



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE CARDIO-TORACO-VASCOLARI
E SANITÀ PUBBLICA**

Direttrice: Prof.ssa Cristina Basso

UOC CHIRURGIA VASCOLARE ED ENDOVASCOLARE

Direttore: Prof. Franco Grego

TESI DI LAUREA

**“Confronto tra endoprotesi inner branched per il trattamento di
aneurismi complessi dell’aorta addominale e toraco-addominale”**

Relatore: Prof. Michele Antonello

Correlatore: Prof. Francesco Squizzato

Laureanda: Anna Cogo

Anno accademico 2025/2026

Indice

Riassunto	1
Abstract	3
1. Introduzione	5
1.1 Definizione anatomica	5
1.2 Epidemiologia degli Aneurismi dell'Aorta Toraco-Addominale	7
1.2.1 Incidenza e prevalenza	7
1.2.2. Caratteristiche demografiche e differenze di genere	8
1.2.3 Fattori di rischio	8
1.3 Eziologia degli Aneurismi dell'Aorta Toraco-Addominale	10
1.3.1 Aneurismi degenerativi (aterosclerotici)	10
1.3.2 Disordini aortici toracici ereditari (HTAD)	11
1.3.3 Dissezione aortica cronica	11
1.3.4 Cause infettive (aneurismi micotici).....	12
1.3.5 Cause infiammatorie (aortiti)	12
1.3.6 Altre cause.....	12
1.4 Fisiopatologia degli Aneurismi dell'Aorta Toraco-Addominale.....	13
1.4.1 Anatomia e struttura della parete aortica normale	13
1.4.2 Istopatologia: degenerazione della media	14
1.4.3 Ruolo delle cellule muscolari lisce vascolari (VSMC)	14
1.4.4 Ruolo delle metalloproteinasi della matrice (MMP).....	15
1.4.5 Via di segnalazione del TGF- β	15
1.4.6 Infiammazione e stress ossidativo	16
1.4.7 Biomeccanica e legge di Laplace.....	16
1.4.8 Meccanismi molecolari integrati	17
1.5 Diagnosi degli Aneurismi dell'Aorta Toraco-Addominale.....	18
1.5.1 Presentazione clinica	18
1.5.2 Tecniche di imaging	19
1.6 Indicazioni al trattamento.....	22
1.6.1 Indicazioni per la riparazione urgente/emergente.....	23
1.6.2 Soglie dimensionali specifiche in base ai sottogruppi (3,4):.....	24
1.6.3 Fattori che aumentano il rischio di rottura e possono richiedere intervento precoce (1,40):	24

1.6.4 Fattori che aumentano il rischio operatorio:(1)	24
1.7 Trattamento chirurgico aperto degli aneurismi dell'aorta toraco-addominale	25
1.7.1 Riparazione aperta dei TAAA	25
1.7.2 Fasi della procedura	25
1.7.3 Strategie di protezione d'organo	26
1.7.4 Teoria della rete collaterale	27
1.7.5 Esiti della riparazione aperta	27
1.7.6 Riparazione aperta degli AAA infrarenali	27
1.7.7. Indicazioni alla riparazione aperta:(30)	27
1.8 Trattamento Endovascolare degli Aneurismi dell'Aorta Toraco-Addominale	28
1.8.1 Chimney EVAR (ChEVAR)	28
1.8.2 Fenestrated EVAR (FEVAR)	28
1.8.3 Branched EVAR (BEVAR)	29
1.8.4 Risultati complessivi di FB-EVAR	32
1.8.5 Ischemia del midollo spinale (SCI)	33
2. Scopo dello studio	34
3. Materiali e metodi	35
3.1 Disegno dello studio	35
3.2 Selezione dei pazienti	35
3.3 Raccolta dati anamnestici e procedurali	36
3.3.1 Variabili preoperatorie	36
3.3.2 Variabili procedurali	36
3.4 Immagini pre-procedurali e peri-procedurali	37
3.4.1 Caratteristiche pre-procedurali	37
3.4.2 Caratteristiche peri-procedurali	38
3.5 Endpoints dello studio	41
3.6 Follow-up	41
3.7 Analisi statistica	42
3.8 Tecniche di chirurgia endovascolare	44
4. Risultati	45
4.1 Dati demografici e clinici	45
4.2 Caratteristiche anatomiche preoperatorie	45
4.3 Dati periprocedurali	46
4.4 Risultati a breve e medio termine	46

4.5 Tabelle riassuntive	47
4.5.1 Tabella I: Caratteristiche demografiche e fattori di rischio cardiovascolare	47
4.5.2: Tabella II: Storia aortica	47
4.5.3. Tabella III: CTA preoperatoria	48
4.5.4. Tabella IV: BEVAR procedure.....	49
4.5.5. Tabella VI: Outcome precoce (< 30 giorni).....	53
4.5.6 Tabella VI: CTA post-operatoria.....	54
4.5.7. Tabella VII. Follow-up tardivo (> 30 giorni).....	54
5. Discussione	55
6. Conclusione.....	60
7. Bibliografia.....	61

Riassunto

Presupposti

L'esclusione di aneurismi aortici complessi mediante tecnica endovascolare (EVAR) con endoprotesi ramificate (BEVAR) *inner branched* rappresenta una delle innovazioni più recenti nel trattamento mininvasivo dell'aorta viscerale. Le endoprotesi attualmente disponibili si dividono in *custom-made* fenestrate e/o ramificate, realizzate su misura in base all'anatomia di ciascun paziente (es. *Cook Medical*), e i dispositivi *off-the-shelf*, spesso con *inner branch* pre-cannulati (es *Jotec E-nside*). Le differenze presenti nella struttura dei due dispositivi possono influenzare gli outcome procedurali a medio-lungo termine, e la posizione del *branch* in relazione all'*outlet* potrebbe risultare come parametro morfologico in grado di influenzare il successo della procedura. Tuttavia l'impatto prognostico di questo parametro non è ancora stato valutato sistematicamente.

Scopo dello studio

Confrontare gli outcome clinici e procedurali delle endoprotesi *custom-made Cook Medical* e dei dispositivi *off-the-shelf Jotec E-nside*, nel trattamento degli aneurismi aortici complessi mediante F/BEVAR con *inner branches*.

Materiali e metodi

Analisi monocentrica retrospettiva che ha compreso 39 pazienti sottoposti a F/BEVAR *inner branched* tra il 2021 e il 2026, di cui 14 trattati con endoprotesi *custom-made Cook Medical* e 25 con *Jotec E-nside*. Sono stati analizzati in totale 118 *inner branches*, di cui 115 con posizione registrata del branch in relazione all'outlet. È stata condotta una *sensitivity analysis* ristretta alle sole arterie renali e una con esclusione dei pazienti con rottura contenuta dell'aneurisma. Gli endpoints primari dello studio erano il successo tecnico della procedura e l'assenza di MAE (*Major Adverse Events*) a 30 giorni.

Risultati

Il successo tecnico è stato pari al 100% in entrambi i gruppi, e la mortalità a 30 giorni nulla. Il gruppo *Jotec* è stato caratterizzato da aneurismi significativamente più grandi (62.9 ± 9.1 vs 56.3 ± 9.0 mm, $p=0.022$), copertura toracica più estesa (164.8 ± 80.0 vs 86.7 ± 86.2 mm, $p=0.001$), tempo intraoperatorio superiore (300.4 ± 102.0 vs 238.9 ± 81.0 min, $p=0.046$), degenza ospedaliera significativamente più lunga (15.8 ± 9.7 vs 7.1 ± 4.1 giorni, $p=0.003$). Nel gruppo *Jotec* si sono verificate più complicanze (insufficienza renale acuta, reintervento precoce), in parte imputabili all'accesso brachiale. La posizione del *branch* in relazione all'*outlet* non ha mostrato un'associazione statisticamente significativa con gli *outcome* considerati, ma sembra che la posizione *upper* possa determinare una protezione dall'instabilità, in quanto associata a *branch* con angolazione minore. Il parametro morfologico significativamente associato ($p=0.015$) all'instabilità del vaso target è l'angolazione del *branch* superiore a 45° ($54.2 \pm 3.5^\circ$ vs $43.6 \pm 16.0^\circ$).

Conclusioni

In entrambi i dispositivi *inner branched* si evidenzia un elevato tasso di successo tecnico e l'assenza di mortalità peri-operatoria. Le endoprotesi *Cook Medical* sembrano associarsi ad un profilo procedurale più favorevole in relazione alla degenza ospedaliera, tempo operatorio, dose di radiazioni, mentre i dispositivi *Jotec* rappresenterebbero la scelta migliore nelle patologie con estensione toracica prossimale, nei completamenti dei TEVAR e nei casi urgenti. La posizione del *branch* rispetto all'*outlet* non sembra costituire un predittore indipendente di *outcome* avversi, mentre il parametro morfologico clinicamente rilevante è l'angolazione del *branch* maggiore di 45° , che si associa ad un incremento del rischio di instabilità del vaso target. Inoltre, la lunghezza del *bridging stent* superiore a 80 mm è correlata ad un rischio significativamente maggiore di reintervento tardivo.

Abstract

Background

The endovascular exclusion of complex aortic aneurysms using branched endovascular aortic repair (BEVAR) with inner branches represents one of the most recent innovations in the minimally invasive treatment of the visceral aorta. Currently available endografts are divided into custom-made fenestrated and/or branched devices, tailored to the individual patient's anatomy (e.g. Cook Medical), and off-the-shelf devices, often with pre-loaded inner branches (e.g. JOTEC E-nside). Structural differences between the two devices may influence procedural and mid- to long-term outcomes, and the branch outlet position may represent a morphological parameter capable of influencing procedural success; however, the prognostic impact of this parameter has not yet been systematically evaluated.

Objectives

Comparison of clinical and procedural outcomes of custom-made Cook Medical endografts and off-the-shelf Jotec E-nside devices in the treatment of complex aortic aneurysms by fenestrated/branched endovascular aortic repair (F/BEVAR) with inner branches.

Materials and Methods

Single-centre retrospective analysis including 39 patients who underwent inner-branched F/BEVAR between 2021 and 2026, of whom 14 were treated with custom-made Cook Medical endografts and 25 with Jotec E-nside. A total of 118 inner branches were analysed, of which 115 had a recorded branch outlet position. A sensitivity analysis restricted to the renal arteries and a second sensitivity analysis excluding patients with contained aneurysm rupture were performed. The primary endpoints of the study were technical success and freedom from major adverse events (MAEs) at 30 days.

Results

Technical success was 100% in both groups, with zero 30-day mortality. The Jotec group was characterised by significantly larger aneurysms (62.9 ± 9.1 vs. 56.3 ± 9.0 mm, $p=0.022$), more extensive thoracic coverage (164.8 ± 80.0 vs. 86.7 ± 86.2 mm, $p=0.001$), longer intraoperative time (300.4 ± 102.0 vs. 238.9 ± 81.0 min, $p=0.046$), and significantly longer hospital length of stay (15.8 ± 9.7 vs. 7.1 ± 4.1 days, $p=0.003$). The Jotec group experienced a higher rate of complications, including acute kidney injury and early reintervention, partly attributable to brachial access. Branch outlet position showed no statistically significant association with the considered outcomes; however, the upper position appears to confer some protection against target vessel instability, as it is associated with branches of lower angulation. The morphological parameter significantly associated ($p=0.015$) with target vessel instability was branch angulation greater than 45° ($54.2 \pm 3.5^\circ$ vs. $43.6 \pm 16.0^\circ$).

