

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica

Direttore: Ch.mo Prof. Federico Rea

U.O.C. Chirurgia Vascolare ed Endovascolare

Direttore: Ch.mo Prof. Franco Grego

TESI DI LAUREA

**Ruolo dell'EndoSuture Aneurysm Repair (ESAR)
per la prevenzione e il trattamento dell'endoleak 1A**

Relatore: Ch.mo Prof. Michele Antonello

Correlatori: Dott. Francesco Squizzato

Dott.ssa Simona Marrocco

Laureanda: Sara Durante

Anno Accademico 2023/2024

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
INTRODUZIONE	5
1. ANEURISMA DELL’AORTA ADDOMINALE	5
1.1. Definizione	5
1.2. Cenni di anatomia.....	6
1.3. Classificazione.....	7
1.4. Epidemiologia.....	9
1.5. Fattori di rischio.....	10
1.6. Eziologia.....	13
1.7. Patogenesi.....	13
1.8. Manifestazioni cliniche.....	15
1.9. Diagnosi.....	17
1.10 Indicazioni al trattamento	22
1.11. Trattamento chirurgico	22
1.12. Trattamento endovascolare.....	24
1.12.1. La procedura.....	24
1.12.2. Vantaggi	25
1.12.3. Complicanze.....	26
1.12.4. Follow-up	30
1.12.5. Requisiti anatomici e criticità del colletto sottorenale	31
2. ESAR	33
2.1. Razionale e indicazioni.....	33
2.2. Strumentazione	34
2.3. Procedura	36
2.4. Controindicazioni	37

INTRODUZIONE ALLO STUDIO	39
SCOPO DELLO STUDIO	41
MATERIALI E METODI	43
Disegno dello studio	43
Selezione del campione.....	43
Raccolta dati.....	44
Follow-up.....	44
Endpoints	44
Analisi statistica	45
RISULTATI	47
DISCUSSIONE	59
Limiti dello studio.....	63
CONCLUSIONI	65
BIBLIOGRAFIA	67

RIASSUNTO

Introduzione: Il trattamento endovascolare dell'aneurisma dell'aorta addominale (EVAR) è una valida alternativa alla chirurgia a cielo aperto, ma è associata a varie complicanze, sia sistemiche che legate all'endoprotesi (endoleaks, infezione, migrazione, trombosi, kinking), tra cui il più importante è sicuramente il fallimento del sealing prossimale. Quest'ultimo può essere gestito con l'utilizzo di Heli-FX EndoAnchor system (Medtronic Vascular, Minneapolis, MN-USA), che può avvenire sia durante l'EVAR primario, sia come intervento successivo.

Scopo dello studio: Indagare il ruolo e gli esiti dell'EndoSuture Aneurysm Repair (ESAR, Medtronic Heli-FX EndoAnchor) per la prevenzione e il trattamento dell'inadeguato sealing prossimale nell'EVAR.

Materiali e metodi: Riportiamo un'analisi retrospettiva multicentrica dei pazienti trattati con ESAR (2016-2024) per il trattamento primario dell'aneurisma dell'aorta addominale nei pazienti giovani o con colletto ostile (gruppo di prevenzione) o per il trattamento di endoleak IA/migrazione protesica (gruppo di trattamento). Le caratteristiche ostili del colletto prossimale, valutate all'angioTC preoperatoria, erano: lunghezza < 10mm, diametro > 28mm, forma non cilindrica, mismatch del diametro >10%, angolazione $\alpha > 45^\circ$ o $\beta > 60^\circ$.

Gli endpoints sono stati il successo procedurale (corretto posizionamento delle EndoAnchors in assenza di endoleak 1A all'angiografia finale) e il buon sealing prossimale al follow-up.

Risultati: Dei 124 pazienti, 86 (69%) erano nel gruppo di prevenzione e 38 (31%) nel gruppo di trattamento. Il diametro medio dell'aneurisma era di $57 \pm 9,6$ mm nel primo gruppo e di $68,1 \pm 15,7$ mm nel secondo. Almeno una caratteristica ostile del colletto prossimale era presente in 70 pazienti (81,4%) del gruppo di prevenzione. Il successo procedurale è stato del 96,5% nel gruppo di prevenzione e del 89,8% nel gruppo di trattamento. La libertà da endoleak 1A è stata del 100% per il gruppo di prevenzione e dell'86,8% nel gruppo di trattamento ($p = 0,002$). La libertà da reintervento è stata del 94,2% e dell'86,8% rispettivamente nel primo e nel secondo gruppo. Il follow-up medio è stato di circa 15 mesi.

Conclusioni: I dati ottenuti nel presente studio sembrano confermare il ruolo e l'efficacia dell'ESAR nella prevenzione dell'inadeguato sealing prossimale e nel

trattamento delle sue conseguenze, quali endoleak 1A e migrazione dell'endoprotesi. I risultati sembrano essere migliori nel caso della prevenzione piuttosto che del trattamento di tali complicanze.

ABSTRACT

Background: Endovascular aortic repair (EVAR) has become a valid alternative to open surgery, but it is still associated with many complications that can be classified into systemic complications and graft-related complications (endoleaks, graft infection, migration, collusion, kinking, and collapse). Proximal failure (endoleak 1A and endograft migration) can be managed by the Heli-FX EndoAnchor system (Medtronic Vascular, Minneapolis, MN-USA). The EndoAnchor implant may be implanted at the time of the initial endograft placement, or during a secondary procedure.

Objective: To investigate the outcomes of EndoSuture Aneurysm Repair (ESAR, Medtronic Heli-FX EndoAnchor) for the prevention and treatment of proximal endograft failure in EndoVascular Aneurysm Repair (EVAR).

Methods: We conducted a multicenter retrospective analysis of patients treated by ESAR (2016-2024) for primary treatment of abdominal aortic aneurysm (prevention group) or treatment of type 1A endoleak/endograft migration (treatment group). Proximal neck hostile characteristics, assessed on the preoperative computed tomography angiography, were: length < 10 mm, diameter > 28 mm, non-cylindrical shape, diameter mismatch $> 10\%$, angulation $\alpha > 45^\circ$ or $\beta > 60^\circ$. The endpoints were procedural success (successful deployment of EndoAnchors in absence of type 1A endoleak on the computed tomography angiography) and freedom from proximal endograft failure.

Results: There were 124 patients, 86 (69%) in the prevention group and 38 (31%) in the treatment group. Mean aneurysm diameter was $57 \pm 9,6$ mm for the first group and $68,1 \pm 15,7$ mm for the second one. At least one proximal neck hostile features were present in 70 patients (81,4%) in the prevention group. Procedural success was 96,5% in the prevention group and 89,8% in the treatment group. Freedom from type 1A endoleak was 100% in the prevention group and 86,8% in the treatment group. Freedom from reintervention was 94,2% in the first group and 86,8% in the second group. Mean follow-up was 15 months long.

Conclusions: Results found in this study seem to confirm the effectiveness of ESAR in the prevention and treatment of proximal failure, such as type IA endoleak

and endograft migration. Outcomes seems to be better for the prevention strategy instead of the treatment strategy.

INTRODUZIONE

1. ANEURISMA DELL’AORTA ADDOMINALE

1.1. Definizione

Il termine aneurisma (dal greco ἀνεύρυσμα, “dilatazione”) indica la dilatazione permanente di un segmento vasale. Esso si riferisce principalmente alle arterie, ma può essere usato anche per il cuore (aneurisma ventricolare) (1).

Per quanto riguarda gli aneurismi arteriosi, secondo la definizione proposta da Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms del 1991, essi consistono in una dilatazione localizzata e permanente di un’arteria, che superi del 50% il normale diametro atteso dell’arteria in quel punto. Questo permette di distinguere l’aneurisma arterioso sia dall’arteriomegalia, presenza di dilatazioni diffuse coinvolgenti svariati vasi con diametri del 50% maggiori rispetto al loro diametro atteso, sia dall’ectasia, focale dilatazione vasale per meno del 50% in più rispetto al diametro normale atteso per quel vaso (2).

Di tutte le arterie, quella più frequentemente colpita dalla patologia aneurismatica è l’aorta. Inoltre, l’80% degli aneurismi aortici colpiscono l’aorta addominale, mentre il restante 20% colpisce l’aorta toracica (compresi gli aneurismi toraco-addominali) (3).

L’attuale definizione di aneurisma dell’aorta addominale (AAA), quella con maggior consenso, riportata anche nelle linee guida della Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (SICVE) 2021, è quella proposta nel 1975 da McGregor, basata sulla misura del diametro dell’aorta addominale: è considerato aneurisma un diametro ≥ 3 cm. Questo valore è infatti il limite superiore a 2 deviazioni standard rispetto al diametro medio per entrambi i sessi. (4). Tuttavia, il valore medio del diametro aortico presenta una certa variabilità in differenti popolazioni. Perciò, il valore limite di 3 cm potrebbe non essere sempre appropriato per la definizione di AAA. Questo vale soprattutto per i soggetti di sesso femminile (5) o per alcune popolazioni asiatiche (6), in quanto in queste categorie il diametro dell’aorta addominale risulta essere minore. Infatti, secondo vari studi, il diametro dell’aorta addominale sembra essere influenzato da vari fattori, in particolare da età, sesso e costituzione corporea (peso, altezza, superficie corporea) (7–9) : esso aumenta lievemente con l’aumentare dell’età ed è maggiore nei maschi rispetto che

nelle femmine, anche se, più che una correlazione con il sesso in sé, sembrerebbe esservi una correlazione con la differenza di costituzione corporea, soprattutto con la superficie corporea. Proprio alla luce di queste considerazioni è stato proposto un normogramma per stimare il diametro aortico tenendo conto di questi tre fattori (10). Sfruttando questo strumento per poter ottenere un valore più personalizzato, si può utilizzare la definizione proposta da International Society for Cardiovascular Surgery / Society for Vascular Surgery per l'aneurisma dell'aorta addominale: si tratta di AAA quando vi è un diametro dell'aorta infrarenale superiore di almeno 1.5 volte il normale diametro atteso in quella stessa sede. In questo modo vengono maggiormente compensate le variazioni interindividuali (8). Infatti, utilizzare un valore massimo prefissato uguale per tutti, come nel caso della definizione di McGregor, può avere conseguenze epidemiologiche e sulla pratica clinica. Tant'è vero che l'utilizzo di una definizione piuttosto che di un'altra si può ripercuotere sui dati di prevalenza dell'AAA.

1.2. Cenni di anatomia

L'aorta nasce dal ventricolo sinistro del cuore ed è il vaso più grosso del nostro organismo. L'aorta addominale rappresenta la continuazione dell'aorta toracica in seguito al suo passaggio attraverso lo iato aortico del diaframma, a livello circa della 12esima vertebra toracica (T12). L'aorta addominale prosegue verso il basso, mantenendosi nella porzione posteriore dell'addome, nel cosiddetto spazio retroperitoneale. Si posiziona anteriormente e lievemente a sinistra rispetto alla colonna vertebrale, correndo parallelamente alla vena cava inferiore, che le sta a destra. Tenendo conto di eventuali variazioni individuali, vengono riportati i principali rami arteriosi che originano dall'aorta addominale (*Figura 1*). Indicativamente verso T12 e L1 (prima vertebra lombare) si diparte, anteriormente rispetto all'aorta addominale, il tronco celiaco ed immediatamente sotto, più lateralmente, l'arteria mesenterica superiore. Circa 1-2 cm sotto, a livello di L1-L2 si dipartono lateralmente le due arterie renali, una a destra e una a sinistra. A livello di L3 circa ha origine l'arteria mesenterica inferiore, anteriormente o lievemente verso sinistra. Infine, l'aorta si biforca a livello di L4, dividendosi in arteria iliaca comune di destra e arteria iliaca comune di sinistra (11).

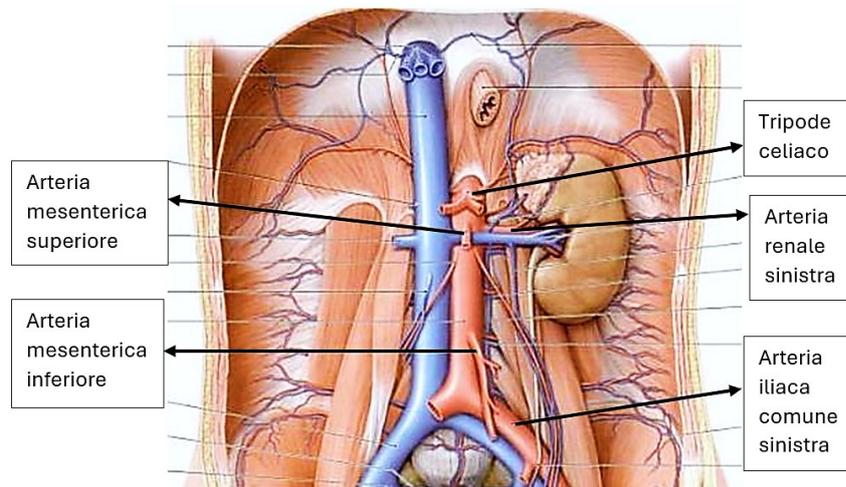


Figura 1

1.3. Classificazione

Dal punto di vista morfologico, gli aneurismi possono essere fusiformi o sacciformi (*Figura 2*). I primi, i più frequenti, sono delle dilatazioni che interessano l'intera circonferenza del vaso. I secondi sono delle estroflessioni che interessano solo una porzione della circonferenza del vaso.

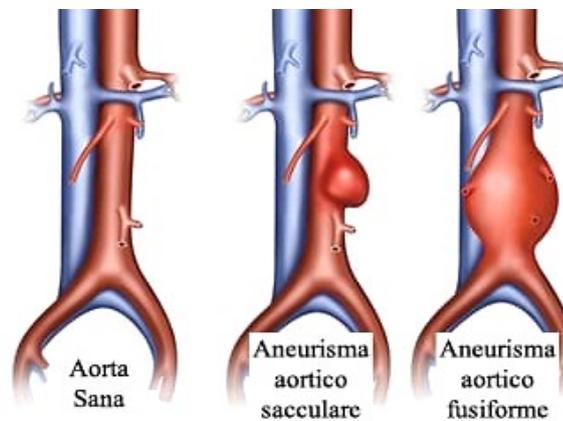


Figura 2

Inoltre, bisogna distinguere gli aneurismi dagli pseudoaneurismi. I primi prevedono il coinvolgimento di tutti e tre gli strati della parete vasale (tonache intima, media e avventizia). I secondi sono l'evoluzione di ematomi riforniti pulsanti e non sono rivestiti dalle tonache che compongono la parete vascolare. Infatti, si formano in seguito ad una fessurazione della parete arteriosa, solitamente dovuta a procedure percutanee, ma anche a causa di traumi, ed il sangue che fuoriesce viene tamponato dalle strutture circostanti e contenuto da una nuova parete che si forma in seguito all'attivazione della cascata di coagulazione. (12)

Dal punto di vista topografico, gli AAA si distinguono in (*Figura 3*):

- Infrarenali (o sottorenali): presentano un tratto sano sotto le arterie renali di almeno 1 cm (detto colletto sottorenale);
- Juxtarenali: presentano un colletto sottorenale di meno di 1 cm oppure arrivano a raso delle arterie renali, ma senza coinvolgerne l'ostio;
- Pararenali: vengono coinvolti anche gli osti di una o entrambe le arterie renali (ma non di mesenterica superiore e tronco celiaco);
- Soprarenali: vengono coinvolti gli osti delle arterie renali ed il tratto soprarenale, compresi gli osti dell'arteria mesenterica superiore e del tripode celiaco, senza però arrivare in cavità toracica.

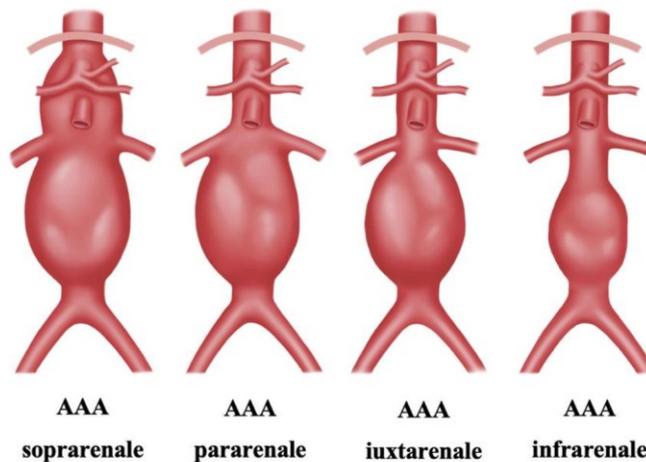


Figura 3

Il 90-95% degli AAA sono di tipo infrarenale (13). Essi da soli rappresentano circa il 70% di tutti gli aneurismi. Ciò si spiega considerando l'influenza di tre fattori: la parete del tratto di aorta sottorenale è quello più povero di elastina, proteina strutturale che consente il ritorno elastico dell'aorta in seguito alla tensione meccanica dell'onda pressoria arteriosa; questo tratto di aorta è anche quello maggiormente sottoposto allo stress emodinamico, perchè l'intensità dell'onda pulsatile aumenta man mano dall'arco aortico alla periferia; alla biforcazione dell'aorta si originano onde pressorie riflesse, ulteriore stress per la parete del vaso (14).

Le altre localizzazioni dell'AAA (soprarenale, pararenale e iuxtarenale) sono più rare e, insieme agli aneurismi toracoaddominali e a quelli dell'aorta toracica, richiedono interventi più complessi. Inoltre, presentano un rischio maggiore di aneurismi concomitanti (interessanti arterie iliache comuni e interne, femorali comuni e i vasi viscerali), stenosi delle arterie renali e insufficienza renale (15).

La localizzazione dell'aneurisma è dunque rilevante in quanto influenza il tipo di intervento da eseguire.

1.4. Epidemiologia

Gli AAA sono la tipologia più frequente di malattia aneurismatica.

L'incidenza, la prevalenza e la mortalità per quanto riguarda gli AAA negli ultimi 20 anni si sono ridotte. Tuttavia, questi dati non sono omogenei, ma sono molto variabili in base all'area geografica. In generale, però, si può affermare che i numeri sono minori nei paesi industrializzati rispetto che ai paesi in via di sviluppo (16,17). Nelle linee guida della Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (SICVE) 2021 è riportato che negli ultimi 20-30 anni è stato registrato un calo del 20-50% nelle ammissioni ospedaliere per AAA e nell'incidenza di interventi per AAA sia in Europa che in America. Questo trend in diminuzione correla con un miglior controllo dei fattori di rischio cardiovascolari, in particolare del fumo, dell'ipertensione arteriosa e dell'ipercolesterolemia (17).

La prevalenza dell'AAA è possibile che sia sottostimata, visto che generalmente questa patologia è asintomatica e spesso viene rilevata incidentalmente, in corso di accertamenti per altre patologie, oppure solo quando vi è la rottura dell'aneurisma (13).

Nella popolazione globale, la prevalenza varia dal 4 all'8% in base a età, sesso, familiarità, coesistenza di altre malattie vascolari e di fattori di rischio (14).

Infatti, gli aneurismi dell'aorta addominale sono più frequenti negli uomini rispetto alle donne, con un rapporto che varia da 3:1 a 6:1 in base alle casistiche. Anche se questa differenza tende a diminuire nelle fasce d'età più avanzate (3).

Inoltre, la prevalenza di AAA aumenta significativamente con l'aumentare dell'età, in entrambi i sessi. Negli uomini tra 45 e 54 anni la prevalenza è del 1,3% e passa a 12,5% nei maschi tra 75 e 84 anni. Nelle donne, invece, nelle stesse fasce d'età, la prevalenza va da 0,5% a 5,2% (13). Questo per via della natura degenerativa a carattere progressivo della patologia, espressione della malattia aterosclerotica. Negli uomini, a partire dalla fascia d'età 55-65 anni, la prevalenza cresce del 6% ogni 10 anni (13,14).

Inoltre, questa patologia ha una maggiore incidenza nella popolazione bianca rispetto a quella di colore (3).

Secondo la Society for Vascular Surgery (SVS), negli USA ogni anno vengono diagnosticati 200.000 aneurismi dell'aorta addominale. Questi interessano, per quanto riguarda gli over 65, il 13% della popolazione maschile ed il 6% della popolazione femminile nordamericana.

In Europa, oltre 700.000 persone sono affette da AAA, con un'incidenza di 220.000 nuovi casi annui circa (13).

Per quanto concerne l'Italia, si stima che circa 84.000 persone siano affette da questa patologia, con 27.000 nuove diagnosi annue (13).

