrazione di mezzo di contrasto a base di gadolinio per le RMN nei pazienti con grave insufficienza renale (estimated glomerular filtration rate, eGFR<30) era ritenuta ad alto rischio per lo sviluppo della fibrosi sistemica nefrogenica (FSN) soprattutto in virtù degli alti dosaggi di mezzo di contrasto utilizzato per lo studio angiografico¹⁵.

Tuttavia, come recentemente riportato nel documento di consenso sviluppato e approvato dall'American College of Radiology (ACR) e dal National Kidney Foundation, pubblicato nel novembre 2020, il rischio di FSN o nefrotossicità a seguito della somministrazione di una dose standard (0,1 mmol / kg) di mezzo di contrasto a base di gadolinio è estremamente basso, anche in pazienti con insufficienza renale cronica al IV/V stadio. Ciò condurrebbe a riconsiderare il ruolo della Angio-RMN per lo studio di questa particolare classe di pazienti¹⁶.

Nel caso in cui nel paziente sottoposto a EVAR si sospetti un'infezione protesica, sebbene l'Angio-TC resti la metodica di scelta secondo le raccomandazioni attuali della società europea di chirurgia vascolare¹⁷, l'utilizzo della tomografia a emissione di positroni (PET)-TC con 18-fluoro-desossiglucosio (18F-FDG) fornisce una migliore accuratezza diagnostica rispetto al solo esame TC.

La PET-TC migliora sensibilmente l'approccio diagnostico all'infezione protesica poiché unisce le caratteristiche di elevata risoluzione spaziale della TC alle capacità di localizzazione dei tessuti con aumentata funzionalità metabolica della PET, come nel caso di infezioni batteriche attive.

Nello studio di Fukuchi et al.¹⁸ condotto in pazienti con sospetta infezione della protesi aortica, la PET 18F-FDG risultava più sensibile della TC (91% vs 64%), ma meno specifica (64% vs 86%) per la diagnosi

di infezione protesica. Ciò viene confermato nella metanalisi di Reinders Folmer et al¹⁹, comprendente 13 diversi studi, che analizzando l'utilizzo della metodica PET-TC, ha mostrato come la specificità della PET migliorasse sensibilmente con l'aggiunta della TC (18F-FDG PET-TC), raggiungendo una specificità dell'80% e una sensibilità del 95% nella diagnosi di infezione protesica vascolare.

Tuttavia, il rischio di risultati falsi positivi e negativi deve essere valutato nel contesto clinico dei singoli pazienti.

	Modalità di imaging	RXA	ECD	CEUS	TC	Angio-TC	Angio-RMN	PET-TC
Rilevamento complicanze EVAR								
Ingrandimento sacca aneurisma		No	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Endoleak		No	SI	SI	SI	SI	SI	No
Zone di sealing e overlapping		SI	Limitata	Limitata	SI	SI	No	SI
Migrazione		SI	Limitata	Limitata	SI	SI	No	SI
Occlusione o kinking		No	SI	SI	Solo kinking	SI	SI	Solo kinking
Infezione endoprotetica		No	Limitata	Limitata	Limitata	SI	SI	SI
Rischi		Radiazioni ionizzanti	Nessuno	Nessuno	Radiazioni ionizzanti	Radiazioni ionizzanti Nefropatia da contrasto	Rischio di fibrosi sistemica nefrogenica in pazienti con eGFR<30	Radiazioni ionizzanti
Aspetti tecnici		Difficile riproducibilità a causa dei cambiamenti della posizione dei pazienti	Operatore e paziente dipendente	Operatore e paziente dipendente	Nessuno	Tempistica somministrazione del contrasto	No con stent ferromagnetici e pacemaker. Artefatti	Markers per infiammazione/pr oiferazione cellulare non specifici, rischio di falsi positivi
Adatta come unica metodica di follow-Up		No Combinare con CEUS/ECD	No Combinare con TC o RXA ± CEUS	No Combinare con TC o RXA	No Combinare con CEUS - ECD	SI	No Combinare con TC/RXA + CEUS - ECD	No Solo in caso di sospetta infezione

EVAR, endovascular aneurysm repair; RXA, Radiografia addominale; ECD, ecocolordoppler; CEUS, contrast enhanced ultrasound; TC, Tomografia computerizzata; RMN, Risonanza magnetica nucleare; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

Tab. 1. Tecniche diagnostiche a confronto.

