



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Scuola di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina

Direttore: Ch.mo Prof. Roberto Vettor

TESI DI LAUREA

**TRATTAMENTO ENDOVASCOLARE DI RECUPERO DI FISTOLE
ARTERO-VEBOSE DISFUNZIONANTI IN PAZIENTI DIALIZZATI**

Relatore: Ch.ma Prof.ssa Raffaella Motta

Correlatore: Dott. Luca Boi

Laureando: Marco Stella

Anno Accademico: 2021-2022



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Scuola di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina

Direttore: Ch.mo Prof. Roberto Vettor

TESI DI LAUREA

**TRATTAMENTO ENDOVASCOLARE DI RECUPERO DI FISTOLE
ARTERO-VEBOSE DISFUNZIONANTI IN PAZIENTI DIALIZZATI**

Relatore: Ch.ma Prof.ssa Raffaella Motta

Correlatore: Dott. Luca Boi

Laureando: Marco Stella

Anno Accademico: 2021-2022

INDICE

ABSTRACT	1
ABSTRACT (English version).....	5
CAPITOLO 1:	
INTRODUZIONE.....	9
CAPITOLO 2:	
COMPLICANZE DEGLI ACCESSI VASCOLARI.....	16
DIAGNOSI DELLE COMPLICANZE.....	23
CAPITOLO 3:	
TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE E SALVATAGGIO DELL'ACCESSO VASCOLARE DISFUNZIONANTE.....	27
PATOLOGIA VENOSA PERIFERICA.....	28
PATOLOGIA VENOSA CENTRALE.....	32
CAPITOLO 4:	
RISULTATI.....	39
RISULTATI NEL TRATTAMENTO DELLA PATOLOGIA STENO-OSTRUTTIVA NEL DISTRETTO VENOSO PERIFERICO.....	39
RISULTATI NEL TRATTAMENTO DELLA PATOLOGIA STENO-OSTRUTTIVA NEL DISTRETTO VENOSO CENTRALE.....	43
CAPITOLO 5:	
DISCUSSIONE.....	47
CAPITOLO 6:	
CONCLUSIONI.....	53
BIBLIOGRAFIA.....	55
RINGRAZIAMENTI.....	59

ABSTRACT

Background

I Pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) sottoposti ad emodialisi attraverso fistola arterovenosa (FAV), possono sviluppare delle complicanze steno-ostruttive e trombotiche in grado di compromettere la funzionalità della FAV stessa.

Le cause ed i meccanismi fisiopatologici di tali complicanze non sono stati ancora completamente compresi e chiariti e sono oggetto di continui studi.

È fondamentale che l'accesso vascolare dialitico di questi Pazienti rimanga pervio al fine di dializzare correttamente. I trattamenti endovascolari rivestono un ruolo fondamentale nel garantire la regolare pervietà dell'accesso vascolare in caso di steno-ostruzione che può coinvolgere le vene efferenti dell'arto superiore ed i grossi vasi venosi centrali di scarico.

Scopo dello studio

Lo scopo di questo lavoro è studiare l'efficacia delle procedure endovascolari nel trattamento della steno ostruzione dell'efferente venoso della FAV, sia periferico che centrale, valutando i tempi di pervietà dopo il primo intervento (pervietà primaria) ed il tempo di pervietà dopo un eventuale secondo intervento (pervietà secondaria).

In particolare sono stati analizzati i risultati delle vene periferiche trattate con utilizzo di due tecniche diverse: PTA semplice e PTA con pallone medicato con Paclitaxel.

Materiali e metodi

E' stato eseguito uno studio osservazionale retrospettivo in 45 Pazienti in dialisi per IRC, sottoposti a trattamento endovascolare per FAV disfunzionante da gennaio 2019 a dicembre 2021 presso l'Ospedale San Bortolo di Vicenza.

L'efficacia delle procedure è stata valutata in relazione all'esecuzione di regolari sedute dialitiche attraverso l'accesso venoso trattato come riportato nella documentazione clinica dei Pazienti esaminata fino a marzo 2022.

I Pazienti sono stati divisi in due gruppi in base al distretto anatomico trattato: venoso periferico e venoso centrale. Inoltre, per quanto riguarda i trattamenti del distretto venoso periferico è stata analizzata la differenza, sempre in termini di pervietà primaria e secondaria, fra il trattamento con angioplastica semplice ed angioplastica con pallone medicato.

Risultati

Sono stati analizzati 45 Pazienti con FAV divisi in due gruppi, 34 con patologia venosa periferica ed 11 con patologia venosa centrale.

Del primo gruppo 17 Pazienti sono stati sottoposti a PTA semplice e 17 a PTA medicata.

14 Pazienti sono stati sottoposti a reintervento, 7 con PTA semplice e 7 con PTA medicata, per un totale di 48 procedure analizzate nel distretto venoso periferico.

Del secondo gruppo invece sono andati incontro ad un secondo intervento 3 Pazienti per un totale di 14 trattamenti analizzati nel distretto venoso centrale.

Le procedure totali nei due distretti, tra primi e secondi interventi, sono state quindi 62.

Per i Pazienti trattati nel distretto periferico sono state valutate la pervietà primaria e secondaria totali. Successivamente sono state divise a seconda del trattamento, se con PTA semplice o con PTA medicata, a 30, 90, 180, 360 giorni ed oltre i 360 giorni.

Il dato rilevante emerso per quanto riguarda la pervietà primaria totale è che il 90% dei Pazienti ha raggiunto i 180 giorni post-intervento.

Per quanto riguarda invece la pervietà primaria divisa a seconda del trattamento, semplice o medicato, sono emerse significative differenze solo oltre i 360 giorni di pervietà: con tasso di pervietà pari al 41% nei Pazienti trattati con PTA medicata contro al 13% nei Pazienti trattati con PTA semplice. Nei precedenti intervalli temporali non sono emerse significative differenze.

La pervietà secondaria nei due diversi tipi di trattamento è risultata sovrapponibile, quindi l'utilizzo del pallone medicato non ha mostrato né vantaggi né svantaggi rispetto al trattamento con PTA semplice.

Negli 11 Pazienti con patologia venosa centrale sono stati utilizzati multipli approcci terapeutici che comprendono PTA e stenting, talvolta con tromboaspirazione eseguiti in corrispondenza delle vene anonime.

Il numero limitato di casi eseguiti nel distretto venoso centrale, dovuta alla novità di questi trattamenti e alla recente introduzione di stent venosi dedicati, non ha consentito di ottenere dei dati statistici omogenei e correttamente interpretabili.

Tuttavia un dato empirico di rilievo emerso è che la maggior parte delle steno-ostruzioni centrali sono poco responsive al trattamento con sola PTA ed in caso di posizionamento di stent ricoperto, la parte della vena libera dallo stent verso la vena cava può andare incontro a re-stenosi anche a breve intervallo di tempo. Ciò suggerisce l'utilizzo di devices ricoperti che possano coprire interamente la vena anonima fino allo sbocco in vena cava superiore.

I calibri delle vene centrali sono in genere superiori a quello dei palloncini medicati attualmente in commercio e questo ne limita un potenziale ruolo chiave anche in questo distretto.

In un caso di impianto di stent scoperto è stata documentata la sua occlusione per frattura dello stent.

Conclusioni

L'utilizzo dei palloni medicati, nel trattamento della patologia steno-ostruttiva dell'efferente venoso periferico della FAV dell'arto superiore, garantisce un vantaggio a lungo termine sulla pervietà primaria, mentre sulla pervietà secondaria non determina differenze significative.

Questo dato in accordo con la letteratura di riferimento suggerisce l'utilizzo in prima battuta del pallone medicato garantendo un prolungamento della pervietà primaria con una netta riduzione del rischio di re-stenosi. La compromissione della vena a causa di fattori precedentemente presenti, sistemici o barotraumatici dovuti anche a precedenti PTA possono influenzare negativamente l'efficacia del pallone medicato nel dato di pervietà secondaria.

Per quanto riguarda i trattamenti del distretto venoso centrale i dati sono limitati e frammentari in relazione ai plurimi tipi di approccio e necessitano di un consolidamento attraverso l'esecuzione di un numero maggiore di procedure con approccio maggiormente standardizzato.

Un dato emerso chiaramente è la necessità di utilizzare stent per la scarsa risposta della patologia alla sola dilatazione con catetere a palloncino. L'utilizzo di stent venosi dedicati implica problematiche legate al corretto impianto ed al tipo di stent più adatti a garantire buoni tassi di pervietà a lungo termine. Le esperienze di “edge stenosis” e di frattura dello stent impongono attente riflessioni ed ulteriori studi di approfondimento.

ABSTRACT (English version)

Background

Patients with end stage renal disease (ESRD) undergoing hemodialytic treatment with arterio-venous fistula (AVF), may develop steno-obstructive and thrombotic complications capable of compromising the functionality of the AVF.

Causes and pathophysiology of these complications have not yet been fully understood and clarified, they are subject of continuous studies.

It is essential that the dialytic vascular access of these patients remains patent in order to undergo correctly to dialysis. Endovascular treatments play a main role in ensuring the regular patency of the vascular access in case of steno-obstruction that can involve the efferent tract of the veins in the upper limb and in the large central venous vessels.

Purpose of the study

The aim of this work is to study the efficacy of endovascular procedures in the treatment of steno-obstruction of the venous efferent of the AVF, both peripheral and central, evaluating the time of patency after the first intervention (primary patency) and the time of patency after a possible second intervention (secondary patency).

In particular, the results of the peripheral veins treated with the use of two different techniques were analyzed: standard PTA and PTA with drug-eluting balloon (DEB) with Paclitaxel.

Materials and methods

A retrospective observational study was performed in 45 dialysis patients for ESRD, undergoing endovascular treatment for dysfunctional AVF from January 2019 to December 2021 at the San Bortolo Hospital in Vicenza.

The procedures' effectiveness was assessed in relation to the execution of regular dialysis sessions using the treated venous access, as reported in the clinical documentation of patients examined up to March 2022.

Patients were divided into two groups based on the anatomical venous district treated: peripheral and central. Furthermore, in the treatments of the peripheral venous district, the difference was analyzed, again in terms of primary and secondary patency, between the treatment with simple angioplasty and angioplasty with medicated balloon.

Results

45 patients with AVF were analyzed, divided into two groups, 34 with peripheral venous disease and 11 with central venous disease.

Of the first group, 17 patients underwent standard PTA and 17 PTA with DEB.

14 patients underwent reoperation, 7 with standard PTA and 7 with medicated PTA, for a total of 48 procedures analyzed in the peripheral venous district.

In the second group 3 patients underwent a second operation for a total of 14 treatments analyzed in the central venous district.

The total procedures in the two districts, including first and second interventions, were 62.

Total primary and secondary patency were assessed for patients treated in the peripheral district. Subsequently they were divided according to the treatment, if with simple PTA or with medicated PTA, at 30, 90, 180, 360 days and beyond 360 days.

The relevant data emerged with regard to total primary patency is that 90% of patients reached 180 days post-intervention.

For the primary patency divided according to the treatment, simple or medicated, significant differences emerged only after 360 days of patency: with a rate of patency equal to 41% in patients treated with medicated PTA versus 13% in treated patients with standard PTA. No significant differences emerged in the previous time intervals.

The secondary patency in the two different types of treatment was found to be superimposable at long-term, so the use of the medicated balloon showed neither advantages nor disadvantages compared to treatment with simple PTA.

In the 11 patients with central venous disease, multiple therapeutic approaches were used including PTA and stenting, sometimes with thrombus aspiration performed in the brachiocephalic veins.

The limited number of cases treated in the central venous district, due to the novelty of these treatments and the recent introduction of dedicated venous stents, did not allow to obtain homogeneous and correctly interpretable statistical data.

However, an important empirical data emerged is that most of the central steno-obstructions are not very responsive to treatment with only PTA and in case of placement of a covered stent, the part of the vein free from the stent towards the vena cava can undergo re - stenosis even in a short time interval. This suggests the use of covered devices that can completely cover the brachiocephalic vein up to the outlet in the superior vena cava.

Calibers of the central veins are generally higher than that of medicated balloons currently on market and this limits their potential key role in this district too.

In one case of uncovered stent implantation, its occlusion due to stent fracture was documented.

Conclusions

The use of medicated balloons, in the treatment of steno-obstructive pathology of the peripheral venous efferent of the AVF in the upper limb, guarantees a long-term advantage on primary patency, while on secondary patency it does not determine significant differences.

This data, in accordance with the reference literature, suggests the first use of the medicated balloon ensuring a prolongation of primary patency with a clear reduction in the risk of re-stenosis.

The compromise of the vein due to previously present systemic or barotraumatic factors also due to previous PTA can negatively affect the effectiveness of the medicated balloon in the secondary patency.

In treatments of the central venous district, the data are limited and fragmented in relation to the multiple types of approach and require consolidation through the execution of a greater number of procedures with a more standardized approach.

A clear finding is the need to use stents due to the poor response of the pathology to the only use of balloon catheter dilatation. The use of dedicated venous stents involves problems related to the correct implantation and the type of stent most suitable for guaranteeing good long-term patency rates. The experiences of "edge stenosis" and stent fracture require careful consideration and further studies.

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

EMODIALISI, CONCETTI GENERALI

La dialisi (extracorporea e peritoneale), ha cambiato la storia naturale dell'insufficienza renale cronica, la quale portava inesorabilmente al decesso, e ha modificato la pratica della medicina in molti aspetti. Essa consiste nel processo di purificazione del sangue dalle scorie metaboliche, nel controllo del volume di acqua corporea, nel riequilibrio degli elettroliti e del bilancio acido-base [1].

L'incidenza annua dell'immissione in dialisi è progressivamente aumentata raggiungendo oggi circa 160 nuovi Pazienti per milione di abitanti, con una prevalenza circa di 600 Pazienti per milione di abitanti nelle nostre realtà. Tuttavia la mortalità ha subito un progressivo decremento assestandosi circa al 13% annuo, nonostante l'invecchiamento della popolazione e dei pazienti che restano in dialisi per molti anni [1]. Ciò è reso possibile anche dai trattamenti di salvataggio degli accessi vascolari necessari all'emodialisi e delle complicanze connesse ad essi.