Sempre SVS afferma che la rottura di AAA rappresenta la quindicesima causa di morte negli USA e la decima negli uomini sopra i 55 anni. Nel regno unito invece la rottura di AAA corrisponde all'1,3% di tutte le cause di morte (3). In Italia ogni anno vi sono 6000 morti a causa della rottura dell'AAA (13). Globalmente, la rottura dell'aneurisma si verifica nel 1-3% degli uomini con ≥ 65 anni, con relativa mortalità del 70-95% (18). La frequenza di exitus per rottura di AAA aumenta di 10 volte passando dalla fascia d'età tra 55 e 64 anni a quella di oltre 85 anni (3). Va inoltre considerato che circa l'80% dei pazienti muore prima di giungere in ospedale. Per quelli che comunque riescono a raggiungere in tempo l'ospedale, la mortalità degli interventi eseguiti in emergenza è del 50% circa. Se invece l'aneurisma viene diagnosticato per tempo, il paziente può essere tenuto in osservazione oppure operato con una riduzione del rischio di rottura al 3% (13). Studi mostrarono che nei soggetti sottoposti allo screening ultrasonografico (EcoDoppler) la mortalità si riduce del 42% rispetto a chi non è stato sottoposto all'indagine diagnostica (14).

1.5. Fattori di rischio

Oltre al sesso maschile e all'età avanzata, ulteriori fattori di rischio per l'aneurisma dell'aorta addominale sono:

Fumo

Uno dei più importanti fattori di rischio per lo sviluppo di AAA sottorenale è il fumo di sigaretta. Esso aumenta da 3 a 5 volte il rischio di aneurisma e ne facilita la dilatazione (13). Infatti, il fumo è associato al diametro dell'aneurisma, in quanto è stato osservato che esso è maggiore nei fumatori rispetto ai non fumatori (19).

Questo effetto sulla crescita della sacca aneurismatica spiega anche perché il fumo è uno dei principali fattori di rischio anche per la rottura dell'aneurisma. Infatti, smettere di fumare riduce il rischio di rottura aneurismatica e di morte aneurisma-correlata (19). Una metanalisi del 2010 sui fattori di rischio per AAA ha evidenziato come gli ex fumatori abbiano un rischio minore rispetto ai fumatori e che in questi ultimi il rischio è tanto maggiore quanto maggiore è la durata dell'abitudine tabagica (20). Viene dunque anche riportato che un fumatore da meno di 10 anni ha un rischio otto volte minore rispetto a un soggetto che fuma da più di 35 anni. L'effetto poi varia anche in base alla quantità di sigarette consumate. Infatti, sempre la stessa metanalisi riporta che chi fuma meno di mezzo pacchetto al giorno ha un rischio tre volte minore rispetto a chi fuma più di un pacchetto al giorno. Un'altra metanalisi del 2018 su fumo e AAA afferma che il rischio in chi non fuma più da 25 anni diventa uguale a chi non ha mai fumato (21).

Altre patologie vascolari aterosclerotiche

Sono maggiormente colpiti da AAA anche i soggetti affetti da malattie vascolari in altri distretti (coronarie, carotidi, arti inferiori) e ciò attesta l'importanza della malattia aterosclerotica nella patogenesi della patologia aneurismatica. Secondo lo studio SMART (Second Manifestation of Arterial Disease) la prevalenza di AAA sottorenale ≥ 3 cm è del 5,6% nei pazienti con arteriopatía obliterante degli arti inferiori, 5,6% in quelli con malattia cerebrovascolare e 2,6% per quelli con cardiopatía ischemica. Ciò considerando che nei soggetti con altri fattori di rischio cardiovascolare (diabete mellito, ipertensione arteriosa, iperlipidemia), ma senza manifestazioni aterosclerotiche nei tre principali distretti arteriosi, la prevalenza di AAA non superava l'1,6% (22). Altri autori riportano percentuali maggiori di prevalenza dell'AAA in pazienti con AOAI (arteriopatía obliterante degli arti inferiori): uno studio riporta una prevalenza del 14% (23) e un altro, considerando però la prevalenza di AAA e di ectasie indistintamente, del 20% per gli uomini e del 12% per le donne, contro il 2% del gruppo di controllo (24).

Familiarità

Una storia familiare di AAA raddoppia il rischio di sviluppare la malattia e ne anticipa l'insorgenza (14). Di per sé non si tratta di una patologia genetica, ma potrebbe esserci una predisposizione genetica alla base di questa tendenza eredo-familiare. Sembrerebbe infatti che certi loci genici siano associati ad un'aumentata suscettibilità degli individui allo sviluppo di AAA (25). Uno studio eseguito su

fratelli e sorelle di pazienti operati di AAA ha riscontrato la presenza di un aneurisma nel 29% dei fratelli e nel 6% delle sorelle (26).

Ipertensione arteriosa

Vi è un'associazione tra l'ipertensione arteriosa e l'AAA, seppur debole (27). Sebbene abbia un basso valore predittivo nei confronti dello sviluppo di AAA, è un fattore di rischio rilevante per la mortalità secondaria a rottura della sacca aneurismatica. (28,29) Questo perché contribuisce ad incrementare il carico emodinamico che va a gravare sulla parete aortica indebolita. Rilevante è l'aumento, più che della pressione sistolica, quello della pressione diastolica (30,31).

Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

Vi è una prevalenza di BPCO quasi doppia nei soggetti con AAA rispetto a quelli senza (32). Ciò indipendentemente dall'abitudine tabagica (33). In più, la presenza di questa patologia respiratoria è un fattore di rischio per la rottura dell'aneurisma (30).

Dislipidemia

Un'altra possibile correlazione debole è quella con la dislipidemia, sia per quanto riguarda l'aumento di colesterolo totale o LDL (20,34), che per quanto riguarda la diminuzione del colesterolo HDL (35,36).

Diabete mellito

I soggetti con diabete mellito, in particolare quello di tipo II, sono caratterizzati da un minor rischio di sviluppare l'AAA (37,38). Questo verosimilmente è dovuto ai farmaci antidiabetici, che fungono da fattore protettivo.

Dieta sana antinfiammatoria

Anche una dieta sana con consumo di frutta e verdura, unitamente alla regolare attività fisica, riducono il rischio di sviluppare l'aneurisma (19,20). Infatti, la dieta con caratteristiche antinfiammatorie ha un ruolo protettivo nei confronti dello sviluppo dell'AAA e della sua rottura (39).

1.6. Eziologia

Gli aneurismi aortici possono avere svariate cause (3) (*Tabella I*):

Congeniti	Idiopatici
	Sclerosi tuberosa
	Sindrome di Turner
	Sindrome di Menke
Collagenopatie	Sindrome di Marfan
	Sindrome di Ehlers-Danlos
	Necrosi cistica della media
Degenerativi / Aspecifici	Aterosclerotici
Infettivi	Batterici
	Micotici
	Sifilitici
Arteritici	Arterite di Takayasu
	Sindrome di Behçet
	Sindrome di Kawasaki
Post-dissecazione	
Post-traumatici	

Tabella I

Per quanto riguarda nello specifico gli AAA, il 90% è da ricondurre alla patologia aterosclerotica (3).

1.7. Patogenesi

L'aneurisma dell'aorta addominale è considerato una malattia multifattoriale, in cui processi aterosclerotici, infiammatori e immunitari cooperano portando al rimodellamento della parete vasale e al suo indebolimento (*Figura 4*).

In seguito ad un iniziale insulto alla parete del vaso a causa di vari fattori, vi è il reclutamento nella tonaca media di leucociti, con attivazione dei macrofagi e produzione di citochine (molecole proinfiammatorie) (40,41). Ciò induce un incremento nella produzione e nell'attività di metalloproteasi di matrice (MMP), in particolare MMP-2 e MMP-9 (40,42). Questi enzimi proteolitici esplicano la loro attività nei confronti di elastina e collagene, scindendo e degradando queste proteine. Nella fase iniziale, le MMP aggrediscono principalmente l'elastina. Ciò si traduce in una minore capacità della parete dell'aorta addominale nel sopportare il carico emodinamico imposto dall'onda pulsatile, in quanto è compromesso il

ritorno elastico del vaso. A questo punto vi è un tentativo di compenso da parte della parete vasale, aumentando la sintesi di collagene, che conferisce maggiore rigidità alla parete. In questa fase, in cui vi è un anomalo e ridotto rapporto elastina/collagene nella parete aortica (43,44), il diametro del vaso aumenta lentamente. Tuttavia, il compensatorio tessuto fibroso, mancando di elasticità, ad un certo punto non riesce più a sostenere l'impatto emodinamico e l'aorta si espande più rapidamente. In questo contesto, le collagenasi sono più attive e la conseguente degradazione del collagene contribuisce a rendere ancora più debole la parete aortica. Inoltre, le cellule muscolari lisce della tonaca media vanno incontro a senescenza e morte per apoptosi. (45,46) L'architettura strutturale della tunica media è dunque sovvertita (*Figura 5*), con indebolimento della parete vasale, che sarà sempre più soggetta all'espansione, fino ad eventuale rottura.

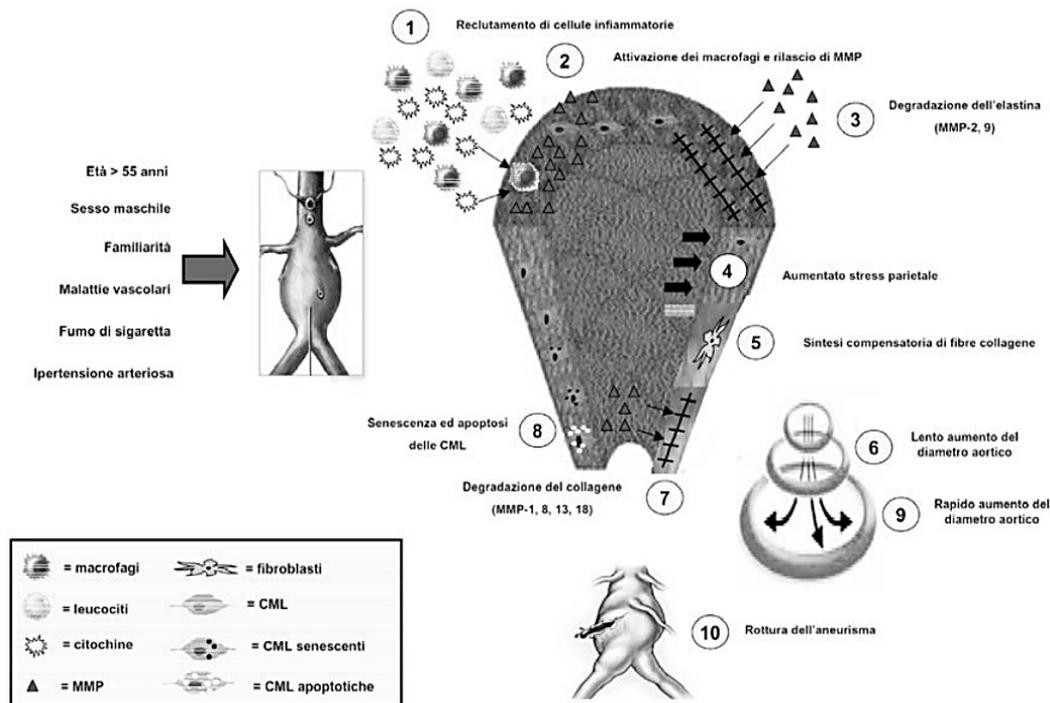


Figura 4: Patogenesi dell'AAA. MMP = metalloproteasi di matrice, CML = cellule muscolari lisce.

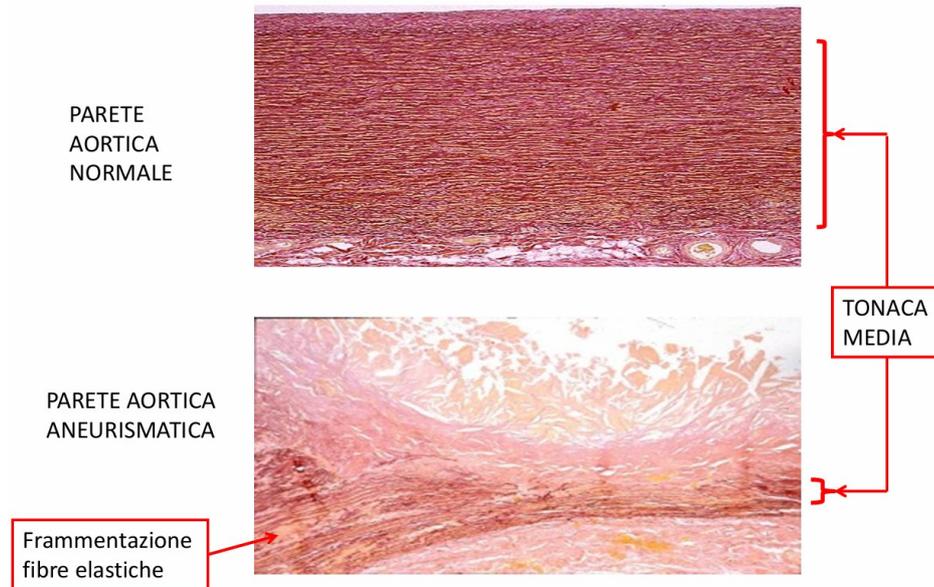


Figura 5

Mediamente, il tasso annuale di crescita di un AAA di 30 – 55 mm di diametro è di 2 – 3 mm l'anno. Aneurismi con un diametro iniziale maggiore hanno una maggiore crescita nel tempo e un maggior rischio di rottura (47,48). La percentuale di rottura annua per AAA di diametro < 4 cm è trascurabile, mentre poi cresce progressivamente: 0,5-5% per AAA di 4-5 cm; 5-10% per 5-6 cm; 10-20% per 6-7 cm; 20-30% per 7-8 cm; 30-50% per > 8 cm (3).

1.8. Manifestazioni cliniche

Paziente asintomatico

La maggior parte degli AAA è asintomatica (90% circa), specie se sono di piccole dimensioni. In questi casi il riscontro dell'aneurisma avviene incidentalmente durante screening per altre patologie (14). Il paziente non si accorge di avere un aneurisma, in quanto questo non dà nessun tipo di disturbo. Quando comincia a darne, è sintomo di imminente rottura.

Paziente sintomatico

L'AAA sottorenale non sempre è asintomatico. In un 10% di pazienti circa può dare qualche segno di sé, soprattutto quando raggiunge dimensioni tali da causare la compressione di strutture adiacenti.

Il quadro tipico prevede dolore addominale (mesogastrico/ipogastrico) o lombare, eventualmente irradiato anche agli arti inferiori. Solitamente, il dolore provocato dall'aneurisma è costante e intenso, da durare ore o giorni e non è influenzato dal movimento, diversamente dal dolore muscolo-scheletrico, sebbene i pazienti possano trarre giovamento dalla flessione delle ginocchia (14). La piccola quota di pazienti con AAA che presentano dolore, spesso si trovano in una situazione in genere di maggiore gravità, che richiede una diagnosi tempestiva, in quanto indica che si è prossimi alla rottura (13,47).

Il dolore addominale/lombare può essere anche più vago e di minore entità. In questi casi molto probabilmente è dovuto alla compressione che l'aneurisma esercita sugli organi circostanti (47).

Inoltre il paziente, specie se è magro, può avvertire una massa pulsante in addome, talvolta dolente alla palpazione. Più raramente con segni di peritonismo, indice di una situazione critica.

Ulteriori e meno frequenti manifestazioni dell'AAA possono essere trombosi acuta ed embolismo distale, claudicatio intermittens e idronefrosi da stenosi degli ureteri (47). La claudicatio, sintomatologia ischemica degli arti inferiori per eccellenza, è determinata proprio da eventi trombo-embolici di materiale trombotico o ateromasico presente nella sacca aneurismatica. L'ureteroidronefrosi, invece, è una complicanza che si manifesta soprattutto negli aneurismi infiammatori o che coinvolgono anche la biforcazione iliaca. Nel primo caso perché l'infiammazione arriva a inglobare le strutture vicine e causare fibrosi retroperitoneale, nel secondo caso per via dell'ingombro dell'aneurisma iliaco. In entrambi i casi si viene a creare una compressione sull'uretere, causando uropatia ostruttiva con idronefrosi a monte ed il paziente diventa oligo-anurico.

Rottura aneurismatica

La rottura dell'AAA è un evento drammatico. Esso è annunciato dalla classica triade sintomatologica: severo dolore addominale o lombare, presenza di massa addominale pulsante dolente alla palpazione e shock emorragico (ipotensione fino alla perdita di coscienza) (3,14).

La differente localizzazione della rottura dell'aneurisma si traduce in una diversa gravità della situazione. Infatti, la rottura posteriore può essere inizialmente contenuta, perché la fuoriuscita di sangue nello spazio retroperitoneale viene tamponata dalle vertebre e dal muscolo psoas. Invece una rottura che si verifica

anteriormente può riversarsi nella cavità peritoneale (20% dei casi) e causa quasi sempre morte immediata (14).

In rari casi, la rottura dell'AAA porta alla formazione di fistole, in seguito all'erosione delle strutture adiacenti, in particolare il duodeno e la vena cava inferiore. La fistola aorto-duodenale si manifesta con emorragia digestiva (ematemesi e melena) (49,50). La fistola aorto-cavale, invece, è una fistola arterovenosa, che causa ipertensione venosa acuta nella pelvi e negli arti inferiori. In questi distretti, dunque, le manifestazioni sono: edema, cianosi, turgore delle vene sottocutanee. Raramente vi possono essere anche rettorragia ed ematuria, per congestione delle mucose rettale e vescicale. L'aumento del precarico cardiaco può inoltre portare allo scompenso cardiaco (3).

1.9. Diagnosi

La diagnosi di AAA è molto importante, in quanto consente il riconoscimento e quindi il monitoraggio o il trattamento precoce di una condizione gravata da una notevole mortalità. Eppure, la diagnosi è spesso difficoltosa, perché nella maggior parte dei casi i soggetti sono asintomatici. Infatti, il riscontro dell'aneurisma si ha frequentemente in occasione di accertamenti per altre patologie.

Esame obiettivo

La palpazione addominale profonda, effettuata bimanualmente, è una metodica sicura, che non comporta rischi di rottura dell'aneurisma. Perciò è importante eseguirla, soprattutto nei pazienti asintomatici con fattori di rischio e nei pazienti sintomatici, per indagare la presenza di una massa addominale pulsante e mettere in evidenza un'eventuale presenza di dolore addominale.

Tuttavia, essa risente di notevoli variazioni di sensibilità: per via della posizione profonda, retroperitoneale, dell'aorta addominale, vi è una minor accuratezza diagnostica tanto più gli aneurismi sono di piccole dimensioni o i pazienti hanno una maggior circonferenza addominale (51,52).

Anche le arterie iliache possono essere aneurismatiche, quindi anch'esse andrebbero esplorate (14).

Ecografia addominale (US)

Lo studio ecografico a ultrasuoni identifica eventuali dilatazioni dell'aorta addominale e ne consente la misurazione. L'aorta è apprezzabile sia in direzione longitudinale che in direzione anteroposteriore o trasversale ed è possibile misurare i diametri trasversale o anteroposteriore della sacca (*Figura 6*). Tuttavia, la precisione della misurazione può essere inficiata da obesità, elevato grado di meteorismo e dalla fase del ciclo cardiaco, con una differenza di 2 mm circa tra diastole e sistole (53).

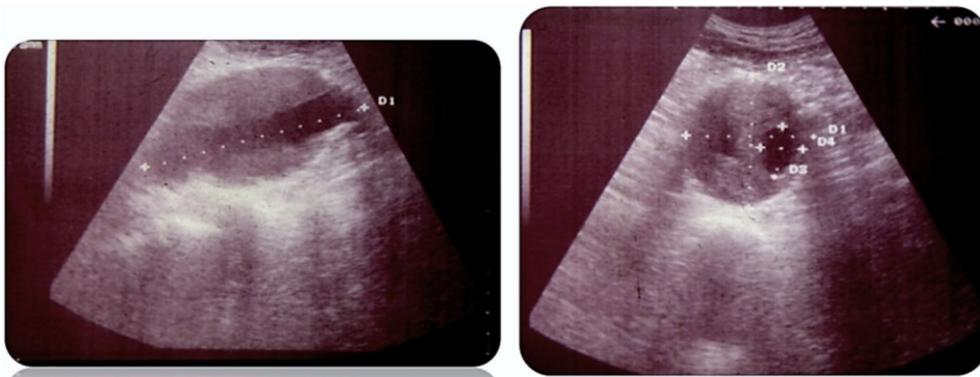


Figura 6

Lo studio ultrasonografico comunque presenta elevate sensibilità (95%) e specificità (vicina al 100%, praticamente assenti i falsi positivi).