16.5. Prospettive future: intelligenza artificiale nella sorveglianza post-EVAR

Di fronte ad un continuo sviluppo di nuovi materiali e protesi sempre più performanti, parallelamente si va osservando un'importante ricerca scientifica tesa a migliorare la capacità di prevedere e identificare precocemente le complicanze post-EVAR. Il concetto di intelligenza artificiale nell'ultima decade ha invaso numerosissimi campi della scienza ed in particolare della medicina. Anche la patologia vascolare non è risultata indenne da questo progresso scientifico. Il termine di "Machine Learning" si riferisce ad una branca dell'intelligenza artificiale e si basa sull'idea che i sistemi possono imparare dai dati, identificare modelli autonomamente e prendere decisioni con un intervento umano ridotto al minimo. L'aspetto più importante è la ripetitività, perché più i modelli sono esposti ai dati, più sono in grado di adattarsi in

modo autonomo. I computer imparano da elaborazioni precedenti per produrre risultati e prendere decisioni che siano sempre più affidabili e replicabili. Una recente revisione pubblicata da Raffort e colleghi²⁰, prende in considerazione questo nuovo capitolo della scienza biomedica rapportandolo alla patologia aneurismatica, ed evidenzia come questo nuovo strumento sia applicabile alla evolutività della patologia aneurismatica, al rischio di rottura dell'AAA, alla mortalità intra- e post-operatoria e alla probabilità di insorgenza di complicanze post-EVAR quali endoleak, migrazioni protesiche e occlusioni di branche iliache. Tutto ciò al momento è ancora in fase sperimentatale, ma potrebbe permettere di definire il metodo di sorveglianza migliore per la classe di rischio individuale del paziente, ottimizzando l'utilizzo delle risorse di sorveglianza²¹.

Lo sviluppo continuo di software di processazione delle immagini radiologiche (per lo più TC) ha permesso e permetterà nel futuro, di prevedere l'evoluzione di complicanze. La maggior parte si basano su modelli avanzati di ricostruzione 3D e di autosegmentazione, che consiste nella combinazione della conoscenza statistica della forma e delle variazioni dell'oggetto in esame (in questo caso l'aneurisma) rispetto a ciò che circonda l'oggetto stesso.

L'evoluzione del colletto aortico e la valutazione della corretta apposizione del graft sulla parete aortica con seguente comparsa di endoleak di tipo I A e migrazione sono solo alcune applicazioni di questi nuovi sistemi che hanno però ancora necessità di validazione su più larga scala.²²⁻²³

Inoltre, la patologia vascolare, e aneurismatica in particolare, non è rimasta avulsa dalle nuove filosofie di telemedicina e dall'utilizzo sistemi di monitoraggio remoto. Vi sono delle esperienze preliminari sull'utilizzo di un monitoraggio pressorio intra-sacca dopo intervento EVAR al fine di evidenziare precocemente la presenza di endoleak. Ciò viene permesso grazie ad una serie di sensori di pressione posti a livello delle endoprotesi impiantate capaci di identificare anche piccole variazioni di pressione verosimilmente legate a problematiche dell'endoprotesi stessa.²⁴ Seppur a carattere esplorativo, ed al momento squisitamente sperimentale, tali approcci aprono la strada ad innovazioni capaci di personalizzare i percorsi di sorveglianza dopo EVAR, riducendo l'esposizione a fattori potenzialmente nocivi (radiazioni, agenti nefrotossici), riducendo le spese sanitarie e, non per ultimo, prevedere e identificare precocemente complicanze più o meno gravi.