EMODIALISI EXTRACORPOREA

E' un trattamento sostitutivo renale nel quale il sangue del Paziente viene estratto dal corpo mediante la puntura di un vaso e spinto in una pompa da un circuito speciale. Il sangue ritorna in un punto diverso dell'albero vascolare dopo la sua purificazione. Da ciò si evince la necessità di avere a disposizione un accesso vascolare adeguato: il migliore accesso è costituito dalla fistola artero-venosa (FAV). La creazione chirurgica della FAV consiste nella anastomosi di una vena superficiale dell'avambraccio con un'arteria [1].

La pressione ed il flusso elevati generano una progressiva espansione della vena (arterializzazione) che risulta così di facile puntura.

Esistono vari tipi di FAV allestite per la dialisi (fig. 1) con anastomosi: terminale (A), latero-terminale (B), latero-laterale (C), latero-laterale terminalizzata (D).

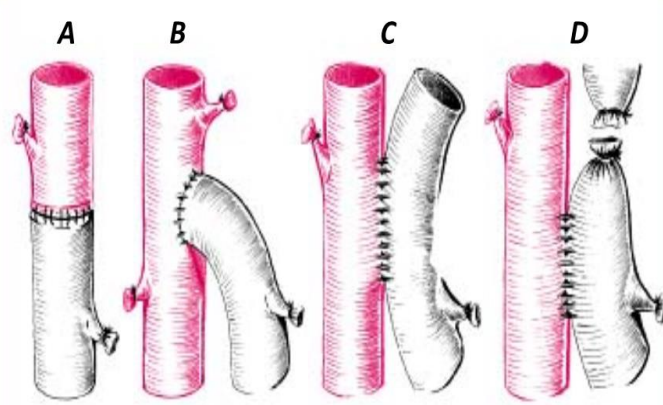


Figura 1: Tipologie di FAV dialitiche [1].

In alternativa l'anastomosi può essere confezionata attraverso un loop protesico.

La FAV viene solitamente allestita nel braccio non dominante a livello della tabacchiera anatomica, sul lato radiale del polso (radio-cefalica) o alla piega del gomito (brachio-cefalica o brachio-basilica). La vena che si anastomizza di solito è la cefalica in quanto è più superficiale della vena basilica ed è più facilmente aggredibile [1]. La FAV ha una durata prolungata, anche di decenni e generalmente non causa problemi, tuttavia in alcuni casi può andare incontro a delle complicanze come steno-ostruzioni e trombosi. In questo caso va tentata una dilatazione endovascolare di eventuali stenosi che possono essere alla base della trombosi [1].

La preparazione della FAV viene in genere programmata quando il Paziente presenta una VFG minore di 20ml/min per dare il tempo ai vasi di maturare. Non sempre però è possibile in quanto l'insufficienza renale cronica può progredire in modo silente e il Paziente può arrivare all'attenzione del nefrologo con necessità dialitiche immediate.



Figura 2: Catetere tunnellizzato.

L'accesso vascolare migliore in questo caso è rappresentato da un catetere a due lumi che viene inserito per via eco guidata nella vena giugulare interna o in vena

femorale in casi particolari. Questo tipo di catetere rappresenta una soluzione temporanea della durata massima di 2-3 settimane.

Qualora l'allestimento di una FAV non fosse praticabile per vari motivi (vasi impraticabili, scompenso cardiaco, ipertensione polmonare) il catetere temporaneo viene sostituito da un catetere a permanenza, tunnellizzato nel sottocute [1].

Le disfunzioni e complicanze legate ai cateteri sono la trombosi o dislocazione nel vaso con adesione alla parete, oppure complicanze infettive [1].

Le disfunzioni dell'accesso vascolare sono una delle cause più frequenti di ospedalizzazione nei dializzati (40%), rappresentando un punto critico nel management di questi pazienti. Le problematiche più comuni delle fistole dialitiche sono disfunzioni per stenosi od ostruzioni, infezioni dell'accesso ed ematoma nel sito di puntura. Altre cause di ospedalizzazione non legate alla FAV in questi pazienti sono per lo più cardiovascolari ed infettive [2].

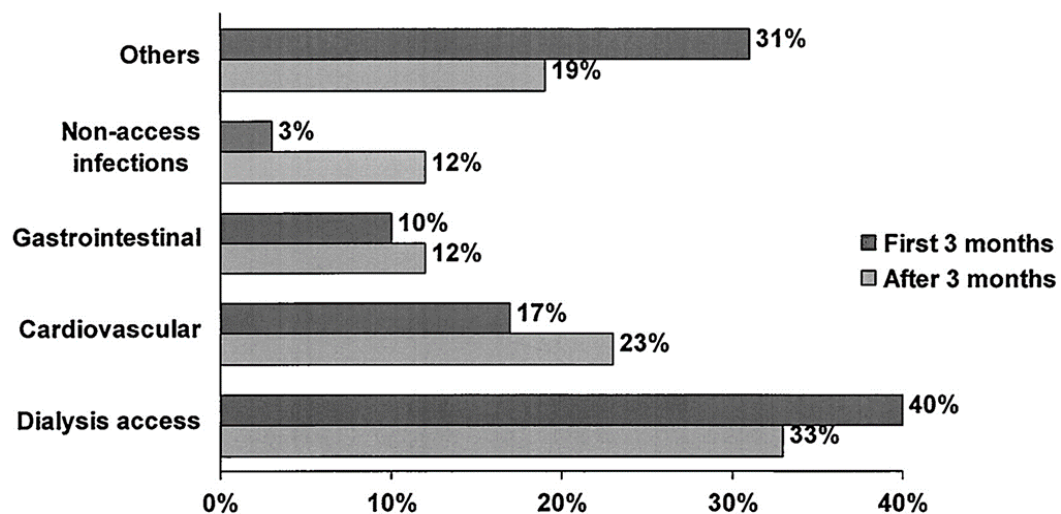


Figura 3: Cause di ospedalizzazione in nuovi Pazienti in dialisi (New England Medical Center, US) [2].

CENNI DI ANATOMIA

Le vene superficiali dell'arto superiore utilizzate nel confezionamento delle fistole dialitiche sono le vene *Cefalica*, *Basilica* e *Cubitale mediana*, con i loro rami affluenti. Decorrono nel tessuto sottocutaneo a contatto con la fascia e non sono satelliti di arterie, presentano numerose anastomosi con il circolo venoso profondo attraverso le vene perforanti.

La vena cefalica origina dalla rete venosa dorsale della mano dal lato radiale, risale lungo la faccia volare dell'avambraccio, sempre dal lato radiale, mantenendosi sottocutanea. Alla piega del gomito emette la vena cubitale mediana, un grosso ramo venoso che si anastomizza sia con le vene profonde sia con la vena basilica.

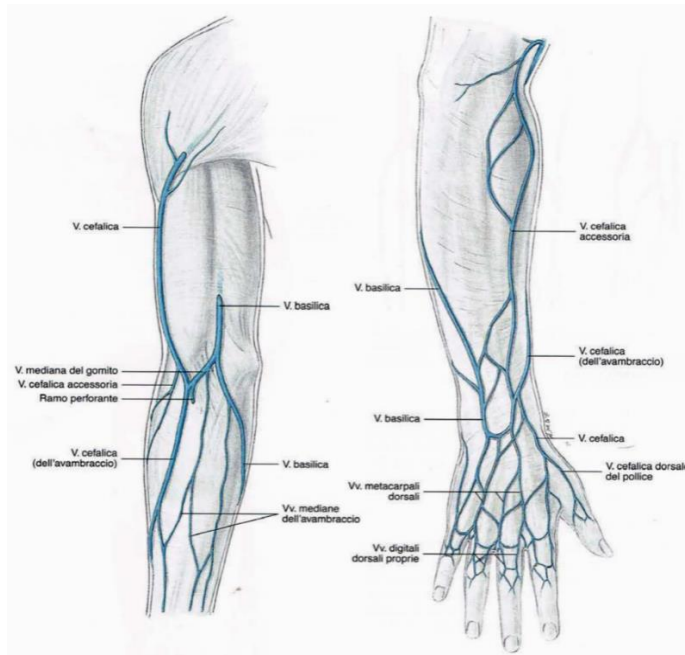


Figura 4: Vene superficiali dell'arto superiore. Immagine da: "Trattato di Anatomia Umana", Anastasi et al. Fig 4.151. Tutti i diritti riservati [3].

La vena cefalica risale lungo il solco bicipitale laterale del braccio per portarsi poi nel solco deltoideo-pettorale dove diviene tributaria della vena ascellare [3]. Per queste sue caratteristiche la vena cefalica è il vaso di scelta nell'allestimento delle FAV dialitiche, poiché facilmente aggredibile e pungibile.

La vena basilica origina sempre dalla rete venosa dorsale della mano ma dal lato ulnare, decorre prima sulla faccia dorsale dell'avambraccio per portarsi poi sulla faccia volare al livello del terzo prossimale dell'avambraccio. Alla piega del gomito riceve la vena cubitale mediana, decorrendo poi nel solco bicipitale mediale del braccio rimanendo superficiale fino al terzo medio dove, perforando la fascia brachiale media, diviene tributaria della vena brachiale mediale [3]. Questa vena viene utilizzata di rado nell'allestimento delle FAV, in tal caso necessita di essere superficializzata chirurgicamente.

Le vene centrali invece, che possono essere interessate da patologia stenotica secondariamente alla presenza di una FAV nel braccio, sono i *tronchi venosi brachiocefalici (o vene anonime)* di destra e di sinistra. Queste raccolgono il sangue refluo da testa, collo, arti superiori, parti delle pareti e parte di alcuni organi toracici. Originano dietro l'articolazione sterno-claveare per la confluenza della vena giugulare interna e vena succlavia. Confluiscono poi tra loro a livello della prima articolazione condro-sternale di destra per formare la vena cava

superiore. Hanno quindi decorso e dimensioni differenti nei due lati: a destra ha calibro minore del sinistro ed è lungo 3 cm, discende quasi verticalmente; a sinistra invece ha calibro maggiore ed è lungo 6 cm, decorre trasversalmente da sinistra a destra verso il basso a confluire con il tronco destro [3].

Degne di nota sono le anastomosi presenti tra i due tronchi bilateralmente, attraverso il sistema delle giugulari esterne ed anteriori, delle vene tiroidee e dalla presenza dell'arco venoso del giugulo che mette in connessione le due giugulari esterne. Questi circoli divengono particolarmente evidenti in caso di ostruzione di un tronco venoso centrale.

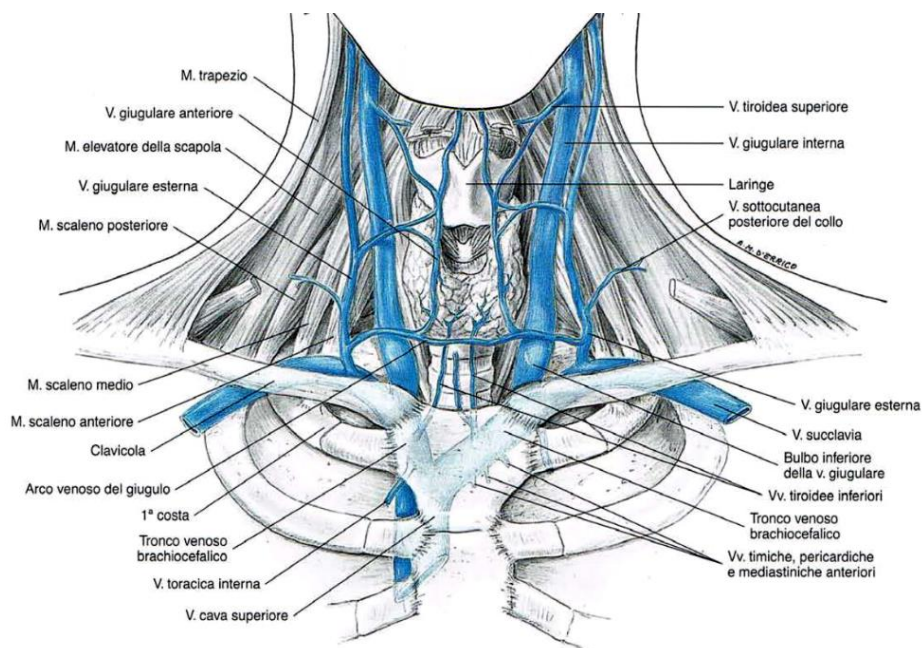


Figura 5: Tronchi venosi centrali. Immagine da: "Trattato di Anatomia Umana", Anastasi et al. Fig 4.140.
Tutti i diritti riservati [3].

FISIOPATOLOGIA DELLE FAV DISFUNZIONALI

Le stenosi e le ostruzioni sono frequenti cause di disfunzione della FAV. Il meccanismo alla base della stenosi venosa è intrinsecamente diverso rispetto alle stenosi che si instaurano nei vasi arteriosi, dove la causa è riconducibile per lo più ad aterosclerosi. Nelle vene il meccanismo stenotico principale è rappresentato dalla fibrosi e dall'iperplasia della tonaca intima.

L'iperplasia intimale è costituita da cellule fibroblastiche e da matrice extracellulare, appunto all'interno della tonaca intima. Essa può essere già presente al momento della creazione della fistola se sussistono altri fattori di rischio oltre all'insufficienza renale cronica, quali ad esempio diabete ed ipertensione. Nel momento in cui si confeziona la FAV l'iperplasia intimale può non progredire oppure peggiorare causando stenosi ed ostruzioni. È importante sottolineare come la stenosi una volta divenuta patologica sia di difficile trattamento, con recidive in alcuni casi anche frequenti dopo trattamento endovascolare [4].