Conclusions

Both inner-branch devices demonstrated high technical success rates and zero perioperative mortality. Cook Medical endografts appear to be associated with a more favourable procedural profile related to hospital length of stay, operative time, and radiation dose, whereas Jotec devices represent the preferred choice in patients with proximal thoracic aortic disease extension, completion of prior TEVAR, and urgent presentations. Branch outlet position does not appear to constitute an independent predictor of adverse outcomes, while the clinically relevant morphological parameter is branch angulation greater than 45° , which is associated with an increased risk of target vessel instability. Furthermore, bridging stent length exceeding 80 mm is associated with a significantly higher risk of late reintervention.

1. Introduzione

1.1 Definizione anatomica

Gli aneurismi dell'aorta toraco-addominale (TAAA, *ThoracoAbdominal Aortic Aneurysms*) costituiscono una patologia vascolare caratterizzata dall'estensione della dilatazione aneurismatica dall'aorta toracica discendente all'aorta addominale.(1)

L'aorta toracica discendente inizia distalmente all'origine dell'arteria succlavia sinistra e si estende fino al diaframma, mentre l'aorta addominale si estende dal diaframma alla biforcazione aorto-iliaca. I TAAA attraversano il diaframma e possono frequentemente interessare anche i vasi viscerali principali: il tronco celiaco, l'arteria mesenterica superiore e le arterie renali.(2,3) Questo rende la gestione chirurgica dei TAAA particolarmente complessa, poiché la riparazione deve garantire la perfusione continua di organi vitali quali fegato, milza, intestino e reni.(2) Convenzionalmente, un aneurisma arterioso è definito come la dilatazione di un segmento arterioso che raggiunge almeno 1.5 volte il diametro previsto normalmente.(1) Tale patologia è prevalentemente asintomatica, ma costituisce una condizione potenzialmente letale a causa dell'elevato rischio di evoluzione verso sindromi aortiche acute, contraddistinte da mortalità elevata.

1.1.1 Classificazione di Crawford

La classificazione di Crawford per i TAAA, descritta originariamente nel 1986 e successivamente modificata da *Safi et al.*, è il principale sistema di classificazione adottato a livello internazionale.(1,4)

Questo sistema non solo descrive l'estensione del coinvolgimento aortico, ma è essenziale per la pianificazione chirurgica e per prevedere la morbilità e la mortalità associate alla riparazione dell'aneurisma.(1,3)

Tipo I di Crawford

Gli aneurismi di tipo I si estendono dall'aorta toracica prossimale, al di sotto dell'origine dell'arteria succlavia sinistra fino all'aorta addominale sovrenale (3,4); coinvolge quindi la maggior parte o tutta l'aorta toracica discendente e l'aorta addominale superiore.(4)

Tipo II di Crawford

Il tipo II si estende dall'arteria succlavia sinistra fino alla biforcazione aorto-iliaca.(2,4) Questo tipo coinvolge quindi l'intera aorta toracica discendente e l'intera aorta addominale.(4) Il tipo II è considerato il gruppo a più alto rischio, che viene trattato prevalentemente tramite riparazione chirurgica aperta.(3)

Tipo III di Crawford

Gli aneurismi di tipo III si estendono dall'aorta toracica distale alla biforcazione aorto-iliaca,(2,4) coinvolgendo la metà distale dell'aorta toracica discendente e porzioni variabili dell'aorta addominale.(4)

Tipo IV di Crawford

Il tipo IV si estende al di sotto del diaframma e comprende l'intero segmento aortico viscerale. Generalmente coinvolge la maggior parte dell'aorta addominale,(2,4) includendo i vasi viscerali (tronco celiaco, arteria mesenterica superiore e arterie renali).(3)

Tipo V di Crawford (Modifica di Safi)

Una modifica della classificazione di Crawford, proposta da *Estrera et al.* e *Safi et al.*, include il tipo V, il quale coinvolge un breve segmento di TAAA che si estende da T6 al livello dei vasi viscerali.(4)

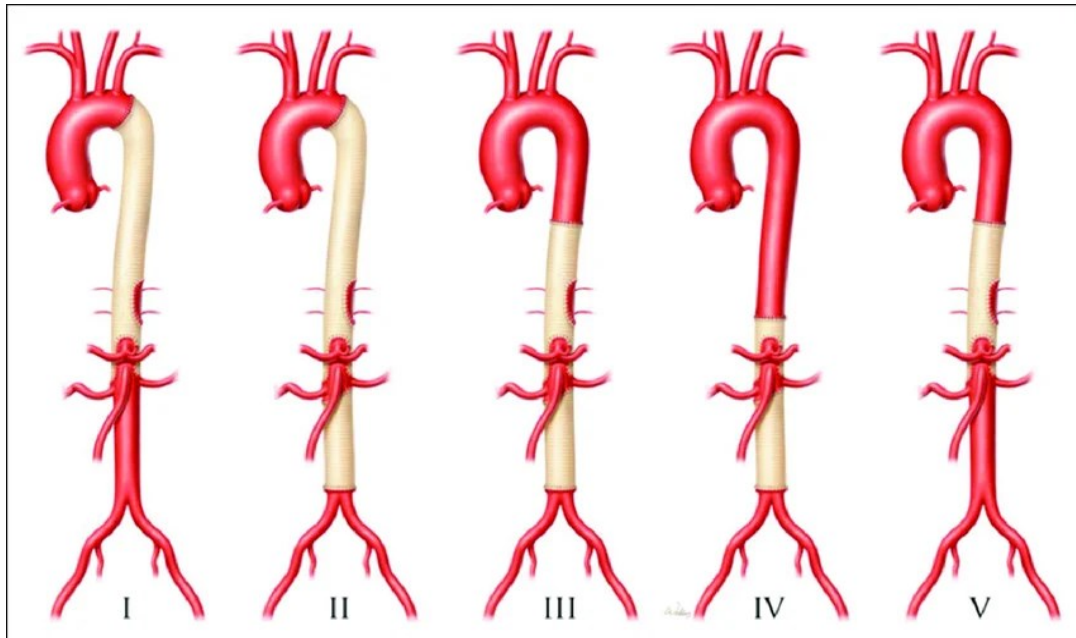


Figura 1. Classificazione di Crawford con le corrispondenti estensioni. (5)

1.2 Epidemiologia degli Aneurismi dell'Aorta Toraco-Addominale

1.2.1 Incidenza e prevalenza

L'incidenza complessiva degli aneurismi dell'aorta toraco-addominale è compresa tra 5 e 10 casi per 100.000 persone all'anno;(1,4) mentre in merito alla prevalenza, è stato evidenziato da studi di screening che gli aneurismi aortici subclinici interessano il 2% della popolazione generale.(6)

Diversi studi hanno dimostrato un aumento dell'incidenza e della prevalenza degli aneurismi dell'aorta toracica, specialmente negli ultimi due decenni, in parte attribuibile al miglioramento delle tecniche di imaging, all'aumento dell'età media e alla maggiore consapevolezza da parte della popolazione.(7)

1.2.2. Caratteristiche demografiche e differenze di genere

Il genere riveste un ruolo importante nella prevalenza e anche nella storia naturale della patologia. Nella popolazione generale, la prevalenza degli aneurismi aortici è del 2%, con una netta differenza di genere, 4,0% negli uomini e 0,7% nelle donne.(6)

Circa il 70% degli aneurismi o delle dissezioni dell'aorta toracica si osserva negli uomini,(4) più comunemente anziani, con un picco di incidenza intorno ai 65 anni.(7) Tuttavia, recenti studi hanno evidenziato che le pazienti di sesso femminile con un AAA presentano rischio doppio di sviluppare aneurismi dell'aorta toracica discendente.(8) Inoltre, sebbene rappresentino solamente il 29% delle riparazioni chirurgiche per TAAA, le donne costituiscono il 45% dei decessi correlati a patologie dell'aorta, e presentano un rischio 3 volte superiore di dissezione o rottura rispetto al sesso maschile.(9)

1.2.3 Fattori di rischio

I fattori di rischio si associano a predisposizione genetica e fattori legati allo stile di vita che possono influenzare sia il segmento toracico sia quello addominale del vaso.

Fattori demografici e biometrici:

- genere maschile;(6,9)
- età avanzata;(6)
- superficie corporea (BSA) e altezza: un aumento della BSA e dell'altezza si associa ad un maggiore rischio di dilatazione aortica.(1,6)

Fattori cardiovascolari e stile di vita:

- ipertensione arteriosa: è il fattore di rischio principale per gli aneurismi toracici. Se non controllata, risulta essere un fattore critico che aumenta lo stress sulla parete aortica e il rischio di dissezione;(1)

- fumo di sigaretta: è il predittore più forte per gli aneurismi addominali, il quale ne accelera anche il tasso di crescita;(1,6)
- ipercolesterolemia: livelli elevati di colesterolo sono fortemente associati alla patologia addominale e aterosclerotica;(6)

Predisposizione genetica e familiarità:

- sindromi ereditarie (HTAD): sindromi come la Marfan, Loeys-Dietz, Ehlers-Danlos e Turner predispongono ad aneurismi che si manifestano in età più precoce e con una progressione più aggressiva;(1)
- familiarità: la presenza di un parente di primo grado con un aneurisma aumenta la prevalenza della malattia dal 10% al 25% tra i familiari;(1)
- valvola aortica bicuspid (BAV): si associa spesso a dilatazioni della radice aortica e dell'aorta ascendente, che possono estendersi distalmente.(1)

Fattori infiammatori e altre comorbidità:

- aortiti: vasculiti come l'arterite di Takayasu e l'arterite gigantocellulare possono causare un indebolimento cronico della parete vasale;(1,7)
- infezioni (aneurismi micotici): infezioni batteriche (*S. aureus*, *Salmonella*) possono portare ad un rapido danneggiamento della parete;(1,7)
- BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO): la BPCO si associa ad un tasso di espansione più rapido dei TAAA;(11)
- diabete mellito: sebbene aumenti la mortalità post-operatoria, il diabete mellito sembrerebbe essere un fattore protettivo nei confronti della patologia.(6,7,10)

1.3 Eziologia degli Aneurismi dell'Aorta Toraco-Addominale

L'eziologia degli aneurismi dell'aorta toraco-addominale è multifattoriale e comprende una combinazione di cause degenerative, ereditarie, post-dissetive, infettive, infiammatorie, traumatiche e congenite.(4)

1.3.1 Aneurismi degenerativi (aterosclerotici)

La causa più frequente dei TAAA (70% circa) è classificata come di origine degenerativa, risultato dell'aterosclerosi.(4) Questi aneurismi degenerativi si manifestano tipicamente in età avanzata (72 anni in media) e mostrano una stretta correlazione con i classici fattori di rischio cardiovascolare.(4) I principali *driver* del processo degenerativo sono il fumo di sigaretta (il singolo fattore di rischio ambientale più importante)(12), l'ipertensione arteriosa (la comorbidità più comune associata ai TAAA)(4), il genere maschile, l'etnia caucasica, l'ipercolesterolemia e l'età, che contribuiscono al danno strutturale progressivo della parete aortica.(1)