Bibliografia

1. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006, 21; 113:463-654.
2. Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, Verzini F, Haulon S, Waltham M, et al. European Society for Vascular Surgery. Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European society for vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011 Jan;41:1-58.
3. Gill HL, Ladowski S, Sudarshan M, et al. Predictive value of negative initial postoperative imaging after endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2014; 60:325–29.
4. Bastos Gonçalves F, van de Luitgaarden KM, Hoeks SE. Adequate seal and no endoleak on the first postoperative computed tomography angiography as criteria for no additional imaging up to 5 years after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2013; 57:1503–11.
5. White HAMS, Macdonald S. Estimating risk associated with radiation exposure during follow-up after endovascular aortic repair (EVAR). *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2010; 51:95–10
6. Pratesi C, Alberti V, Apostolou D, Blangetti L, Brustia P, Coppi G et al. Patologia aneurismatica dell'aorta infrarenale Italian. *Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2016.
7. Wanhainen A, Verzini F, Van Herzelee I, Allaire E, Bown M, Cohnert T et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019; 57:8-93.
8. Chaikof EL, Dalman RL, Eskandari MK, Jackson BM, Lee WA, Mansour MA e al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2018; 67:2-77.
9. Smith T, Quencer KB. Best Practice Guidelines: Imaging Surveillance After Endovascular Aneurysm Repair. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 May; 214:1165-74.

10. Parmer SS, Fairman RM, Karmacharya J. A comparison of renal function between open and endovascular aneurysm repair in patients with baseline chronic renal insufficiency. *J Vasc Surg*. 2006; 44:706–11.
11. Walsh SR, Tang TY, Boyle JR. Renal consequences of endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Endovasc Ther*. 2008; 15:73–82.
12. Mirza TA, Karthikesalingam A, Jackson D, Walsh SR, Holt PJ, Hayes PD, et al. Duplex ultrasound and contrast-enhanced ultrasound versus computed tomography for the detection of endoleak after EVAR: systematic review and bivariate metaanalysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 39:418-28.
13. Habets J. Zandvoort H.J. Reitsma J.B. et al. Magnetic Resonance Imaging is More Sensitive than Computed Tomography Angiography for the Detection of Endoleaks after Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair: A Systematic Review *Eur J Vasc Endovasc Surg*, Volume 45, 340–50.
14. Pitton MB, Schweitzer H, Herber S, Schmiedt W, Neufang A, Kalden P, et al. MRI versus helical CT for endoleak detection after endovascular aneurysm repair. *AJR Am J Roentgenol*. 2005; 185:1275-81.
15. FDA Drug Safety Communication. New warnings for using gadolinium-based contrast agents in patients with kidney dysfunction. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-new-warnings-using-gadolinium-based-contrast-agents-patients-kidney>. Accessed January 7, 2020. Google Scholar
16. Jeffrey C. Weinreb, Roger A. Rodby, Jerry Yee, Carolyn L. et al. Use of Intravenous Gadolinium-based Contrast Media in Patients with Kidney Disease: Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. *Davenport Radiology* 2021, 298:1, 28-35.
17. Chakfé N, Diener H, Lejay A, Assadian O, Berard X, Caillon J, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Vascular Graft and Endograft Infections. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2020 Mar; 59:339-84.
18. Fukuchi K, Ishida Y, Higashi M, Tsunekawa T, Ogino H, Minatoya K, et al. Detection of aortic graft infection by fluorodeoxyglucose positron emission tomography: comparison with computed tomographic findings. *J Vasc Surg*. 2005 Nov;42(5):919-25. doi: 10.1016/j.jvs.2005.07.038. PMID: 16275448.
19. Reinders Folmer EI, von Meijenfeldt GCI, Te Riet Ook Genaamd Scholten RS, van der Laan MJ, Glaudemans AWJM, Slart RHJA, et al. A systematic review and meta-analysis of 18F-fluoro-d-deoxyglucose positron emission tomography interpretation methods in vascular graft and endograft infection. *J Vasc Surg*. 2020; 72:2174-2185
20. Raffort J, Adam C, Carrier M, Ballaith A, Coscas R, Jean-Baptiste E, et al. Artificial intelligence in abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2020 Jul; 72:321-33.