L'ecografia dell'addome rappresenta non solo un ottimo esame di primo livello per la diagnosi di prima linea e per il follow-up, ma anche un utile strumento per gli screening di popolazione. Questo proprio in virtù delle elevate sensibilità e specificità, ma anche perché si tratta di una procedura semplice ed economica, che non impiega mezzi di contrasto o radiazioni ionizzanti. Linee guida di Regno Unito e Stati Uniti raccomandano uno screening con ecodoppler dell'aorta addominale negli uomini sopra i 65 anni (13). Le Società americane di Chirurgia Vascolare e di Medicina Vascolare raccomandano l'eco-color Doppler dell'aorta addominale per gli uomini tra 60 e 85 anni, le donne tra 60 e 85 anni che presentano fattori di rischio CV, uomini e donne con più di 50 anni e storia familiare di AAA (54). Studi dimostrano che lo screening per AAA in uomini tra 65 e 74 anni, considerando il rapporto costo/beneficio, sembra essere una strategia conveniente sul lungo periodo (55). Esso porta a una riduzione della mortalità, con aumento di AAA operati in elezione, ma riduzione di AAA operati in emergenza a seguito di rottura (56).

AngioTC (CTA)

Lo studio dell'aorta addominale con metodica tomografia computerizzata (TC) e mezzo di contrasto angiografico (*Figura 7*) completa l'indagine ecografica come esame di secondo livello. Infatti, è in grado di fornire una valutazione molto più accurata della morfologia dell'AAA, utile per le decisioni relative al trattamento (13). L'angioTC è la metodica migliore per valutare: sede, estensione e diametro dell'aneurisma; lo stato di parete, inteso come eventuale presenza di trombosi (*Figura 8*), calcificazioni, ematomi intramurali, ulcerazioni, flogosi di parete; eventuali complicanze, come la fissurazione o la rottura dell'aneurisma o la dissecazione aortica; i rapporti con le strutture circostanti, non solo le vertebre e i visceri addominali, ma anche i grossi vasi venosi e arteriosi (3). Infatti, permette di visualizzare la posizione, la morfologia e le condizioni dei tronchi arteriosi che prendono origine dall'aorta addominale, quali mesenteriche superiore e inferiore, tripode celiaco, arterie renali, arterie lombari e anche l'eventuale interessamento delle arterie iliache o femorali. Per quanto riguarda il versante venoso, è utile per identificare eventuali variazioni anatomiche da tener presente in vista di un intervento, come per esempio la vena renale posteriore sinistra.

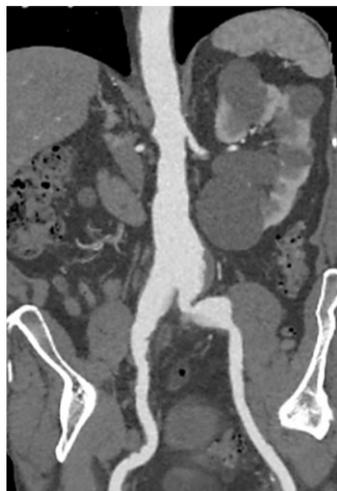


Figura 7: scansione frontale di un aneurisma dell'aorta addominale, apprezzabile grazie al mezzo di contrasto.

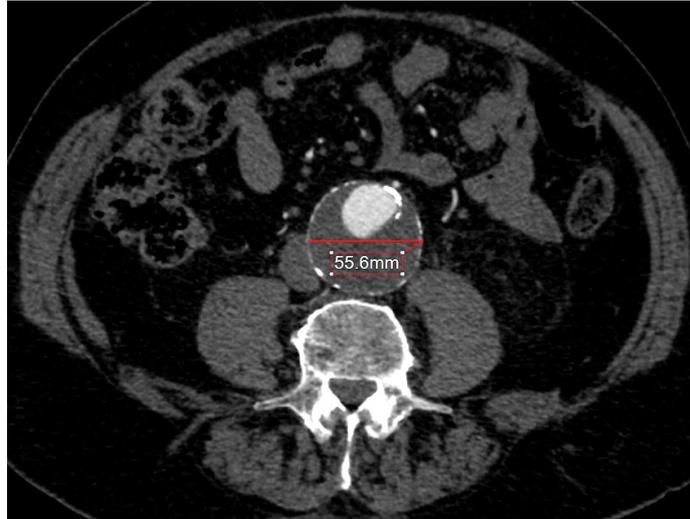


Figura 8: Angio-TC con scansione trasversale di AAA che ha un diametro massimo di 55,6 mm. La zona iperdensa (più chiara) è il lume dell'aneurisma con il mezzo di contrasto. La porzione ipodensa attorno (più scura) è un trombo murale. Le iperdensità che si notano lungo la circonferenza (puntini bianchi) dell'aorta sono piccole calcificazioni localizzate.

L'angioTC permette di misurare lo spessore del trombo murale, ma consente anche di rilevare la presenza di sangue dentro al trombo parietale. Questo reperto, chiamato segno a mezzaluna (*Figura 9*), è considerato un marker predittivo di imminente rottura dell'aneurisma (57–60). La rottura vera e propria, invece, viene diagnosticata in caso di stravasamento di mezzo di contrasto (*Figura 10*).



Figura 9: le frecce indicano il segno a mezzaluna nel trombo.

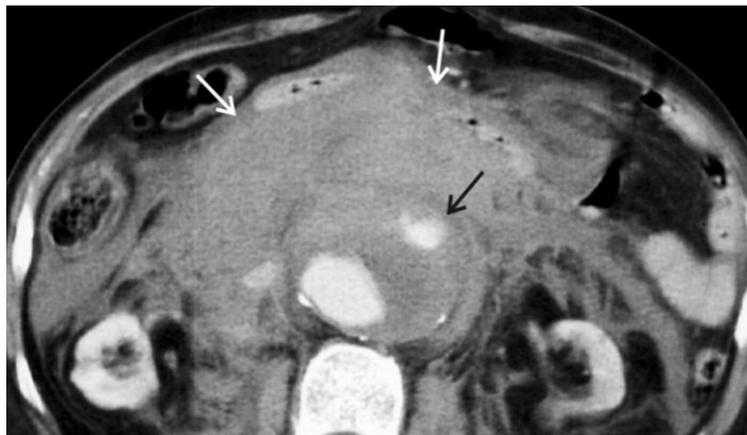


Figura 10: rottura anteriore dell'AAA (freccia nera), con massiva emorragia retroperitoneale (freccie bianche).

Ulteriori vantaggi dell'angioTC sono il ridotto tempo di acquisizione delle immagini, utile nelle emergenze per un trattamento chirurgico tempestivo, e l'elevato potere di risoluzione spaziale (fino a 0,5 mm) (3). Quest'ultimo permette di ottenere ricostruzioni 3D (*Figura 11*), particolarmente utili soprattutto se è previsto il trattamento endovascolare (61). Infatti, in tal caso, è importante, per esempio, la valutazione del colletto prossimale. L'angioTC rappresenta perciò l'esame gold standard in caso di riscontro di aneurisma con un diametro tale da richiedere un intervento, in modo da poterlo pianificare al meglio.

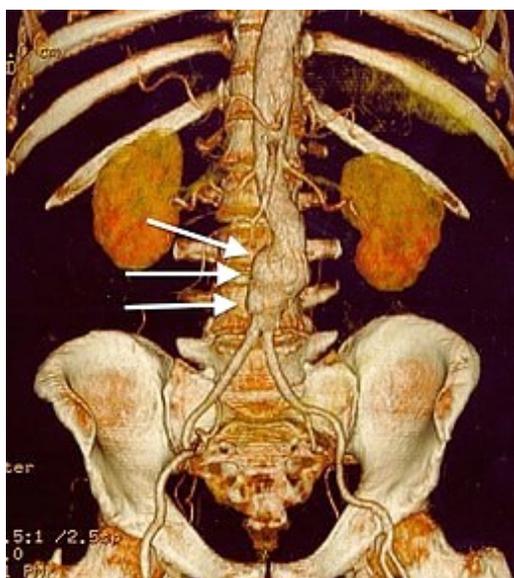


Figura 11

I limiti di questa metodica diagnostica sono l'impiego di radiazioni e del mezzo di contrasto (14,62). Il primo, specie se per esposizioni ripetute, può aumentare il

rischio di insorgenza di cancro. Il secondo invece può far precipitare pazienti con funzione renale labile in insufficienza renale acuta (53,62).

1.10 Indicazioni al trattamento

L'operabilità in elezione dell'AAA si basa sul rischio di rottura calcolato in base al diametro. Infatti, la scelta se operare o meno un paziente con AAA è un bilancio tra il rischio di morte per rottura dell'aneurisma o il rischio di morte correlato all'intervento. Secondo le linee guida della Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (SICVE) 2021, quando il rischio stimato di rottura dell'aneurisma supera i rischi dell'intervento, si prende in considerazione il trattamento chirurgico. In caso contrario, si imposta un follow-up ecografico fintanto che il rischio di rottura dell'AAA è inferiore al rischio dell'intervento.

Gli AAA vengono dunque operati quando il diametro massimo supera i 5,5 cm nell'uomo e i 5,2 cm nella donna. L'intervallo 4-5,4 cm è molto dibattuto, con studi contrastanti al riguardo. Tuttavia, in questa fascia sono considerati candidabili all'intervento i pazienti sintomatici e quelli con crescita annua dell'aneurisma di >1 cm. Per aneurismi di piccole dimensioni, 3,0-3,9 cm, il rischio di rottura è invece trascurabile (47,48). Sempre secondo le linee guida SICVE 2021, gli aneurismi sacciformi, anche se di dimensioni minori di 5,5 cm, sono candidabili al trattamento chirurgico. Questo perché hanno un rischio di rottura doppio rispetto al ben più frequente aneurisma fusiforme.

Per il trattamento chirurgico dell'AAA esistono due opzioni: l'intervento chirurgico tradizionale (aneurismectomia) e l'intervento endovascolare (EVAR).

1.11. Trattamento chirurgico (aneurismectomia)

L'intervento tradizionale a cielo aperto viene svolto sotto anestesia generale e dura 2-3 ore. Esso prevede una laparotomia xifopubica, tramite cui, facendosi spazio dietro la matassa intestinale, spostando i visceri ed incidendo il peritoneo parietale, si isola l'aorta addominale. Dopo aver scoagulato il paziente previa eparinizzazione sistemica, si chiude l'aorta sottorenale con un clamp e si clampano poi anche le due iliache comuni. A questo punto si può incidere la sacca aneurismatica, aspirarne il

sangue ed enucleare l'eventuale trombo ivi presente. Generalmente le arterie lombari e la mesenterica inferiore vengono chiuse con dei punti, in modo da impedire la riperfusione retrograda della sacca aneurismatica. In seguito alla messa a piatto dell'aneurisma, viene inserito l'innesto protesico. Questo ha una forma tubulare ed un calibro che viene scelto in maniera appropriata in base al paziente. Il materiale di cui è costituito è, più spesso, Dacron (fibra di Polietilene Tereftalato) o anche PTFE (politetrafluoroetilene) (18). Esso viene suturato prossimalmente a livello del colletto sottorenale sano e distalmente a livello dell'aorta o delle due iliache (innesto aorto-aortico e aorto-bisiliaco rispettivamente), a seconda dell'estensione della patologia (*Figura 12*). Nel caso dell'innesto aorto bis-iliaco è importante preservare almeno una delle arterie ipogastriche, per evitare ischemie pelviche e intestinali. Infine, la sacca aneurismatica rimasta aperta in loco viene richiusa attorno alla protesi, per impedire che quest'ultima col tempo eroda la parete del duodeno causando una fistola tra i due lumi e quindi la morte del paziente per sanguinamento massivo. Terminata la ricostruzione, si tolgono i clamp, in modo da ripristinare la circolazione agli arti inferiori. Infatti, gli arti inferiori non hanno problemi di ischemia nei 30-40 minuti circa di clampaggio, grazie alla presenza di circoli collaterali di compenso, tanto che in questi interventi non è necessario alcun supporto alla circolazione extracorporea. Si controlla poi la tenuta della sutura, indagando la presenza di eventuali spandimenti. Infine, si procede con la chiusura della parete addominale. (13)

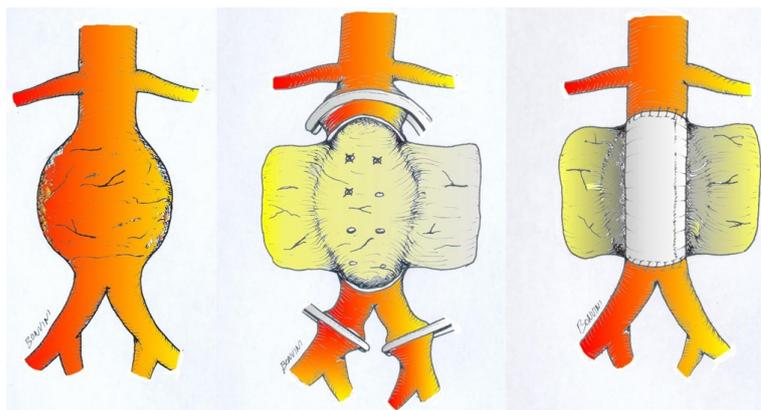


Figura 12

Successivamente il paziente viene monitorato in terapia intensiva post-operatoria (53), di solito per almeno 24 ore. Il paziente dopo 3 giorni solitamente può essere dimesso e il completo recupero si ha in circa 2-3 settimane. La mortalità a 30 giorni si aggira intorno a 1-8%, ma in centri di alto livello rasenta l'1% (47,48).

La strategia chirurgica open è un intervento risolutivo, poiché l'aneurisma poi non c'è più, e il paziente si considera completamente guarito.

In quanto intervento considerato definitivo, non sarebbe nemmeno necessario il follow-up del paziente. Tuttavia, viene comunque attuato, per monitorare la comparsa a lungo termine di eventuali complicanze. Come riportano le linee guida SICVE 2021, è importante eseguire un'angioTC ad intervalli quinquennali. Con questa tecnica di imaging, infatti, si riesce a controllare con maggiore efficienza se distanza di 10-15 anni il processo aneurismatico comincia a diffondersi all'aorta sopra la sutura anastomotica (pseudoaneurisma anastomotico) (63). In aggiunta, in alcuni pazienti selezionati, si può anche impostare un follow-up annuale con eco-Doppler addominale (64) Nella pratica clinica quotidiana, comunque, il follow-up ecografico annuale si tende a fare a tutti i pazienti. Questo non solo per farli sentire sereni e sotto controllo o per controllare la tenuta delle suture, la pervietà dell'innesto protesico escludendo trombosi e l'eventuale sviluppo di laparocele, ma soprattutto come occasione per tenere controllate anche le carotidi, con un'eco-TSA.

1.12. Trattamento endovascolare (EVAR)

1.12.1. La procedura

L'EVAR (EndoVascular Aneurysm Repair) è un approccio meno invasivo. Può essere eseguito anche in anestesia locale o loco-regionale (65). La riparazione endovascolare dell'aorta addominale sottorenale prevede, bilateralmente, l'accesso percutaneo femorale o al massimo un'incisione chirurgica molto piccola a livello dell'inguine. Si inseriscono i filamenti guida nelle arterie femorali, da cui si risale nelle arterie iliache e quindi nell'aorta addominale sottorenale. A questo punto si fanno risalire anche i componenti dell'endoprotesi, che si trovano compresi all'interno di una guaina (introdotto). L'endoprotesi è formata da più moduli: un corpo principale, tendenzialmente biforcuto e con una gambetta più lunga dell'altra (*Figura 13*), ed eventuali estensioni. Sono costituiti da una componente metallica autoespandibile (stent in nitinolo, solitamente, o acciaio) ricoperto da materiale sintetico (Dacron o PTFE). L'endoprotesi da inserire dovrà essere del 20% circa più larga del diametro dell'aorta sottorenale. In questo modo aderirà maggiormente

alla parete aortica sigillando l'aneurisma ed escludendolo dalla circolazione. Tramite angiografia intraoperatoria è possibile identificare le arterie renali, in modo da poter posizionare correttamente il corpo principale dell'endoprotesi a livello del colletto sottorenale. Si apre quindi la protesi finché la gambetta non spunta nell'arteria iliaca comune/esterna o femorale comune (a seconda dell'estensione della patologia distalmente). Si inserisce e si apre poi un'altra gambetta nell'altra arteria iliaca/femorale (*Figura 13*). Gonfiando un palloncino ci si può aiutare a far aderire bene la protesi alla parete vascolare. Si procede con un controllo angiografico finale per verificare il corretto posizionamento di tutte le componenti e l'assenza di perdite endovascolari (endoleak). Infine, si provvede alla chiusura dell'accesso femorale tramite sistemi di sutura mediata, per esempio, da Perclose ProGlide e/o tramite emostasi meccanica, con medicazione compressiva.

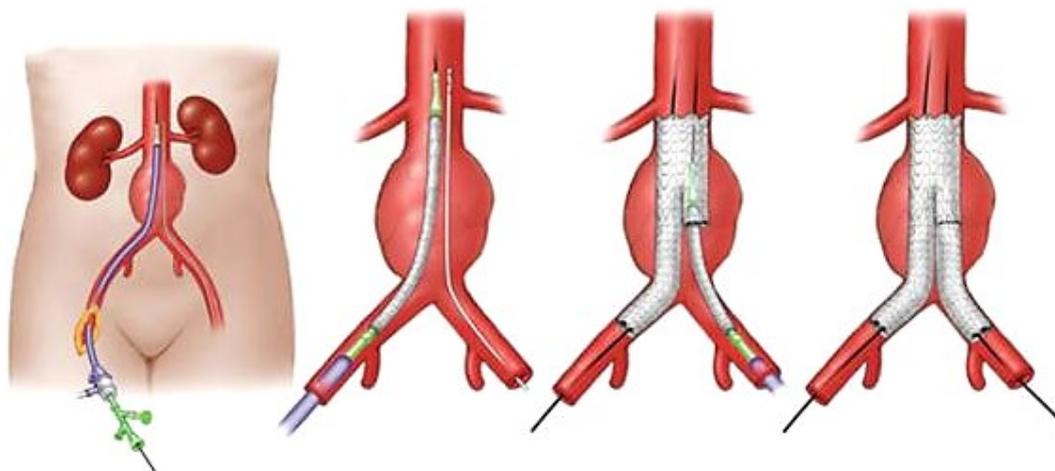


Figura 13

1.12.2. Vantaggi

L'EVAR ha il vantaggio di essere meno invasiva rispetto alla chirurgia tradizionale. È quindi particolarmente utile per i pazienti più anziani e/o con comorbidità che non possono sottoporsi alla chirurgia maggiore (66).

A favore di questa tecnica, rispetto alla chirurgia tradizionale, vi sono: una ridotta durata dell'intervento; il poter evitare l'anestesia generale; una ridotta perdita di sangue con minor necessità di trasfusioni; tendenzialmente no necessità di terapia intensiva post-operatoria; minor dolore post-operatorio; minori complicanze post-operatorie; minor degenza in ospedale con un più pronto recupero (18,47,67–69). Infatti, spesso i pazienti il giorno dopo l'intervento, dopo un controllo ecografico,

possono essere dimessi. Già dopo tre giorni possono tornare tranquillamente alla vita quotidiana.

Rispetto alla chirurgia aperta, inoltre, vi è una minore mortalità a 30 giorni dall'intervento (68–73). Una metanalisi pubblicata nel 2019 sul *British Journal of Surgery* riporta come dati 1,16% di mortalità a 30 giorni dall'intervento per EVAR e 3,27% per la chirurgia (73).

1.12.3. Complicanze

Sebbene nel breve termine la mortalità sia minore per l'EVAR rispetto alla chirurgia open tradizionale, dopo circa 5 anni le percentuali di mortalità nelle due procedure si eguagliano e dopo 10 anni i risultati sembrano invertirsi, con una lievemente maggior mortalità per il trattamento endovascolare (18,72,73).