Esistono differenze significative nell'eziologia tra i diversi segmenti aortici, in quanto gli aneurismi della radice aortica e dell'aorta ascendente vengono riscontrati tipicamente in pazienti più giovani rispetto agli aneurismi dell'aorta toracica discendente, e senza la presenza dei classici fattori di rischio aterosclerotici.(1)

E' importante notare che gli aneurismi aortici sono isto-patologicamente differenti e caratterizzati da marcata degenerazione della tonaca media della parete aortica, nonostante condividano fattori di rischio con la malattia aterosclerotica.(1) Evidenze recenti suggeriscono che le due patologie risulterebbero essere più distinte di quanto considerato finora:(13) ad esempio, il diabete mellito, la dislipidemia e l'obesità sono fattori di rischio importanti per l'aterosclerosi, ma non lo sono allo stesso modo nella patologia aneurismatica, mentre sesso ed etnia rappresentano fattori di rischio determinanti per gli aneurismi aortici ma in misura minore per l'aterosclerosi.(13)

1.3.2 Disordini aortici toracici ereditari (HTAD)

Le malattie ereditarie dell'aorta toracica (HTAD, *Hereditary Thoracic Aortic Disorders*) sono responsabili del 15-20% di tutti i TAAA, e comprendono sia sindromi genetiche che forme non sindromiche;(4) risultano, inoltre, essere associate ad un'incidenza più elevata di dissezione e rottura nei pazienti più giovani rispetto a quelli con aneurismi degenerativi.(4)

- **Sindrome di Marfan:** causata da varianti patogenetiche nel gene *FBN1*, predispone alla formazione di aneurismi della radice ma anche dell'aorta discendente e toraco-addominale.(3,14)
- **Sindrome di Loeys-Dietz:** si caratterizza per mutazioni nei geni della via del TGF- β , determina un'angiopatia aggressiva con aneurismi che possono manifestarsi in tutte le arterie e un rischio aumentato di dissezione.(3,14,15)
- **Sindrome di Ehlers-Danlos vascolare (vEDS):** dovuta a mutazioni del gene *COL3A1*, è una condizione associata ad estrema fragilità tissutale, in cui la rottura o la dissezione aortica possono avvenire anche in assenza di una dilatazione aneurismatica significativa.(3,14,15)
- **Sindrome di Turner:** sindrome caratterizzata dalla presenza di un cariotipo 45,X, in cui il rischio di dissezione aortica è incrementato.(3)
- **Forme non sindromiche:** comprendono forme familiari che aumentano il rischio di aneurisma e dissezione aortica, spesso ereditati come tratto autosomico dominante ad espressione variabile.(14,15)

1.3.3 Dissezione aortica cronica

Una percentuale significativa di aneurismi toraco-addominali non insorge *de novo*, ma rappresenta l'evoluzione a lungo termine di una dissezione aortica, generalmente di tipo B (interessando quindi esclusivamente l'aorta discendente);(16) si stima che la dissezione aortica cronica costituisca il 30-40% dei pazienti che richiedono riparazione di TAAA.(4) In questi casi, infatti, se il falso lume rimane pervio e sotto pressione, la parete esterna

del vaso tende a dilatarsi progressivamente, fino ad evolvere in aneurisma.(16)

1.3.4 Cause infettive (aneurismi micotici)

L'aortite infettiva è una condizione rara ma grave, derivante dalla colonizzazione batterica o fungina della parete aortica. L'infezione può avvenire per via ematogena (sepsi, emboli settici), per contiguità da strutture adiacenti o per inoculazione diretta.(1) I patogeni più comuni comprendono *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* ed *Escherichia coli*,(1) anche se lo spettro microbiologico può variare in base alle condizioni geografiche,(17) mentre l'aortite sifilitica e tubercolare sono ormai molto rare.(1) Gli aneurismi di questo tipo sono spesso saccolari, a crescita rapida e con un elevato rischio di rottura precoce, specialmente se complicati da sepsi, erosioni o fistole.(1)

1.3.5 Cause infiammatorie (aortiti)

L'aortite, ovvero l'infiammazione della parete aortica, può esitare in ispessimento della parete, aneurisma o dissezione.(18) Le vasculiti dei grandi vasi (LVV, *Large Vessel Vasculitis*) ne rappresentano la causa principale:

- arterite di Takayasu: prevalente nei soggetti giovani, interessa l'aorta e i suoi rami principali;(18)
- arterite a cellule giganti (GCA): tipica dei pazienti oltre i 50 anni, coinvolge più spesso l'arco e l'aorta discendente;(18)
- altre forme: includono la malattia correlata a IgG4, la sarcoidosi e la sindrome di Behçet, le vasculiti ANCA associate.(3,18)

1.3.6 Altre cause

- Ulcera Aterosclerotica Penetrante (PAU): una lesione aterosclerotica che penetra nella lamina elastica interna può

causare un ematoma intramurale, e successivamente evolvere in un aneurisma vero o in uno pseudoaneurisma¹;(1)

- traumi: un trauma aortico chiuso non riparato, può portare alla formazione di pseudoaneurismi cronici.
- alterazioni congenite: la coartazione dell'aorta può associarsi a dilatazioni post-stenotiche o aneurismi dell'aorta discendente.(3,4)

1.4 Fisiopatologia degli Aneurismi dell'Aorta Toraco-Addominale

La fisiopatologia degli aneurismi dell'aorta toraco-addominale consiste in un processo multifattoriale complesso, il quale comprende la degradazione delle proteine strutturali della parete aortica (in particolare collagene ed elastina), alterazioni delle cellule muscolari lisce vascolari, disregolazione delle vie di segnalazione molecolare, infiammazione cronica e stress ossidativo.(4,20)

1.4.1 Anatomia e struttura della parete aortica normale

L'aorta è l'arteria più grande del corpo e si può suddividere in cinque segmenti anatomici principali: la radice, l'aorta toracica ascendente, l'arco aortico, l'aorta toracica discendente e l'aorta addominale.(1) La parete aortica è a sua volta composta da tre strati: una sottile tonaca intima interna (formata principalmente da cellule endoteliali e matrice di connettivo), una più spessa media centrale (cellule muscolari lisce, fibre elastiche, proteine collagene e polisaccaridi) e una sottile avventizia esterna (tessuto connettivo, fibroblasti, nervi e *vasa vasorum*). (1,3)

¹ Pseudoaneurisma: raccolta di sangue pulsante che si forma all'esterno della parete di un'arteria, causata da una lesione della stessa. Il sangue che ne fuoriesce è contenuto temporaneamente dai tessuti circostanti o da un ematoma incapsulato.(19)

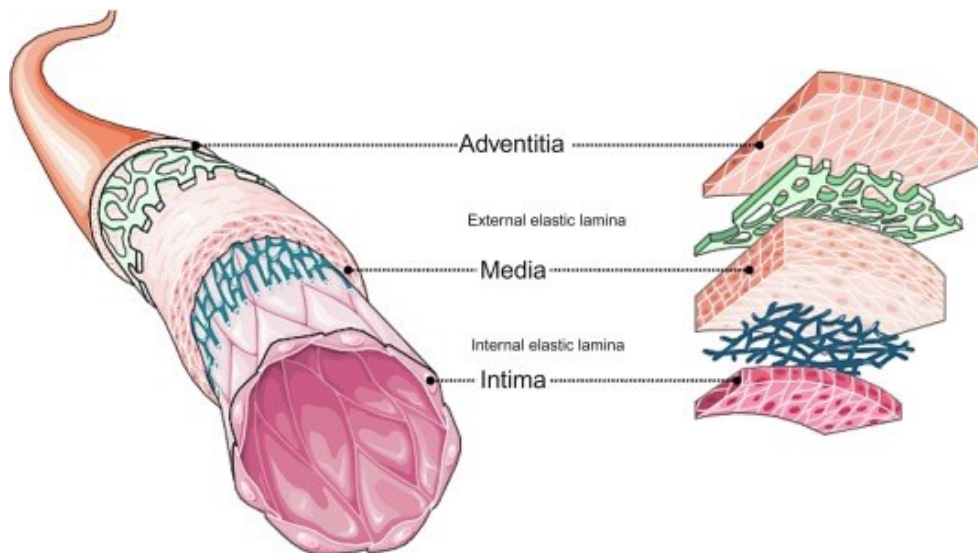


Figura 2. Tonache della parete aortica fisiologica.(21)

1.4.2 Istopatologia: degenerazione della media

La caratteristica isto-patologica più facilmente riscontrabile negli aneurismi dell'aorta, definita come “degenerazione della media”, è la frammentazione del tessuto elastico e la perdita di cellule muscolari lisce, con accumulo di matrice e infiltrazioni di cellule infiammatorie nell'area di degradazione;(3,7) di conseguenza tali alterazioni si associano ad assottigliamento della parete, perdita di fibre elastiche e muscolari nella tonaca media, accumulo di cisti di mucopolisaccaridi tra le fibre e successiva dilatazione della parete.(7)

1.4.3 Ruolo delle cellule muscolari lisce vascolari (VSMC)

Le VSMC sono fortemente coinvolte nello sviluppo degli aneurismi dell'aorta toracica, in quanto contribuiscono alle anomalie della matrice extracellulare (ECM) che causano la degenerazione della media.(22) Normalmente, le VSMC mantengono il tono vascolare e l'omeostasi della matrice secernendo proteasi (MMP) e inibitori (TIMP) in modo strettamente controllato;(22) tuttavia, a livello della parete degli aneurismi, si verifica un'aumentata secrezione di MMP, che porta a una degradazione della ECM eccessiva rispetto al normale.(22)

Le VSMC e le cellule endoteliali sono caratterizzate da un livello di plasticità notevole nelle patologie vascolari,(23) ed è recentemente stato evidenziato come possano subire uno *switch* fenotipico nel contesto degli aneurismi, contribuendo alla degradazione della struttura della parete aortica in risposta a mediatori infiammatori, disregolazione della via del segnale dei fattori di crescita o stress ossidativo.(23)

1.4.4 Ruolo delle metalloproteinasi della matrice (MMP)

Le metalloproteinasi della matrice (MMP) sono coinvolte nella patogenesi degli aneurismi aortici poiché l'istologia degli aneurismi si caratterizza per la perdita di cellule muscolari lisce nella media e per la distruzione della matrice extracellulare (principalmente collagene, elastina, glicoproteine della ECM e proteoglicani).(24)

Le MMP più notevolmente aumentate per gli aneurismi dell'aorta toracica sono MMP-1, -9, -12 e -14, e MMP-2 se è presente una valvola aortica bicuspidale.(24) Per gli aneurismi dell'aorta addominale, sono MMP-1, -2, -3, -9, -12 e -13.(24)

Oltre alle MMP, le endopeptidasi zinco-dipendenti (ADAM/ADAMTS) sono coinvolte nel processo di degradazione della ECM.(25)

1.4.5 Via di segnalazione del TGF- β

Il fattore di crescita trasformante- β (TGF- β) è una citochina regolatoria espressa dalle cellule muscolari lisce della parete arteriosa che modula a sua volta l'attività delle MMP,(2) attraverso due vie di segnalazione: nella via canonica, la citochina si lega alla superficie cellulare grazie ai suoi recettori di tipo I o II e conseguente trascrizione genica Smad-dipendente;(2) nella via non canonica, invece, il TGF- β fosforila la chinasi regolata dal segnale extracellulare (ERK), la chinasi N-terminale di Jun (JNK) e p38.(2)