21. Lee R, Jarchi D, Perera R, Jones A, Cassimjee I, Handa A, et al; and Oxford Abdominal Aneurysm Study; Oxford Regional Vascular Service. Applied Machine Learning for the Prediction of Growth of Abdominal Aortic Aneurysm in Humans. *EJVES Short Rep.* 2018;39: 24-28.
22. Schuurmann RCL, Overeem SP, van Noort K, et al. Validation of a New Methodology to Determine 3-Dimensional Endograft Apposition, Position, and Expansion in the Aortic Neck After Endovascular Aneurysm Repair. *J Endovasc Ther.* 2018 Jun; 25:358-65.
23. Schuurmann RCL, van Noort K, Overeem SP, et al. Determination of Endograft Apposition, Position, and Expansion in the Aortic Neck Predicts Type Ia Endoleak and Migration After Endovascular Aneurysm Repair. *J Endovasc Ther.* 2018 Jun; 25:366-75.
24. Oliveira C and da Silva JM. Fault Detection System for a Stent-Graft Endoleakage Monitor. 2012 IEEE 18th International Mixed-Signal, Sensors, and Systems Test Workshop, Taipei, 2012, 17-2.

Autori

Accrocca Federico, UOC Chirurgia Vascolare ed Endovascolare, Ospedale "S.Eugenio"- ASL RM 2

Alba Giuseppe, Chirurgia Vascolare ed Endovascolare, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze - Università degli studi di Siena

Ascoli Marchetti Andrea, Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Unità di Chirurgia Vascolare, Policlinico Tor Vergata Roma, Italia

Bartoli Stefano, UOC Chirurgia Vascolare ed Endovascolare, Ospedale "S.Eugenio"- ASL RM 2

Berchiolli Raffaella Nice, U.O. Chirurgia Vascolare, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Università di Pisa

Capone Amedeo, Cattedra e Scuola di Specializzazione in Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Firenze, Firenze

Cappelli Alessandro, Chirurgia Vascolare ed Endovascolare, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze - Università degli studi di Siena

Carbonari Luciano, SOC Chirurgia Vascolare, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Ancona – Ancona

Castrucci Tommaso, UOC Chirurgia Vascolare ed Endovascolare, Ospedale "S.Eugenio"- ASL RM 2

Chisci Emiliano, SC Chirurgia Vascolare, Dipartimento Chirurgico – USL Toscana Centro, Ospedale San Giovanni di DIO – Firenze

Ciattaglia Riccardo, Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Unità di Chirurgia Vascolare, Policlinico Tor Vergata Roma, Italia

Cieri Enrico, Chirurgia Vascolare ed Endovascolare, Università degli Studi di Perugia

Conserva Martina, Medicina Nucleare, Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e Medicina Traslazionale, "Sapienza" Università di Roma e UOC Medicina Nucleare, AOU Sant'Andrea, Roma, Italia.

Cuozzo Simone, Chirurgia Vascolare ed Endovascolare, Dipartimento di Chirurgia "Paride Stefanini", Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

de Donato Gianmarco, Chirurgia Vascolare ed Endovascolare, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze - Università degli studi di Siena

De Nigris Francesca, Unità Operativa di Chirurgia Vascolare, Fondazione Policlinico Universitario Gemelli IRCCS, Roma - Università Cattolica del Sacro Cuore

Di Domenico Rossella, Cattedra e Scuola di Specializzazione in Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Firenze, Firenze

Dorigo Walter, Cattedra e Scuola di Specializzazione in Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Firenze, Firenze

Esposito Davide, Cattedra e Scuola di Specializzazione in Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Firenze, Firenze

Fargion Aaron Thomas, Cattedra e Scuola di Specializzazione in Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Firenze, Firenze

Fazzini Stefano, Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Unità di Chirurgia Vascolare, Policlinico Tor Vergata Roma, Italia

Ferrari Mauro, U.O. Chirurgia Vascolare, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Università di Pisa

Fino Gianluigi, Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Siena

Frattesi Giovanna, SOC Chirurgia Vascolare, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Ancona – Ancona

Fresilli Mauro, Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Unità di Chirurgia Vascolare, Policlinico Tor Vergata Roma, Italia

Gabrielli Roberto, UOC Chirurgia Vascolare ed Endovascolare, Ospedale "S. Eugenio" - ASL RM 2

Gatta Emanuele, SOC Chirurgia Vascolare, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Ancona – Ancona

Giudice Rocco, UOC Chirurgia Vascolare, Azienda Ospedaliera "S. Giovanni – Addolorata" – Roma

Gossetti Bruno, Dipartimento di Chirurgia Generale, Specialità Chirurgiche "Paride Stefanini", Sapienza Università di Roma, Roma, Italia.