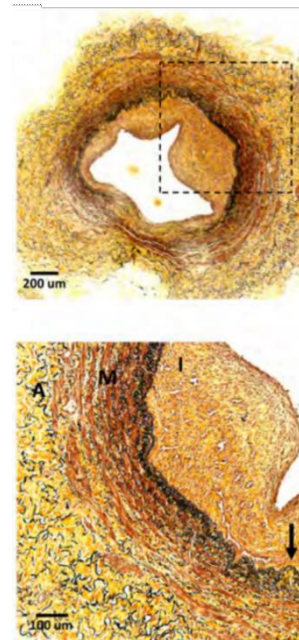


Figura 6: Segni di iperplasia intimale su vena basilica in Paziente prima dell'allestimento di FAV [4].

L'arterializzazione della vena dopo il confezionamento della FAV rimane uno dei processi meno compresi nella biologia vascolare.

Le conoscenze attuali suggeriscono un ruolo delle cellule endoteliali come sensori dello *shear stress*. Queste cellule medierebbero il rilascio di molecole vasodilatatrici che porterebbero quindi alla maturazione della fistola dialitica [4]. Tuttavia l'endotelio è quasi sicuramente danneggiato dalla procedura chirurgica di dilatazione in preparazione all'anastomosi. Questo suggerisce come le tonache intima e media possano verosimilmente giocare un ruolo come mecano-sensori di cambiamenti emodinamici [4].

La migliore evidenza di rimodellamento post-operatorio si ha in quei Pazienti sottoposti a reintervento della FAV, in cui è stata possibile raccogliere una biopsia, come descritto nello studio della University of Miami Miller School of Medicine: "Intimal Hyperplasia and Arteriovenous Fistula Failure: Looking Beyond Size Differences", Roberto I. Vazquez-Padron *et al.* 3/06/2021.

Il risultato di tali biopsie ha dimostrato come lo spessore intimale sia aumentato di circa quattro volte tra il confezionamento della FAV e il reintervento, tuttavia questo incremento non è stato associato né al tempo intercorso tra i due interventi né alla preesistente iperplasia intimale [4].

Un dato rilevante emerso nei Pazienti con FAV è l'atrofia della tonaca media. Essa è probabilmente dovuta a morte delle cellule muscolari lisce, oppure ad una loro migrazione e proliferazione all'interno dell'intima con conseguente sostituzione fibrotica della tonaca media. Ciò va a diminuire sensibilmente la distensibilità della parete venosa, con l'effetto di generare un'occlusione nel caso in cui sia presente anche l'iperplasia della tonaca intima [4].

La migrazione delle cellule muscolari lisce è da ricondursi a un danno endoteliale con esposizione delle stesse cellule muscolari e della matrice sotto endoteliale. Ciò porta all'aggregazione e attivazione delle piastrine e alla migrazione di cellule infiammatorie, le quali rilasciano citochine e fattori di crescita come il PDGF (Platelet-Derived Grow Factor), che è un potente mitogeno sulle cellule muscolari lisce.

Tutto ciò porta ad un cambiamento fenotipico in queste cellule consentendone la migrazione nell'intima e la proliferazione [5].

Ricapitolando quindi, la fibrosi della tonaca media e l'iperplasia delle cellule intimali possono portare a significative stenosi ed occlusioni agendo in sinergia tra loro.

Ciò ha effetti anche sul trattamento endovascolare: l'angioplastica percutanea (PTA) dilata la vena e comprime l'intima ma può causare un danno endoteliale significativo che può esitare in una recidiva in breve tempo. Un tentativo per ridurre le recidive e aumentare la pervietà secondaria alla procedura può essere l'uso di palloni medicati con agenti antiproliferativi (Paclitaxel) [4].

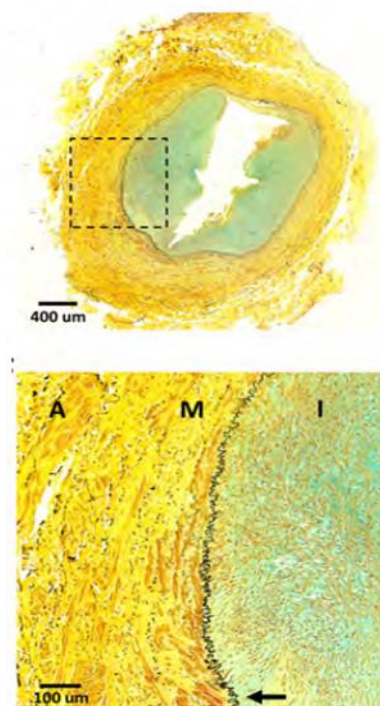


Figura 7: Segni di iperplasia intimale e fibrosi della media juxta-anastomotica in un Paziente con FAV sottoposto a reintervento [4].

CAPITOLO 2

COMPLICANZE DEGLI ACCESSI VASCOLARI

Le complicanze dell'accesso vascolare sono uno dei problemi più gravi nel Paziente dializzato, in quanto possono compromettere la sua capacità di effettuare la dialisi, considerato trattamento salva vita. I fattori di rischio sono molteplici e possono essere suddivisi in sistemici, come ad esempio l'uremia, lo stato infiammatorio globale con aumento dello stress ossidativo e la dislipidemia, che possono portare ad iperplasia intimale ancor prima del confezionamento della FAV.

I fattori locali legati alla fistola comprendono sostanzialmente le cause di danno vascolare come lo stress post chirurgico, le punture dei vasi, lo shear stress aumentato ed eventuali trattamenti endovascolari. [7]

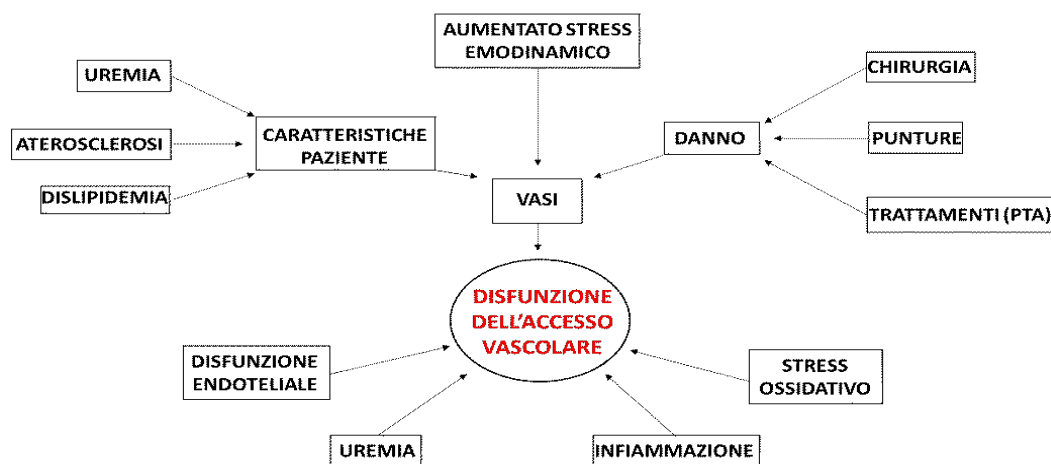


Figura 8: Riassunto schematico dei fattori di rischio.

COMPLICANZE POST CHIRURGICHE

La scelta del tipo di anastomosi è molto importante al fine di evitare alcune complicanze chirurgiche. L'anastomosi termino-terminale ad esempio richiede una tecnica chirurgica molto elaborata e può portare ad ischemia delle estremità dell'arto se non eseguita correttamente, soprattutto in Pazienti anziani e diabetici. Le anastomosi latero-laterali sono più facili da confezionare e possono essere fatte

se i due vasi sono tra loro adiacenti. È da notare che questo tipo di anastomosi può portare ad ipertensione venosa, per questo si preferisce usare l'anastomosi latero-laterale con terminazione della vena. L'incremento di flusso porta inevitabilmente ad aumento della pressione venosa che passa da circa 20 mmHg a una pressione compresa tra 60 mmHg e 120 mmHg non appena confezionata la FAV. Per questo motivo è importante non creare ostacoli al flusso venoso come ad esempio anastomosi ad angolo acuto, rotazioni o cambiamento di posizione della vena. Infatti l'ostacolo al flusso innesca il flusso turbolento che aumenta il rischio di stenosi [6].

Immediatamente dopo l'intervento possono comparire ematomi o può essere presente un basso flusso venoso.

INFEEZIONI

Costituiscono circa il 20% di tutte le complicanze delle FAV. Per lo più si manifestano come celluliti peri-vascolari con gonfiore ed eritema, di facile trattamento. [6] Più gravi invece sono quelle infezioni associate ad anomalie anatomiche come aneurismi, ematomi ed ascessi, i quali richiedono di essere incisi e drenati chirurgicamente. Clinicamente possono essere sospettate quando sono visibili i classici segni di infiammazione (calore, dolore e arrossamento) nel sito di puntura, anche senza segni sistemici di infiammazione. La terapia è antibiotica, quando è possibile viene raccolto un tampone e avviata la coltura per un trattamento specifico. La chiusura della fistola si rende necessaria solamente qualora essa diventi una fonte di ricorrente trombo-embolismo polmonare settico [6].

DILATAZIONI ANEURISMATICHE

Gli aneurismi dell'efferente venoso sono causati dalla continua puntura del vaso, vanno distinti dai falsi aneurismi che sono sostanzialmente degli ematomi all'esterno della parete vascolare causati da una piccola perdita spesso per causa iatrogena.

L'immagine riportata a fianco (Fig. 9) rappresenta una flebografia dell'efferente venoso, in particolare del tratto di puntura, dove sono presenti delle dilatazioni aneurismatiche importanti.

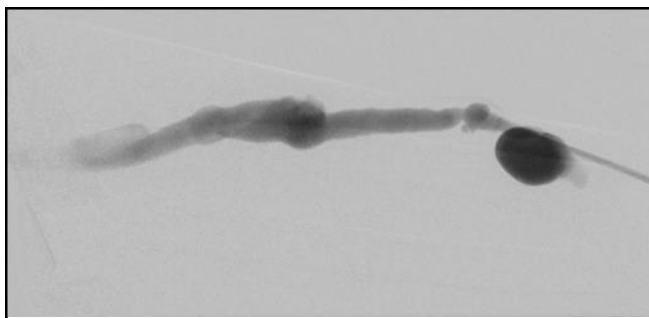


Figura 9: Dilatazioni aneurismatiche nel tratto di puntura della FAV.

L'Eco Color-Doppler può differenziare un'espansione di un falso aneurisma da un ematoma e può visualizzare la presenza di una massa trombotica che impone una valutazione chirurgica.

La correzione chirurgica è indicata quando vi è rischio di perforazione ed ulcerazione o se vi è un limitato spazio di puntura dovuto alle dimensioni della dilatazione aneurismatica [6].

STENOSI

Come già accennato parlando della fisiopatologia alcuni fattori uremici come l'omocisteina e gli inibitori endogeni della NO-Sintetasi possono esercitare un effetto tossico sull'endotelio vascolare. In aggiunta a ciò lo stress emodinamico derivato dal convogliamento diretto del flusso sanguigno da un sistema ad alta pressione verso un sistema a bassa pressione, porta a un rimodellamento della parete venosa con iperplasia intimale e fibrosi, le quali sono causa di stenosi ed ostruzioni.

Questi processi interferiscono con la maturazione e la funzionalità della FAV, inoltre favoriscono l'instaurarsi di trombosi che è una delle cause più critiche nella perdita di funzionalità dell'accesso dialitico. Il rischio di trombosi è direttamente proporzionale alla gravità della stenosi.

È possibile sospettare una stenosi a livello clinico quando vi è la scomparsa del tipico "Thrill" sulla fistola, una ridotta qualità della dialisi, difficoltà nella puntura o sanguinamento profuso dopo la puntura stessa, dolore nell'area della FAV od un incremento della pressione venosa. Segni più tardivi che compaiono sono l'edema dell'arto interessato e la comparsa di collaterali venosi superficiali [6]. L'Eco-Doppler può essere usato per documentare la presenza di una stenosi, in particolare una velocità al picco sistolico maggiore di 400cm/s è indicativa di una

stenosi [6] e rappresenta un ottimo strumento per eseguire un planning interventistico finalizzato all'esecuzione di angioplastica percutanea.

Le stenosi sono state classificate in base alla sede: Juxta-anastomotiche (Tipo I), nel sito di puntura (Tipo II), nello scarico nel sistema venoso profondo (Tipo III) [8].

L'immagine riportata a fianco (Fig. 10) mostra un'angiografia della FAV, in questo caso brachio-cefalica. Si nota l'arteria brachiale con l'anastomosi che presenta una stenosi juxta-anastomotica.

Vi possono essere anche delle stenosi nelle vene centrali, le quali possono anche essere dovute alla precedente presenza di cateteri venosi centrali a scopo dialitico. Non è infatti infrequente che un Paziente portatore di FAV abbia precedentemente dializzato attraverso un catetere centrale.

Non è raro inoltre trovare delle lesioni stenotiche in siti dove precedentemente si erano instaurate delle trombosi, poiché le piastrine mediante i fattori di crescita nominati precedentemente inducono la proliferazione endoteliale.



Figura 10: Angiografia di una FAV, in evidenza la stenosi dell'efferente venoso.

Le stenosi, se non trattate, possono evolvere in occlusioni e lo scarico venoso avverrà attraverso dei circoli venosi collaterali che risultano quasi sempre insufficienti. Ciò può portare alla disfunzione della FAV fino alla sua perdita. Inoltre le occlusioni complicano anche il trattamento in quanto sono più difficili da canalizzare con fili guida e cateteri. A differenza di un'occlusione arteriosa, dove il materiale occludente è per lo più di natura ateromastica, un'occlusione venosa è composta da fibrosi e cellule endoteliali; ciò da una consistenza più elastica al tratto occluso che risulta più difficile da oltrepassare.

TROMBOSI

È una delle complicanze più importanti nel Paziente dializzato, a causa del suo intrinseco stato pro-trombotico. Il 17-25% delle ospedalizzazioni nei Pazienti portatori di FAV è dovuto a trombosi [7]. La causa più comune di trombosi dell'accesso vascolare è causata dalle stenosi, secondarie all'iperplasia intimale già descritta. L'endotelio vascolare in condizioni di normalità mantiene l'equilibrio verso uno stato anti-coagulante e anti infiammatorio, tuttavia le alterate condizioni emodinamiche inducono dei meccanismi di rimodellamento vascolare che portano a disfunzione dell'endotelio. Le cellule endoteliali disfunzionali secernono così fattori vasocostrittori ed espongono la matrice cellulare sub-endoteliale attivando la cascata coagulativa [7].