Infatti, per i pazienti sottoposti alla procedura endovascolare, nel lungo periodo vi è un maggiore rischio di rottura della sacca aneurismatica e di reinterventi (74). Una metanalisi del 2017 dei principali studi randomizzati che confrontano a lungo termine i due tipi di intervento riporta che il 2,4% dei pazienti sottoposti ad EVAR entro 5 anni vanno incontro a rottura aneurismatica, contro lo 0,3% nel caso della chirurgia open (75). Uno studio di coorte pubblicato nel 2015 invece riporta che in 8 anni il 5,4% dei pazienti sottoposti ad EVAR è andato in contro a rottura dell'aneurisma contro l'1,4% dei pazienti sottoposti alla chirurgia (76).

Sempre questo studio riporta che nel complesso, a causa di complicanze varie, si è reso necessario il reintervento nel 18,8% dei pazienti precedentemente sottoposti ad EVAR e nel 3,7% dei pazienti che avevano invece effettuato la chirurgia open. Un'altra recentissima metanalisi dello scorso giugno conferma che il 20% dei pazienti sottoposti ad EVAR necessita un successivo reintervento (77). Questi solitamente prevedono la conversione a chirurgia aperta.

Il motivo di tutto ciò è che, con questa tecnica, l'aneurisma viene escluso dalla circolazione, ma resta in sede. Vi è dunque il rischio che la sacca continui a ricevere sangue e a crescere nel tempo, fino ad eventualmente rompersi. Questo si verifica a causa delle perdite endovascolari o endoleak. Essi consistono nella presenza di sangue fuori dal lume dell'endoprotesi, dentro alla sacca aneurismatica. Indicano

l'incompleta esclusione dell'aneurisma dalla circolazione (78). Gli endoleak possono essere (48,53,78–80) (*Figura 14*):

- Endoleak di tipo I: è dovuto all'inadeguato fissaggio (sealing) dell'endoprotesi alla parete vascolare. Si dividono in:
 - IA: inadeguato sealing a livello prossimale;
 - IB: inadeguato sealing a livello distale;
 - IC: inadeguato sealing a livello distale di componenti estensorie aggiuntive.

L'incidenza degli endoleak di tipo I, soprattutto IA, aumenta in caso di anatomia ostica (tortuosità, calcificazioni, colletto corto o angolato ecc.). Richiedono sempre l'intervento, è raro che si risolvano spontaneamente ed il rischio di rottura dell'aneurisma è elevato. Vengono trattati endovascolarmente con l'utilizzo di cuffie (tipo A) o stent (soprattutto tipo B). In caso di fallimento, migrazione dell'endoprotesi o altri casi complessi si può ricorrere alla conversione open con espianto dell'endoprotesi.

- Endoleak di tipo II: è dovuto all'inversione del flusso di un'arteria a partenza dalla sacca aneurismatica (arterie lombari o arteria mesenterica inferiore). Sono il tipo di EL più frequente. Si dividono in:
 - IIA/II semplice: presenza di 1 solo ramo arterioso che riperfonde la sacca (funge da vaso d'afflusso);
 - IIB/II complesso: presenza di ≥ 2 rami arteriosi (uno funge da vaso d'afflusso e uno d'efflusso).

Tendenzialmente è a risoluzione spontanea. La rottura dell'aneurisma è rara (< 1%). Perciò vengono tenuti in monitoraggio. Se vi è una continua crescita della sacca (soprattutto quando la causa è l'arteria mesenterica inferiore), può essere necessario l'intervento. Normalmente si opta per l'embolizzazione con spirali. Altri eventuali approcci sono la legatura dei vasi in laparoscopia o in chirurgia aperta oppure la conversione open con espianto dell'endoprotesi.

- Endoleak di tipo III: è dovuto a difetti tra le componenti dell'endoprotesi. Si dividono in:
 - IIIA: disconnessione tra le componenti nei loro punti di sovrapposizione;

- IIIB: lacerazione dell'endoprotesi, che a sua volta può essere:
 - Maggiore: ≥ 2 mm (es per fori di sutura nel confezionamento di protesi personalizzate);
 - Minore: < 2 mm;
- IIIC: disconnessione tra componenti in caso di bracci laterali aggiuntivi (side branch).

Non si risolve spontaneamente, richiede l'intervento per evitare la rottura dell'aneurisma. Tenzialmente prevede il posizionamento di stent aggiuntivi. In caso di fallimento o in casi complicati si può ricorrere alla chirurgia open.

- Endoleak di tipo IV: è dovuto a una maggiore porosità dell'endoprotesi. È tale solo se compare < 30 giorni dal posizionamento. Se compare ad un successivo follow-up, non può essere un EL di IV tipo. Al giorno d'oggi con le protesi nuove non si riscontra più. Non richiede trattamento. Non sono stati riscontrati casi di rottura dell'aneurisma.
- Endotension (o endotensione o endoleak di tipo V): Crescita della sacca aneurismatica in assenza di endoleak visibili all'angioTC. L'endoprotesi è ben posizionata e non si capisce l'origine del rifornimento. Probabilmente per via di un flusso a bassa portata, sotto il limite della sensibilità della tecnica di imaging impiegata. Si ipotizza trattarsi comunque di uno dei precedenti 4 tipi di EL. Il trattamento deve essere mirato in base al sospetto della causa.

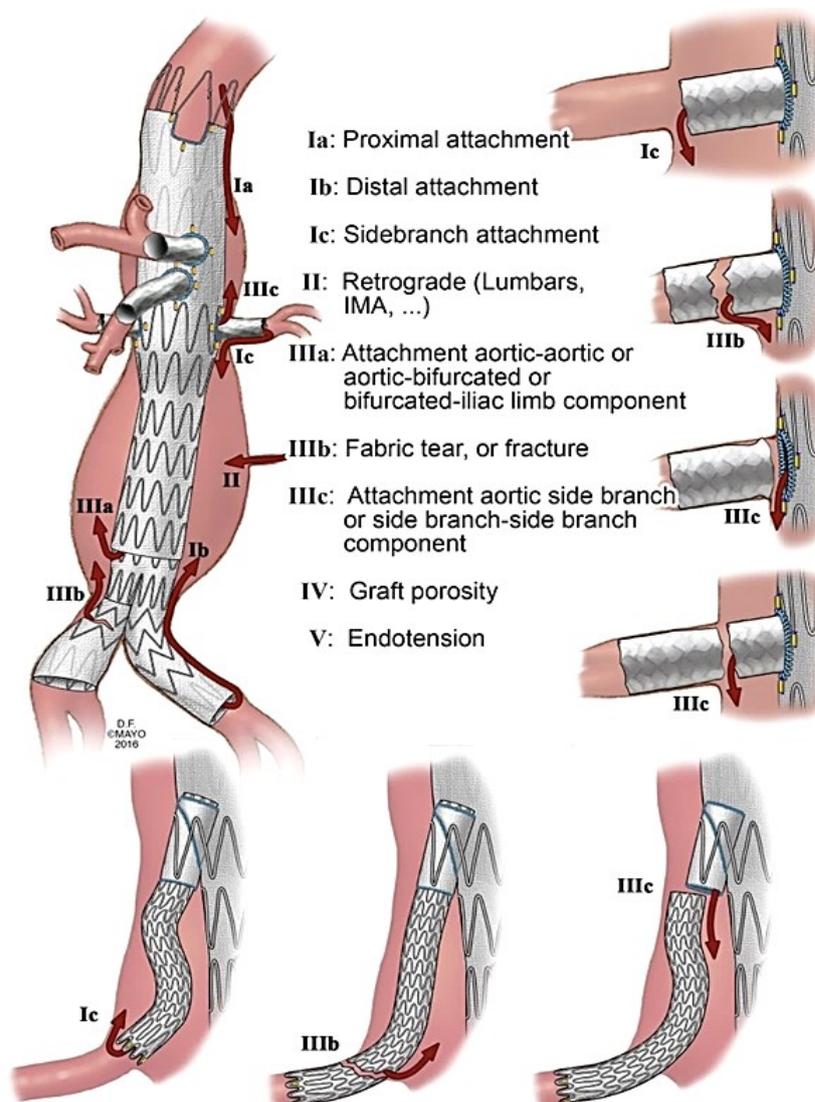


Figura 14

L'endoleak è la più comune complicanza dell'EVAR, presente nel 20-25% dei casi (18).

Un'altra complicanza che si può verificare nel lungo periodo in seguito ad EVAR è la migrazione dell'endoprotesi. Essa consiste nello spostamento caudale della protesi per > 10 mm. È spesso associata a endoleak IA e all'anatomia ostile del colletto sottorenale (48,53,79). Infatti, proprio come l'endoleak IA, rappresenta una conseguenza di un inadeguato sealing prossimale dell'endoprotesi, nonché causa di reintervento.

Ulteriori complicanze dell'EVAR che riguardano l'endoprotesi e che possono portare al reintervento sono: l'infezione, la trombosi e il kinking (tortuosità) (78,79).

1.12.4. Follow-up

Considerando quindi l'esistenza di queste complicanze, i pazienti sottoposti ad EVAR dovrebbero perciò essere monitorati a vita. Ciò per intercettarle e trattarle tempestivamente, in modo da evitare la rottura dell'aneurisma e/o la morte aneurisma-correlata. Come riportato dalle linee guida SICVE 2021, l'angioTC rappresenta il gold standard per quanto riguarda il follow-up post EVAR. Questo perché è in grado di valutare pervietà e integrità strutturale della protesi, lunghezza e diametri delle zone di sealing, rifornimento della sacca aneurismatica e il suo volume. Inoltre essa è la metodica migliore per indagare gli endoleak (48). Tuttavia, poiché l'angioTC prevede l'emissione di radiazioni, la ripetuta esposizione nel tempo a questo esame (per follow-up o in successivi reinterventi) aumenta il rischio di sviluppare neoplasie solide (62). Anche per questo motivo la mortalità per EVAR nel lungo periodo diviene maggiore di quella per la chirurgia tradizionale. Inoltre, più il paziente viene sottoposto all'angioTC, più la funzione renale peggiora, a causa della ripetuta somministrazione del mezzo di contrasto (62). Per questo è possibile avvalersi anche dell'ecoDoppler per il follow-up dell'EVAR al posto dell'angioTC (81). Sebbene abbia una minor sensibilità (82), è molto utilizzato nella pratica clinica, soprattutto per i pazienti con insufficienza renale (79). Inoltre, sembrerebbe che anche la CEUS (Contrast Enhanced UltraSound, indagine ecografia con un mezzo di contrasto) possa essere un'alternativa all'angioTC valida nell'identificare gli endoleak (83–85).

Il follow-up dell'EVAR prevederebbe l'esecuzione dell'angioTC a 1, 6 e 12 mesi e poi una volta all'anno circa (18,48,79). Tuttavia, se si riscontra shrinkage (restringimento) della sacca, buone zone di sealing (fissaggio dell'endoprotesi alla parete aortica) ed assenza di endoleak, l'angioTC a 6 mesi può essere saltata e in generale i controlli possono essere più distanziati o eseguiti con eco-color-doppler. Se invece viene riscontrato un endoleak o l'accrescimento della sacca aneurismatica, si passa ad un controllo con angioTC e monitoraggio più frequente. Purtroppo, in una revisione del 2015 di pazienti sottoposti ad EVAR nel sistema Medicare in USA, si è visto che più del 57% dei pazienti viene perso al follow-up dopo circa 3,3 anni (86).

1.12.5. Requisiti anatomici e criticità del colletto sottorenale

Non tutti i pazienti con aneurisma dell'aorta addominale sottorenale sono candidabili alla procedura endovascolare. Il 20% circa dei pazienti presenta una morfologia dell'aorta aneurismatica inadeguata per l'EVAR standard (87,88). Infatti, certe caratteristiche anatomiche possono precludere il successo a lungo termine del trattamento endovascolare. Rilevante in questo senso è, in particolare, il colletto sottorenale, ovvero il tratto di aorta sano, di calibro normale, che si trova tra l'arteria renale più bassa e l'inizio dell'aneurisma. Le caratteristiche del colletto sono un fattore cruciale per l'idoneità all'EVAR, poiché esso corrisponde al punto di attacco prossimale dell'endoprotesi, dove bisogna assicurarsi un fissaggio (sealing) sufficientemente adeguato. Se ciò non avviene, si può andare incontro al fallimento del trattamento endovascolare con complicanze a lungo termine. Infatti, una metanalisi riporta che i pazienti con un colletto sottorenale ostile hanno un rischio 9 volte maggiore di sviluppare endoleak IA ad un anno rispetto a pazienti con un colletto adeguato (circa 10% contro 1%) ed un rischio 4 volte maggiore di morte aneurisma-correlata ad un anno (circa 4% contro 0%) (89).

Il concetto di colletto ostile è stato introdotto per la prima volta nel 2003 da Dillavou. (90) Negli anni successivi, tuttavia, non si è riusciti a raggiungere un consenso sulla definizione di colletto sottorenale ostile: ogni studio presentava i suoi cut-off, più o meno simili. Ad ogni modo, le caratteristiche che venivano prese in considerazione per il colletto ostile erano generalmente sempre le stesse: lunghezza, diametro, morfologia (*Figura 15*), angolazione (*Figura 16*), presenza di trombo e/o calcificazioni (88–93).

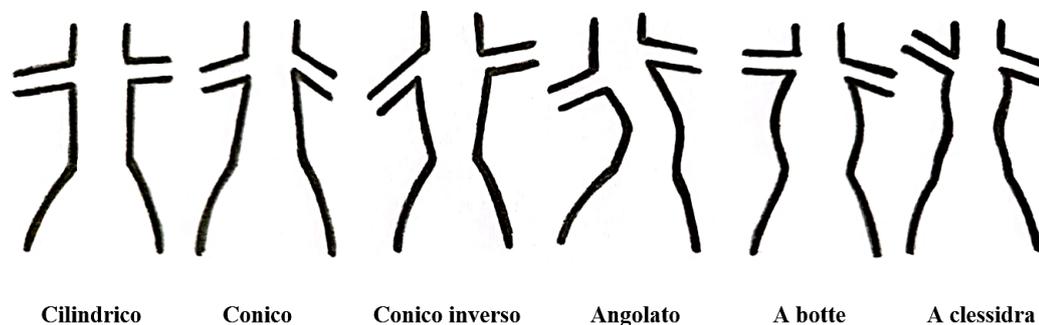


Figura 15

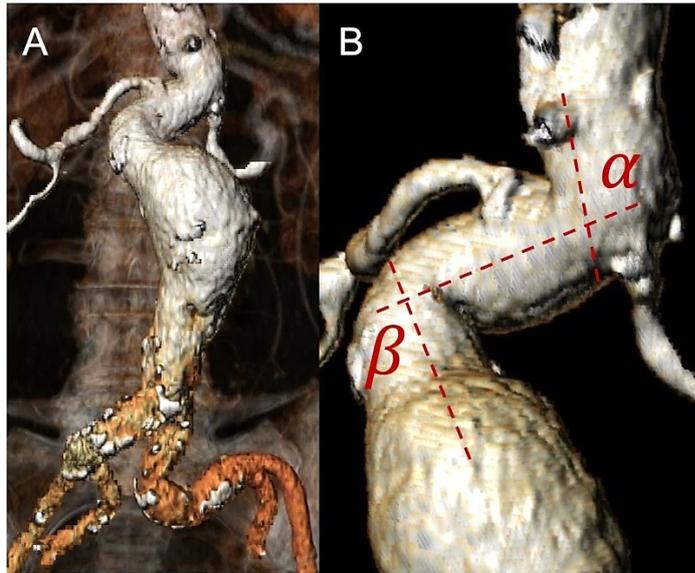


Figura 16: Angolo α o soprarenale: angolo tra l'asse longitudinale dell'aorta soprarenale e l'asse longitudinale del colletto sottorenale; Angolo β o sottorenale: angolo tra l'asse longitudinale del colletto e l'asse longitudinale dell'aneurisma.

Nel 2020 è stato pubblicato il risultato di un congresso di 9 chirurghi vascolari italiani di centri ad alto volume, in cui si operano più di 50 EVAR all'anno, il cui intento era quello di raggiungere una definizione univoca e condivisa di colletto ostile (94). Gli esperti, dopo aver valutato la letteratura presente sull'argomento e aver condiviso le loro opinioni basate sulla loro esperienza clinica, tramite il metodo Delphi hanno stabilito che si è in presenza di un colletto sottorenale ostile quando vi è almeno una tra le seguenti caratteristiche:

- Lunghezza del colletto prossimale (ovvero distanza tra il margine inferiore dell'arteria renale più caudale e l'inizio della sacca aneurismatica) < 10 mm;
- Angolazione aortica del colletto o angolo β (ovvero l'angolo tra l'asse longitudinale del colletto e l'asse longitudinale dell'aneurisma) $\geq 60^\circ$;
- Larghezza del colletto prossimale con diametro > 28 mm;
- Calcificazioni per $> 50\%$ della circonferenza del colletto;
- Morfologia del colletto conica, con mismatch $> 10\%$ nei primi 10 mm del colletto (ovvero un aumento del diametro in senso cranio-caudale tale per cui il diametro a 10 mm è più del 10% maggiore di quello subito inferiormente all'arteria renale più caudale).

Inoltre, lo stesso team di esperti ha suggerito anche un sistema di codificazione cromatica per la predizione della fattibilità di esecuzione dell'EVAR in relazione alla presenza di caratteristiche di colletto ostile (Figura 17) (94).

	Aortic neck length 11-15 mm	Aortic neck length 4-10 mm	Aortic neck width > 28 mm	Neck angulation 60°-74°	Neck angulation ≥75°	Calcification ≥50%	Conical neck
Aortic neck length 11-15 mm	0%		56%	67%	67%	33%	33%
Aortic neck length 4-10 mm		100%	100%	100%	100%	100%	100%
Aortic neck width > 28 mm			56%	78%	78%	78%	67%
Neck angulation 60°-74°				67%		78%	78%
Neck angulation ≥75°					67%	78%	78%
Calcification ≥50%						33%	67%
Conical Neck							33%

Figura 17: Verde: intervento EVAR standard fattibile in sicurezza e consigliato come prima linea; Giallo: fattibile in sicurezza, anche se sconsigliato come prima linea; Arancione: fattibile, ma non consigliato, poichè gravato da un moderato rischio di fallimento; Rosso: sconsigliato.

Queste caratteristiche di ostilità del colletto sottorenale vengono dunque indagate con l'angiografico prima di sottoporre il paziente all'EVAR. Infatti, grazie a sistemi di ricostruzione 3D, essa consente di fare le dovute misurazioni, in modo da poter escludere i pazienti non idonei al trattamento endovascolare e permettere una corretta pianificazione della procedura (61).

2. ESAR

2.1. Razionale e indicazioni

La principale problematica dell'EVAR è la minore resistenza nel tempo del fissaggio prossimale dell'endoprotesi alla migrazione longitudinale e alla dilatazione aneurismatica rispetto all'innesto suturato tramite chirurgia aperta. È stato quindi pensato un modo per contrastare queste criticità e conferire alla tecnica endovascolare maggior durabilità, intesa come libertà da reintervento o complicanze a lungo termine.

L'EndoSuture Aneurysm Repair (ESAR) è una procedura che permette di ottenere un'endosutura tra l'endoprotesi vascolare e la parete aortica, mimando una sutura anastomotica. In particolare, in uno studio su aorta di cadavere, si è visto che riesce a fornire un fissaggio uguale o addirittura superiore a quello di un'anastomosi chirurgica tradizionale (95). Ciò è possibile grazie all'impiego di Heli-FX EndoAnchor System (Medtronic Vascular, Minneapolis, MN-USA. Precedentemente al 2015 conosciuto come Aptus Heli-FX EndoAnchor o Aptus EndoStaple). Esso è l'unico dispositivo attualmente in commercio, approvato

(FDA, novembre 2011), con marchio CE e in uso in grado di permettere un'endosutura. Viene proposto come sistema di ancoraggio in aggiunta alle endoprotesi standard utilizzate in EVAR. L'aumentata adesione prossimale della protesi vascolare alla parete dell'aorta nativa che questa tecnica riesce a fornire si traduce nello specifico in: un minor rischio che con il tempo il colletto aortico vada incontro a dilatazione; una diminuzione delle perdite endovascolari (endoleak IA) e della migrazione dell'endoprotesi; un aumento della durata nel tempo del trattamento endovascolare con riduzione del numero di re-interventi; minor rischio di rottura dell'aneurisma e di mortalità (96). Inoltre, uno studio riporta che a distanza di due anni dall'intervento i pazienti sottoposti a ESAR preventivo hanno avuto una maggior regressione della sacca aneurismatica rispetto ai pazienti sottoposti solo ad EVAR (97).

L'ESAR, infatti, può essere adottato sia come prevenzione che come trattamento dell'inadeguato fissaggio prossimale dell'endoprotesi.