Ippoliti Arnaldo, Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Unità di Chirurgia Vascolare, Policlinico Tor Vergata Roma, Italia

Lanzolla Tiziana, Medicina Nucleare, Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e Medicina Traslazionale, "Sapienza" Università di Roma e UOC Medicina Nucleare, AOU Sant' Andrea, Roma, Italia.

Lauri Chiara, Medicina Nucleare, Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e Medicina Traslazionale, "Sapienza" Università di Roma e UOC Medicina Nucleare, AOU Sant' Andrea, Roma, Italia.

Lenti Massimo, Unità di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare, Ospedale S. Maria Misericordia, Università di Perugia, Perugia, Italia

Mangialardi Nicola, "Chirurgia Vascolare ed Endovascolare" - Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma

Mansour Wassim, Chirurgia Vascolare ed Endovascolare, Dipartimento di Chirurgia "Paride Stefanini", Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

Marconi Michele, U.O. Chirurgia Vascolare, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Università di Pisa

Melani Alberto, Cattedra e Scuola di Specializzazione in Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Firenze, Firenze

Michelagnoli Stefano, SC Chirurgia Vascolare, Dipartimento Chirurgico – USL Toscana Centro, Ospedale San Giovanni di DIO – Firenze

Minelli Fabrizio, Unità Operativa di Chirurgia Vascolare, Fondazione Policlinico Universitario Gemelli IRCCS, Roma - Università Cattolica del Sacro Cuore

Nespola Martina, "Chirurgia Vascolare" – Ospedale Sant' Andrea – Università di Roma "La Sapienza"

Oddi Fabio Massimo, Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Unità di Chirurgia Vascolare, Policlinico Tor Vergata Roma, Italia

Orrico Matteo, "Chirurgia Vascolare ed Endovascolare" - Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma

Pagliariccio Gabriele, SOC Chirurgia Vascolare, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Ancona – Ancona

Palasciano Giancarlo, Chirurgia Vascolare ed Endovascolare, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze - Università degli studi di Siena

Panzano Claudia, Chirurgia Vascolare ed Endovascolare, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze - Università degli studi di Siena

Panzerà Chiara, Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Facoltà di Medicina e Psicologia, Unità di Chirurgia Vascolare, Azienda Ospedaliero Universitaria Sant'Andrea, Università di Roma "Sapienza", Roma, Italia.

Pasqui Edoardo, Chirurgia Vascolare ed Endovascolare, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze - Università degli studi di Siena

Porreca Carlo Filippo, Chirurgia Vascolare ed Endovascolare, Dipartimento di Chirurgia "Paride Stefanini", Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

Pratesi Carlo, Cattedra e Scuola di Specializzazione in Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Firenze, Firenze

Rizzo Anna Rita, UOC Chirurgia Vascolare ed Endovascolare, Ospedale "S.Eugenio" - ASL RM 2

Ronchey Sonia, Unità di Chirurgia Vascolare, Reparto Cardiovascolare Toracico, Ospedale S. Filippo Neri, Roma, Italia.

Siani Andrea, UOC Chirurgia Vascolare ed Endovascolare, Ospedale "S.Eugenio"- ASL RM 2

Signore Alberto, Medicina Nucleare, Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e Medicina Traslazionale, "Sapienza" Università di Roma e UOC Medicina Nucleare, AOU Sant' Andrea, Roma, Italia.

Sirignano Pasqualino, Chirurgia Vascolare ed Endovascolare, Dipartimento di Chirurgia "Paride Stefanini", Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

Spataro Claudio, UOC Chirurgia Vascolare, Azienda Ospedaliera "S. Giovanni – Addolorata" – Roma

Speziale Francesco, Chirurgia Vascolare ed Endovascolare, Dipartimento di Chirurgia "Paride Stefanini", Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

Speziali Sara, Cattedra e Scuola di Specializzazione in Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Firenze, Firenze

Taurino Maurizio, Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Facoltà di Medicina e Psicologia, Unità di Chirurgia Vascolare, Azienda Ospedaliero Universitaria Sant' Andrea, Università di Roma "Sapienza", Roma, Italia.