A livello di fluido dinamica la stenosi crea un ostacolo al deflusso sanguigno, rallentandone lo scarico venoso e favorendo la coagulazione.

Questi due fattori (disfunzione endoteliale e rallentamento del flusso) sono due dei tre fattori costituenti la Triade di Virchow, modello fisiopatologico che storicamente descrive le alterazioni alla base della formazione di trombi.

La trombosi delle vene dell'arto superiore può portare a conseguenze anche gravi se non trattata, tra cui sicuramente la disfunzione e la perdita della FAV.

In tal caso per salvare l'accesso è necessario praticare un intervento di trombo-aspirazione. Come si può notare dall'immagine affianco (Fig. 11), è presente del materiale trombotico all'interno del lume, rimosso attraverso trombo-aspirazione meccanica con successivo trattamento delle stenosi con PTA.



Figura 11: Effluente venoso prima e dopo Trombo-aspirazione ed angioplastica.

Inoltre, se la trombosi si instaura su una stenosi delle vene centrali può comparire edema, anche importante, del braccio. Se la trombosi si sviluppa rapidamente e coinvolge la vena cava superiore può avere luogo la sindrome della vena cava superiore, con edema a mantellina degli arti e del collo. L'immagine a fianco (fig. 12) rappresenta un Paziente affetto da sindrome della vena cava superiore, prima e dopo il trattamento, si noti a sinistra l'edema a mantellina.

È bene ricordare che questa sindrome si può instaurare per varie cause, non solo per trombosi acuta ma anche per compressioni ab estrinseco sulla vena cava superiore e sulle vene anonime a causa di neoplasie.



Figura 12: Paziente con Sindrome della VCS. Immagine da "Stenting in Malignant Vena Caval Obstruction", M. Oudkerk et al.

L'occlusione acuta è grave e richiede un trattamento urgente ed insorge tipicamente nei Pazienti che hanno fatto uso di CVC per molto tempo (Fig. 13).

Da non dimenticare che la trombosi del drenaggio venoso degli arti superiori può dare, al pari della trombosi venosa profonda degli arti inferiori, complicanze emboliche polmonari.



Figura 13: Trombosi della vena cava superiore legata alla presenza di CVC.

IMPATTO DELLA FAV SULLO SCOMPENSO CARDIACO

Le complicanze cardiovascolari sono tra le cause di morte più frequenti nei Pazienti emodializzati, l'ipertrofia ventricolare sinistra è la più comune alterazione in Pazienti con insufficienza renale cronica, essa si osserva nel 74% dei Pazienti all'inizio del trattamento emodialitico. Probabilmente come risultato

adattativo al cambiamento emodinamico dovuto alla creazione dello shunt [7]. Lo sviluppo e la progressione di ipertrofia ventricolare sinistra in questi Pazienti è complessa e multifattoriale, giocano un ruolo fondamentale il sovraccarico di volume, la FAV stessa, l'anemia e l'ipertensione.

Sfortunatamente non ci sono studi significativi che indichino l'incidenza di ipertrofia del ventricolo sinistro dopo l'allestimento di una FAV, ne ci sono linee guida riguardo un possibile intervento sulla fistola dialitica per prevenire gli episodi di scompenso cardiaco [7].

ISCHEMIA DISTALE DELL'ARTO

Il confezionamento di una FAV può ridurre il flusso sanguigno distale all'anastomosi e può portare a ischemia fino alla necrosi. Questa condizione, nota in letteratura come *sindrome del furto*, è più presente nei Pazienti anziani e nei diabetici. Clinicamente si manifesta con freddezza delle estremità e movimenti ridotti del polso. Questa condizione in genere resta asintomatica finché i meccanismi di compenso dati dalle arterie periferiche non sono più sufficienti a mantenere un apporto adeguato.

DIAGNOSI DELLE COMPLICANZE

La definizione di accesso funzionante nella letteratura rimane controverso ed è autore-dipendente. In assenza di una definizione standardizzata di FAV funzionante è accettata dai clinici una più ampia definizione che include sostanzialmente tre aspetti base per il funzionamento ottimale dell'accesso. Essi sono la facilità di pungere ripetutamente l'accesso, la disposizione di un flusso sanguigno ottimale per la dialisi e il bisogno minimo di interventi per mantenere l'accesso pervio [9].

Invece per definire una fistola matura vi sono dei criteri ben precisi, noti come “la regola del sei”, essi sono:

- Diametro minimo di 6 mm con margini distinguibili quando è posizionato un laccio emostatico.
- Profondità dalla cute minore di 6 mm.
- Un flusso sanguigno maggiore di 600 ml/min.
- Un segmento di almeno 6 cm accessibile alla cannulazione.

APPROCCI PER INDIVIDUARE LE FAV DISFUNZIONALI

La “Kidney Dialysis Outcomes and Quality Initiatives (KDOQI) delinea gli strumenti di base per identificare gli accessi vascolari disfunzionali. A grandi linee questi strumenti diagnostici possono essere divisi in monitoraggio e sorveglianza. Non sono mutualmente esclusive ma sono approcci integrati [9].

Per monitoraggio si intende la valutazione dell’accesso vascolare attraverso l’esame obiettivo mirato, per individuare i tipici segni presenti se la FAV è disfunzionale [9].

La sorveglianza invece fa riferimento alla valutazione periodica dell’accesso vascolare attraverso dei test strumentali i cui risultati possono suggerire la presenza di una disfunzione [9].

ESAME OBIETTIVO - MONITORAGGIO

L’esame fisico è molto semplice, cost effective e può essere eseguito a letto del Paziente. Nella valutazione è importante considerare la FAV come un circuito continuo che comprende l’inflow anastomotico, il segmento di cannulazione, l’efferente venoso (segmento di outflow), e le vene centrali.

L’esame è composto dall’ispezione, palpazione e auscultazione.

Una fistola matura e ben sviluppata avrà un segmento dritto adibito alla cannulazione senza aneurismi visibili. Inoltre la fistola presenterà il classico “thrill” lungo tutto il segmento efferente e sarà facilmente comprimibile. All’auscultazione è possibile apprezzare un soffio continuo di bassa tonalità in entrambe le fasi del ciclo cardiaco [9].

In presenza di stenosi a seconda del tratto interessato si avranno segni diversi.

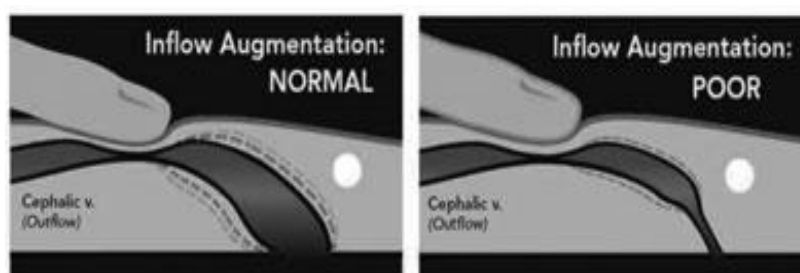


Figura 14: Test compressivo del tratto Juxta-anastomotico [9].

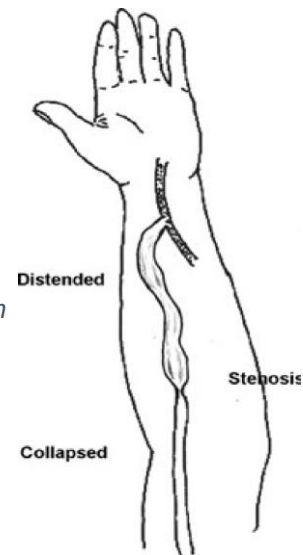
Le stenosi dell'inflow anastomotico sono facilmente identificabili attraverso la palpazione, occludendo manualmente il tratto efferente e verificando se la pulsazione tra l'anastomosi e il punto di occlusione aumenta. Se aumenta l'inflow è adeguato, se la pulsazione è debole il tratto juxta-anastomotico è probabilmente stenotico [9].

Nelle stenosi del tratto efferente invece il tratto distale alla stenosi sviluppa una pulsazione “a colpo d'ariete” con scomparsa del “thrill”, inoltre la vena non collassa con l'elevazione del braccio.

L'esame obiettivo può rilevare inoltre segni di steno-occlusione delle vene centrali, come edema monolaterale dell'arto e collaterali venosi particolarmente evidenti a livello del torace.

Figura 15: Stenosi dell'outflow venoso con tratto distale disteso e tratto prossimale collassato.

Immagine da "www.fistulafirst.org"



Questi segni sono riconducibili ad ipertensione venosa la cui gravità è classificata in tre gradi [8]:

- 0: assente
- 1: minimo rigonfiamento dell'arto
- 2: moderato rigonfiamento dell'arto
- 3: grave e costante rigonfiamento, con iperpigmentazione e/o ulcere venose

In tal caso il quadro è da approfondire con esami strumentali, il più indicato è sicuramente l'angio-TC dell'arto superiore.

SORVEGLIANZA

La sorveglianza va a testare il flusso e la pressione venosa statica.

Per quanto riguarda il flusso, può essere testato in vari modi, uno dei più pratici è sicuramente l'eco-color-doppler. Oppure una misurazione può essere fatta in vivo durante la dialisi attraverso la metodica della diluizione ad ultrasuoni [9].

La pressione all'interno dell'accesso invece dipende dal gradiente di pressione tra l'arteria e la vena attraverso l'anastomosi. Cambiamenti della pressione intra-

accesso nella FAV dipendono dalla localizzazione della stenosi e dalla presenza o meno di collaterali venosi. La relazione tra la pressione all'interno dell'accesso e il grado della stenosi è variabile e imprevedibile. La pressione statica venosa viene misurata attraverso un trasduttore tra l'ago venoso e la linea di circolazione venosa durante la dialisi ed è influenzata dalla pressione arteriosa media, sulla quale deve essere normalizzata. Cambiamenti significativi comparsi durante registrazioni ripetute durante la seduta dialitica sono indicative di stenosi [9].

Le ultime linee guida KDOQI del 2019 danno più importanza al monitoraggio mediante esame fisico della FAV rispetto alla sorveglianza con esami strumentali e di imaging per la ricerca di stenosi [15]

Una volta posto il sospetto di stenosi attraverso le indagini cliniche, esso deve trovare riscontro alle indagini radiologiche, in vista di un trattamento endovascolare. L'eco-color-doppler è un'ottima metodica per indagare l'efferente venoso lungo il braccio, mentre l'angio-TC è il gold standard per indagare il distretto venoso centrale. La flebografia, essendo più invasiva, viene riservata in sede di angioplastica.

Sempre secondo le ultime linee guida KDOQI, non sono raccomandati trattamenti endovascolari di FAV con stenosi nel circuito in assenza di segni clinici [15].

CAPITOLO 3

TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE E SALVATAGGIO DELL'ACCESSO VASCOLARE DISFUNZIONANTE

Con salvataggio di una FAV si intende il trattamento degli accessi immaturi o disfunzionali al fine di renderli pienamente funzionanti per la dialisi. L'introduzione e l'evoluzione delle tecniche endovascolari ha permesso un approccio terapeutico innovativo alle FAV disfunzionanti. Fra i trattamenti più spesso praticati troviamo l'angioplastica percutanea (PTA) delle stenosi, la tromboaspirazione dei tratti trombizzati [8] e lo stenting venoso per quanto riguarda le steno-occlusioni delle vene centrali.

SCOPO DEL LAVORO

Questo studio intende valutare l'impatto dei trattamenti endovascolari delle FAV dialitiche disfunzionali e sulla pervietà degli accessi stessi. In particolare l'obiettivo è quello di rendere i Pazienti con disfunzioni della FAV prontamente accessibili al trattamento dialitico e mantenerlo nel tempo scevro da complicanze relative agli accessi vascolari

MATERIALI E METODI

E' stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo presso l'Ospedale San Bortolo di Vicenza, studiando le procedure effettuate da gennaio 2019 fino a dicembre 2021. Sono stati presi in esame 45 Pazienti con patologia venosa relativa all'accesso vascolare.

In base al distretto vascolare trattato i Pazienti sono stati divisi in due gruppi ponendo come confine anatomico il passaggio tra vena ascellare e vena succlavia, al di sotto della clavicola. I due gruppi ottenuti sono quindi:

- 1) 34 Pazienti con patologia venosa periferica
- 2) 11 Pazienti con patologia venosa centrale.

In questo studio sono stati inclusi Pazienti affetti da steno-ostruzioni, con o senza trombosi, sottoposti a procedure endovascolari per disfunzione della fistola dialitica.

Di questi Pazienti è stato poi valutato il follow-up mediante documentazione clinica, re-interventi ed eventuali posizionamento di CVC. Il follow-up è stato seguito fino a marzo 2022, dopo di che sono stati elaborati i dati raccolti.

L'efficacia delle procedure è stata valutata in relazione all'esecuzione di regolari sedute dialitiche attraverso l'accesso venoso trattato, in particolare valutando i tempi di pervietà dopo il primo intervento (*pervietà primaria*) ed il tempo di pervietà dopo un eventuale secondo intervento (*pervietà secondaria*).

Entrambi questi parametri sono stati espressi in termini statistici come frequenza cumulativa percentuale inversa (ICRF), la quale esprime la percentuale dei Pazienti giunti senza complicanze e/o reinterventi rispettivamente a 30, 90, 180, 360 giorni ed oltre i 360 giorni.

Infine è stata osservata la differenza di efficacia dei vari trattamenti, in particolare nel distretto periferico. La differenza osservata riguarda, in termini di tempo di pervietà, l'angioplastica standard e l'angioplastica con pallone medicato (IN.PACT®, Medtronic).

PATOLOGIA VENOSA PERIFERICA

L'accesso venoso è stato scelto in funzione della localizzazione della patologia, in generale in corrispondenza dell'efferente venoso con approccio anterogrado o retrogrado, eseguito con tecnica di Seldinger che prevede la puntura eco-guidata del vaso e il posizionamento di un introduttore vascolare di calibro variabile tra 4 e 8F (1Fr= 0,33mm).