L'aumento patologico dell'attività del TGF- β è stato inizialmente evidenziato nella patogenesi dei TAAA nel contesto della sindrome di

Marfan:(22) Le mutazioni del gene FBN1 determinano un indebolimento della rete microfibrillare portando ad un rilascio incontrollato dei ligandi del TGF- β , e quindi attivando in modo sproporzionato la segnalazione a valle.(22)

La via di segnalazione del TGF- β sembra dunque essere necessaria per mantenere la funzione vascolare, ma la sua eccessiva attivazione promuove gli aneurismi, mentre la sua sovra-inibizione può portare alla sovra-attivazione di vie alternative e promuovere comunque l'insorgenza di aneurismi;(26) quest'ultimo concetto è stato evidenziato da ulteriori studi riguardanti le mutazioni della via TGF- β presenti in pazienti con sindrome di Loeys-Dietz.(22,27)

1.4.6 Infiammazione e stress ossidativo

Il processo infiammatorio è un elemento fondamentale nello sviluppo e nella crescita degli aneurismi aortici,(28) il quale determina la degradazione della matrice extracellulare, mediata da proteasi, e l'apoptosi delle cellule muscolari lisce.(29)

Le deformità e le lesioni della parete aortica causate da infiammazione, stress ossidativo, apoptosi delle VSMC, attivazione delle metalloproteinasi della matrice, sono correlate all'aneurisma,(28) come evidenziato da numerosi studi sui ruoli di neutrofili, macrofagi e cellule T nella patologia aneurismatica.(30)

Anche lo stress ossidativo contribuisce in maniera importante alla fisiopatologia dell'infiammazione,(29) in quanto le specie reattive dell'ossigeno (ROS) svolgono un ruolo chiave nella regolazione delle MMP e nell'induzione all'apoptosi delle VSMC.(29,30)

1.4.7 Biomeccanica e legge di Laplace

A livello della zona di dilatazione aortica, lo stress di parete può determinare come risposta adattativa la degenerazione della tonaca media.(2) In base alla legge di Laplace, la tensione di parete (T) risulta

uguale alla pressione (P) moltiplicata per il raggio (R), ovvero $T = PR$.⁽²⁾

Lo sviluppo dell'aneurisma aumenta quindi la tensione, in modo da determinare un'ulteriore dilatazione del segmento, associato a perdita di distensibilità fino ad una possibile dissezione.⁽²⁾

La rottura sembrerebbe essere imminente oltre uno stress critico della parete aortica, predetto dalla legge di Laplace e in relazione al diametro massimo dell'aneurisma.⁽³¹⁾ Nonostante questo, il fenomeno risulta più complesso e si rendono necessari strumenti come l'analisi agli elementi finiti (FEA), per ovviare alle imprecisioni della legge di Laplace.⁽³²⁾ I calcoli FEA evidenziano infatti come gli stress di parete siano generalmente maggiori sulla superficie interna di un aneurisma, mentre diminuiscono spostandosi verso la parete esterna;⁽³²⁾ inoltre, gli stress massimi di parete si verificano a livello della regione di diametro maggiore, gli stress circonferenziali sono marcatamente maggiori degli stress longitudinali, e il raddoppiamento del diametro (così come la riduzione dello spessore della metà) di un aneurisma determina un aumento doppio dello stress massimo di parete.⁽³²⁾

1.4.8 Meccanismi molecolari integrati

I meccanismi molecolari che influenzano la formazione degli aneurismi includono quindi infiammazione, stress ossidativo, degradazione della matrice extracellulare, *switch* fenotipico e vie di segnalazione disregolate, e eventuali mutazioni genetiche;^(20,33) questi elementi interagiscono portando all'indebolimento della parete aortica stessa, riducendone la capacità di resistere alle forze biomeccaniche determinate dal flusso sanguigno pulsatile e dalla pressione arteriosa.^(20,22)

1.5 Diagnosi degli Aneurismi dell'Aorta Toraco-Addominale

La diagnosi degli aneurismi dell'aorta toraco-addominale è un processo complesso che integra la valutazione clinica, spesso silente, con tecniche di imaging avanzate fondamentali per la conferma diagnostica, la pianificazione chirurgica e il follow-up.(1,34,35)

1.5.1 Presentazione clinica

I TAAA sono frequentemente asintomatici e vengono spesso scoperti incidentalmente durante l'esecuzione di esami radiologici per altre indicazioni. Qualora dovessero essere presenti, i segni clinici possono variare considerevolmente:

- dolore: è il sintomo più comune, che si manifesta come dolore toracico o dorsale interscapolare, spesso associato a ipertensione severa;(34,35)
- sintomi da compressione: a causa della vicinanza a strutture vitali, l'aneurisma può causare dispnea, stridore, tosse (da compressione della trachea), disfagia (per la compressione dell'esofago), sindrome di Ortner (paralisi del nervo ricorrente associata a raucedine), oppure sindrome della Vena Cava Superiore con pletora ed edema;(9,35)
- segni di malperfusioni: in associazione a dissezione o trombosi, possono verificarsi deficit di polso, ischemia acuta degli arti inferiori, dolore addominale post-prandiale (da ischemia viscerale), oliguria o ematuria (per insufficienza renale), sintomi di ictus o infarto.(1,36)

Nonostante la sensibilità sia moderata e dipenda dalla corporatura del paziente, l'esame obiettivo è importante per rivelare un'eventuale massa addominale pulsante o soffi addominali, asimmetria dei polsi in tutti i distretti, segni di compromissione cardiaca o di sindromi genetiche.(1)

1.5.2 Tecniche di imaging

La diagnosi, il follow-up e la gestione degli aneurismi dell'aorta toraco-addominale richiedono necessariamente l'utilizzo delle tecniche di imaging.(35) La selezione della modalità più adatta si può basare su fattori caratteristici del paziente, tra cui la stabilità emodinamica, l'allergia al mezzo di contrasto, la funzione renale e la tolleranza dello stesso.(37)

Tomografia Computerizzata (TC)

L'angio-TC (CTA) rappresenta attualmente il *gold standard* per l'imaging aortico, può infatti visualizzare l'intera aorta e i suoi rami con elevata risoluzione spaziale e con rapida acquisizione.(3,37)

I suoi principali vantaggi includono:

- risoluzione e rapidità: permette un'acquisizione rapida con risoluzione sub-millimetrica e capacità multiplanare;(3,37)
- pianificazione chirurgica: visualizza l'intera aorta, dai tronchi sovra-aortici alle arterie femorali, e l'eventuale coinvolgimento dei rami viscerali e renali;(3,37)
- sensibilità e specificità: molto elevate per le sindromi aortiche acute (dissezione aortica, ematoma intramurale, ulcera aterosclerotica penetrante) e per le lesioni aortiche traumatiche;(37)
- Convenzioni di misurazione: i diametri vengono misurati perpendicolarmente all'asse del flusso sanguigno, utilizzando il metodo “*outer-to-outer*” se la parete del vaso è visibile.(9)

I principali svantaggi sono l'esposizione alle radiazioni ionizzanti e la necessità di mezzi di contrasto iodati potenzialmente nefrotossici.(3,37)

Se dovesse essere necessario, la TC può essere eseguita senza l'uso di mezzo di contrasto iodato, in modo da fornire comunque un'indicazione sul diametro degli aneurismi aortici.(37)

Risonanza Magnetica (MRI)

La risonanza magnetica è una valida alternativa per la valutazione dell'intera aorta e delle sue ramificazioni, particolarmente indicata per pazienti giovani che richiedono studi ripetuti o in gravidanza, in modo da evitare le radiazioni.(37)

Le tecniche prevalentemente utilizzate sono l'angio-RM (MRA) con mezzo di contrasto a base di gadolinio, che consente una valutazione multiplanare di alta qualità,(1) oppure la RM senza contrasto 3D black blood, la quale fornisce misurazioni accurate del diametro degli aneurismi e informazioni sulla composizione del trombo intraluminale.(1)

Tecniche di RM avanzate sono invece la RM *4D flow*, che permette di analizzare schemi di flusso complessi e quantificare parametri dinamici, ma anche la PET/RM ibrida, per la valutazione simultanea di biomarcatori di imaging anatomici, fisiologici e molecolari.(1)

Nel complesso la RM offre un miglior contrasto dei tessuti molli, utile per definire i cambiamenti della parete aortica associati all'infiammazione; nonostante questo, è poco utilizzata nei pazienti con patologia aortica acuta, specialmente se instabili, e presenta alcuni svantaggi come una risoluzione spaziale inferiore rispetto alla TC, tempi di acquisizione più lunghi, e presenza di artefatti nei pazienti con dispositivi metallici.(37)

Ecocardiografia TransToracica (TTE)

La TTE è una metodica ampiamente sfruttata nella valutazione iniziale non emergente dell'aorta toracica, principalmente per l'imaging della radice aortica, dell'aorta ascendente e della valvola aortica.(37,38)

I suoi vantaggi principali comprendono la facilità di utilizzo, l'elevata risoluzione spaziale e temporale, la possibilità di valutazione delle complicanze delle sindromi aortiche acute oppure della stenosi o insufficienza della valvola aortica.(9,37,38)

Presenta tuttavia delle limitazioni, come l'impossibilità di effettuare misurazioni dell'aorta toracica discendente, oppure il fatto che la finestra di visualizzazione possa essere limitata dalla corporatura del paziente stesso.(9,38)

Ecocardiografia TransEsofagea (TEE)

La TEE fornisce immagini ad alta risoluzione della maggior parte dell'aorta toracica,(39) in quanto riesce a visualizzare l'aorta discendente dall'arteria succlavia sinistra al tronco celiaco.(3) Si tratta di imaging di seconda linea ed è utile per differenziare tra dissezione aortica, ematoma intramurale e ulcera aortica penetrante.(3)

Richiede però sedazione, data la sua natura invasiva, è controindicata in caso di patologie esofagee(3) e non è adatta alla visualizzazione dell'aorta ascendente distale, arco prossimale e aorta addominale.(9,38)

Ecografia addominale

L'ecografia vascolare è una modalità efficace e rapida per lo *screening* e il monitoraggio degli aneurismi dell'aorta addominale.(37) La sensibilità dell'ecografia per rilevare la presenza di un aneurisma si avvicina al 100%, sebbene siano presenti delle limitazioni determinate dall'obesità e dall'eventuale meteorismo.(37)

L'ecografia è utile anche per la rilevazione di altre patologie aortiche (placche mobili, stenosi, trombi murali, infiammazioni, dissezioni, pseudoaneurismi, fisole aorto-cavali) sfruttando l'imaging *B-mode*, il color Doppler e l'analisi della forma d'onda spettrale;(37) viene inoltre utilizzata per la sorveglianza dei pazienti sottoposti a riparazione endovascolare di AAA (EVAR).(37)

1.6 Indicazioni al trattamento

L'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) raccomanda la riparazione degli aneurismi dell'aorta toraco-addominale in base a criteri dimensionali e clinici specifici, valutando il rischio di rottura rispetto ai rischi associati all'intervento.(1)

Le raccomandazioni ACC/AHA 2022 si basano su dati con livello di evidenza LOE (*Level Of Evidence*) B-NR, ossia dati derivati da studi osservazionali non randomizzati:

- classe I: nei pazienti con TAAA degenerativo intatto, la riparazione è raccomandata quando il diametro è $\geq 6,0$ cm;
- classe IIa: nei pazienti con TAAA degenerativo intatto, la riparazione è ragionevole quando il diametro è $\geq 5,5$ cm e l'intervento è eseguito da chirurghi esperti in un team aortico multidisciplinare;
- classe IIa: nei pazienti con TAAA degenerativo intatto che presentano caratteristiche associate a un aumentato rischio di rottura, la riparazione è ragionevole anche quando il diametro è 5,5 cm.