Tetti Simone, Medicina Nucleare, Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e Medicina Traslazionale, "Sapienza" Università di Roma e UOC Medicina Nucleare, AOU Sant' Andrea, Roma, Italia.

Tinelli Giovanni, Unità Operativa di Chirurgia Vascolare, Fondazione Policlinico Universitario Gemelli IRCCS, Roma - Università Cattolica del Sacro Cuore

Trapasso Fabio, Medicina Nucleare, Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e Medicina Traslazionale, "Sapienza" Università di Roma e UOC Medicina Nucleare, AOU Sant' Andrea, Roma, Italia.

Tshomba Yamume, Unità Operativa di Chirurgia Vascolare, Fondazione Policlinico Universitario Gemelli IRCCS, Roma - Università Cattolica del Sacro Cuore

Varani Michela, Medicina Nucleare, Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e Medicina Traslazionale, "Sapienza" Università di Roma e UOC Medicina Nucleare, AOU Sant' Andrea, Roma, Italia.

COLLANA MATERIALI E DOCUMENTI

Per informazioni sui precedenti volumi in collana, consultare il sito:
www.editricesapienza.it

60. CNDSS 2019
Atti della IV Conferenza Nazionale delle Dottorande e dei Dottorandi
in Scienze Sociali
*a cura di Giovanni Brancato, Gabriella D'Ambrosio, Erika De Marchis,
Raffaella Gallo, Melissa Stolfi, Marta Tedesco*
61. INDUSTRIA, ITALIA
Ce la faremo se saremo intraprendenti
a cura di Riccardo Gallo
62. Sistema bibliotecario Sapienza 2012-2020
a cura di Giovanni Solimine ed Ezio Tarantino
63. «Scrivere le cose d'Italia»
Storici e storie d'Italia tra umanesimo e controriforma
Elena Valeri
64. Lezioni di radiologia pediatrica
Mario Roggini
65. Il fascino dei minerali
Un mondo di forme e colori
Claudio Gambelli
66. Scritti di Alfonso Archi sulla religione degli Ittiti
a cura di Rita Francia, Valerio Pisaniello, Giulia Torri
67. La letteratura neogreca del xx secolo
Un caso europeo
Atti del convegno internazionale di Studi neogreci
in onore di Paola Maria Minucci – Roma, 21-23 novembre 2018
a cura di Francesca Zaccone, Paschalis Efthymiou, Christos Bintoudis
68. La “realtà del disegno” nell’opera di Cesare Tacchi
Gaia Lisa Tacchi
69. Cesare Tacchi
Dalla “realtà dell’immagine” alla spiritualità della pittura,
attraverso il progetto
a cura di Emanuela Chiavoni e Gaia Lisa Tacchi
70. Introduzione al neurodesign
L’applicazione delle neuroscienze agli studi di design
*Fabio Babiloni, Loredana Di Lucchio, Marco Montanari, Alessio Paoletti,
Davide Perrotta*

71. Nascita e sviluppo dei Corsi di Laurea in Psicologia alla Sapienza
a cura di Maria Casagrande
72. La guarigione dopo "EVAR"
Aspetti clinici e metodologici
a cura di Maurizio Taurino

L'introduzione della terapia endovascolare nel trattamento dell'Aneurisma dell'Aorta Addominale ha rivoluzionato l'approccio a tale malattia, per la possibilità di trattare anche casi complessi in pazienti "difficili" con un rischio operatorio molto basso, rispetto alla chirurgia tradizionale.

Tuttavia, i risultati a distanza non sono altrettanto univocamente soddisfacenti, richiedendo, in una percentuale non trascurabile di casi, reinterventi anche ripetuti.

L'obiettivo di questo volume è quello di riunire le conoscenze di alcuni tra i chirurghi italiani di grande esperienza, per fornire al lettore l'attuale stato dell'arte sull'argomento.

Maurizio Taurino è Professore Ordinario di Chirurgia Vascolare nell'Università degli Studi di Roma "La Sapienza". È Direttore del Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare e Responsabile dell'Unità Operativa Complessa di Chirurgia Vascolare dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Andrea.

ISBN 978-88-9377-179-5



9 788893 771795