L'accesso retrogrado è stato usato nel caso di steno-ostruzioni anastomotiche o juxta-anastomotiche, invece quello anterogrado in caso di stenosi dell'efferente venoso post-anastomotico compreso l'arco cefalico e le vene centrali.

Un accesso alternativo e potenzialmente molto utile è quello arterioso trans-radiale, che permette il trattamento di tutte le stenosi lungo il decorso dell'effidente venoso.

Sono state usate varie tecniche di canalizzazione con guide e cateteri differenti, seguite da angioplastica con catetere a palloncino di diametro uguale al calibro del lume della vena da trattare (R 1/1). I palloni utilizzati sono di tipo non compliant o semi compliant ad alta pressione, i quali vengono lasciati gonfi per un tempo variabile tra i due e i tre minuti circa. Se dopo il controllo flebografico la stenosi non ha mostrato segni di cedimento, può essere necessario ripetere la manovra lasciando il palloncino gonfio per un tempo maggiore. In un solo caso è stato utilizzato un pallone del tipo “cutting” per far cedere la lesione stenotica.

A completamento in alcuni Pazienti è stato utilizzato un pallone medicato (IN.PACT®, Medtronic) con agente anti-proliferativo (Paclitaxel), dopo l'angioplastica con pallone standard. Il meccanismo d'azione di questo farmaco fa sì che venga impedita la depolimerizzazione dei microtubuli, bloccando così la mitosi ed i segnali di rimodellamento della parete venosa. Il meccanismo di rilascio di questo farmaco fa sì che esso penetri nelle tonache intima e media e vi rimanga a

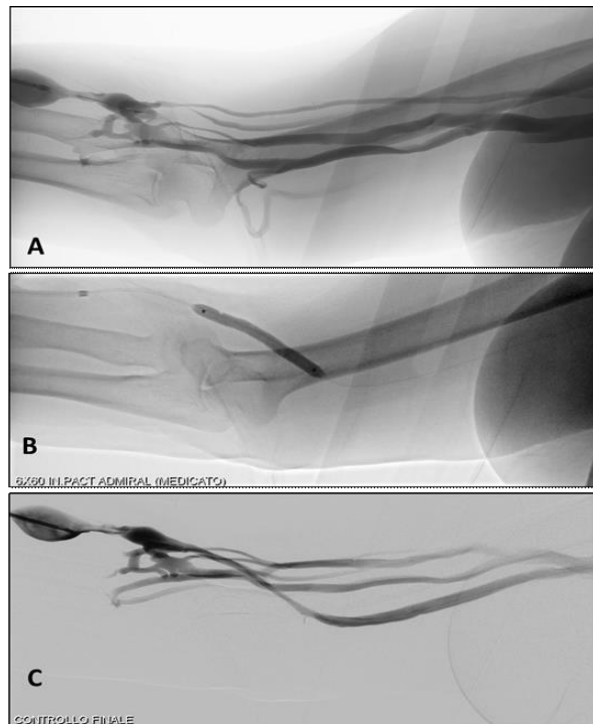


Figura 16: stenosi della vena basilica (A); pallone medicato gonfiato nel tratto stenotico (B); controllo finale post-PTA (C)

concentrazioni terapeutiche fino anche a 180 giorni [10]. Nell'immagine sopra riportata (Fig. 16) si può notare una FAV con anastomosi brachio-cubitale e stenosi della vena basilica. Il trattamento è stato praticato con pallone ad alta pressione, completato poi con pallone medicato (IN.PACT®). Si nota poi il buon risultato al controllo angiografico finale.

Talvolta prima di eseguire l'angioplastica si è reso necessario praticare una trombo-aspirazione per liberare i tratti della vena occupati da materiale trombotico.

Il trattamento della trombosi consiste nella tromboaspirazione con Angiojet® (Boston Scientific). Questo dispositivo endovascolare, posizionato sotto guida fluoroscopica verso la trombosi, inietta a getto radiale soluzione fisiologica. Inoltre tale dispositivo aspira tramite un apposito circuito il materiale trombotico appena frammentato. La trombectomia si è rivelata un trattamento efficace nelle trombosi sia delle fistole native che delle FAV protesiche [14].

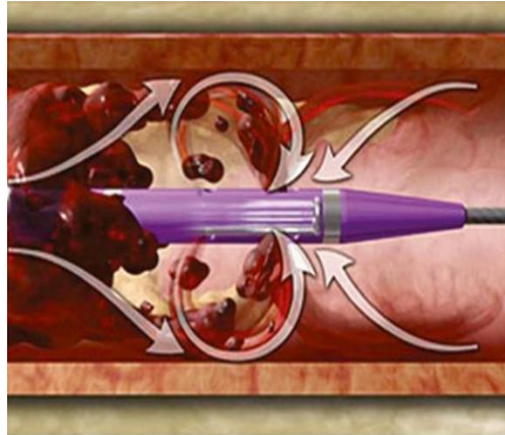


Figura 17: Schema di funzionamento di ANGIOJET®.

Dopo la tromboaspirazione è comunque necessario sottoporre la vena ad angioplastica poiché in quasi la totalità dei casi la trombosi è innescata da una stenosi preesistente.

Alla fine delle procedure l'emostasi è stata ottenuta mediante digitopressione compressiva e fasciatura.

I Pazienti affetti da patologia venosa periferica sottoposti al trattamento endovascolare sono stati 34, di età compresa tra 66 e 80 anni, con mediana di 74 anni, *tabella 1*. 14 Pazienti sono andati poi incontro ad un secondo intervento, per un totale di 48 procedure analizzate in questo distretto anatomico.

Tabella 1

Tabella Overall	Overall	N
Età		(years) 74 (66, 80) *
Pazienti al primo intervento:	34 (100%)	
- PTA medicata		17 (50%)
- PTA semplice		17 (50%)
Pazienti al secondo intervento:	14 (100%)	
- PTA medicata		7 (50%)
- PTA semplice		7 (50%)
*Median (IQR); n (%)		

Di questi 34 Pazienti 17 sono stati sottoposti nel primo intervento a PTA semplice, gli altri 17 invece sono stati sottoposti a PTA medicata con il pallone IN.PACT®.

I 14 Pazienti che sono andati poi incontro ad un secondo intervento sono stati suddivisi a loro volta in due gruppi: 7 sono stati trattati con PTA standard e 7 con PTA medicata con il pallone IN.PACT®. Il disegno dello studio nei trattamenti periferici è schematizzato in Fig. 18.

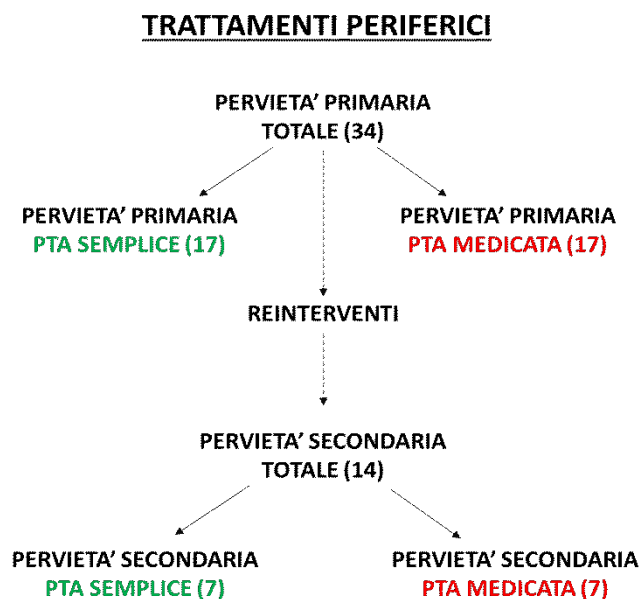


Figura 18: Disegno schematico dello studio nei trattamenti periferici.

PATOLOGIA VENOSA CENTRALE

Le stenosi ed ostruzioni delle vene centrali possono essere associate al precedente posizionamento di cateteri venosi centrali, è molto frequente che un Paziente dializzato abbia fatto uso almeno una volta di un CVC. Il meccanismo patogenetico ipotizzato nello sviluppo di una lesione stenotica in questo caso è quindi il danno endoteliale diretto.

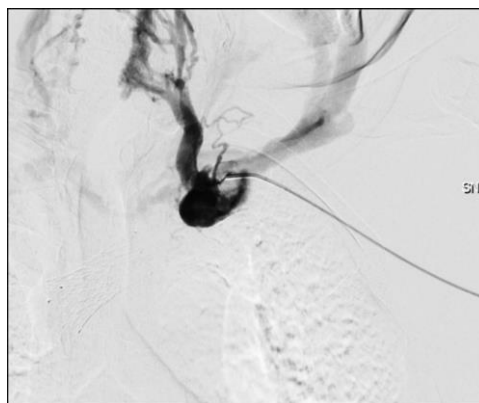


Figura 19: Occlusione della vena brachio-cefalica sinistra.

Altri agenti eziologici sono comuni alla patologia del distretto periferico, tra i quali ricordiamo lo stress emodinamico e i fattori infiammatori uremici, che possono condurre a iperplasia della tonaca intima.

La patologia stenotica di queste vene può mettere a repentaglio il futuro della FAV confezionata nel braccio ipsilaterale [11].

I sintomi più frequentemente presenti sono l'edema dell'arto interessato per il mancato scarico venoso, fino alla sindrome della vena cava superiore con edema a mantellina, in caso di stenosi bilaterale delle vene anonime o della vena cava superiore stessa.



Figura 10: Paziente con ostruzione della vena anonima

L'esordio può essere improvviso, il più delle volte dovuto ad un innesco di trombosi su di una lesione stenotica così da impedire il corretto deflusso venoso in atrio destro [12]. Posizionamenti ripetuti di CVC e lunghi tempi di permanenza di questi devices sono associati ad un rischio maggiore di sviluppare sindrome della vena cava superiore [12].

E' evidente quindi che nel Paziente dializzato con patologia venosa centrale vi può essere una riduzione del flusso venoso tale da rendere inadeguato il trattamento emodialitico, portando anche a quadri gravi [12].

Il trattamento suggerito dalle linee guida KDOQI è l'angioplastica percutanea, con o senza posizionamento di stent. La PTA delle vene centrali ha sicuramente un alto tasso di successo iniziale, ma la pervietà a lungo termine non è ottimale [13].

Questo è probabilmente dovuto alla diversa struttura istologica di queste vene, che rispetto ai vasi venosi periferici hanno delle lamine elastiche più rappresentate, le quali conferiscono loro un grande ritorno elastico. [12]. Ciò suggerisce che la pervietà possa essere migliorata contrastando in modo meccanico questa elasticità con il posizionamento di uno stent adeguato.

I palloni medicati trovano scarso impiego in questo distretto venoso poiché i calibri delle vene centrali sono in genere superiori a quelli dei palloncini medicati attualmente in commercio.

Nei casi di patologia centrale è stato eseguito un accesso transfemorale venoso con introduttori da 8 a 16F associato o meno ad accesso periferico in caso sia stato necessario l'impiego di tecniche di "rendez-vous".

Tale approccio prevede la canalizzazione delle ostruzioni più complesse attraverso entrambe le estremità della lesione, creando una "teleferica" con il recupero di una delle due guide avanzate con un dispositivo di rimozione ad ansa (Catetere GooseNeck).

Le stenosi delle vene centrali sono state trattate anch'esse con angioplastica percutanea con palloncino ad alta pressione non compliante. A completamento in alcuni casi, in cui il calibro della vena era adeguato, si è deciso di utilizzare il pallone medicato IN.PACT®.

Talvolta, prima dell'angioplastica è stato necessario praticare una trombo-aspirazione per liberare le vene da materiale trombotico. La letteratura è concorde sul fatto che l'utilizzo della sola angioplastica medicata non porti significativi benefici nel trattamento delle stenosi delle vene centrali [13].

La vera novità è rappresentata dagli stent venosi. Tra questi sono stati usati dapprima il VENOVO® (Bard) e successivamente il WRAPSODY® (Merit).

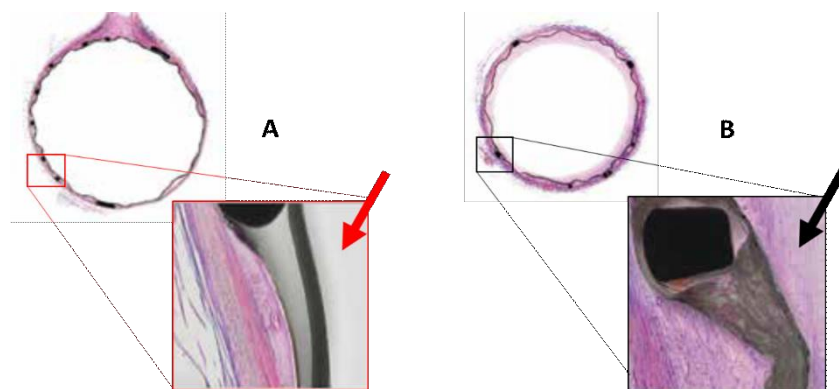
Lo stent VENOVO® è stato progettato per le stenosi degli assi venosi iliaco-femorali. È uno stent molto flessibile e non ricoperto.

Lo stent WRAPSODY® (Merit) rappresenta la vera novità in quanto progettato appositamente per mantenere a lungo la pervietà nelle ostruzioni dell'outflow venoso delle FAV per emodialisi. Esso è ricoperto da una membrana a tre strati. Il primo strato di PTFE esterno è ingegnerizzato in modo da essere colonizzato da cellule endoteliali per prevenire migrazioni dello stent. Lo strato intermedio è impermeabile alla migrazione transmurale delle cellule endoteliali. L'ultimo strato di PTFE è invece quello più interno [12].

Questo device si caratterizza per una notevole forza radiale nel corpo dello stent ed estremità più morbide in modo da non essere lesivo sull'endotelio.



Figura 11: Stent Wrapsody® (Merit).