Un diametro dell'aorta discendente >6 cm risulta essere in ogni caso associato a un aumentato rischio di mortalità.(1)

In alcuni casi l'intervento è giustificato anche a diametri inferiori:(1)

- crescita rapida dell'aneurisma;
- sintomatologia presente;
- ulcere penetranti;
- aneurismi micotici;
- disordini del tessuto connettivo.

Le raccomandazioni comprendono anche le soglie per gli aneurismi della sola aorta addominale(1):

- classe I (LOE A): nei pazienti con AAA non rotto, la riparazione è raccomandata con diametro massimo $\geq 5,5$ cm negli uomini o $\geq 5,0$ cm nelle donne;
- classe I (LOE B-NR): nei pazienti con AAA non rotto che presentano sintomi attribuibili all'aneurisma, la riparazione è raccomandata;
- classe IIb (LOE C-LD): nei pazienti con AAA sacculare non rotto, l'intervento può essere ragionevole;
- classe IIb (LOE C-LD): nei pazienti con AAA non rotto e crescita $\geq 0,5$ cm in 6 mesi, la riparazione può essere ragionevole.

La maggior parte dei pazienti in cui vengono riscontrati TAA e AAA è asintomatica, dunque lo scopo dell'intervento è quello di ridurre il rischio di eventi aortici avversi (quali dissezione, rottura, morte).(1)

1.6.1 Indicazioni per la riparazione urgente/emergente

Ogni aneurisma aortico sintomatico, indipendentemente dalle sue dimensioni o dall'estensione anatomica, deve essere riparato, in quanto il tasso di mortalità per rottura di aneurisma è stimato all'80-90%. I sintomi includono:(4)

- dolore toracico, interscapolare o addominale;
- sintomi compressivi (disfagia, *wheezing*, tosse, raucedine);
- sintomi erosivi avanzati (emottisi da fistola aorto-bronchiale, sanguinamento gastrointestinale da fistola aorto-enterica);
- sintomi da malperfusionazione d'organo;
- rottura imminente o attiva con sincope.

1.6.2 Soglie dimensionali specifiche in base ai sottogruppi (3,4):

- aneurismi dell'aorta toracica discendente isolati con anatomia favorevole per approccio endovascolare: 5,5 cm;
- sindrome di Marfan o altre aortopatie ereditarie: soglia 5,0 - 5,5 cm
- dissezioni croniche: $\geq 5,5$ cm;
- crescita rapida: $>0,5$ cm/anno;
- aneurismi sacciformi (possono rompersi a diametri inferiori rispetto agli aneurismi fusiformi).

1.6.3 Fattori che aumentano il rischio di rottura e possono richiedere intervento precoce (1,40):

- sesso femminile (rottura a diametri inferiori);
- familiarità per aneurisma aortico;
- morfologia sacciforme;
- ipertensione mal controllata;
- tabagismo;
- BPCO.

1.6.4 Fattori che aumentano il rischio operatorio:(1)

- età avanzata;
- insufficienza renale o emodialisi;
- BPCO;
- ictus pregresso;
- fragilità.

In definitiva, la riparazione elettiva viene offerta quando il rischio annuale di rottura supera la mortalità e la morbidità maggiore dell'intervento proposto.(4)

1.7 Trattamento chirurgico aperto degli aneurismi dell'aorta toraco-addominale

1.7.1 Riparazione aperta dei TAAA

Il trattamento *open* degli aneurismi dell'aorta toraco-addominale rappresenta una delle procedure più complesse della chirurgia cardiovascolare, che richiede un approccio multidisciplinare e avanzate strategie di protezione d'organo.(1,4)

La tecnica chirurgica prevede solitamente una toracolaparotomia sinistra, con ventilazione monopolmonare, ricostruzione dell'aorta e mantenimento della perfusione ai vasi viscerali e renali.(2,4)

L'accesso chirurgico può essere di due tipi:

- Approccio transperitoneale: incisione mediana dallo xifoide alla sinfisi pubica; permette di valutare la patologia intra-addominale e ottenere un facile accesso alle arterie viscerali e iliache.(31)
- Approccio retroperitoneale sinistro: si può preferire per la riparazione di aneurismi sovrarenali e per la riduzione delle perdite di fluidi, dello stress cardiaco, delle complicanze polmonari e intestinali.(31)

1.7.2 Fasi della procedura

1. Esposizione e clampaggio (posizionamento di *clamp* prossimali e distali all'aneurisma per un accesso adeguato al sacco aneurismatico).(41)
2. Apertura del sacco aneurismatico (incisione dell'aneurisma ed esposizione del trombo intraluminale).(30)
3. Ricostruzione aortica (sostituzione del segmento con protesi sintetica in Dacron o PTFE espanso).(9)

4. Reimpianto dei vasi viscerali e renali (ripristino dell'apporto ematico al tronco celiaco, all'arteria mesenterica superiore e alle arterie renali).(4)
5. Reimpianto delle arterie segmentarie intercostali o lombari (se possibile, per mantenere la perfusione del midollo spinale).(4)

1.7.3 Strategie di protezione d'organo

Strategie specifiche per la riparazione aperta:(4)

- perfusione distale con *bypass* cardiaco sinistro o *bypass* cardiopolmonare completo (fornisce un flusso sanguigno ossigenato retrogrado all'aorta distale e alle arterie viscerali/renali);(4)
- reimpianto delle arterie segmentarie (intercostali e lombari) per preservare la perfusione del midollo spinale;(4)
- clampaggio sequenziale, minimizza i tempi di ischemia per distretti corporei procedendo per segmenti;(4)
- ipotermia permissiva lieve (32-34°C), riduce il metabolismo tissutale;(4)
- sangue auto-ossigenato isotermico ai vasi viscerali (TC, AMS) per ridurre la traslocazione batterica dall'intestino e la coagulopatia postoperatoria;(9)
- perfusione renale fredda, per minimizzare il danno renale.(4)

Strategie comuni alla riparazione aperta ed endovascolare:(4)

- drenaggio del liquido cerebrospinale, riduce la pressione intracranica e migliora la pressione di perfusione midollare, utile soprattutto nei pazienti ad alto rischio di SCI²;(4)
- preservazione dell'arteria succlavia sinistra e delle arterie iliache interne;(4)
- riparazione stadiata, in base alla teoria della rete collaterale della perfusione del midollo spinale;(4)

² SCI: Spinal Cord Injury, danno a livello del midollo spinale.

- embolizzazione preoperatoria delle arterie segmentarie;(4)
- potenziali evocati somatosensoriali e motori per guidare la strategia chirurgica e identificare le pressioni di perfusione ottimali;(4)
- adiuvanti farmacologici (papaverina intratecale per ulteriore protezione del midollo spinale);(4)
- ottimizzazione della perfusione del midollo spinale (drenaggio del CSF³, ipertensione deliberata, correzione dell'anemia e dell'ipossiemia).(4)

1.7.4 Teoria della rete collaterale

La teoria della rete collaterale della perfusione del midollo spinale afferma che il flusso ematico al midollo provenga non solo dai vasi segmentari, ma anche da una rete di arteriole, vasi vertebrali e ipogastrici.(4)

1.7.5 Esiti della riparazione aperta

I risultati della chirurgia *open* sono eccellenti nei centri ad alto volume (in cui si eseguono almeno 30-40 procedure aortiche annue), dove la mortalità operatoria varia tra il 5,6% e il 7,5%.(1,9)

1.7.6 Riparazione aperta degli AAA infrarenali

Per quanto riguarda gli aneurismi infrarenali, la riparazione aperta richiede inizialmente un'incisione addominale mediana o del fianco, poi il sacco aneurismatico viene aperto e si interpone una protesi sintetica, tubolare o biforcata, in Dacron o PTFE espanso; la scelta della protesi dipende dall'estensione prossimale e distale dell'aneurisma.(9,40,42)

1.7.7. Indicazioni alla riparazione aperta:(30)

- pazienti che non soddisfano i requisiti anatomici per EVAR;
- aneurismi micotici/protesi infette;
- complicanze post-EVAR da rioperare.

³ CSF: CerebroSpinal Fluid, liquor cefalorachidiano.

1.8 Trattamento Endovascolare degli Aneurismi dell'Aorta Toraco-Addominale

La riparazione endovascolare degli aneurismi dell'aorta toraco-addominale risulta essere una valida alternativa, meno invasiva, alla chirurgia tradizionale;(42,43) è inoltre il trattamento di prima linea per le patologie aortiche toraco-addominali e pararenali, a cui si associa una minor mortalità e morbidità postoperatoria.(9)

Tecniche endovascolari per aneurismi complessi

1.8.1 Chimney EVAR (ChEVAR)

La tecnica *chimney* (ChEVAR) consiste nel posizionamento di uno *stent* o *stent-graft*⁴ parallelo all'endoprotesi aortica principale per mantenere il flusso ai rami viscerali.(45) È tipicamente utilizzata nel trattamento di patologie iuxtarenali o pararenali, anche in pazienti non idonei alla chirurgia standard sfruttando dispositivi *off-the-shelf* immediatamente disponibili, eliminando così i ritardi di produzione di cui necessitano le endoprotesi fenestrate e ramificate personalizzate.(45–47)

La ChEVAR è, però, associata a tassi elevati di reintervento e di mortalità a lungo termine, come evidenziato dal registro PERICLES (517 pazienti, 2008-2014)(46,48) e dal registro PEACE (118 pazienti, riparazioni urgenti).(47)

1.8.2 Fenestrated EVAR (FEVAR)

La riparazione endovascolare fenestrata (FEVAR) prevede l'utilizzo di endoprotesi con fenestrazioni, ossia aperture rinforzate nel tessuto posizionate per potersi allineare con le arterie viscerali, da cui originano *stent* di collegamento che si estendono da tali finestre in ciascun vaso target.(42)

⁴ Stent: retina metallica scoperta che mantiene aperti i vasi sanguigni.

Stent-graft (o endoprotesi): tubo costituito da una rete metallica fusa a una membrana impermeabile, progettato per sostituire un tratto di vaso danneggiato. (44)

Le FEVAR vengono sfruttate specialmente nei casi in cui la distanza tra l'endoprotesi e i rami viscerali è minore, quindi sono preferite nei pazienti con aneurismi aortici localizzati principalmente a livello addominale.(42)

Le diverse tipologie di fenestrazioni possono essere:

- *scallop*, aperture ampie per vasi con origine angolata o multipli vasi con origine adiacente;
- rinforzate, con anello metallico per maggiore stabilità.