La prevenzione con ESAR è prevista:

- quando in vista del trattamento primario dell'AAA tramite EVAR il paziente presenta un'anatomia del colletto sottorenale ostile;
- in caso di pazienti giovani, per i quali, anche in assenza di un colletto ostile, vista la lunga aspettativa di vita, si preferisce prevenire la comparsa di complicanze da inadeguato sealing prossimale, quali endoleak IA e migrazione protesica.

Il trattamento con ESAR, invece, è previsto:

- quando durante il trattamento primario dell'AAA tramite EVAR all'angiografia finale di controllo si nota un endoleak IA;
- qualora al follow-up si riscontri la comparsa di endoleak IA e/o di migrazione dell'endoprotesi.

In aggiunta l'ESAR può essere utile, oltre che nella riparazione dell'AAA in elezione, anche nel trattamento della rottura dell'AAA (98).

2.2. Strumentazione

Il kit Heli-FX EndoAnchor System prevede 3 componenti (*Figura 18*): il catetere guida, l'applicatore e la cassetta con 10 EndoAnchors.



Figura 18: 1 = Heli-FX guida, 2 = Heli-FX applicatore, 3 = cassetta contenente EndoAnchors.

Le EndoAnchors, o ancorette, sono piccole spirali lunghe 4.5 mm e di 3.0 mm di diametro, costituite da un filo metallico di qualità medica dallo spessore di 0.5 mm (Figura 19) (95,96,99). Esse presentano una punta appuntita per favorirne la penetrazione attraverso protesi e parete vascolare. Sono contenute nell'apposita cassetta sterile precaricata di 10 EndoAnchors, ciascuna nel suo vano, per facilitarne il caricamento sull'applicatore (Figura 18).



Figura 19

L'applicatore Heli-FX (Figura 18) è un dispositivo elettronico sterile e monouso, studiato per applicare le EndoAnchors una alla volta, facendosi strada lungo il canale del catetere guida. Tramite un laser a fibra ottica presente al suo interno, l'applicatore permette di inserire le ancorette attraverso lo spessore dell'endoprotesi e della parete aortica (100).

Il catetere guida Heli-FX (Figura 18) è un dispositivo sterile e monouso che serve a dirigere l'applicatore nella posizione desiderata per impianto dell'EndoAnchor. È formato da un catetere deflessibile pilotabile, con un'impugnatura di comando, e un otturatore. Quest'ultimo ha una punta atraumatica che, facendo ruotare la manopola di deflessione dell'impugnatura, può essere flessa in una direzione o raddrizzata. Ciò permette alla punta del catetere guida di posizionarsi a 90° rispetto alla superficie dell'endoprotesi, consentendo così poi all'applicatore di avvitarle correttamente le ancorette perpendicolarmente rispetto all'asse dell'aorta (Figura

20). L'estremità inoltre presenta due marker radiopachi: uno, a forma di C, a 2 mm dall'estremità distale della punta, per agevolare la visualizzazione del catetere guida in fluoroscopia, e uno rettilineo, sulla curvatura esterna della sezione orientabile, in modo da indicare la direzione di deflessione della punta. Il catetere è disponibile in cinque configurazioni, in modo da poter scegliere il dispositivo con dimensioni più adatte al profilo vascolare del paziente (96).

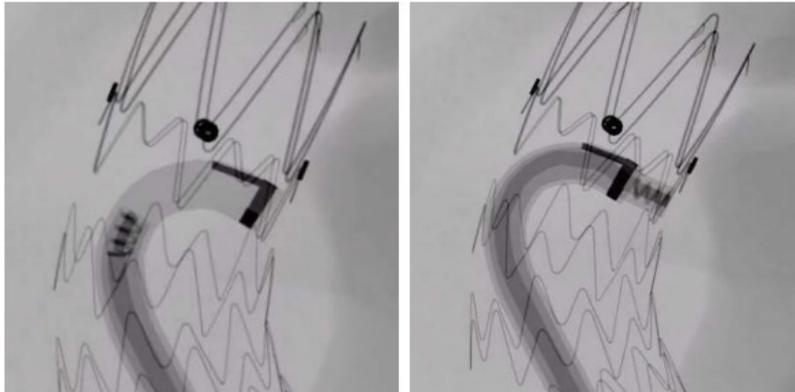


Figura 20: *Visione fluoroscopica dell'EndoAnchor che viene veicolata dall'applicatore all'interno dell'endoprotesi scorrendo lungo la guida, la quale ne permette anche il corretto l'orientamento a 90° nel punto di inserimento.*

2.3. Procedura

L'ESAR si svolge mediante accesso solitamente transfemorale (per via percutanea o attraverso piccole incisioni) (96) in anestesia locale, regionale o generale. (101,102). Durante la procedura è necessario fare uso della visualizzazione fluoroscopica per poter individuare e indirizzare correttamente le componenti.

L'Heli-FX EndoAnchor System permette di posizionare queste mini-ancore a livello dell'estremità prossimale dell'endoprotesi, circa 5 -10 mm sotto l'arteria renale più bassa (103), a raggiera, anche in più file. Il numero e la posizione precisa delle ancorette da collocare nel singolo paziente vengono valutati dagli operatori in base all'imaging preoperatorio. L'impianto delle ancorette prevede due fasi, di cui la prima reversibile, in modo da permettere la retrazione e il riposizionamento dell'EndoAnchor nel caso in cui venga collocata in una posizione non ottimale oppure non vi sia un'adeguata penetrazione attraverso l'endoprotesi e la parete vascolare (96,99). Infatti, come riporta il sito ufficiale del produttore (Medtronic), le ancorette andrebbero inserite in un tratto di aorta sano o con calcificazioni/trombo

spessi meno di 2 mm, altrimenti si potrebbe precludere il corretto posizionamento, con il rischio di inficiare sulla tenuta dell'endosutura (95,96).

2.4. Controindicazioni

Poiché durante la procedura è necessario ricorrere alla fluoroscopia e dunque alla somministrazione intravascolare di mezzo di contrasto, l'ESAR è sconsigliato in pazienti con allergie ai mezzi di contrasto o funzione renale compromessa (96). Inoltre, come specificato anche nel sito di Medtronic, l'ESAR è controindicato anche nei pazienti con condizioni predisponenti a infezione dell'endoprotesi, con diatesi emorragica o allergie note ai materiali di Heli-FX EndoAnchor System. Infine, sempre nella pagina del produttore, è riportato che l'utilizzo di EndoAnchors non è compatibile con l'endoprotesi Endologix Powerlink.

INTRODUZIONE ALLO STUDIO

Il trattamento endovascolare dell'aneurisma dell'aorta addominale sottorenale può essere una valida alternativa all'operazione chirurgica a cielo aperto. Si tratta infatti di una procedura meno gravosa per il paziente, associata ad una minor mortalità peri-operatoria e a breve termine e a una più rapida guarigione (71). Questo rende l'EVAR utile soprattutto per i pazienti con fragili, anziani e con comorbidità, ai quali sarebbe sconsigliata l'operazione chirurgica classica. Tuttavia, la tecnica endovascolare nel lungo periodo è maggiormente associata a complicanze rispetto alla chirurgia tradizionale, le quali possono portare ad un aumento di comorbidità e/o mortalità e al fallimento della procedura, con necessità di reintervento (18,74,76). Le complicanze in questione possono essere sia sistemiche, legate soprattutto alla maggior esposizione del paziente al mezzo di contrasto iodato e alle radiazioni ionizzanti (62), sia legate all'endoprotesi, quali infezione, trombosi, kinking e fallimento del sealing prossimale (79). Quest'ultimo può comportare comparsa di endoleak IA, migrazione dell'endoprotesi, aumento della sacca aneurismatica, rottura dell'aneurisma, morte aneurisma-correlata, necessità di reintervento (104). Ciò si è visto verificarsi soprattutto nel sottogruppo di pazienti che presentano un colletto sottorenale ostile. Infatti, in questi soggetti, può non esserci un adeguato sealing prossimale dell'endoprotesi, comportando un maggiore rischio di sviluppare endoleak IA e di reinterventi (92). Per limitare il fallimento del sealing prossimale nell'EVAR, dunque, è stato sviluppato Heli-FX EndoAnchor System (Medtronic Vascular, Minneapolis, MN-USA). L'utilizzo di EndoAnchors tramite la procedura ESAR (EndoSuture Aneurysm Repair) è previsto sia per la prevenzione che per il trattamento dell'inadeguato sealing prossimale, rispettivamente durante la procedura EVAR primaria o in una procedura che si rende necessaria in un secondo momento (105). Con l'impianto di EndoAnchors all'estremità prossimale dell'endoprotesi si conferisce un maggiore fissaggio alla stessa (106) e di conseguenza anche una maggiore durabilità all'EVAR, nonché libertà a lungo termine da complicanze, quali endoleak IA e migrazione protesica, e da reinterventi. Inoltre, in questo modo, è possibile anche ampliare lo spettro di pazienti candidabili all'EVAR (98), includendo anche quelli con colletto sottorenale ostile. L'utilità dell'ESAR e di Heli-FX EndoAnchor System, in questi casi, sta proprio nel fatto di poter offrire l'opzione endovascolare anche a questa

categoria di pazienti in cui le complicanze da fallimento del sealing prossimale, quali endoleak IA e migrazione dell'endorprotesi, altrimenti si verificherebbero con maggior frequenza.

SCOPO DELLO STUDIO

Questo studio si propone come obiettivo quello di indagare il ruolo dell'EndoSuture Aneurysm Repair (ESAR, tramite l'utilizzo di Heli-FX EndoAnchor System, Medtronic Vascular, Minneapolis, MN-USA) per la prevenzione ed il trattamento dell'inadeguato sealing prossimale nell'EVAR, inteso come comparsa/persistenza di endoleak IA, migrazione dell'endoprotesi, reintervento correlato, rottura aneurismatica. Considerando che la complicanza più frequente dell'EVAR è l'endoleak IA, nella seguente tesi viene valutato il ruolo dell'ESAR soprattutto come prevenzione e trattamento l'endoleak IA.

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio

Il presente lavoro si configura come un'analisi retrospettiva multicentrica, condotta dal 2016 al presente, tramite il TREAT (TRiveneto Registry of Eandoanchors for Aortic Treatment) STUDY PROTOCOL. Quest'ultimo è un registro a cui aderiscono spontaneamente vari centri del Triveneto, dunque non sponsorizzato da aziende terze. Il suo scopo è quello di raccogliere i dati effettivi nella pratica clinica sugli outcomes dell'utilizzo di EndoAnchors.

Selezione del campione

In questo studio sono stati inclusi tutti i pazienti sottoposti all'ESAR nei centri aderenti al protocollo TREAT.

Sono previsti due gruppi, quello di prevenzione e quello di trattamento.

Gruppo di prevenzione

È formato dai pazienti sottoposti all'ESAR durante il trattamento primario dell'AAA, in modo da prevenire la comparsa di endoleak IA e/o di migrazione protesica.

Si tratta infatti di pazienti che all'angiogramma preoperatorio presentano caratteristiche anatomiche ostili del colletto sottorenale. ovvero: lunghezza del colletto < 10 mm, diametro > 28 mm, forma non cilindrica, mismatch del diametro > 10% nei primi 10 mm, angolazione con angolo $\alpha > 45^\circ$ o angolo $\beta > 60^\circ$.

In alcuni casi ad essere sottoposti ad ESAR preventivo sono anche pazienti che non presentano un colletto ostile. Questo è il caso dei pazienti giovani, per i quali, vista la lunga aspettativa di vita, si vuole evitare complicanze come endoleak IA e/o migrazione dell'endoprotesi a lungo termine.

Gruppo di trattamento

È costituito dai pazienti che vengono sottoposti all'ESAR come procedura secondaria, in seguito al riscontro durante il follow-up di endoleak IA o di altre complicanze post-EVAR da inadeguato sealing prossimale (migrazione protesica, crescita della sacca aneurismatica, rottura dell'aneurisma).

Fanno parte del gruppo di trattamento anche i pazienti che, durante il trattamento primario dell'AAA con EVAR, riscontrano un endoleak IA all'angiografia di controllo al termine della procedura.

In tutti questi casi, il trattamento prevede l'inserimento di EndoAnchors con o senza l'aggiunta di una cuffia come estensione prossimale dell'endoprotesi.

Raccolta dati

I dati, anonimizzati, sono stati raccolti indipendentemente da ciascun centro e caricati sulla piattaforma Research Electronic Data CApture (REDCap) in un unico database.

Per questo studio, erano previste varie sezioni, atte alla raccolta di: dati demografici (quali età, sesso, peso ed altezza); comorbidità e fattori di rischio cardiovascolare; caratteristiche anatomiche dell'AAA e del colletto sottorenale con le dovute misurazioni, valutate tramite angioTC preoperatoria; informazioni relative alla procedura chirurgica e ai materiali utilizzati; condizioni al momento della dimissione; situazione al follow-up; informazioni relative al reintervento (nel caso questo si fosse reso necessario).

Follow-up

I pazienti sottoposti ad ESAR sono stati poi monitorati nel tempo, in modo da poter raccogliere informazioni sull'efficacia dell'utilizzo di EndoAnchors.

Il protocollo specifico di follow-up era stabilito da ciascun centro in modo indipendente, ma in linea di massima prevedeva una TAC con o senza mezzo di contrasto oppure un'eco-Doppler, per lo meno a 3 mesi e ad 1 anno dall'intervento.

Endpoints

Gli endpoints primari dello studio erano:

- Il successo tecnico, inteso come l'applicazione del numero pianificato di EndoAnchors, con adeguata penetrazione nello spessore dell'endoprotesi e della parete aortica e senza rottura di EndoAnchors;
- Il successo procedurale, inteso come successo tecnico in assenza di endoleak IA all'angiografia intra-operatoria di controllo finale;

- Assenza di endoleak IA al follow-up;
- Libertà dal reintervento per fallimento del sealing prossimale.

Analisi statistica

Le variabili categoriche sono state espresse in percentuali, mentre le variabili continue con media \pm deviazione standard. L'analisi descrittiva dei dati è stata eseguita tramite Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). Gli outcome tempo-dipendenti, come la libertà da endoleak IA o quella da reintervento, sono stati descritti mediante curve di Kaplan-Meier. L'analisi univariata è stata svolta tramite il modello di regressione di Cox. La significatività statistica è stata definita a $p < 0,05$.

RISULTATI

Durante il periodo dello studio sono stati inseriti nel registro TREAT 124 pazienti sottoposti ad ESAR con l'utilizzo di Heli-FX EndoAnchor System.

In 86 (69%) di questi soggetti a cui sono state applicate le EndoAnchors ciò è avvenuto a scopo preventivo, in concomitanza con la procedura EVAR primaria, per evitare di sviluppare endoleak IA/migrazione protesica in futuro (gruppo di prevenzione).

Nei restanti 38 (31%) soggetti ciò è avvenuto per trattare queste complicanze da inadeguato sealing prossimale, quando riscontrate nel corso del follow-up post EVAR, insieme all'apposizione di una cuffia per un'estensione prossimale (gruppo di prevenzione).

Questi pazienti provengono da 9 centri del Triveneto e sono così ripartiti: 72 Padova, 15 Trento, 12 Verona, 10 Trieste, 4 Vicenza, 4 Rovigo, 3 Belluno, 2 Mestre, 1 Conegliano (*Figura 21*).

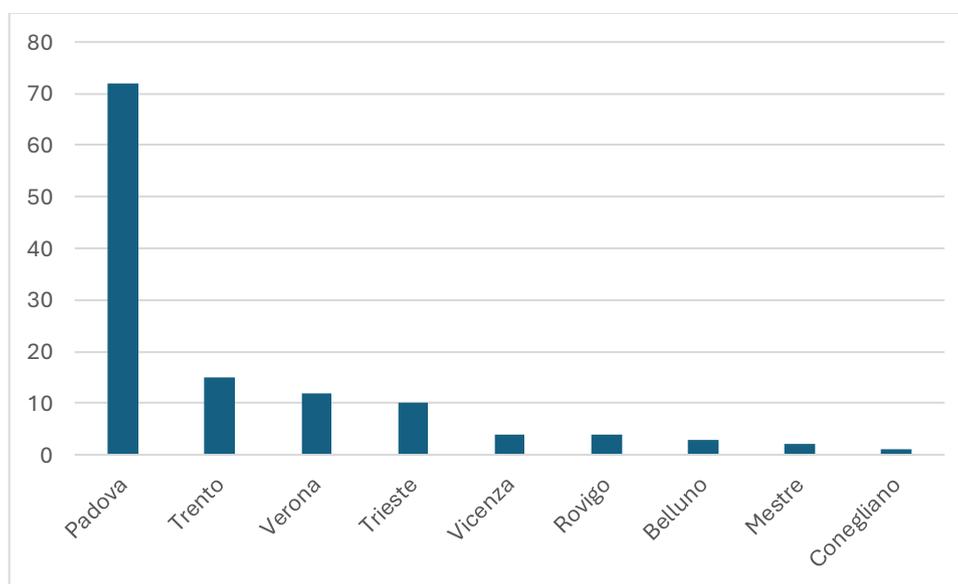


Figura 21

Vengono riportati i dati demografici ed i fattori di rischio (*Tabella II*).

Variabile	Gruppo di prevenzione (n = 86)	Gruppo di trattamento (n = 38)	p
Dati demografici			
Età (anni)	81,8 ± 6,8	83,5 ± 6,3	0,19
Sesso maschile	94,2%	89,5%	0,45
Fattori di rischio			
Ipertensione	87,2%	86,8%	1,00
Dislipidemia	70,9%	73,7%	0,83
BPCO	9,3%	15,8%	0,36
Insufficienza renale cronica	32,6%	23,7%	0,40
Cardiopatía ischemica	22,1%	31,6%	0,27
Pregressa PTCA	16,3%	15,8%	1,00
Pregresso CABG	7%	13,2%	0,31
Diabete mellito	22,1%	15,8%	0,48
SVS/AAVS comorbidity severity score	0,9 ± 0,5	1 ± 0,5	0,31

Tabella II: Dati demografici, fattori di rischio e SVS/AAVS comorbidity severity score.

L'età media nei due gruppi è simile e corrisponde a 81,8 ± 6,8 nel gruppo di prevenzione e 83,5 ± 6,3 nel gruppo di trattamento.

I pazienti maschi rappresentano il 94,2% del gruppo di prevenzione e l'89,5% del gruppo di trattamento.

I fattori di rischio presi in considerazione sono: ipertensione, dislipidemia, BPCO (BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva), insufficienza renale cronica, cardiopatía ischemica e diabete mellito. Tra i soggetti affetti da cardiopatía ischemica viene indagato anche se in passato sono stati sottoposti a PTCA (angioplastica coronarica) e CABG (bypass aorto-coronarico).

Nella prevalenza di questi fattori di rischio non vi sono differenze significative tra i due gruppi.

Un ulteriore indicatore utilizzato per indagare la salute del paziente in relazione alle sue comorbidity è il SVS/AAVS comorbidity severity score (107). Esso viene calcolato considerando le comorbidity cardiache, quelle polmonari, quelle renali, l'ipertensione e l'età (*Figura 22*). Ciascuna condizione contribuisce allo score finale con un peso specifico diverso (*Figura 23*).

Il valore dell'SVS/AAVS comorbidity severity score riscontrato nei due gruppi, rispettivamente $0,9 \pm 0,5$ e $1 \pm 0,5$ nel gruppo di prevenzione e nel gruppo di trattamento, non evidenzia differenze significative.