*Figura 22: Immagini istologiche di un'arteria iliaca esterna del modello animale [12].
A: Stent WRAPSODY, non vi sono cellule nel lume grazie allo strato intermedio (Freccia Rossa)
B: Stent ricoperto, con presenza di cellule endoteliali nel lume per migrazione transmurale (Freccia Nera)*

I Pazienti con occlusione centrale trattati sono stati 11, di cui 3 sono andati incontro ad un secondo intervento, per un totale di 14 procedure analizzate. 5 Pazienti sono stati sottoposti ad angioplastica e 6 Pazienti sono stati sottoposti a stenting, *tabella 2*.

Tabella 2

TRATTAMENTI CENTRALI PTA Vs. Stent	Overall	N
Età	(years) 69 (58, 76) *	11
Pazienti con Stent		5**
Pazienti con PTA		6**

*Median (IQR); n (%)

**Il Pz. Numero 8 che risulta aver fatto entrambi

La scarsa numerosità di Pazienti trattati in questo distretto è da imputare alla novità di questi trattamenti ed alla recente introduzione degli stent venosi dedicati.

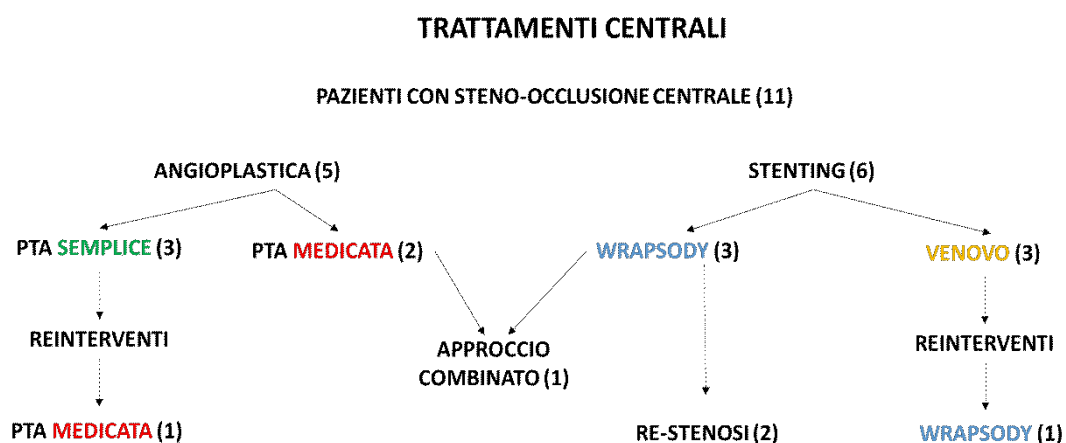


Figura 23: Riassunto schematico dei trattamenti centrali.

Dalla descrizione e dal riassunto schematico raffigurato in Fig. 23 emerge la molteplicità degli approcci terapeutici utilizzati, i quali comprendono PTA e stenting talvolta preceduti da tromboaspirazione.

Il numero limitato di casi eseguiti nel distretto venoso centrale non ha consentito di ottenere dei dati statistici omogenei e correttamente interpretabili, è stato quindi adottato un approccio descrittivo dei dati empirici rilevanti.

Essendo dei trattamenti di recente pratica vi è stata un'evoluzione nel tipo di approccio terapeutico, iniziando con l'angioplastica per arrivare successivamente allo stenting: prima con stent scoperti disegnati per essere posizionati nell'asse

iliaco-femorale (VENOVO ®), poi con stent dedicati alle vene toraciche centrali ricoperti con tre strati PTFE (WRAPSODY ®).

Dei Pazienti 5 sottoposti a PTA, 3 sono stati sottoposti a PTA semplice e 2 a PTA medicata con pallone IN.PACT ®. Un Paziente sottoposto a PTA semplice è stato ritrattato con PTA medicata.

Dei Pazienti sottoposti a stenting, in 3 casi è stato utilizzato lo stent non ricoperto VENOVO ®. In un caso questo stent è andato incontro ad ostruzione per rottura delle maglie metalliche rendendo necessario un secondo intervento di stenting-in-stent con WRAPSODY ®.

Gli altri 3 Pazienti sono stati sottoposti primariamente a stenting con WRAPSODY ®. 2 di questi hanno mostrato segni di re-stenosi ai controlli eseguiti mediante angio-TC.

È interessante notare che le recidive stenotiche sono comparse in entrambi i casi nel segmento della vena brachio-cefalica prossimale allo stent, tra la sua estremità e la confluenza in vena cava superiore.

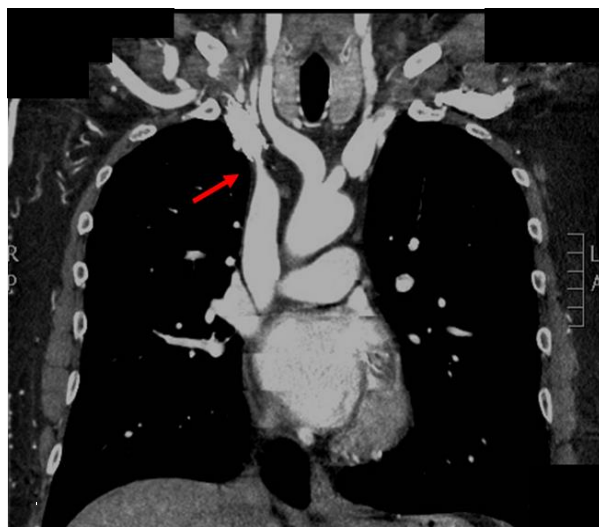


Figura 24: Angio-TC di controllo, edge stenosis evidenziata dalla freccia rossa.

Ciò suggerisce che la grande elasticità di queste vene e i meccanismi legati all'iperplasia intimale, in primis lo stress emodinamico portato dalla presenza dello stent, possano essere causa di re-stenosi nel segmento scoperto. Queste "edge stenosis" possono anche innescare una trombosi all'interno dello stent stesso, occludendolo.

Nell'ultimo caso trattato infatti si è preferito usare uno stent più lungo in modo da coprire tutta la vena anonima, e non solo il tratto stenotico, fino alla confluenza in vena cava superiore.



Figura 25: Stent Wrapsody® posizionato a coprire tutta la vena anonima di sinistra

CAPITOLO 4

RISULTATI

I dati ottenuti sono stati elaborati a livello statistico per quanto riguarda i trattamenti periferici, al fine di calcolare la pervietà primaria e pervietà secondaria, espresse come percentuali di Pazienti che hanno raggiunto un certo intervallo temporale dopo il trattamento.

Nei Pazienti trattati a livello delle vene centrali invece è stato adottato un approccio più descrittivo, visto l'eterogeneità dei trattamenti e la scarsa numerosità dei Pazienti di questo gruppo.

RISULTATI DEL TRATTAMENTO NELLA PATOLOGIA STENO- OSTRUTTIVA NEL DISTRETTO VENOSO PERIFERICO

La pervietà primaria totale, espressa come frequenza cumulativa inversa e frequenza cumulativa inversa percentuale, nei vari intervalli di tempo risulta dalla *tabella 2*. Viene riportata anche la frequenza non cumulativa per completezza.
Tabella 2

PERVIETA' PRIMARIA TOTALE	Frequency	ICF (ICRF)
Totali		34 (100%)
Fino a 30 giorni	1	34 (100%)
Fino a 90 giorni	3	33 (98%)
Fino a 180 giorni	10	30 (90%)
Fino a 360 giorni	10	20 (60%)
Oltre 360 giorni	10	10 (30%)

Dai dati emersi, osservando la frequenza, si nota che una sola complicanza è emersa nei primi 30 giorni. Nello specifico non è stato possibile salvare la FAV ed il Paziente ha posizionato un CVC sei giorni dopo. In tre casi la pervietà non è arrivata ai 90 giorni.

Osservando la frequenza cumulativa inversa percentuale si nota che la maggior parte dei Pazienti, ovvero 30 (90%), ha raggiunto una pervietà primaria di 180 giorni. Di questi, 20 hanno raggiunto i 360 giorni con accesso pervio e a loro volta 10 di questi ultimi sono arrivati oltre i 360 giorni di pervietà primaria.

Dei Pazienti sottoposti al primo intervento è stata poi analizzata la pervietà primaria a seconda che il trattamento sia stato eseguito con pallone medicato (17 Pazienti) o non medicato (17 Pazienti), le quali risultano rispettivamente dalla *tabella 3* e dalla *tabella 4*.

Tabella 3

PERVIETA' PRIMARIA, PTA SEMPLICE	Frequency	ICF (ICRF)
Totali		17 (100%)
Fino a 90 giorni	3	17 (100%)
Fino a 180 giorni	4	14 (82%)
Fino a 360 giorni	7	10 (58%)
Oltre 360 giorni	3	3 (17 %)

Tabella 4

PERVIETA' PRIMARIA, PTA MEDICATA (IN.PACT ®)	Frequency	ICF (ICRF)
Totali		17 (100%)
Fino a 30 giorni	1	17 (100%)
Fino a 180 giorni	6	16 (94%)
Fino a 360 giorni	3	10 (59%)
Oltre 360 giorni	7	7 (41%)

Risulta evidente da queste due tabelle che la differenza tra i due trattamenti non sia particolarmente significativa fino ai 360 giorni, per presentare poi una differenza nel tempo oltre i 360 giorni: 41% della PTA medicata contro il 17% della PTA semplice.

Graficamente questa differenza è rappresentata dall'immagine sottostante (fig 26), che rappresenta il diagramma di Kaplan-Meier relativo ai dati raccolti sulla pervietà primaria suddivisa per tipologia di trattamento.

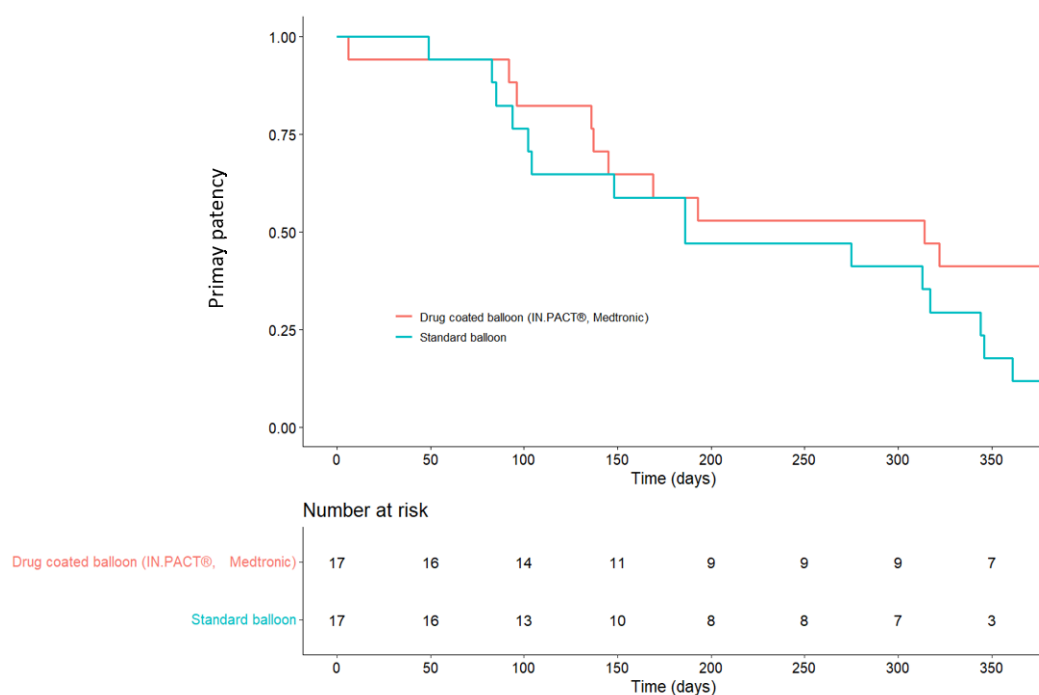


Figura 26: Curve di Kaplan-Meier riguardo la pervietà primaria, rispettivamente con PTA medicata e PTA standard.

Dei 14 Pazienti che sono andati incontro ad una seconda rivascolarizzazione è stata calcolata la pervietà secondaria totale sempre espressa come frequenza cumulativa inversa assoluta e percentuale nei vari intervalli di tempo, mostrati nella *tabella 5*.

Tabella 5

PERVIETA' SECONDARIA TOTALE	Frequency	ICF (ICRF)
Totali		14 (100%)
Fino a 30 giorni	1	14 (100%)
Fino a 90 giorni	2	13 (93%)
Fino a 180 giorni	1	11 (79%)
Fino a 360 giorni	4	10 (72%)
Oltre 360 giorni	6	6 (43%)

Dai dati ottenuti emerge che un solo caso ha mostrato complicanze nei primi 30 giorni. La maggior parte dei Pazienti, ovvero 10 (72%) ha raggiunto 360 giorni di pervietà secondaria.

Dei 14 Pazienti totali sottoposti a secondo intervento, è stata quindi calcolata la pervietà secondaria tenendo conto del tipo di trattamento, con pallone medicato (7 Pazienti) o non medicato (7 Pazienti). Le rispettive pervietà secondarie risultano rispettivamente dalla *tabella 6* e dalla *tabella 7*, sempre espresse come frequenze cumulative inverse assolute e percentuali.

Tabella 6

PERVIETA' SECONDARIA, PTA MEDICATA (IN.PACT ®)	Frequency	ICF (ICRF)
Totali		7 (100%)
Fino a 90 giorni	1	7 (100%)
Fino a 180 giorni	1	6 (86%)
Fino a 360 giorni	2	5 (72%)
Oltre 360 giorni	3	3 (43%)

Tabella 7

PERVIETA' SECONDARIA, PTA SEMPLICE	Frequency	ICF (ICRF)
Totali		7 (100%)
Fino a 30 giorni	1	7 (100%)
Fino a 90 giorni	1	6 (86%)
Fino a 360 giorni	2	5 (72%)
Oltre 360 giorni	3	3 (43%)

Da queste ultime tabelle riguardanti la pervietà secondaria i dati raccolti non mostrano differenze in termini di pervietà a lungo termine nei due gruppi sottoposti a re-intervento.