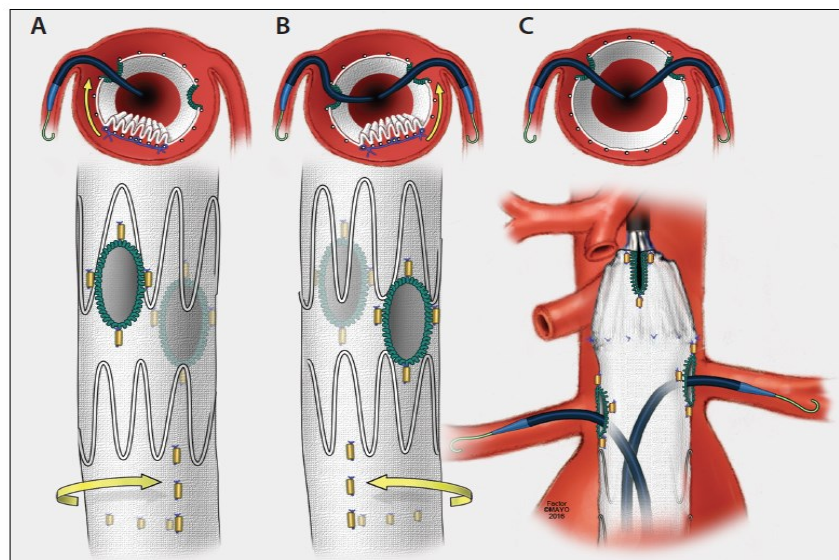


Figura 3. Posizionamento di endoprotesi fenestrata (FEVAR). (49)

1.8.3 Branched EVAR (BEVAR)

La riparazione endovascolare ramificata si basa su endoprotesi con bracci laterali direzionali che permettono di coprire un *gap* più ampio tra l'endoprotesi aortica principale e i vasi ramificati, dunque si può sfruttare anche nei pazienti con aneurismi estesi nel torace.(42)

Le indicazioni principali comprendono:(4,9)

- TAAA I-IV;
- aneurismi pararenali;
- aneurismi post-dissezione cronici;
- pazienti ad alto rischio per chirurgia open;
- situazioni urgenti/emergenti (con dispositivi *off-the-shelf*).

Dispositivi custom-made

Sono endoprotesi progettate su misura in base all'anatomia del paziente, le quali richiedono una specifica pianificazione preoperatoria e un tempo di produzione di alcuni mesi.(50)

Dispositivi *off-the-shelf*

Sono dispositivi prodotti in modo standardizzato, immediatamente disponibili e utili nelle casistiche urgenti o emergenti, quando la produzione dei *custom-made* richiederebbe un'attesa eccessivamente lunga.(4,51)

Configurazioni dei rami

- *Outer Branch*: le ramificazioni esterne (*outer branch*) sono bracci direzionali che si estendono verso l'esterno dalla superficie dell'endoprotesi. Lo *Zenith t-Branch*, della *Cook Medical*, è l'endoprotesi multiramificata *off-the-shelf* più frequentemente utilizzata, presenta quattro rami pre-configurati per i vasi viscerali, una lunghezza maggiore di copertura toracica e dei *bridging stents*⁵ renali, e richiede frequentemente un'endoprotesi toracica prossimale aggiuntiva e un'endoprotesi biforcata distale.(52–54)

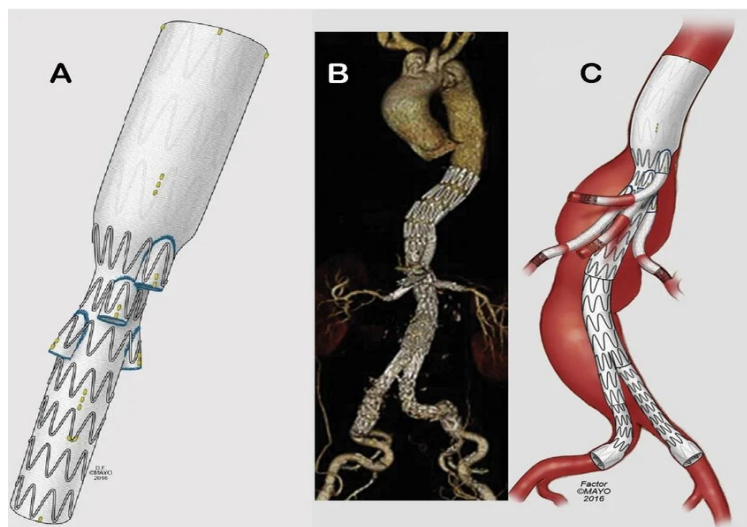


Figura 4. Endoprotesi outer-branched multiramificata. (55)

⁵ Bridging stent: stent metallici rivestiti che collegano l'endoprotesi aortica alle arterie collaterali vitali.

- *Inner Branch*: i rami interni (*inner branch*) sono bracci che si estendono verso l'interno del lume dell'endoprotesi, in modo che i *bridging stent* passino all'interno del lume del *graft* prima di raggiungere i vasi viscerali.(56,57) L'*E-nside* di *Artivion* (precedentemente *Jotec*), è il dispositivo multiramificato *off-the-shelf* più utilizzato di questa categoria, composto di rami interni precaricati, lunghezza della copertura toracica e dei *bridging stent* renali minore, e cateterizzazione più rapida dei vasi target; la necessità di ulteriori endoprotesi è minore rispetto ai dispositivi *outer branch*.(52,58–60)

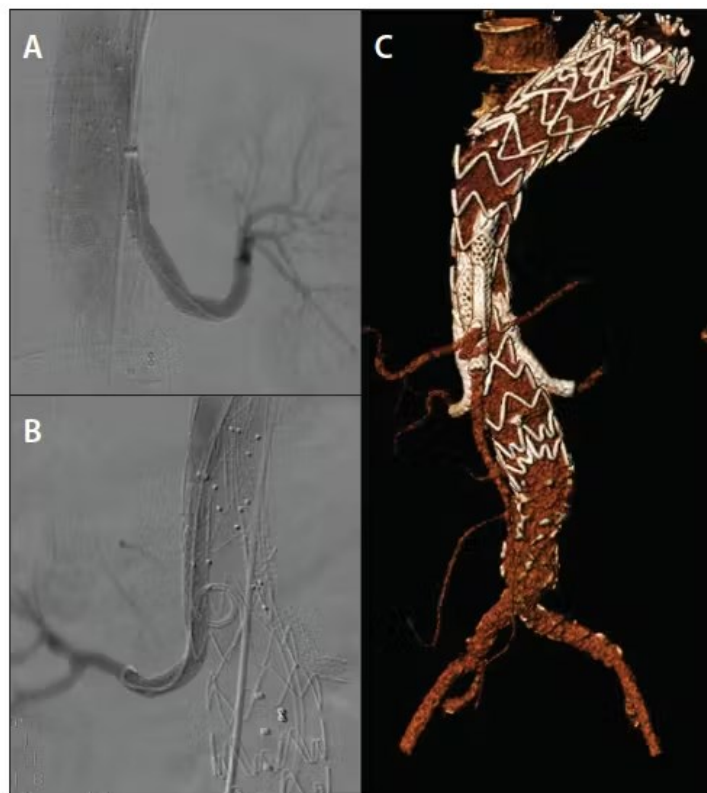


Figura 5. Angiografia e TC in seguito a posizionamento di endoprotesi inner-branched multiramificata. (61)

Di particolare interesse è il registro INBREED (*Italian Branched Registry of E-nside Endograft*), un registro multicentrico nazionale italiano che si propone di valutare gli esiti dell'endoprotesi *E-nside*.(58–60)

Il fatto che l'*E-nside* sia una valida soluzione anche per il trattamento in urgenza dei TAAA, è stato dimostrato da ulteriori studi sulle riparazioni

urgenti del gruppo dell'Università di Padova;(60) oltre a questo, è stato evidenziato anche che l'aumento dell'esperienza si associa ad una riduzione significativa delle complicanze intraoperatorie (dal 23% all'11%), analizzando la curva di apprendimento con questo tipo di dispositivo.(62)

Confronto tra Inner e Outer Branch

Un confronto tra i due dispositivi è stato proposto dallo studio B.R.I.O. coinvolgendo 163 pazienti (79 *E-nside*, 84 *t-Branch*),(52) e analizzando la mortalità a 30 giorni, gli eventi avversi maggiori, la percentuale di ictus e SCI, la libertà da instabilità dei vasi target e dell'endoprotesi a 1 anno. La conclusione permette di affermare che entrambi i dispositivi *off-the-shelf* forniscono eccellenti risultati sia precoci che a 1 anno, anche se l'*E-nside* può richiedere una copertura aortica toracica e una lunghezza di *bridging stent* per le renali minore, con meno frequente impianto di endoprotesi toraciche o biforcute distali.(52)

1.8.4 Risultati complessivi di FB-EVAR

Il confronto tra riparazione endovascolare (FB-EVAR) e chirurgia aperta evidenzia un importante vantaggio della FB-EVAR, durante il periodo perioperatorio. I MAE (*Major Adverse Events*) precoci sono risultati significativamente inferiori in uno studio monocentrico su 504 pazienti,(43) così come la mortalità precoce; un ulteriore studio analizza i TAAA di estensione II e III, evidenziando che la mortalità a 30 giorni è limitata al 4% per FEVAR, 13% per l'approccio ibrido e 12% per la chirurgia aperta.(63)

Una valutazione eseguita in 183 pazienti relativamente giovani (≤ 70 anni)(64), ha documentato una mortalità perioperatoria del 2,2%, una sopravvivenza correlata all'aorta a 10 anni del 96,2%, ma evidenzia che una quota non indifferente di pazienti necessita di procedure secondarie, poiché la libertà da reintervento a 10 anni è di poco superiore al 71%.(64)

1.8.5 Ischemia del midollo spinale (SCI)

L'ischemia del midollo spinale è la complicanza più temibile in seguito a interventi di riparazione dei TAAA,(65) con un'incidenza che può variare dal 3% al 20%.(66,67) I fattori di rischio principali comprendono l'estensione secondo Crawford I-III, la precedente dissezione o riparazioni aortiche, la copertura prossimale alla zona 5 SVS⁶, il tempo operatorio prolungato e le riparazioni urgenti o emergenti.(67,68)

Sono stati approvati dei protocolli di prevenzione combinando il drenaggio selettivo del CSF, specifici parametri pressori, obiettivi trasfusionali e farmaci (naloxone, steroidi), in modo da ridurre l'incidenza di SCI dal 16 al 3%(67).

È possibile sfruttare anche la tecnica di embolizzazione preoperatoria delle arterie segmentarie (MISACE), per l'occlusione percutanea delle arterie intercostali e lombari, alcune settimane prima dell'intervento, al fine di favorire lo sviluppo di circoli collaterali al midollo(69).

⁶ Zone SVS: classificazione a zone dell'aorta (Figura 10), definita dalla *Society for Vascular Surgery* (SVS), utilizzata come standard per mappare le patologie dell'arco aortico e dell'aorta toracica.