<i>Score</i>	<i>Description of score</i>
Major components	
Cardiac status	
0	Asymptomatic, with normal electrocardiogram
1	Asymptomatic but with either remote myocardial infarction by history (6 months), occult myocardial infarction by electrocardiogram, or fixed defect on dipyridamole thallium or similar scan
2	Any one of the following: stable angina, no angina but significant reversible perfusion defect on dipyridamole thallium scan, significant silent ischemia (1% of time) on Holter monitoring, ejection fraction 25% to 45%, controlled ectopy or asymptomatic arrhythmia, or history of congestive heart failure that is now well compensated
3	Any one of the following: unstable angina, symptomatic or poorly controlled ectopy/arrhythmia (chronic/recurrent), poorly compensated or recurrent congestive heart failure, ejection fraction less than 25%, myocardial infarction within 6 months
Pulmonary status	
0	Asymptomatic, normal chest radiograph, pulmonary function tests within 20% of predicted
1	Asymptomatic or mild dyspnea on exertion, mild chronic parenchymal radiograph changes, pulmonary function tests 65% to 80% of predicted
2	Between 1 and 3
3	Vital capacity less than 1.85 L, FEV ₁ less than 1.2 L or less than 35% of predicted, maximal voluntary ventilation less than 50% of predicted, PCO ₂ greater than 45 mm Hg, supplemental oxygen use medically necessary, or pulmonary hypertension
Renal status	
0	No known renal disease, normal serum creatinine level
1	Moderately elevated creatinine level, as high as 2.4 mg/dL
2	Creatinine level, 2.5 to 5.9 mg/dL
3	Creatinine level greater than 6.0 mg/dL, or on dialysis or with kidney transplant
Minor components	
Hypertension	
0	None (cutoff point, diastolic pressure usually lower than 90 mm Hg)
1	Controlled (cutoff point, diastolic pressure usually lower than 90 mm Hg) with single drug
2	Controlled with two drugs
3	Requires more than two drugs or is uncontrolled
Age	
0	<55 y
1	55-69 y
2	70-79 y
3	>80 y

Figura 22

<i>Risk factor</i>	<i>Weighting</i>	<i>Score</i>
Cardiac	×4	12
Pulmonary	×2	6
Renal	×2	6
Hypertension	×1	3
Age	×1	3
Maximum score*		30

*Divide by 10 to restore 3-point scale.

Figura 23

Vengono poi riportati i dati relativi alle caratteristiche morfologiche dell'aneurisma e del colletto sottorenale rilevate nei due gruppi tramite angioTC pre-operatoria (Tabella III).

Variabile	Gruppo di prevenzione (n = 86)	Gruppo di trattamento (n = 38)	p
Diametro massimo aneurisma (mm)	57 ± 9,6	68,1 ± 15,7	0,0001
Caratteristiche colletto prossimale			
Diametro massimo (mm)	25,1 ± 3,3	24,5 ± 2,9	0,34
Diametro minimo (mm)	22,5 ± 3,3	22,8 ± 2,6	0,62
Variazione diametro colletto > 10% / 10 mm	30,2%	29,0%	1,00
Lunghezza (mm)	21,9 ± 13	18,6 ± 9,6	0,16
Trombo	12,8%	18,4%	0,42
Calcificazioni	23,3%	21,1%	1,00
Morfologia colletto			
Cilindrico	26,7%	34,2%	0,40
Conico	44,2%	31,6%	0,23
Conico inverso	5,8%	5,3%	1,00
Angolato	7,0%	2,6%	0,44
A clessidra	4,7%	0%	0,31
A botte	1,2%	0%	1,00
Angoli aortici			
Angolo soprarenale α	29,9 ± 19,1	20,7 ± 11,4	0,007
Angolo sottorenale β	41 ± 19	37 ± 18	0,27
Almeno 1 fattore colletto ostile	81,4%	-	-
Almeno 2 fattori colletto ostile	40,7%	-	-

Tabella III: Caratteristiche dell'aneurisma e del colletto sottorenale.

Il diametro massimo della sacca aneurismatica ha una media di 57 ± 9,6 mm nel gruppo di prevenzione e di 68,1 ± 15,7 mm nel gruppo di trattamento. La media del diametro aneurismatico massimo rilevato nel gruppo di trattamento è significativamente maggiore rispetto a quella del gruppo di prevenzione.

Per quanto riguarda la lunghezza del colletto sottorenale, nel gruppo di prevenzione la media si attesta sui 21,9 ± 13 mm, mentre nel gruppo di trattamento sui 18,6 ± 9,6 mm, in assenza di significativa differenza fra i due gruppi.

La media del diametro massimo e minimo del colletto si aggirano rispettivamente sui 25,1 ± 3,3 mm e 22,5 ± 3,3 mm per il gruppo di prevenzione e sui 24,5 ± 2,9 mm e 22,8 ± 2,6 mm per il gruppo di trattamento. Anche qui non vi sono differenze significative.

Una variazione del diametro del colletto nei primi 10 mm maggiore del 10% è presente nel 30,2% (26 soggetti) del gruppo di prevenzione e nel 29,0% (11 soggetti) del gruppo di trattamento.

Per quanto riguarda le alterazioni di parete a livello del colletto, vi è una prevalenza di trombo murale del 12,8% nel gruppo di prevenzione (11 soggetti) e del 18,4% nel gruppo di trattamento (7 soggetti) e una prevalenza di calcificazioni parietali rispettivamente del 23,3% (20 individui) e del 21,1% (8 individui).

È stata poi valutata la morfologia del colletto sottorenale, indagando la prevalenza delle varie morfologie nei due gruppi: 26,7% (23 soggetti) e 34,2% (13 individui) cilindrico; 44,2% (38 persone) e 31,6% (12 pazienti) conico; 5,8% (5 soggetti) e 5,3% (2 persone) conico inverso; 7,0% (6 individui) e 2,6% (1 paziente) angolato; 4,7% (4 soggetti) e 0% (0 pazienti) a clessidra; 1,2% (1 persona) e 0% (0 individui) a botte. Per i restanti 10,5% (9 persone) e 26,3% (10 soggetti) il dato era mancante. Non vi sono differenze significative nella distribuzione della morfologia del colletto nei due gruppi.

Per quanto riguarda gli angoli aortici, il gruppo di prevenzione e quello di trattamento presentano rispettivamente un angolo soprarenale α di $29,9 \pm 19,1^\circ$ e di $20,7 \pm 11,4^\circ$ ed un angolo sottorenale β di $41 \pm 19^\circ$ e di $37 \pm 18^\circ$. La differenza tra gli angoli α nei due gruppi è statisticamente significativa.

Infine, si è voluto indagare nel gruppo di prevenzione la presenza di caratteristiche del colletto ostile. Queste sono: lunghezza < 10 mm, diametro > 28 mm, morfologia non cilindrica, conicità > 10% (o mismatch > 10%, inteso come variazione del diametro del colletto nei suoi primi 10 mm maggiore del 10% rispetto al diametro appena sotto al margine inferiore dell'arteria renale più caudale), angolo $\alpha > 45^\circ$ o $\beta > 60^\circ$. L'81,4% dei soggetti (70 persone) presenta almeno una caratteristica di ostilità del colletto sottorenale ed il 40,7% (35 persone) almeno 2 caratteristiche.

Grazie all'analisi delle caratteristiche del colletto ostile è stato possibile suddividere il gruppo di prevenzione in un sottogruppo di pazienti che le presentano (gruppo colletto ostile) e in un sottogruppo di pazienti che non le presentano (gruppo no colletto ostile). Ciò rende conto della diversa motivazione che ha spinto all'ESAR preventivo: nel primo caso per via della minaccia di inadeguato sealing a causa della presenza di colletto ostile, nel secondo caso per assicurare un adeguato sealing

e quindi una maggior durata dell'EVAR in pazienti con lunga aspettativa di vita, che devono convivere con l'endoprotesi per molti anni. In questo modo, anche se in assenza di ostilità del colletto, si vuole prevenire l'eventualità che si sviluppino endoleak IA e/o migrazione protesica.

Si è quindi voluto andare ad analizzare e comparare i due sottogruppi (*Tabella IV*).

Variabile	Gruppo no colletto ostile (n = 20)	Gruppo colletto ostile (n = 66)	p
Età (anni)	83,1 ± 6,0	81,5 ± 6,9	0,39
SVS/AAVS comorbidity severity score	0,8 ± 0,4	0,9 ± 0,5	0,46
Diametro massimo aneurisma (mm)	59,3 ± 8,9	56,5 ± 9,7	0,29
Caratteristiche colletto prossimale			
Diametro massimo (mm)	24,8 ± 2,1	25,1 ± 3,5	0,74
Diametro minimo (mm)	23,0 ± 2,3	22,4 ± 3,4	0,5
Variazione colletto > 10%	-	37,1%	-
Lunghezza (mm)	20,9 ± 10,2	22,0 ± 13,4	0,76
Lunghezza < 10 mm	-	17,1%	-
Morfologia colletto			
Conico	-	54,3%	-
Conico inverso	-	7,1%	-
Angolato	-	8,6%	-
A clessidra	-	5,7%	-
A botte	-	1,4%	-

Tabella IV: Caratteristiche a confronto tra il sottogruppo con colletto ostile e quello che non lo presenta.

L'età media è 83,1 ± 6,0 nel sottogruppo senza caratteristiche di ostilità del colletto e 83,1 ± 6,0 in quello che invece le presenta.

Il SVS/AAVS comorbidity severity score è rispettivamente 0,8 ± 0,4 e 0,9 ± 0,5.

Il diametro massimo dell'aneurisma è 59,3 ± 8,9 nel sottogruppo con colletto non ostile e 56,5 ± 9,7 in quello con colletto ostile.

Per quanto riguarda il diametro del colletto, invece, quello massimo misura rispettivamente 24,8 ± 2,1 e 25,1 ± 3,5 nei due sottogruppi, mentre quello minimo 23,0 ± 2,3 e 22,4 ± 3,4.

La lunghezza del colletto si attesta sui 20,9 ± 10,2 per il sottogruppo con colletto normale e 22,0 ± 13,4 per il sottogruppo con colletto ostile.

In nessuna di queste caratteristiche è stata rilevata una differenza significativa tra i due sottogruppi.

Inoltre, nel sottogruppo con colletto ostile si è voluto andare a quantificare la presenza di mismatch del diametro, ovvero indagare in quanti soggetti esso aumenta per più del 10% nei primi 10 mm. Nel 37,1% dei pazienti col colletto ostile vi è un aumento del diametro del colletto $> 10\% / 10$ mm. Tale misurazione non è stata effettuata nei soggetti che non presentano colletto ostile, perché in questo sottogruppo il colletto è cilindrico per definizione.

Infine, sempre nel sottogruppo con colletto ostile, si è voluto indagare la morfologia del colletto: il 54,3% (38 pazienti) presenta colletto conico; 7,1% (5 soggetti) conico inverso; 8,6% (6 persone) angolato; 5,7% (4 individui) a clessidra; 1,4% (1 paziente) a botte. Per il restante 22,9% (12 soggetti) il dato era mancante.

Tornando al confronto tra gruppo di prevenzione e gruppo di trattamento, sono stati poi presi in considerazione i dati relativi alla procedura e ai materiali impiegati (*Tabella V*).

Variabile	Gruppo di prevenzione (n = 86)	Gruppo di trattamento (n = 38)	p
Tipo di endoprotesi			
Endurant, Medtronic	73,3%	34,2%	0,0001
Excluder, Gore	16,3%	23,7%	0,33
Altro	5,8%	21,1%	0,02
Solo EndoAnchors	-	21,1%	-
Oversize			
Colletto cilindrico	23,3 ± 6,9 %	15,6 ± 11,2 %	0,017
Colletto non cilindrico			
Minimo diametro colletto	32,5 ± 14,8 %	32,3 ± 20,8 %	0,97
Massimo diametro colletto	16,8 ± 12,4 %	13,3 ± 15,8 %	0,4
EndoAnchors			
Numero totale	7,4 ± 2	7,4 ± 2,9	1,00
Numero di file	1,5 ± 1	1,3 ± 0,5	0,25
Successo tecnico	98,8%	92,1%	0,09
Successo procedurale	96,5%	89,5%	0,20

Tabella V: Caratteristiche dei devices utilizzati ed esito della procedura.

Per quanto riguarda il tipo di endoprotesi utilizzata, nel gruppo di prevenzione sono state utilizzate: Medtronic Endurant nel 73,3% dei casi (63 pazienti); Gore Excluder

nel 16,3% dei casi (14 pazienti); altro nel 5,8% dei casi, tra cui Minos Endovastec (3 soggetti), Zenith Cook (1 persona) e Incraft Cordis (1 soggetto). Nel 4,6% dei casi (4 pazienti) il dato non è noto. Nel gruppo di trattamento, invece, sono state utilizzate: Medtronic Endurant nel 34,2% dei casi (13 soggetti); Gore Excluder nel 23,7% dei casi (9 individui); altro nel 21,1% dei casi, tra cui Zenith Cook (5 persone) e Incraft Cordis (3 soggetti). Nel 21,1% dei casi (8 pazienti) nel gruppo di trattamento sono state impiegate solo le EnsoAnchors. Infatti, in questa categoria, non sempre è necessario utilizzare una nuova endoprotesi, in quanto sono soggetti che sono già stati sottoposti in passato ad EVAR. Nei pazienti del gruppo di prevenzione, invece, non è possibile utilizzare solo le EndoAnchors, poiché in questi casi esse vengono apposte nella procedura EVAR primaria, insieme all'inserimento di un'endoprotesi, sulla quale verranno aggiunte le ancorette.

Con oversize si intende quanto il calibro prossimale dell'endoprotesi è maggiore in rapporto al diametro del colletto sottorenale, in percentuale. Nel caso di colletto cilindrico, questo valore corrisponde a $23,3 \pm 6,9$ % nel gruppo di prevenzione e a $15,6 \pm 11,2$ % nel gruppo di trattamento. Nel caso di colletto conico, il calibro dell'endoprotesi viene rapportato sia in relazione al diametro maggiore del colletto, sia in relazione a quello minore. Nel gruppo di prevenzione, dunque, vi è un'oversize di $16,8 \pm 12,4$ % rispetto al diametro massimo e di $32,5 \pm 14,8$ % rispetto al diametro minimo. Nel gruppo di trattamento, invece, vi è un'oversize di $13,3 \pm 15,8$ % rispetto al diametro massimo e di $32,3 \pm 20,8$ % rispetto al diametro minimo.

Per quanto riguarda le EndoAnchors inserite, nel gruppo di prevenzione il numero totale medio è di $7,4 \pm 2$ e nel gruppo di trattamento $7,4 \pm 2,9$. Esse sono state disposte in $1,5 \pm 1$ file nel primo gruppo e in $1,3 \pm 0,5$ file nel secondo gruppo.

Il successo tecnico si è verificato nel 98,8% dei casi nel gruppo di prevenzione e nel 92,1% dei casi nel gruppo di trattamento. Con successo tecnico si intende l'applicazione del numero pianificato di EndoAnchors, con adeguata penetrazione nella parete vascolare e protesica e assenza di rottura delle ancorette. Nel gruppo di prevenzione vi è stato 1 caso di mal posizionamento di una EndoAnchor, a causa di un malfunzionamento del kit che ne consente l'inserimento. Nel gruppo di trattamento, invece, vi sono stati 3 casi in cui il successo tecnico non è andato a buon fine: uno per via di un errore tecnico nell'inserimento dell'ancoretta, tale per

cui essa non ha raggiunto un'adeguata penetrazione della parete aortica; uno a causa del danneggiamento della guaina in seguito all'apposizione della prima ancoretta, per cui non è stato possibile successivamente inserire tutte le altre EndoAnchors pianificate; uno perché una EndoAnchor è stata persa all'interno dell'endoprotesi durante la sua apposizione ed in seguito recuperata, tuttavia il numero totale di ancorette inserite è di una in meno rispetto a quanto pianificato.

Il successo procedurale, invece, c'è stato nel 96,5% dei casi nel gruppo di prevenzione e nel 89,5% dei casi nel gruppo di trattamento. Con successo procedurale si intende successo tecnico senza riscontro angiografico intra-operatorio di endoleak IA. Nel gruppo di prevenzione il successo procedurale è venuto meno in 3 casi: 1 per l'insuccesso tecnico riportato precedentemente, in cui è stata poi anche osservata la presenza di endoleak IA all'angiografia finale e 2 per il riscontro di endoleak IA al controllo angiografico a fine procedura. Nel gruppo di trattamento l'insuccesso procedurale c'è stato in 4 casi: 3 per l'insuccesso tecnico di cui sopra e 1 per il riscontro di endoleak IA all'angiografia intra-operatoria di controllo a termine procedura.

Sebbene le percentuali di successo tecnico e procedurale siano maggiori nel gruppo di prevenzione rispetto a quello di trattamento, la differenza non è statisticamente significativa.

I pazienti sono stati poi monitorati nel tempo e sono stati raccolti i dati dei follow-up (*Tabella VI*). Questi vengono continuamente aggiornati, inserendo quelli dell'ultimo controllo effettuato dal paziente.

Variabile	Gruppo di prevenzione (n = 86)	Gruppo di trattamento (n = 38)	p
Follow-up			
Compliance	73,3%	86,8%	0,11
Durata (mesi)	14,2 ± 14,8	16,3 ± 15,5	0,45
Valutazioni anatomiche			
Diametro massimo aneurisma (mm)	53,2 ± 11,5	66,1 ± 17,9	0,0001
Outcomes			
Morte durante follow-up	10,5%	7,9%	0,75
Morte aneurisma correlata	0%	2,6%	0,31
Libertà da reintervento	94,2%	86,8%	0,28

Endoleak			
Endoleak totali	18,6%	44,7%	0,004
Endoleak di nuovo riscontro	11,6%	13,2%	0,77
Endoleak IA	0%	13,2%	0,002
Altre complicanze			
Migrazione endoprotesi	0%	0%	1,00
Separazione di componenti	0%	0%	1,00
Perdita di integrità endoprotesi/EndoAnchors	0%	0%	1,00
Trombosi endoprotesi	0%	0%	1,00
Occlusione arterie arti inferiori	0%	0%	1,00
Stenosi endoprotesi	0%	0%	1,00
Kinking endoprotesi	0%	0%	1,00
Adeguata penetrazione EndoAnchors	100%	100%	1,00

Tabella VI: Dati del follow-up.

Il 73,3% dei pazienti del gruppo di prevenzione (63 soggetti) e l'86,8% di quelli del gruppo di trattamento (33 soggetti) si sono sottoposti ai controlli consigliati in seguito alla procedura.

Per il gruppo di prevenzione, la durata media del follow-up è di $14,2 \pm 14,8$ mesi, mentre per il gruppo di trattamento sono passati $16,3 \pm 15,5$ mesi tra la procedura e l'ultimo monitoraggio disponibile.

Il diametro massimo dell'aneurisma riscontrato al controllo più recente è di media $53,2 \pm 11,5$ mm per il primo gruppo e $66,1 \pm 17,9$ per il secondo gruppo. Il diametro aneurismatico massimo medio è significativamente maggiore nel gruppo di trattamento rispetto a quello di prevenzione.

Durante il follow-up è venuto a mancare il 10,5% del gruppo di prevenzione (9 pazienti) ed il 7,9% del gruppo di trattamento (3 pazienti). Nel primo gruppo la morte aneurisma-correlata si è verificata nel 0% mentre nel secondo gruppo nel 2,6% (1 soggetto).

La libertà da reintervento c'è stata nel 94,2% del gruppo di prevenzione (81 individui) e nell'86,8% del gruppo di trattamento (33 persone).

Nel gruppo di prevenzione la procedura secondaria si è resa necessaria in 5 pazienti: un soggetto è stato rioperato dopo 5,4 mesi per aneurisma dell'arteria ipogastrica

sinistra, con l'utilizzo di un brach iliaco Gore. Un altro paziente è stato rioperato dopo 49,5 mesi per endoleak IA, trattato con un'endoprotesi fenestrata (FEVAR) più bridging stent per tripode celiaco, arteria mesenterica superiore e arterie renali destra e sinistra. Un ulteriore paziente è stato operato dopo 42,8 mesi per aneurisma dell'aorta toracica, con l'aggiunta di stent per arteria mesenterica superiore e renale sinistra. Un altro paziente è stato rioperato dopo 0,1 mese (3 giorni) per endoleak di tipo II con conversione a chirurgia open, rimozione delle (10) EndoAnchors e confezionamento dell'innesto con protesi in Dacron. Infine, un ulteriore paziente è stato rioperato dopo 1,4 mesi, ma non vi sono altre informazioni al riguardo.

Per quanto riguarda il gruppo di trattamento, anche qui la procedura secondaria si è resa necessaria in 5 pazienti: uno è stato rioperato dopo 43,5 mesi in seguito a rottura dell'aneurisma, anche in questo caso con conversione a open repair. Un altro paziente è stato rioperato dopo 41,2 mesi per: trombosi/stenosi dell'endoprotesi; separazione di componenti dell'endoprotesi; endoleak di tipo III; migrazione del corpo principale dell'endoprotesi nell'asse iliaco. Il paziente è stato trattato con trombectomia open, sia fuori che dentro all'endoprotesi, e l'utilizzo di Gore Excluder PLC161000. Un ulteriore paziente è stato rioperato dopo 6,2 mesi per endoleak IA con endoprotesi fenestrata (FEVAR) e bridging stent per i vasi viscerali che prendono origine dall'aorta addominale. Un altro paziente è stato rioperato dopo 6,5 mesi per endoleak di tipo II tramite conversione open e trombectomia attorno all'endoprotesi. Infine, un ulteriore paziente è stato rioperato, ma non vi sono ulteriori informazioni al riguardo.