Nel medio termine invece, in particolare negli intervalli fino a 180 giorni, il trattamento con pallone medicato ha mostrato un miglior risultato ottenendo le stesse percentuali di pervietà secondaria a 180 giorni dell'angioplastica standard a 90 giorni (86%).

RISULTATI DEL TRATTAMENTO NELLA PATOLOGIA STENO- OSTRUTTIVA NEL DISTRETTO VENOSO CENTRALE

RISULTATI PTA CENTRALI (5):

Nei Pazienti sottoposti a PTA standard in 2 casi su 3 la pervietà è stata di oltre 360 giorni, mentre un caso è andato incontro a recidiva precoce, venendo sottoposto a nuova PTA però con pallone medicato a 112 giorni dal primo intervento. La documentazione clinica ha mostrato come questo Paziente presentasse condizioni generali scadenti già al primo intervento, ciò può aver inciso sulla buona riuscita del trattamento.

L'angioplastica medicata è stata usata in 3 casi. In un solo caso è stato usato primariamente ed esclusivamente il pallone medicato, ottenendo una pervietà di oltre 360 giorni. Negli altri due casi è stato usato per il re-intervento del Paziente

sopra menzionato ed in un altro caso prima del posizionamento di uno stent WRAPSODY ®.

RISULTATI STENTING CENTRALI (6):

In 3 casi le steno-ostruzioni sono state trattate mediante il posizionamento di uno stent scoperto (VENOVO ®), arrivando in tutti i casi ad una pervietà di oltre 360 giorni. Un caso si è complicato con occlusione dovuta a frattura delle maglie dello stent ed è stato necessario posizionare un altro stent all'interno di quello occluso, questa volta un WRAPSODY ®.

Negli altri 3 Pazienti è stato posizionato uno stent dedicato WRAPSODY ®. Nel primo caso ha raggiunto oltre i 360 giorni di pervietà, mostrando però un calibro ridotto della vena anonima prossimale allo stent nella TC eseguita 458 giorni dopo l'intervento. Nel secondo caso ha raggiunto i 90 giorni di pervietà prima di trombizzarsi a causa di una nuova stenosi della vena anonima nel tratto prossimale allo stent. L'ultimo caso ha raggiunto i 90 giorni di pervietà dopodiché è stato interrotto il follow up per il termine della raccolta dati a marzo 2022. In quest'ultimo Paziente è stato utilizzato un approccio combinato preparando la vena mediante angioplastica con pallone medicato, posizionando poi lo stent.

Quest'ultimo Paziente trattato è meritevole di una considerazione a parte per vari motivi.

Innanzitutto si tratta di un Paziente con rene trapiantato da diversi anni, che prima del trapianto era sottoposto ad emodialisi tramite FAV. Nonostante l'accesso fosse stato chiuso precedentemente è comunque comparsa una complicanza tardiva legata alla presenza della fistola in passato. In secondo luogo è da evidenziare la scarsa funzionalità renale che obbligava ad attente valutazioni per quanto concerne l'utilizzo del mezzo di contrasto nelle indagini diagnostiche e quindi nelle procedure interventistiche, dato anche che questo Paziente è in terapia con altri farmaci nefrotossici quali la Ciclosporina ed Ace-Inibitori.

Non potendo quindi essere sottoposto ad Angio-TC con MDC per lo studio dei vasi venosi centrali, la diagnostica si è basata sulla flebografia con iniezione endovenosa di anidride carbonica (CO₂) mediante l'apposito iniettore (Angiodroid ®), previo cateterismo della vena succlavia, integrata anche con acquisizione di immagini Cone-Beam-CT contestuali.



Figura 27: Immagine CT con CO₂ ricostruita che mostra l'ostruzione della vena anonima di sinistra.

L'immagine soprastante (Fig. 27) mostra una ricostruzione TC MinIP-Thin sul piano coronale che rende più evidente il mezzo di contrasto gassoso radiotrasparente. Si può notare l'occlusione della vena brachio-cefalica di sinistra e numerosi circoli collaterali che drenano nella vena brachio-cefalica controlaterale.

Il Paziente è stato sottoposto successivamente ad angioplastica e stenting, sotto controllo fluoroscopico con l'ausilio di Cone-Beam-CT e guida ecografica intravascolare (IVUS) avvalendosi di somministrazione esclusiva di CO₂ endovenosa con iniettore dedicato (Angiodroid ®). L'intervento è stato eseguito canalizzando l'ostruzione con manovre di avanzamento combinato di guida e catetere. Quindi è stata praticata l'angioplastica con pallone ad alta pressione completata con pallone medicato (IN.PACT ® di diametro 12 mm). È stato infine posizionato uno stent dedicato WRAPSODY ® esteso a coprire il tratto ostruito fino a protudere prossimalmente in vena cava superiore, al fine di prevenire fenomeni di edge stenosis prossimali al margine dello stent.

La considerazione importante in questo caso riguarda l'assente utilizzo del mezzo di contrasto organo-iodato per preservare la funzionalità del rene trapiantato del Paziente, nonostante la complessità generale della procedura.

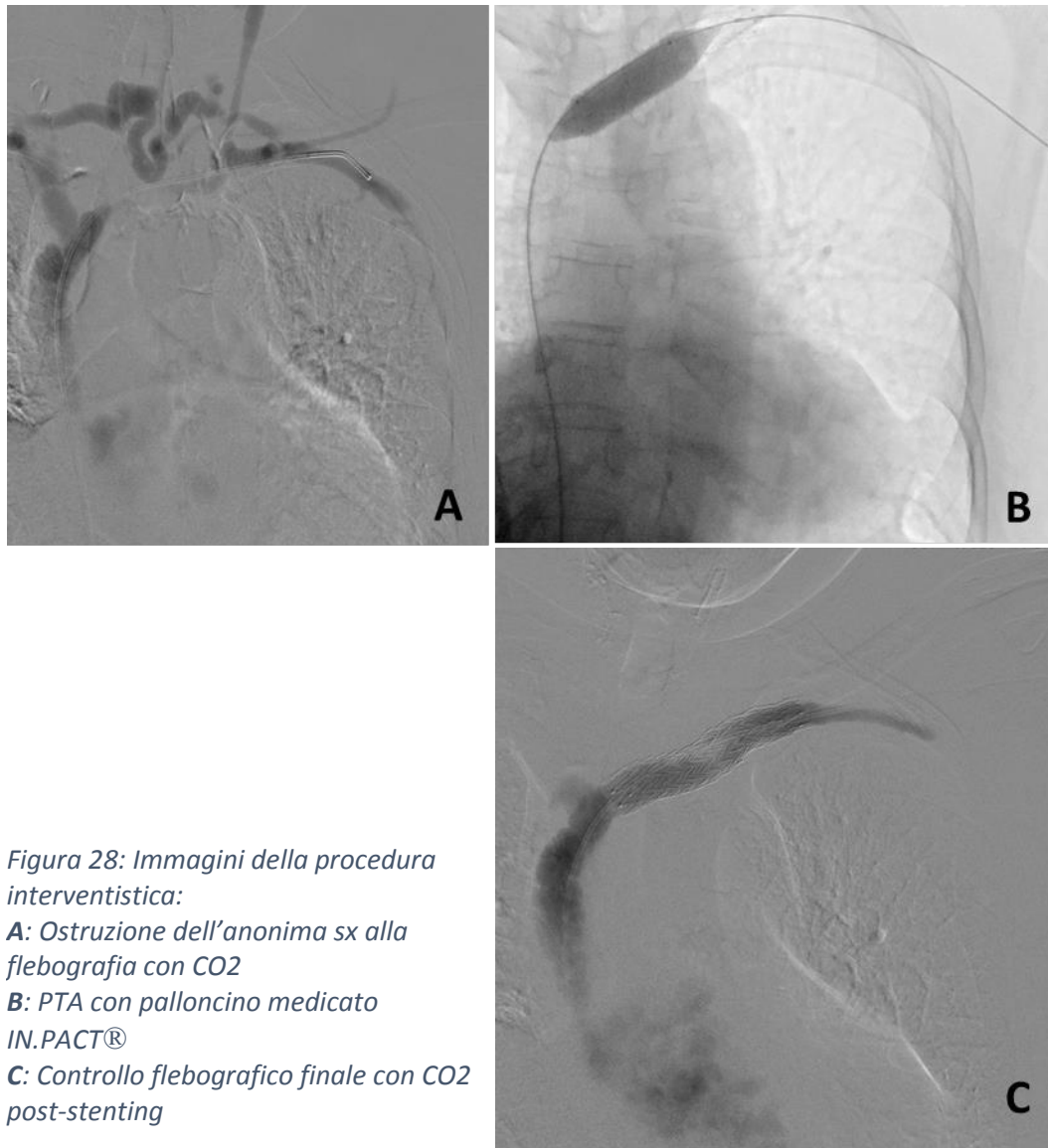


Figura 28: Immagini della procedura interventistica:

A: *Ostruzione dell'anomima sx alla flebografia con CO₂*

B: *PTA con palloncino medicato IN.PACT®*

C: *Controllo flebografico finale con CO₂ post-stenting*

CAPITOLO 5

DISCUSSIONE

Il trattamento endovascolare è considerato dalle linee guida internazionali l'opzione terapeutica di scelta nel ripristino delle FAV disfunzionanti, riservando alla chirurgia esclusivamente i casi di insuccesso delle varie tecniche ormai consolidate [8-15].

Le evoluzioni tecniche e tecnologiche tra cui l'introduzione dei sistemi di tromboaspirazione e l'utilizzo di palloni medicati al paclitaxel o al sirolimus, possono determinare un ulteriore miglioramento dell'outcome di queste procedure, il cui fine ultimo è quello di garantire un maggior utilizzo nel tempo di un accesso vascolare, prolungando così il periodo di dialisi senza dover allestire nuovi accessi o posizionare cateteri venosi centrali, preservando in tal modo il patrimonio venoso di questi Pazienti indispensabile per la loro sopravvivenza.

Il tasso di pervietà primaria a 180 giorni dopo trattamento endovascolare eseguito con tecniche convenzionali (pallone ad alta pressione) nel trattamento delle complicanze stenotiche si attesta intorno al 60% come dato riportato in letteratura, ormai consolidato, in numerosi studi prospettici, retrospettivi, review e metanalisi [16, 18].

Il dato ottenuto a 180 giorni in questo studio nel distretto periferico è del 90% significativamente superiore a quello della letteratura ma questo impone una attenta analisi perché è sicuramente influenzato anche da altri fattori, diversi da quello tecnico, tra i più rilevanti è d'obbligo citare la diagnosi precoce delle complicanze stenotiche ottenuta con puntuali e sistematici programmi di sorveglianza condotti da medici Nefrologi esperti e confidenti con l'Eco-Doppler [8, 18].

Questo dato di pervietà primaria a 180 giorni non premia in termini di significatività statistica l'utilizzo dei palloni medicati rispetto al pallone semplice (96% vs 82%) ma il dato migliore del pallone medicato riguarda la pervietà a lungo termine oltre i 360 giorni.

Infatti l'utilizzo del pallone medicato ha garantito una pervietà primaria oltre i 360 giorni del 41% rispetto al 17% dei Pazienti trattati con angioplastica semplice.

Questo risultato è in linea con la più recente letteratura, costituita da review, ampi trial prospettici randomizzati multicentrici ed in particolare due recentissime metanalisi, in cui emerge che l'utilizzo del pallone medicato garantisce vantaggi statisticamente significativi a lungo termine riducendo drasticamente il tasso di reintervento [10, 16, 20] anche se esistono studi rilevanti con dati contrastanti e pertanto sono necessari ulteriori studi di approfondimento [19].

Anche nei trattamenti delle recidive steno-ostruttive i dati ottenuti sono incoraggianti con una pervietà secondaria totale del 79% e 72% rispettivamente a 180 e 360 giorni, e del 43% oltre i 360 giorni.

In letteratura viene descritta l'uso dell'angioplastica percutanea nel trattamento delle restenosi con valutazioni anche sull'impatto dell'utilizzo del pallone medicato con risultati contrastanti [19, 21].

Il dato di pervietà secondaria ottenuto in questo studio non mostra alcuna differenza nell'utilizzo del pallone medicato rispetto all'utilizzo del pallone semplice che quindi non determina quel vantaggio a lungo termine dei primi interventi.

Questo potrebbe far supporre l'importanza dell'utilizzo del pallone medicato in prima battuta, al fine di ritardare il più possibile la comparsa di recidive steno-occlusive nella FAV anche se esistono plurimi altri fattori che possono influenzare l'esito di una PTA di una fistola disfunzionante [22].

Tra i fattori locali va ricordato il barotrauma determinato dalle precedenti angioplastiche [5]

Tuttavia esistono altri fattori clinici come ad esempio l'esistenza di comorbidità quali il diabete, anatomici quali la sede della stenosi, biochimici e tecnici, fino ad arrivare al tipo di fistola e alla sua età, che possono influenzare negativamente l'esito dell'angioplastica e non sono stati valutati in questa casistica rappresentando un importante limitazione di questo studio.

Per quanto riguarda le procedure del distretto venoso centrale invece, i molteplici approcci terapeutici e la scarsa numerosità dei Pazienti di questo gruppo hanno

impedito di ottenere dei dati statistici coerenti. Tuttavia è stata eseguita un'analisi descrittiva dei trattamenti innovativi eseguiti e dei dati empirici emersi, anche in prospettiva di una maggior richiesta di questo tipo di interventi endovascolari nel futuro prossimo.

Il tasso d'incidenza delle steno-ostruzione venose centrali riportato in letteratura è compreso tra 19 e 41%. [23]

Il danno vasale indotto da precedenti cateterismi è il principale fattore di rischio nello sviluppo di tale complicanza che si correla a tempo di permanenza del catetere, sito di inserimento e numero di cateterismi. Altri fattori di rischio sono emodinamici, sistemici analoghi a quelli descritti per il distretto periferico e correlati alle caratteristiche distorsioni anatomiche, prevalenti sul lato sinistro [23].

I trattamenti endovascolari approvati dalle linee guida sono l'angioplastica associata all'impianto di stent scoperti o stent ricoperti in caso di insuccesso tecnico o recidiva precoce [15].