2. Scopo dello studio

Lo studio si propone di analizzare e confrontare gli *outcome* tecnici e clinici delle due principali tipologie di endoprotesi *inner branched* nel trattamento endovascolare degli aneurismi dell'aorta addominale e toraco-addominale, tenendo in considerazione le complicanze post-operatorie, i tassi di reintervento e l'eventuale associazione tra caratteristiche anatomiche e procedurali e i risultati clinici a breve, medio e lungo termine. Le endoprotesi analizzate comprendono i dispositivi *Jotec E-nside off-the shelf* e i *Cook Medical custom-made*, sia interamente *inner branched* (BEVAR) ma anche *inner branched* con fenestrazioni (F/BEVAR).

3. Materiali e metodi

3.1 Disegno dello studio

Lo studio condotto è di tipo monocentrico, retrospettivo e osservazionale, presso l'UOC Chirurgia Vascolare dell'Azienda Ospedaliera dell'Università di Padova, ha analizzato una coorte di 39 pazienti sottoposti a esclusione endovascolare di aneurisma dell'aorta addominale o toraco-addominale, in un periodo di tempo compreso tra il 2021 e il 2026. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi distinti in base alla tipologia di *device* utilizzata, un primo gruppo di 14 pazienti trattati con endoprotesi *Cook Medical* (*Bloomington, Indiana, USA*), e un secondo di 25 pazienti con endoprotesi *Jotec* (*Kennesaw, Georgia, USA*).

3.2 Selezione dei pazienti

I pazienti sono stati inclusi nello studio in relazione alla presenza di aneurisma dell'aorta toraco-addominale, iuxtarenale o pararenale, per cui sono stati successivamente sottoposti ad una procedura di esclusione endovascolare dell'aneurisma tramite BEVAR o F/BEVAR con endoprotesi *inner branched*. Sono stati invece esclusi i pazienti trattati con ChEVAR, FEVAR o BEVAR con endoprotesi *outer branched*, oltre a quelli con dati incompleti e *follow-up* insufficiente.

3.3 Raccolta dati anamnestici e procedurali

I dati anamnestici sono stati raccolti retrospettivamente e anonimizzati, i dati procedurali sono stati ottenuti dalle angio-TC pre e post-operatorie, organizzandoli successivamente in un *database*:

3.3.1 Variabili preoperatorie

- data di nascita, età al momento dell'intervento;
- sesso;
- BMI;
- fattori di rischio cardiovascolare (coronaropatia, scompenso cardiaco cronico, ipertensione, ipercolesterolemia, BPCO, arteriopatia periferica, diabete mellito, creatinina preoperatoria e necessità di dialisi);
- storia di pregressa patologia aortica (dissezione aortica con classificazione di DeBaKey⁷, collagenopatie, pregressa riparazione *open* o endovascolare).

3.3.2 Variabili procedurali

- tipologia di endoprotesi (*Cook* o *Jotec*);
- design dell'*endograft* (*inner branched*, *inner branched* + fenestrazione);
- numero di vasi viscerali inclusi;
- accesso percutaneo femorale (unilaterale o bilaterale);
- accesso brachiale o ascellare (destro o sinistro);
- accesso per il rilascio dei *bridging stent*;
- caratteristiche dei *bridging stent* per tronco celiaco, arteria mesenterica superiore, arterie renali destra e sinistra (*stent balloon-expandable* o *self-expandable*, diametro dello *stent*, lunghezza dello *stent*, eventuale *relining*⁸);

⁷ Classificazione di DeBaKey: suddivide le dissezioni aortiche in tre tipi principali in base al punto di origine e all'estensione della lesione all'interno dell'aorta. (70)

⁸ Relining: tecnica mininvasiva che consiste nell'inserire un nuovo stent o una nuova endoprotesi all'interno di uno stent preesistente.

- tempo operatorio totale e tempo endovascolare, tempo totale di fluoroscopia, dose di radiazioni (prodotto dose-area);
- neuromonitoraggio (NIRS), drenaggio spinale;
- complicanze intra-procedurali;
- successo tecnico post-operatorio.

3.4 Immagini pre-procedurali e peri-procedurali

Sono state studiate le immagini ricavate dalle angio-TC pre e post-operatorie, contestualmente alla raccolta dei dati clinici, utilizzando il software *Horos* (*Horos Project, Annapolis, MD, USA*) per la visualizzazione e l'elaborazione di immagini DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*).

3.4.1 Caratteristiche pre-procedurali

- patologia aortica (aneurisma, dissezione acuta o cronica, pseudoaneurisma, PAU, IMH⁹);
- diametro massimo dell'aneurisma;
- sintomaticità (asintomatico, sintomatico non rotto, rotto contenuto);
- classificazione anatomica (iuxtarenale, pararenale, TAAA) ed eventuale dissezione cronica di TAAA;
- angolo di *take-off* (neutrale, craniale o caudale) dei vasi TC, AMS, ARD, ARS;
- diametro aortico a livello di ognuno dei quattro vasi viscerali e diametro viscerale minimo;
- diametro minimo dell'accesso iliaco;
- angolo infrarenale, pararenale e sopraceliaco (misurati secondo le modalità descritte in Figura 7).

⁹ IMH: IntraMural Hematoma, ematoma intramurale.

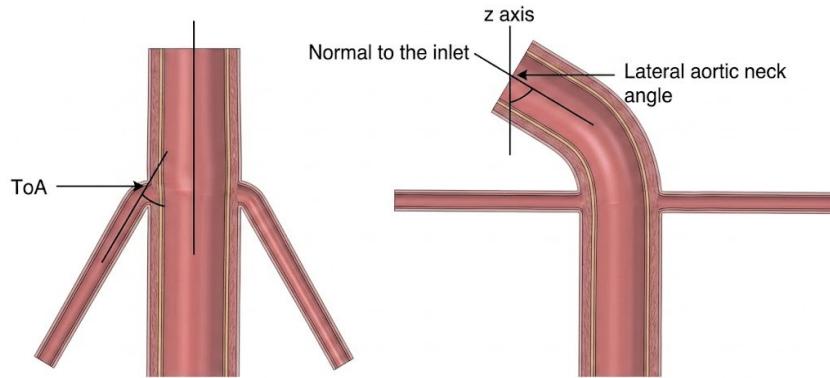


Figura: Definizione degli angoli geometrici

Definition of takeoff angle (ToA)

Definition of lateral aortic neck angle

Figura 6. Definizione di take-off angle: angolo che il ramo arterioso forma con l'asse dell'aorta.(71)

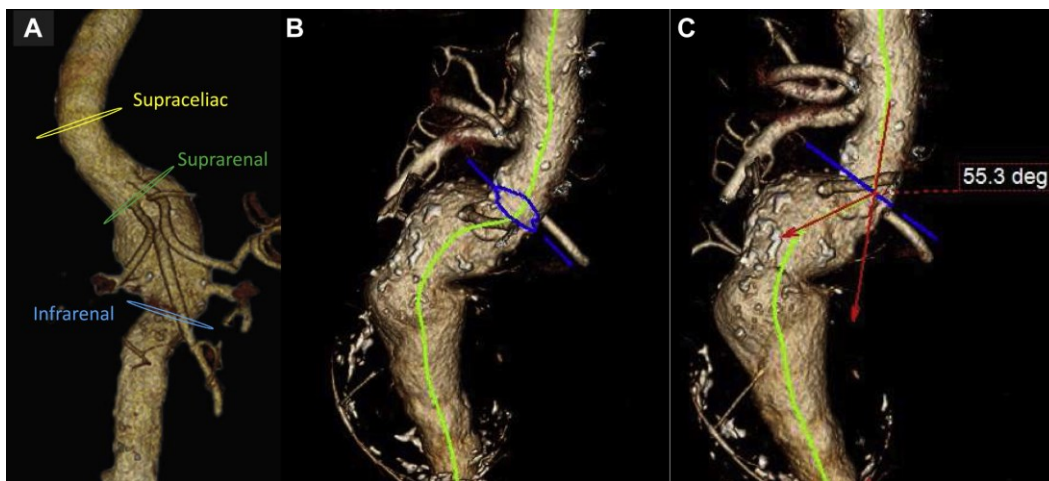


Figura 7. Esempio di identificazione degli angoli sopraceliaco, soprarenale e infrarenale alla ricostruzione tridimensionale della CTA pre-operatoria.(72)

3.4.2 Caratteristiche peri-procedurali

- TEVAR o EVAR concomitante e lunghezza totale della copertura toracica;
- modalità di incorporazione di ognuno dei quattro vasi viscerali (*inner branch*, *outer branch*, fenestrazione, *scallop*, nessuna);
- orientamento del *branch* (anterogrado o retrogrado);

- posizione dell'*inner branch* rispetto all'*outlet* (superiore, media, inferiore), come da Figura 8 e 9;
- distanza di *bridging* di ogni *branch*;
- angolo creato da ogni *branch* con l'asse aortico principale;
- zona SVS di impianto prossimale e distale della protesi (come da Figura 10).

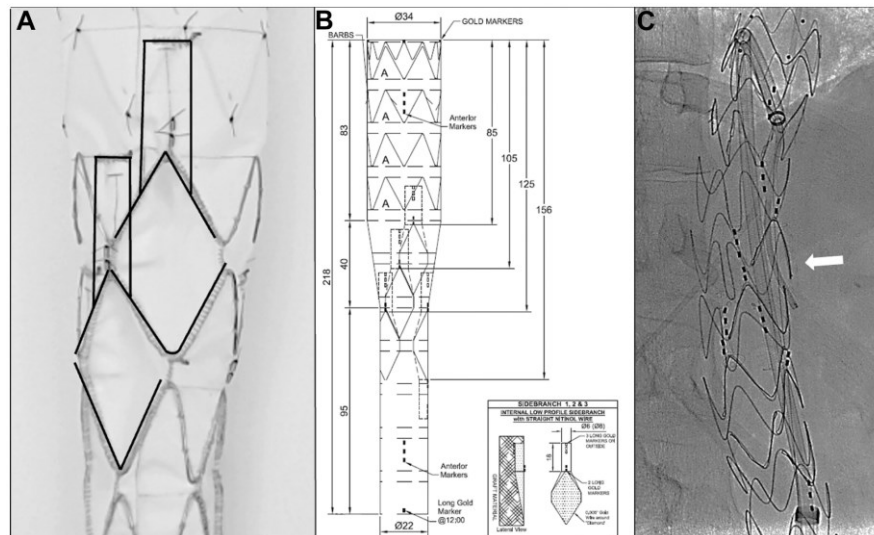


Figura 8. Aperture a “diamante” dell’endoprotesi per l’uscita degli inner-branches.(73)

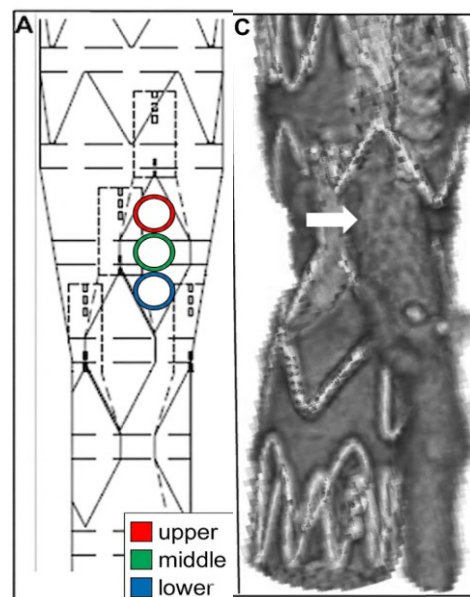


Figura 9. Posizione degli osti degli inner-branches correttamente allineati, in posizione superiore, media o inferiore rispetto alla diagonale minore del “diamante” creatosi, e ricostruzione 3D dalla CTA post-operatoria.(73)