Per quanto riguarda gli endoleak, nel complesso, il 18,6% del gruppo di prevenzione (16 pazienti) ed il 44,7% del gruppo di trattamento (17 pazienti) presentavano una qualche perdita endovascolare. Il dato di maggior frequenza di endoleak nel secondo gruppo rispetto a quella del primo gruppo è significativo. Una parte di questi endoleak erano già noti o presenti a fine intervento, tuttavia l'11,6% degli endoleak nel gruppo di prevenzione (10 soggetti) e il 13,2% di quelli del gruppo di trattamento (5 persone) sono di nuova insorgenza. Nel complesso, lo 0% delle perdite endovascolari sono di tipo IA nel gruppo di prevenzione (0 pazienti), mentre nel gruppo di trattamento il 13,2% degli endoleak sono di tipo IA (5 soggetti). La maggior incidenza di endoleak IA nel gruppo di trattamento rispetto a quella del gruppo di prevenzione è un dato significativo.

Sono state prese in considerazione altre complicanze: migrazione dell'endoprotesi, separazione di componenti, perdita di integrità della protesi o delle EndoAnchors, trombosi endoprotesica, occlusione delle arterie degli arti inferiori, stenosi protesica, kinking dell'endoprotesi. In tutti i casi l'incidenza è stata dello 0% (0 pazienti), sia nel gruppo di prevenzione che nel gruppo di trattamento.

Le EndoAnchors hanno mantenuto un'adeguata penetrazione nella parete vascolare e protesica nel 100% dei casi, sia nel gruppo di prevenzione (86 pazienti) che nel gruppo di trattamento (38 pazienti).

DISCUSSIONE

Lo studio ha come obiettivo quello di indagare il ruolo dell'ESAR nel prevenire o nel trattare un inadeguato sealing prossimale. Dai nostri dati emerge che l'utilizzo di EndoAnchors si associa a libertà da migrazione dell'endoprotesi al follow-up nel 100% dei casi, sia per il gruppo di prevenzione che per il gruppo di trattamento. Nel gruppo di prevenzione le ancorette hanno portato anche a libertà da sviluppo di endoleak IA nel corso del follow-up nel 100% dei casi. Nel gruppo di trattamento, invece, la percentuale scende a 86,8%, in quanto vi è una piccola quota (13,2%) di pazienti che mantiene/sviluppa tale perdita endolascolare. Ciò suggerisce che, per quanto riguarda gli endoleak IA, almeno secondo il nostro studio, l'ESAR sia più efficace se attuato come forma preventiva ($p = 0,002$).

L'utilizzo delle EndoAnchors per la prevenzione di endoleak IA e/o migrazione dell'endoprotesi può essere un'utile strategia soprattutto per i pazienti con colletto ostile. Questo considerando che in caso di EVAR standard la presenza di caratteristiche di ostilità del colletto sottorenale si associa a percentuali maggiori di complicanze da inadeguato sealing, reinterventi e morte aneurisma correlata. Infatti, una metanalisi del 2013 afferma che il 10% di pazienti sottoposti ad EVAR in presenza di colletto ostile sviluppa endoleak IA ad un anno, contro l'1% di pazienti sottoposti ad EVAR in assenza di caratteristiche di ostilità del colletto prossimale (89).

Uno studio di coorte ha voluto comparare gli outcomes di EVAR con e senza utilizzo di EndoAnchors (97). In entrambi i gruppi erano inclusi soggetti con caratteristiche di ostilità del colletto prossimale, nello specifico nel 74,7% del gruppo trattato con ESAR preventivo e nel 55,6% del gruppo trattato con solo EVAR standard. Nel follow-up di 2 anni è stato riscontrato una libertà da endoleak IA di 97,0% nei pazienti in cui sono state impiegate le EndoAnchors contro il 94,1% nei pazienti sottoposti solo a EVAR standard. Non vi sono stati casi di migrazione dell'endoprotesi, in nessuno dei due gruppi. In aggiunta, la libertà da allargamento del colletto è stata di 90,4% nel gruppo sottoposto ad ESAR contro l'87,3% nel gruppo sottoposto al solo EVAR. Inoltre, la libertà da ingrandimento della sacca aneurismatica è stata del 97,0% nel gruppo in cui sono state utilizzate le EndoAnchors rispetto al 94,0% del gruppo di controllo. Infine, è stato notato un rimpicciolimento della sacca aneurismatica nell'81,1% dei soggetti a cui sono state

aggiunte le ancorette, rispetto al solo 48,7% dei pazienti sottoposti alla procedura endovascolare standard. Quest'ultimo dato, in particolare, è l'unico che si è rivelato statisticamente significativo ($p = 0.01$). Perciò questo lavoro suggerisce che l'ESAR preventivo possa essere una strategia utile per ottenere una miglior esclusione della sacca, indice, verosimilmente, di un miglior sealing prossimale.

L'applicazione delle EndoAnchor può essere utile anche nel trattamento delle complicanze post-EVAR da inadeguato sealing prossimale.

Un lavoro del 2015 ha voluto valutare l'efficacia dell'utilizzo dell'ESAR nel trattamento di migrazione dell'endoprotesi in pazienti con colletto ostile precedentemente sottoposti ad EVAR (108). Al follow-up medio di 14 mesi la libertà da mortalità per tutte le cause e da mortalità aneurisma correlata erano rispettivamente del 95,2% e 100%. Nel 3,8% dei casi c'è stata necessità di reintervento, dunque la libertà da reintervento è stata del 96,2%. Non ci sono state rotture dell'aneurisma o migrazioni dell'endoprotesi. Lo sviluppo di endoleak IA c'è stato solo nell'1,5% dei casi, quindi una libertà di tale complicanza del 98,5%.

L'utilizzo di EndoAnchor per il trattamento di endoleak IA può essere sfruttato anche durante la procedura EVAR primaria quando si noti la perdita endovascolare all'angiografia finale. Uno studio del 2019 che ha incluso 46 pazienti in 4 centri, il 52,2% trattato con ESAR preventivo e il 47,8% con ESAR a causa di comparsa di endoleak IA al controllo angiografico intra-operatorio (109). In quest'ultimo gruppo, 9 pazienti (40,9%) continuavano a mostrare la perdita endovascolare al controllo angiografico a fine procedura, ma 5 di questi non la mostravano più al controllo con angioTC a 30 giorni e i rimanenti 4 sono andati incontro a risoluzione spontanea all'angioTC di 1 anno. Dunque la libertà da reintervento è stata del 100%.

La più importante e vasta fonte di dati relativi all'utilizzo di EndoAnchors e della loro efficacia è probabilmente lo studio Aneurysm Treatment Using the Heli-FX Aortic Securement System Global Registry (ANCHOR). Questo è un registro di raccolta dati sugli outcomes delle EndoAnchors sponsorizzato dal produttore stesso di Heli-FX EndoAnchor System, Medtronic. Si tratta di un registro prospettico multicentrico, partito nel 2012 ed ancora in corso, diviso in due bracci: il primary arm, che include i pazienti con anatomia ostile del colletto sottorenale, per i quali Heli-FX EndoAnchor viene utilizzato in prevenzione di endoleak IA/migrazione

dell'endoprotesi, e il revision arm, che include i pazienti già precedentemente sottoposti ad EVAR che vengono ritrattati per sviluppo di migrazione/endoleak IA. Un primo studio sui dati dell'ANCHOR Registry è stato pubblicato nel 2014 (102). In un periodo di 13 mesi sono stati arruolati pazienti da 43 centri tra USA ed Europa, 242 nel primary arm (75,9%) e 77 nel revision (24,1%). Il successo tecnico ed il successo procedurale sono definiti con gli stessi criteri del nostro studio. In particolare, sono risultati rispettivamente del 95,0% e dell'87,5%. Nello specifico il successo procedurale, ovvero il successo tecnico in assenza di endoleak IA al controllo angiografico intraoperatorio, è stato dell'89,7% nel primary arm e dell'80,5% nel revision arm. In confronto, il nostro studio ha mostrato risultati più incoraggianti, con un successo procedurale rispettivamente del 96,5% nel gruppo di prevenzione e dell'89,5% nel gruppo di trattamento. Durante il follow-up di 9,3 mesi, in questa prima pubblicazione dell'ANCHOR Registry ha mostrato una libertà da reintervento del 94,4%. Delle 18 procedure secondarie che si sono rese necessarie, solo 1 era dovuta ad endoleak IA, mentre le altre non erano correlate alle EndoAnchors. Nel nostro lavoro sono stati rilevati dati simili, con un 94,2% di libertà da reintervento nel gruppo di prevenzione e un 86,8% nel gruppo di trattamento. 1 dei 5 casi di reintervento nel gruppo di prevenzione è stato per endoleak IA e, ugualmente, 1 caso sui 5 di reintervento nel gruppo di trattamento è stato a causa di endoleak IA. In entrambi si è fatto ricorso al FEVAR e l'intervento si è svolto e concluso con successo.

Nel complesso, il nostro studio è in linea con quanto pubblicato dall'ANCHOR Registry per quel che riguarda gli outcomes dell'utilizzo di EndoAnchors.

Tuttavia, i dati del registro ANCHOR non sono paragonabili al nostro lavoro, visto che presenta solo una coorte di pazienti con il colletto largo ed una con il colletto corto. Non vengono prese in considerazione le varie morfologie del colletto e non sono stati raccolti dati sulle variazioni del diametro lungo il colletto (diametro massimo e diametro minimo). Inoltre, c'è da considerare che a sponsorizzare lo studio è il produttore stesso di Heli-FX EndoAnchor System, denotando un potenziale conflitto di interessi.

Un punto di vista forse più imparziale e affidabile su dati real-world dell'utilizzo di EndoAnchors arriva dal PERU Registry (110). Si tratta di uno studio multicentrico pubblicato nel 2022, condotto in 9 centri su base volontaria dal 2010 al 2019 con il reclutamento di 221 pazienti. In questo studio sono stati esclusi i pazienti facente

parte dell'ANCHOR Registry. Anche in questo lavoro è previsto il braccio di prevenzione (il 79% delle procedure, 175 pazienti) e quello di trattamento (il 21% delle procedure, 46 pazienti). Il successo tecnico intraoperatorio, a 30 giorni e il successo complessivo sono rispettivamente 89%, 95,5% e 96,8%. Questo andamento crescente tra il termine della procedura e a 30 giorni di distanza è dovuto al fatto che intra-operatoriamente si possono riscontrare endoleak IA che dopo un breve periodo spariscono spontaneamente. Anche qui le percentuali di successo sono in linea con quelle del nostro studio. La libertà di endoleak IA a 2 anni è del 94%: 96% nel gruppo di prevenzione e 86% nel gruppo di trattamento. Nel nostro lavoro le percentuali sono rispettivamente 100% e 86,8%. Nel PERU Registry vengono riportate anche le percentuali di libertà da morte (per qualsiasi causa), morte aneurisma correlata e da reintervento, che sono rispettivamente 89%, 98% e 87%. I nostri dati invece sono: libertà da morte per tutte le cause 89,3% per il gruppo di prevenzione e 92,1% per il gruppo di trattamento; libertà da morte aneurisma correlata 100% per il primo gruppo e 97,4% per il secondo; libertà da reintervento 94,2% e 86,8%. Anche in questo caso i nostri dati sono in linea con quelli del PERU Registry. Quest'ultimo riporta anche una significativa ($p < 0,001$) riduzione delle dimensioni della sacca aneurismatica in seguito ad ESAR, con diametro massimo medio di $66 \pm 15,1$ mm pre-trattamento e $61 \pm 17,5$ mm post procedura. Nel nostro caso non è stata riscontrata questa rilevante differenza: il diametro massimo medio dell'aneurisma prima della procedura era di $59,3 \pm 8,9$ mm nel gruppo di prevenzione e di $56,5 \pm 9,7$ mm nel gruppo di trattamento e durante il follow-up $53,2 \pm 11,5$ mm nel primo gruppo e $66,1 \pm 17,9$ mm nel secondo gruppo. Il diametro massimo medio è minore dopo la procedura ESAR nel caso del gruppo di prevenzione, ma non nel caso del gruppo di trattamento, in cui, anzi, è più grande. In aggiunta, il diametro massimo medio post ESAR nel gruppo di trattamento è significativamente maggiore rispetto a quello del gruppo di prevenzione ($p = 0,0001$) e questo potrebbe suggerire che l'efficacia dell'utilizzo di EndoAnchors è maggiore nella prevenzione piuttosto che nel trattamento di inadeguato sealing.

Nel complesso, i dati del nostro studio sono coerenti con quanto presente in letteratura e affermano l'efficacia dell'utilizzo di Endoanchors nel prevenire e trattare l'endoleak IA e/o la migrazione protesica, con maggior libertà da reinterventi e mortalità aneurisma correlata.

Limiti dello studio

Lo studio in questione presenta delle limitazioni, legate soprattutto al disegno retrospettivo e all'assenza di randomizzazione e di casi-controllo. Vi è una numerosità limitata e il numero di eventi avversi è ancora troppo basso. Inoltre, la durata del follow-up non è ancora sufficiente a fornire dati sul lungo termine. È annoverabile anche il fatto che le misurazioni del colletto, così come quelle di altre caratteristiche anatomiche dell'aneurisma, vengono eseguite manualmente sulle ricostruzioni 3D di angioTC e sono operatore-dipendente, dunque potrebbero risentire di errori sistematici o casuali. Infine, un'importante limitazione è la mancanza di certi dati. A tal proposito, ci sono pazienti che non aderiscono al programma di follow-up consigliato e dunque vengono persi nel corso del tempo o addirittura non vengono proprio rivalutati in seguito all'intervento.

CONSLUSIONI

I dati ottenuti nel presente studio sembrano confermare il ruolo e l'efficacia dell'ESAR nella prevenzione dell'inadeguato sealing prossimale e nel trattamento delle sue conseguenze, quali endoleak IA e migrazione dell'endoprotesi.

I risultati sembrano essere migliori nel caso della prevenzione piuttosto che del trattamento di tali complicanze.

L'utilizzo di EndoAnchors può essere attuato sia in presenza che in assenza di caratteristiche di ostilità del colletto sottorenale. L'ESAR preventivo, infatti, è utile soprattutto in caso di colletto ostile, poiché consente di offrire il trattamento endovascolare a soggetti che altrimenti andrebbero incontro a fallimento e reinterventi a causa dell'inadeguato sealing prossimale. L'ESAR curativo, invece, può essere attuato sia quando al follow-up post-EVAR si riscontra endoleak IA/migrazione dell'endoprotesi sia quando a fine della procedura EVAR primaria si riscontra un endoleak IA al controllo angiografico.

L'impiego di EndoAnchors, dunque, sia in prevenzione che in trattamento dell'inadeguato sealing, consentirebbe di espandere il bacino di utenti candidabili al trattamento endovascolare e di garantirgli una maggior durata nel tempo, libero da complicanze, reinterventi e morte aneurisma correlata. Ciò si rivelerebbe molto utile soprattutto per i pazienti anziani e con comorbidità, in cui è preferibile non ricorrere alla chirurgia open, ma lo è anche per i pazienti giovani a cui si vuole garantire una procedura valida e duratura.

Sebbene i dati ottenuti siano incoraggianti e in linea con quanto presente in letteratura, sono necessari ulteriori studi per confermare l'attendibilità di questi risultati. Infatti, gli studi al riguardo sono ancora pochi e soprattutto hanno follow-up di breve/media durata. Lo studio proseguirà dunque con l'ampliamento della casistica considerata, così da fornire dati sempre più consistenti anche per quanto riguarda follow-up di più lungo periodo.

BIBLIOGRAFIA

1. D'Amati G, Della Rocca C, Gallo D'Amati. Anatomia patologica. La sistematica. II. Vol. 1. Edra; 2018. 268 p.
2. Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, Shah DM, Hollier L, Stanley JC. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. *J Vasc Surg.* 1991 Mar;13(3):452–8.
3. Rugarli C, Crea F, Rugarli. Medicina interna sistematica. Estratto Malattie del sistema circolatorio. VI. Edra; 2016. 321–326 p.
4. Wanhainen A, Themudo R, Ahlström H, Lind L, Johansson L. Thoracic and abdominal aortic dimension in 70-year-old men and women – A population-based whole-body magnetic resonance imaging (MRI) study. *J Vasc Surg.* 2008 Mar;47(3):504–12.
5. Sweeting MJ, Masconi KL, Jones E, Ulug P, Glover MJ, Michaels JA, et al. Analysis of clinical benefit, harms, and cost-effectiveness of screening women for abdominal aortic aneurysm. *The Lancet.* 2018 Aug;392(10146):487–95.
6. Li K, Zhang K, Li T, Zhai S. Primary results of abdominal aortic aneurysm screening in the at-risk residents in middle China. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018 Dec 3;18(1):60.
7. Sonesson B, Länne T, Hansen F, Sandgren T. Infrarenal aortic diameter in the healthy person. *Eur J Vasc Surg.* 1994 Jan;8(1):89–95.
8. Wanhainen A. How to Define an Abdominal Aortic Aneurysm — Influence on Epidemiology and Clinical Practice. *Scandinavian Journal of Surgery.* 2008 Jun 1;97(2):105–9.
9. Zhu F, Arshi B, Ikram MA, De Knecht RJ, Kavousi M. Sex-specific normal values and determinants of infrarenal abdominal aortic diameter among non-aneurysmal elderly population. *Sci Rep.* 2021 Sep 7;11(1):17762.
10. Sonesson B, Länne T, Hansen F, Sandgren T. Infrarenal aortic diameter in the healthy person. *Eur J Vasc Surg.* 1994 Jan;8(1):89–95.
11. Matsumoto T. Anatomy and Physiology for the Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Ann Vasc Dis.* 2019 Sep 25;12(3):329–33.
12. Rivera PA, Dattilo JB. Pseudoaneurysm. 2024.
13. Civilini E, Parretti D, Paolini I, Italiano D, Ravasi M, Tammaro P, et al. La malattia aneurismatica dell'aorta addominale. *Rivista Società Italiana di Medicina Generale.* 2018 Mar 6;25:14–9.
14. De Maio JI, BGLECM. L'aneurisma dell'aorta addominale sottorenale. *G Ital Cardiol.* 2007;8(9):543–51.
15. Studzińska D, Rudel B, Polok K, Lewandowski K, Studziński K, Gajdosz A, et al. Infrarenal versus Suprarenal Abdominal Aortic Aneurysms: Comparison of Associated Aneurysms and Renal Artery Stenosis. *Ann Vasc Surg.* 2019 Jul;58:248-254.e1.

16. Sampson UKA, Norman PE, Fowkes FGR, Aboyans V, Song Y, Harrell Jr. FE, et al. Estimation of Global and Regional Incidence and Prevalence of Abdominal Aortic Aneurysms 1990 to 2010. *Glob Heart*. 2014 Mar 1;9(1):159.
17. Sidloff D, Stather P, Dattani N, Bown M, Thompson J, Sayers R, et al. Aneurysm Global Epidemiology Study. *Circulation*. 2014 Feb 18;129(7):747–53.
18. Patel R, Powell JT, Sweeting MJ, Epstein DM, Barrett JK, Greenhalgh RM. The UK EndoVascular Aneurysm Repair (EVAR) randomised controlled trials: long-term follow-up and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2018 Jan;22(5):1–132.
19. Altobelli E, Rapacchietta L, Profeta VF, Fagnano R. Risk Factors for Abdominal Aortic Aneurysm in Population-Based Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Dec 10;15(12):2805.
20. Kent KC, Zwolak RM, Egorova NN, Riles TS, Manganaro A, Moskowitz AJ, et al. Analysis of risk factors for abdominal aortic aneurysm in a cohort of more than 3 million individuals. *J Vasc Surg*. 2010 Sep;52(3):539–48.
21. Aune D, Schlesinger S, Norat T, Riboli E. Tobacco smoking and the risk of abdominal aortic aneurysm: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sci Rep*. 2018 Oct 3;8(1):14786.
22. Kurvers HAJM, van der Graaf Y, Blankensteijn JD, Visseren FLJ, Eikelboom BC. Screening for asymptomatic internal carotid artery stenosis and aneurysm of the abdominal aorta: comparing the yield between patients with manifest atherosclerosis and patients with risk factors for atherosclerosis only1 1Competition of interest: none. *J Vasc Surg*. 2003 Jun;37(6):1226–33.
23. Galland RB, Simmons MJ, Torrie EPH. Prevalence of abdominal aortic aneurysm in patients with occlusive peripheral vascular disease. *British Journal of Surgery*. 2005 Dec 6;78(10):1259–60.
24. Allardice JT, Allwright GJ, Wafula JMC, Wyatt AP. High prevalence of abdominal aortic aneurysm in men with peripheral vascular disease: Screening by ultrasonography. *British Journal of Surgery*. 2005 Dec 8;75(3):240–2.
25. Shibamura H, Olson JM, van Vlijmen-van Keulen C, Buxbaum SG, Dudek DM, Tromp G, et al. Genome Scan for Familial Abdominal Aortic Aneurysm Using Sex and Family History as Covariates Suggests Genetic Heterogeneity and Identifies Linkage to Chromosome 19q13. *Circulation*. 2004 May 4;109(17):2103–8.
26. Bengtsson H, Norrgård Ö, Ångquist KA, Ekberg O, Öberg L, Bergqvist D. Ultrasonographic screening of the abdominal aorta among siblings of patients with abdominal aortic aneurysms. *British Journal of Surgery*. 2005 Dec 6;76(6):589–91.