Dei tre Pazienti sottoposti a PTA semplice, inclusi nello studio, uno solo è andato incontro a recidiva precoce mentre gli altri due casi sono arrivati oltre i 360 giorni senza recidive steno-occlusive.

In letteratura il tasso di restenosi precoce è del 30% e viene stressata la necessità di eseguire tali procedure solo nei casi realmente sintomatici perché l'angioplastica nelle stenosi asintomatiche può peggiorare la situazione innescando o accelerando una grave restenosi [23].

Analizzando la documentazione clinica del Paziente con restenosi precoce sono emersi dei fattori clinici, come sopra anticipato, legati alle scadenti condizioni generali del Paziente che possono aver influito significativamente sull'insorgenza della recidiva a breve termine [22].

Esiste anche la possibilità che il mantenimento della pervietà delle vene centrali possa essere condizionato negativamente anche dalla diversa struttura anatomica della parete rispetto alle vene periferiche [23].

Nei 6 Pazienti sottoposti a stenting è emersa una grande variabilità nei risultati.

Nei Pazienti in cui è stato posizionato uno stent a maglie scoperte VENOVO ®, è stata documentata una buona pervietà a lungo termine, nonostante questi dispositivi non siano stati progettati per essere posizionati nelle vene anonime e succlavie ed in letteratura vengano riportati complicanze quali accorciamenti, migrazioni, fratture [23].

Le maglie scoperte possono teoricamente essere facilmente colonizzate e valicate dalle cellule endoteliali qualora sia presente uno stimolo che induca iperplasia intimale, in tal caso un eventuale re-intervento di rivascolarizzazione dello stent occluso può risultare molto difficoltoso come da noi sperimentato in un caso di seguito riportato.

Nella nostra esperienza abbiamo registrato un caso di occlusione dello stent VENOVO ® per frattura dell'impalcatura metallica, con conseguente lieve migrazione verso la vena cava che quindi ha reso necessario un secondo intervento di stenting intrastent con WRAPSODY ® per ripristinare la pervietà dell'asse venoso e garantire il corretto funzionamento della fistola.



Figura 29: Stent WRAPSODY ® posizionato internamente a uno stent VENOVO ® fratturato, controllo finale.

L'esito della procedura è stato positivo e il Paziente continua ad eseguire regolarmente la dialisi attraverso la fistola regolarmente funzionante con una pervietà secondaria di poco inferiore a 360 giorni.

Il tasso di pervietà primaria, riportata nel primo trial randomizzato prospettico recentemente pubblicato sull'uso del Wrapsody, a 6 e 12 mesi è rispettivamente del 97.7% e del 84.6% [24].

In altri due Pazienti è stato posizionato questo stesso stent ricoperto con insorgenza tuttavia di stenosi nel segmento di vene prossimale allo stent, ovvero tra il margine prossimale dello stent e lo sbocco in vena cava (edge stenosis), rispettivamente dopo 90 e 360 giorni dall'impianto.

L'ipotesi più probabile alla base delle "edge stenosis" si basa sul cambiamento dell'emodinamica dopo stent che porterebbe a concentrare le forze pressorie sul segmento scoperto di vena anonima inducendone così il rimodellamento della parete e la stenosi. Inoltre il corretto impianto di tali dispositivi richiede una congrua curva di apprendimento.

Per questo motivo nell'ultimo caso trattato, questo tipo di stent è stato posizionato in modo da coprire interamente la vena anonima fino alla confluenza in vena cava e non solamente il tratto ostruito.

Riguardo l'utilizzo degli stent ricoperti in letteratura sono presenti dati incoraggianti con tassi di pervietà notevolmente superiori rispetto allo stent scoperto e all'angioplastica.

Quaretti riporta un tasso di pervietà a 3, 6, 12 e 24 mesi del 100%, 100%, 100% e 84% degli stent ricoperti rispetto al 90%, 79%, 58% e 43% dell'angioplastica ($P = 1/4 .014$) e 84%, 80%, 75% e 46% per stent scoperto ($P = 1/4 .062$) senza riportare complicanze quali rottura, dislocazioni e perforazioni [23].

Un recentissimo studio conferma i dati positivi di pervietà primaria correlandoli inoltre a caratteristiche delle vene trattate quali diametro, superiore a > 12 mm e l'assenza di calcificazioni questo permetterà in futuro di dare indicazioni più stringenti e corrette anche in relazioni alle caratteristiche anatomiche [17].

Questi dati in definitiva dimostrano un vantaggio di tipo meccanico dello stent ricoperto rispetto a quello scoperto e alla PTA.

Un ulteriore importante vantaggio dello stent ricoperto rispetto agli stent non ricoperti è quello legato alla maggior facilità nel ritrattamento, in generale per una più agevole canalizzazione, come confermato da dati di pervietà secondaria migliori rispetto a quelli di pervietà primaria riportati in letteratura [25].

Questo studio presenta numerosi limiti, alcuni sopra già riportati, altri più generici ma significativi, in particolare la natura retrospettiva monocentrica, la mancanza di randomizzazione del campione ed il numero relativamente ridotto di Pazienti studiati in particolare nel distretto centrale.

CAPITOLO 6

CONCLUSIONI

Le tecniche endovascolari per il mantenimento della regolare funzionalità delle fistole arterovenose per dialisi nel tempo hanno assunto un ruolo fondamentale determinando un progressivo abbandono delle tecniche chirurgiche.

L'impiego di dispositivi innovativi quali sistemi di tromboaspirazione, palloncini medicati e stent dedicati stanno garantendo un miglioramento nei risultati a breve e lungo termine, che si traduce in un sempre crescente numero di sedute dialitiche attraverso lo stesso accesso vascolare, senza ricorrere a nuovi confezionamenti chirurgici o all'impiego di cateteri venosi centrali gravati da un elevatissimo tasso di complicanze.

In particolare il dato più significativo emerso dal nostro studio, concorde alla letteratura di riferimento, è legato al vantaggio a lungo termine sulla pervietà primaria, utilizzando i palloni medicati, nel trattamento della patologia stenotrostruttiva dell'efferente venoso periferico della FAV dell'arto superiore, con una netta riduzione del rischio di re-stenosi.

Per quanto riguarda i trattamenti del distretto venoso centrale i dati sono limitati e frammentari in relazione ai plurimi tipi di approccio e al numero contenuto di casi e pertanto necessitano di un consolidamento attraverso l'esecuzione di un numero maggiore di procedure con approccio maggiormente standardizzato.

L'utilizzo di stent ricoperti può sicuramente garantire un'adeguata soluzione all'elevato tasso di restenosi registrato con la sola dilatazione con catetere a palloncino. Tuttavia l'utilizzo di stent venosi dedicati implica problematiche legate al corretto impianto per prevenire l'insorgenza delle descritte "edge stenosis".



Figura 30: Ricostruzione TC Para-sagittale; si nota lo stent VENOVO® fratturato ed occluso

Le complicanze degli stent non ricoperti quali fratture (Fig. 30), dislocazioni da noi sperimentate e riportate in letteratura impongono attente riflessioni sul loro uso ed ulteriori studi di approfondimento.

Infine è fondamentale sottolineare che il buon esito delle procedure endovascolari di salvataggio di fistola artero-venosa per dialisi, garantiscono in definitiva una riduzione dei tassi di morbidità e mortalità nei Pazienti in insufficienza renale cronica, inevitabilmente connesse al malfunzionamento dell'accesso venoso.

Per quanto appena detto è auspicabile un continuo affinamento di queste innovative tecniche supportato da studi clinici sempre più completi e approfonditi.

BIBLIOGRAFIA

1. “Nefrologia Medica”, C. Ronco, PICCIN 2020
2. “Hospital utilization among chronic dialysis patients”, Pradeep Arora *et al.* J Am SocNephrol, 2000. DOI: 10.1681/ASN.V114740.
3. “Trattato di Anatomia Umana”, Giuseppe Anastasi *et al.*, EDI-ERMES
4. “Intimal Hyperplasia and Arteriovenous Fistula Failure: Looking Beyond Size Differences”, Roberto I. Vazquez-Padron *et et al.* DOI:10.34067/KID.0002022021.
5. “Cellular, molecular and immunological mechanisms in the pathophysiology of vein graft intimal hyperplasia”, Amit K Mitra *et al.* DOI:10.1111/j.1440-1711.2005.01407.x
6. “Most Important Chronic Complications of Arteriovenous Fistulas for Hemodialysis”, Radojica Stolic, 2012. DOI: 10.1159/000343669.
7. “Factors affecting arteriovenous fistula dysfunction: A narrative review”, Joana Gameiro and Jose Ibeas, 2019. DOI: 10.1177/1129729819845562
8. “Endovascular Treatment of Failing Arterio-Venous Fistula for Hemodialysis”, Khalid Abdo El Hendawy *et al.* Sys Rev Pharm 2021; 12(4): 131-136.
9. “Diagnosis of Arteriovenous Fistula Dysfunction”, Tushar J. Vachharajani, 2012. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2012.01094.x
10. “Primary endpoint results of the IN.PACT AV access randomized trial: outcomes through six months”, Andrew Holden *et al.* CIRSE 2019, September 7-11, Barcellona, Spain.
11. “Central Vein Stenosis: A Nephrologist’s Perspective”, Anil K.*et al.*, 2007. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2007.00242.x.

12. "Evaluation of a Novel SpunPolytetrafluoroethylene Stent Graft in anOvine External Iliac Artery Model", Bart L. Dolmatch *et al*, 2020.
DOI: 10.1016/j.jvir.2019.07.036.
13. "Drug-Coated Balloon Angioplasty in Hemodialysis Circuits: A Systematic Reviewand Meta-Analysis", Sean. A *et al*, 2019.
DOI: 10.1016/j.jvir.2019.01.012.
14. "Outcomes after endovascular mechanical thrombectomy in occluded vascular access used for dialysis purposes", Johannes W. Drouven *et al*, 2020. DOI: 10.1002/ccd.28730.
15. "KDOQI clinical practice guideline for vascular access: 2019 update", Charmaine E. Lok *et al*, 2020.
16. "A systematic review and meta-analysis of plain versus drug-eluting balloon in the treatment of juxta-anastomotic hemodialysis arteriovenous fistula stenosis", Vanessa Rokoszak *et al*, 2019.
DOI: 10.1016/j.jvs.2019.07.075.
17. "One-year outcomes and predictive factors for primary patency after stent placement for treatment of central venous occlusive disease in hemodialysis patients", Bin Chen *et al*, 2021.
DOI: 10.1177/20406223211063039.
18. "Quality Improvement Guidelines for Percutaneous Image-Guided Management of the Thrombosed or Dysfunctional Dialysis Circuit", Sean R. Dariushnia *et al*, 2016. DOI: 10.1016/j.jvir.2016.07.015.
19. "The Lutonix AV Randomized Trial of Paclitaxel-Coated Balloons in Arteriovenous Fistula Stenosis: 2-Year Results and Subgroup Analysis", Scott O Trerotola *et al*, 2019. DOI: 10.1016/j.jvir.2019.08.035.

20. “Drug-Coated Balloon Versus Plain Balloon Angioplasty for Hemodialysis Dysfunction: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials”, Chenyu Liu *et al*, 2021. DOI: 10.1161/JAHA.121.022060.
21. “Percutaneous angioplasty using a paclitaxel-coated balloon improves target lesion restenosis on inflow lesions of autogenous radiocephalic fistulas: a pilot study”, Chi Cheng Lai *et al*, 2014.
DOI: 10.1016/j.jvir.2013.12.014
22. “Predictors associated with early and late restenosis of arteriovenous fistulas and grafts after percutaneous transluminal angiography”, Quan Zheng *et al*, 2021. DOI: 10.21037/atm-20-7690.
23. “Stent Grafts Provided Superior Primary Patency for Central Venous Stenosis Treatment in Comparison with Angioplasty and Bare Metal Stent: A Retrospective Single Center Study on 70 Hemodialysis Patients”, Pietro Quaretti *et al*, 2016. DOI: 10.1177/1538574416639149.
24. “First Clinical Results of the Merit WRAPSODY™ Cell- Impermeable Endoprosthesis for Treatment of Access Circuit Stenosis in Haemodialysis Patients”, James Gilbert *et al*, 2021.
DOI: 10.1007/s00270-021-02953-8
25. “Efficacy of covered stent placement for central venous occlusive disease in hemodialysis patients”, Javier E Anaya-Ayala *et al*, 2011.
DOI: 10.1016/j.jvs.2011.03.260.

RINGRAZIAMENTI

In primis desidero ringraziare sentitamente la Relatrice Professoressa Raffaella Motta ed il Correlatore Dottor Luca Boi per aver creduto in questa idea e per avermi seguito nella compilazione della Tesi di Laurea.

Un ringraziamento speciale ai miei genitori Renata e Loris, a mia sorella Miriam e a tutta la mia Famiglia, per avermi supportato fino alla Laurea in Medicina e Chirurgia e per aver sostenuto ogni mia decisione.

Ringrazio gli amici e i compagni di corso che hanno reso positiva e vivace questa esperienza di sei anni di corso universitario a Padova.

Un grazie anche a tutta l'equipe dell'angiografia interventistica della Radiologia dell'Ospedale San Bortolo di Vicenza, composta dai Medici Dott. Luca Boi, Dott. Mario Beghetto, Dott. Jacopo Dall'Acqua, Dott.ssa Silvia Ceccato, Dott. Luca Spigolon.

Ringrazio il Direttore dell'Unità Operativa Dottor Sergio Savastano, tutti i Tecnici di Radiologia e gli Infermieri Professionali dell'equipe.

Ringrazio il Professor Claudio Ronco ed il Dottor Nicola Marchionna, Medici della Nefrologia dell'Ospedale San Bortolo di Vicenza, per aver permesso la realizzazione di questo studio sui Pazienti in cura presso la loro Unità operativa e per il supporto fornitomi durante la raccolta dei dati.

Ringrazio infine la mia ragazza Elena, sempre vicina e pronta a sostenermi in ogni momento e in ogni prova, per avermi trasmesso stima e coraggio e per tutto il tempo che mi ha dedicato.