27. Cornuz J. Risk factors for asymptomatic abdominal aortic aneurysm: Systematic review and meta-analysis of population-based screening studies. *The European Journal of Public Health*. 2004 Dec 1;14(4):343–9.
28. Strachan DP. Predictors of death from aortic aneurysm among middle-aged men: The Whitehall study. *British Journal of Surgery*. 2005 Dec 8;78(4):401–4.
29. Brown LC, Powell JT. Risk Factors for Aneurysm Rupture in Patients Kept Under Ultrasound Surveillance. *Ann Surg*. 1999 Sep;230(3):289.
30. Cronenwett JL, Murphy TF, Zelenock GB, Whitehouse WM, Lindenauer SM, Graham LM, et al. Actuarial analysis of variables associated with rupture of small abdominal aortic aneurysms. *Surgery*. 1985 Sep;98(3):472–83.
31. Kobeissi E, Hibino M, Pan H, Aune D. Blood pressure, hypertension and the risk of abdominal aortic aneurysms: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol*. 2019 Jun 22;34(6):547–55.
32. Takagi H, Umemoto T. A Meta-Analysis of the Association of Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Abdominal Aortic Aneurysm Presence. *Ann Vasc Surg*. 2016 Jul;34:84–94.
33. Meijer CA, Kokje VBC, van Tongeren RBM, Hamming JF, van Bockel JH, Möller GM, et al. An Association between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Abdominal Aortic Aneurysm beyond Smoking. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2012 Aug;44(2):153–7.
34. Pleumeekers HJCM, Hoes AW, van der Does E, van Urk H, Hofman A, de Jong PTVM, et al. Aneurysms of the Abdominal Aorta in Older Adults. *Am J Epidemiol*. 1995 Dec 15;142(12):1291–9.
35. Singh K. Prevalence of and Risk Factors for Abdominal Aortic Aneurysms in a Population-based Study : The Tromso Study. *Am J Epidemiol*. 2001 Aug 1;154(3):236–44.
36. Wanhainen A, Bergqvist D, Boman K, Nilsson TK, Rutegård J, Björck M. Risk factors associated with abdominal aortic aneurysm: A population-based study with historical and current data. *J Vasc Surg*. 2005 Mar;41(3):390–6.
37. Aune D, Schlesinger S, Norat T, Riboli E. Diabetes mellitus and the risk of abdominal aortic aneurysm: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Diabetes Complications*. 2018 Dec;32(12):1169–74.
38. Tsai C, Lin C, Wu Y, Shieh D, Sung F, Kao C. Advanced complicated diabetes mellitus is associated with a reduced risk of thoracic and abdominal aortic aneurysm rupture: a population-based cohort study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015 Feb 12;31(2):190–7.
39. Kaluza J, Stackelberg O, Harris HR, Björck M, Wolk A. Anti-inflammatory diet and risk of abdominal aortic aneurysm in two Swedish cohorts. *Heart*. 2019 Dec;105(24):1876–83.
40. Koch AE, Kunkel SL, Pearce WH, Shah MR, Parikh D, Evanoff HL, et al. Enhanced production of the chemotactic cytokines interleukin-8 and

- monocyte chemoattractant protein-1 in human abdominal aortic aneurysms. *Am J Pathol.* 1993 May;142(5):1423–31.
41. Newman KM, Jean-Claude J, Li H, Ramey WG, Tilson MD. Cytokines that activate proteolysis are increased in abdominal aortic aneurysms. *Circulation.* 1994 Nov;90(5 Pt 2):II224-7.
 42. Freestone T, Turner RJ, Coady A, Higman DJ, Greenhalgh RM, Powell JT. Inflammation and Matrix Metalloproteinases in the Enlarging Abdominal Aortic Aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995 Aug;15(8):1145–51.
 43. He CM, Roach MR. The composition and mechanical properties of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 1994 Jul;20(1):6–13.
 44. Baxter BT, Davis VA, Minion DJ, Wang YP, Lynch TG, McManus BM. Abdominal aortic aneurysms are associated with altered matrix proteins of the nonaneurysmal aortic segments. *J Vasc Surg.* 1994 May;19(5):797–803.
 45. Henderson EL, Geng YJ, Sukhova GK, Whittmore AD, Knox J, Libby P. Death of Smooth Muscle Cells and Expression of Mediators of Apoptosis by T Lymphocytes in Human Abdominal Aortic Aneurysms. *Circulation.* 1999 Jan 12;99(1):96–104.
 46. Liao S, Curci JA, Kelley BJ, Sicard GA, Thompson RW. Accelerated Replicative Senescence of Medial Smooth Muscle Cells Derived from Abdominal Aortic Aneurysms Compared to the Adjacent Inferior Mesenteric Artery. *Journal of Surgical Research.* 2000 Jul;92(1):85–95.
 47. Mathur A, Mohan V, Ameta D, Gaurav B, Haranahalli P. Aortic aneurysm. *J Transl Int Med.* 2016 Apr 1;4(1):35–41.
 48. Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, Verzini F, Haulon S, Waltham M, et al. Management of Abdominal Aortic Aneurysms Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2011 Jan;41:S1–58.
 49. Lemos DW, Raffetto JD, Moore TC, Menzoian JO. Primary aortoduodenal fistula: A case report and review of the literature. *J Vasc Surg.* 2003 Mar;37(3):686–9.
 50. Hirst A E, Affeldt J. Abdominal aortic aneurysm with rupture into the duodenum; a report of eight cases. *Gastroenterology.* 1951 Apr;17(4):504–14.
 51. Brady AR, Thompson SG, Fowkes FGR, Greenhalgh RM, Powell JT. Abdominal Aortic Aneurysm Expansion. *Circulation.* 2004 Jul 6;110(1):16–21.
 52. Lynch RM. Accuracy of abdominal examination in the diagnosis of non-ruptured abdominal aortic aneurysm. *Accid Emerg Nurs.* 2004 Apr;12(2):99–107.
 53. 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. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2019 Jan;57(1):8–93.
54. Kent KC, Zwolak RM, Jaff MR, Hollenbeck ST, Thompson RW, Schermerhorn ML, et al. Screening for abdominal aortic aneurysm: A consensus statement. *J Vasc Surg*. 2004 Jan;39(1):267–9.
 55. Thompson SG, Ashton HA, Gao L, Scott RAP. Screening men for abdominal aortic aneurysm: 10 year mortality and cost effectiveness results from the randomised Multicentre Aneurysm Screening Study. *BMJ*. 2009 Jun 24;338(jun24 2):b2307–b2307.
 56. Lindholt JS, Sørensen J, Sogaard R, Henneberg EW. Long-term benefit and cost-effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms from a randomized controlled trial. *British Journal of Surgery*. 2010 May 10;97(6):826–34.
 57. Mehard WB, Heiken JP, Sicard GA. High-attenuating crescent in abdominal aortic aneurysm wall at CT: a sign of acute or impending rupture. *Radiology*. 1994 Aug;192(2):359–62.
 58. Arita T, Matsunaga N, Takano K, Nagaoka S, Nakamura H, Katayama S, et al. Abdominal aortic aneurysm: rupture associated with the high-attenuating crescent sign. *Radiology*. 1997 Sep;204(3):765–8.
 59. Siegel CL, Cohan RH, Korobkin M, Alpern MB, Courneya DL, Leder RA. Abdominal aortic aneurysm morphology: CT features in patients with ruptured and nonruptured aneurysms. *American Journal of Roentgenology*. 1994 Nov;163(5):1123–9.
 60. Schwartz SA, Taljanovic MS, Smyth S, O'Brien MJ, Rogers LF. CT Findings of Rupture, Impending Rupture, and Contained Rupture of Abdominal Aortic Aneurysms. *American Journal of Roentgenology*. 2007 Jan;188(1):W57–62.
 61. Nienaber CA. The role of imaging in acute aortic syndromes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013 Jan 1;14(1):15–23.
 62. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur Heart J*. 2014 Nov 1;35(41):2873–926.
 63. Van Den Akker P J, Brand R, Van Schilfgaarde R, Van Bockel J H, Terpstra J L. False Aneurysms After Prosthetic Reconstructions for Aortoiliac Obstructive Disease. *Ann Surg*. 1989 Nov;210(5):658–66.
 64. Schmid BP, Polsin LLM, Menezes FH. Dilatation of Aortic Neck and Common Iliac Arteries after Open Repair of Abdominal Aortic Aneurysms: Long-Term Follow-Up According to Aortic Reconstruction Configuration. *Ann Vasc Surg*. 2020 Nov;69:345–51.
 65. Harky A, Ahmad MU, Santoro G, Eriksen P, Chaplin G, Theologou T. Local Versus General Anesthesia in Nonemergency Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020 Apr;34(4):1051–9.
 66. Iannelli G, Monaco M, Di Tommaso L, Piscione F, Stassano P, Mainenti PP, et al. Endovascular vs. Open Surgery of Abdominal Aortic Aneurysm

- in High-Risk Patients: A Single Center Experience. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 Oct;53(5):291–4.
67. Matsumura JS, Brewster DC, Makaroun MS, Naftel DC. A multicenter controlled clinical trial of open versus endovascular treatment of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2003 Feb;37(2):262–71.
 68. Lee WA, Carter JW, Upchurch G, Seeger JM, Huber TS. Perioperative outcomes after open and endovascular repair of intact abdominal aortic aneurysms in the united states during 2001. *J Vasc Surg.* 2004 Mar;39(3):491–6.
 69. Anderson PL, Arons RR, Moskowitz AJ, Gelijns A, Magnell C, Faries PL, et al. A statewide experience with endovascular abdominal aortic aneurysm repair: Rapid diffusion with excellent early results. *J Vasc Surg.* 2004 Jan;39(1):10–8.
 70. Duran M, Arnautovic A, Kilic C, Rembe JD, Mulorz J, Schelzig H, et al. The Comparison of Endovascular and Open Surgical Treatment for Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm in Terms of Safety and Efficacy on the Basis of a Single-Center 30-Year Experience. *J Clin Med.* 2023 Nov 20;12(22):7186.
 71. Greenhalgh R. 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. *The Lancet.* 2004 Sep;364(9437):843–8.
 72. Latz CA, Boitano L, Schwartz S, Swerdlow N, Dansey K, Varkevisser RRB, et al. Editor’s Choice – Mortality is High Following Elective Open Repair of Complex Abdominal Aortic Aneurysms. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2021 Jan;61(1):90–7.
 73. Bulder R M A, Bastiaannet E, Hamming J F, Lindeman J H N. Meta-analysis of long-term survival after elective endovascular or open repair of abdominal aortic aneurysm. *British Journal of Surgery.* 2019 Apr;106(5):523–33.
 74. Stather P W, Sidloff D, Dattani N, Choke E, Bown M J, Sayers R D. Systematic review and meta-analysis of the early and late outcomes of open and endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *British Journal of Surgery.* 2013 Jun;100(7):863–72.
 75. 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. *British Journal of Surgery.* 2017 Feb;104(3):166–78.
 76. 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. *New England Journal of Medicine.* 2015 Jul 23;373(4):328–38.
 77. Amrita M Cherian, Rakshaya Venu, Pavithra Ishita Raja, Sabanantham Saravanan, Usman Khan, Rahul Kantawala, et al. Outcomes of Endovascular Aneurysm Repair (EVAR) Compared to Open Repair in

- Abdominal Aortic Aneurysm: An Umbrella Meta-Analysis. *Cureus*. 2024 Jun 26;16(6).
78. 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 May;35(5):1048–60.
 79. Chaikof EL, Dalman RL, 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 Jan;67(1):2-77.e2.
 80. Walker TG, Kalva SP, Yeddula K, Wicky S, Kundu S, Drescher P, et al. Clinical Practice Guidelines for Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair: Written by the Standards of Practice Committee for the Society of Interventional Radiology and Endorsed by the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe and the Canadian Interventional Radiology Association. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2010 Nov;21(11):1632–55.
 81. Chaer RA, Gushchin A, Rhee R, Marone L, Cho JS, Leers S, et al. Duplex ultrasound as the sole long-term surveillance method post-endovascular aneurysm repair: A safe alternative for stable aneurysms. *J Vasc Surg*. 2009 Apr;49(4):845–9.
 82. Jean-Baptiste E, Feugier P, Cruzel C, Sarlon-Bartoli G, Reix T, Steinmetz E, et al. Computed Tomography-Aortography Versus Color-Duplex Ultrasound for Surveillance of Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020 Jun;13(6).
 83. Sidhu P, Cantisani V, Dietrich C, Gilja O, Saftoiu A, Bartels E, et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017 (Long Version). *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound*. 2018 Apr 6;39(02):e2–44.
 84. Morell-Hofert D, Gruber L, Gruber H, Glodny B, Gruber I, Loizides A. Contrast-Enhanced Ultrasound after Endovascular Aortic Repair: Supplement and Potential Substitute for CT in Early- and Long-Term Follow-Up. *Ann Vasc Surg*. 2024 May;102:9–16.
 85. Gürtler VM, Sommer WH, Meimarakis G, Kopp R, Weidenhagen R, Reiser MF, et al. A comparison between contrast-enhanced ultrasound imaging and multislice computed tomography in detecting and classifying endoleaks in the follow-up after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2013 Aug;58(2):340–5.
 86. Garg T, Baker LC, Mell MW. Adherence to postoperative surveillance guidelines after endovascular aortic aneurysm repair among Medicare beneficiaries. *J Vasc Surg*. 2015 Jan;61(1):23–7.
 87. Malina M, Resch T, Sonesson B. Evar and Complex Anatomy: An Update on Fenestrated and Branched Stent Grafts. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2008 Jun 1;97(2):195–204.

88. Giménez-Gaibar A, González-Cañas E, Solanich-Valldaura T, Herranz-Pinilla C, Rioja-Artal S, Ferraz-Huguet E. Could Preoperative Neck Anatomy Influence Follow-up of EVAR? *Ann Vasc Surg.* 2017 Aug;43:127–33.
89. 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 Feb;57(2):527–38.
90. Dillavou ED, Muluk SC, Rhee RY, Tzeng E, Woody JD, Gupta N, et al. Does hostile neck anatomy preclude successful endovascular aortic aneurysm repair? *J Vasc Surg.* 2003 Oct;38(4):657–63.
91. Houser A, Martinez C, Tassiopoulos A. The Challenge of Treating Abdominal Aortic Aneurysms with Hostile Neck Anatomy: An Overview. *J Clin Med.* 2024 Mar 2;13(5).
92. Stather PW, Sayers RD, Cheah A, Wild JB, Bown MJ, Choke E. Outcomes of Endovascular Aneurysm Repair in Patients with Hostile Neck Anatomy. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2012 Dec;44(6):556–61.
93. Stather PW, Wild JB, Sayers RD, Bown MJ, Choke E. Endovascular Aortic Aneurysm Repair in Patients with Hostile Neck Anatomy. *Journal of Endovascular Therapy.* 2013 Oct;20(5):623–37.
94. Marone EM, Freyrie A, Ruotolo C, Michelagnoli S, Antonello M, Speziale F, et al. Expert Opinion on Hostile Neck Definition in Endovascular Treatment of Abdominal Aortic Aneurysms (a Delphi Consensus). *Ann Vasc Surg.* 2020 Jan;62:173–82.
95. Melas N, Perdikides T, Saratzis A, Saratzis N, Kiskinis D, Deaton DH. Helical EndoStaples enhance endograft fixation in an experimental model using human cadaveric aortas. *J Vasc Surg.* 2012 Jun;55(6):1726–33.
96. Maltoni S NACMP V. Sistema Heli-FXTM EndoAnchorTM per la riparazione endovascolare dell'aorta addominale e toracica. Valutazione rapida. Bologna; 2018 Jun.
97. Muhs BE, Jordan W, Ouriel K, Rajae S, de Vries JP. Matched cohort comparison of endovascular abdominal aortic aneurysm repair with and without EndoAnchors. *J Vasc Surg.* 2018 Jun;67(6):1699–707.
98. Reyes Valdivia A, Álvarez Marcos F, Duque Santos Á, Ocaña Guaita J, Gandarias Zúñiga C. Expanded Suitability of Ruptured Abdominal Aortic Aneurysms for Total Endovascular Repair Using the Endurant Endograft and Heli-FX EndoAnchors. *Journal of Endovascular Therapy.* 2019 Apr 1;26(2):245–9.
99. Sivak Jozef, Suchac Martin, Daxner Maros, Kmetkova Katarina, Sykora Jan, Zapletalova Jana, et al. Use of EndoAnchors during index endovascular aortic aneurysm repair in patients with hostile proximal aortic neck anatomy. *Bratislava Medical Journal.* 2024;125(06):347–53.

100. Trout HH, Tanner HM. A new vascular Endostaple: A technical description. *J Vasc Surg.* 2001 Sep;34(3):565–8.
101. Hennessy M, Hussey KK. Anesthetic, Sedation, and Analgesic Technique for Successful Local Anesthetic EndoSuture Aneurysm Repair. *Vasc Specialist Int.* 2023 Mar 24;39:3.
102. Jordan WD, Mehta M, Varnagy D, Moore WM, Arko FR, Joye J, 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 Oct;60(4):885-892.e2.
103. Tassiopoulos AK, Monastiriotis S, Jordan WD, Muhs BE, Ouriel K, De Vries JP. Predictors of early aortic neck dilatation after endovascular aneurysm repair with EndoAnchors. *J Vasc Surg.* 2017 Jul;66(1):45–52.
104. Sandström C, Andersson MB, Bogdanovic M, Fattahi N, Lundqvist R, Andersson M, et al. Sealing Zone Failure Decreases the Long Term Durability of Endovascular Aneurysm Repair. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2024 Sep;
105. Giudice R, Borghese O, Sbenaglia G, Coscarella C, De Gregorio C, Leopardi M, et al. The use of EndoAnchors in endovascular repair of abdominal aortic aneurysms with challenging proximal neck: Single-centre experience. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2019 Jan 24;8:204800401984550.
106. Deaton DH. Improving Proximal Fixation and Seal with the HeliFx Aortic EndoAnchor. *Semin Vasc Surg.* 2012 Dec;25(4):187–92.
107. Chaikof EL, Fillinger MF, Matsumura JS, Rutherford RB, White GH, Blankensteijn JD, et al. Identifying and grading factors that modify the outcome of endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2002 May;35(5):1061–6.
108. Jordan WD, de Vries JPPM, Ouriel K, Mehta M, Varnagy D, Moore WM, et al. Midterm Outcome of EndoAnchors for the Prevention of Endoleak and Stent-Graft Migration in Patients With Challenging Proximal Aortic Neck Anatomy. *Journal of Endovascular Therapy.* 2015 Apr 25;22(2):163–70.
109. Reyes Valdivia A, Beropoulis E, Pitoulias G, Pratesi G, Alvarez Marcos F, Barbante M, et al. Multicenter Registry about the Use of EndoAnchors in the Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysms with Hostile Neck Showed Successful but Delayed Endograft Sealing within Intraoperative Type Ia Endoleak Cases. *Ann Vasc Surg.* 2019 Oct;60:61–9.
110. Reyes Valdivia A, Chaudhuri A, Milner R, Pratesi G, Reijnen MM, Tinelli G, et al. Endovascular aortic repair with EndoAnchors demonstrate good mid-term outcomes in physician-initiated multicenter analysis—The PERU registry. *Vascular.* 2022 Feb 10;30(1):27–37.