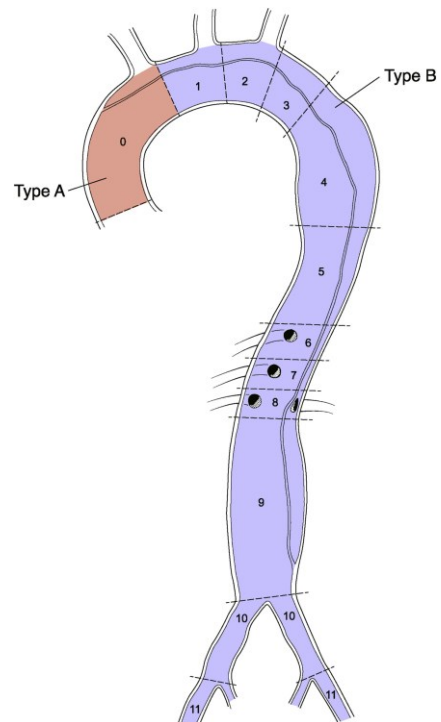


Figura 10. Classificazione secondo Society for Vascular Surgery/Society of Thoracic Surgeons per la dissezione aortica in base alla zona della lacerazione primaria; utilizzata anche per definire la landing zone delle endoprotesi prossimale e distale. (74)

3.5 Endpoints dello studio

Gli *endpoints* primari dello studio consistono nella valutazione del successo tecnico post-operatorio (in assenza di *endoleak*¹⁰ di tipo 1a e 1b) e della presenza di eventuali complicanze (MAE, *Major Adverse Events*) entro 30 giorni, tra cui:

- decesso;
- perdita ematica maggiore >1L;
- complicanze cardiache (aritmia, infarto miocardico);
- complicanze respiratorie (polmonite, insufficienza respiratoria);
- complicanze neurologiche (ictus, TIA¹¹, danno al midollo spinale ed eventuale drenaggio terapeutico);
- complicanze renali (insufficienza renale acuta);
- complicanze gastrointestinali;
- complicanze vascolari.

Gli *endpoints* secondari comprendono:

- re-intervento precoce per cause aortiche o non aortiche;
- giorni di degenza in ospedale e in terapia intensiva;
- presenza di *endoleak* all'angio-TC post-operatoria;
- pervietà dei vasi incorporati all'angio-TC post-operatoria.

3.6 Follow-up

Il follow-up dei pazienti si è basato sull'esecuzione di angio-TC di controllo a 30 giorni, secondo il protocollo istituzionale. Sono stati considerati parametri quali l'eventuale decesso, il numero di mesi dalla procedura, la presenza di instabilità in uno o più vasi target e l'eventuale re-intervento.

¹⁰ Endoleak: continua circolazione e presenza di sangue all'interno della sacca aneurismatica, complicanza frequente dopo la riparazione endovascolare di un aneurisma. Gli endoleak si distinguono in 5 tipi in base all'origine della perdita di sangue.

¹¹ TIA: Transitory Ischemic Attack, attacco ischemico transitorio.

3.7 Analisi statistica

I pazienti sono stati suddivisi in due sottogruppi sulla base del dispositivo utilizzato: 14 pazienti trattati con protesi *Cook* e 25 pazienti trattati con devices *Jotec*. L'analisi statistica è stata condotta mediante il *software R*.

Nell'analisi descrittiva, le variabili continue sono state espresse come media $\pm$ deviazione standard (μ , σ), le variabili categoriche come numero assoluto e percentuale. Le variabili continue sono state confrontate tra i due gruppi mediante il test di Mann-Whitney U, test non parametrico considerato per la ridotta numerosità campionaria, mentre per le variabili categoriche è stato applicato il test esatto di Fisher. Per le variabili ordinali a più di due categorie è stato impiegato il test chi-quadro di Pearson. L'associazione tra variabili continue e *outcome* binari è stata quantificata tramite correlazione punto-biseriale e correlazione di Spearman, riportando il coefficiente r e il relativo valore di p .

Per la stima dell'*odds ratio* (OR) di ciascun predittore rispetto agli *outcome* principali è stata condotta un'analisi di regressione logistica univariata con standardizzazione delle variabili numeriche continue, utilizzando come covariata il tipo di dispositivo, per valutare l'effetto indipendente dei singoli predittori indipendentemente dalla tipologia di protesi.

È stata indagata l'associazione tra la posizione del *branch* rispetto all'*outlet* (superiore, media, inferiore) e gli *outcome* clinici come obiettivo specifico dello studio, a livello di singolo vaso (*vessel-level analysis*) e a livello di paziente, calcolando per ogni posizione la prevalenza di complicanze, l'instabilità tardiva e il tasso di reintervento, sia con il test chi-quadro globale che con il test esatto di Fisher. Per la *vessel-level analysis* sono stati considerati tutti gli *inner branch* con posizione rispetto all'*outlet* registrata, per un totale di 115 casi. A livello di paziente, è stata identificata la posizione dominante, definita come la posizione più frequente tra tutti gli *inner branch* di ciascun paziente. L'effetto indipendente della posizione nell'*outlet* è stato verificato tramite regressione logistica univariata, con e senza il dispositivo come covariata, per escludere un'eventuale

alterazione legata al tipo di endoprotesi. È inoltre stata valutata l'associazione tra l'angolazione del *branch* (in gradi) e gli *outcome*, utilizzando sia l'analisi per soglia (angolazione superiore o inferiore a 45°) sia la correlazione di Spearman.

Al fine di ottenere stime più affidabili dell'associazione tra posizione del *branch* rispetto all'*outlet* e *outcome*, è stata condotta una prima *sensitivity analysis* ristretta alle sole arterie renali destra e sinistra, per un totale di 66 *inner branch* (*Cook* n=20, *Jotec* n=46). La scelta di escludere il tronco celiaco e l'arteria mesenterica superiore da questa analisi è motivata dall'esiguo numero di *inner branch Cook* per tali vasi (rispettivamente n=2 e n=1). I risultati di questa *sensitivity analysis* confermano l'assenza di associazione statisticamente significativa tra posizione del *branch* rispetto all'*outlet* e gli *outcome* clinici considerati (instabilità del vaso target p=0.952, reintervento precoce p=0.276, AKI p=0.755). Il parametro morfologico risultato significativamente associato all'instabilità renale è stata l'angolazione del *branch* superiore a 45°, con tutti e quattro gli eventi di instabilità renale verificatisi in vasi con angolazione compresa tra 50° e 58° (test esatto di Fisher, p=0.038).

Per valutare l'impatto dei principali fattori confondenti sugli *outcome*, è stata condotta un'analisi stratificata che ha considerato il diametro aneurismatico, la presenza di aneurisma sintomatico o con rottura contenuta, e l'estensione della copertura aortica. È stata eseguita una seconda *sensitivity analysis* in relazione alla presenza nel gruppo *Jotec* di quattro pazienti con rottura contenuta dell'aneurisma, escludendo questi casi, con l'obiettivo di verificare se la differenza negli *outcome* osservati potesse essere attribuita alla maggiore urgenza clinica di tali pazienti. I risultati confermano che la differenza di degenza tra i due gruppi si mantiene statisticamente significativa anche dopo questa esclusione (*Cook* 7.1 ±4.1 giorni vs *Jotec* senza rottura 16.5 ±9.5 giorni, p=0.002), escludendo che i casi di rottura siano responsabili del dato osservato. È stato inoltre sviluppato uno *score* composito su scala da 0 a 5 punti, sommando cinque indicatori di complessità anatomica e procedurale

(diametro aortico >60mm, presenza di aneurisma sintomatico o rotto, copertura toracica >100mm, accesso brachiale, tempo operatorio >300 minuti), in modo da quantificare oggettivamente l'effetto del dispositivo in relazione a diversi livelli di complessità.

I risultati della regressione logistica sono riportati come OR con il corrispondente valore di p. Data la ridotta numerosità campionaria (n=39), gli intervalli di confidenza al 95% delle stime di regressione logistica non sono stati considerati statisticamente affidabili e vengono pertanto omessi. Tutti i test sono stati condotti in modalità *two-sided*, valutando le differenze tra i due gruppi. È stato considerato statisticamente significativo un valore di p inferiore a 0.05, mentre i risultati con p compreso tra 0.05 e 0.20 sono stati riportati come tendenza clinicamente rilevante.

3.8 Tecniche di chirurgia endovascolare

La procedura di riparazione dell'aneurisma aortico per via endovascolare è eseguita all'interno di una sala ibrida in anestesia generale.

Gli accessi vascolari comprendono gli accessi femorali, per il rilascio della protesi principale, e accessi brachiali o ascellari, per la cannulazione dei *branch* dei vasi viscerali. L'endoprotesi viene avanzata e posizionata sotto guida fluoroscopica, mantenendo il corretto allineamento e orientamento verso i vasi viscerali; dall'accesso superiore è invece possibile cannulare selettivamente i *branch* viscerali. Successivamente alla cannulazione, si posiziona un *bridging stent* che collega il *branch* della protesi e il vaso viscerale target, che possono essere dilatati con pallone e modellati per ottimizzare il *sealing*. Una volta terminato il posizionamento dei *bridging stent* si esegue un'angiografia finale per verificare il successo della procedura e la presenza di eventuali *endoleak*, e in seguito gli accessi vascolari vengono chiusi con tecniche di chiusura percutanea o con sutura chirurgica.

Il paziente viene monitorato nel periodo post-operatorio in terapia intensiva o sub-intensiva.

4. Risultati

4.1 Dati demografici e clinici

L'età media ponderata dei pazienti al momento dell'intervento è di 73.3 anni, 71.7 ± 9.4 per i pazienti *Jotec* e 76.1 ± 5.7 per i *Cook*. Il sesso maschile è predominante (84.6%), con un buon bilanciamento tra i due gruppi.

Nel complesso i gruppi di pazienti presentano caratteristiche omogenee, il che favorisce metodologicamente il confronto tra i due dispositivi; sono tuttavia presenti delle differenze non significative ma clinicamente coerenti: i pazienti *Cook* risultano essere leggermente più anziani e con più comorbidità cardiovascolari, mentre i pazienti *Jotec* presentano più casi di diabete mellito e di arteriopatia periferica, la creatinina basale è invece pressoché identica tra i due gruppi.

Si evidenzia inoltre la presenza di 3 casi di dissezione aortica tra i pazienti *Jotec*, assente nei *Cook*, che contribuisce alla maggior complessità anatomica del primo gruppo, seppur non significativa. I risultati sono riassunti in tabella I e II.

4.2 Caratteristiche anatomiche preoperatorie

Il diametro medio complessivo dell'aneurisma è di 60.5 mm, con una distribuzione anatomica che comprende un 12.8% di aneurismi iuxtarenali, 30.8% pararenali e 56.4% toraco-addominali.

Il diametro massimo dell'aneurisma è l'unico dato statisticamente significativo, che evidenzia una differenza di circa 7 mm, maggiore nel gruppo *Jotec* rispetto al *Cook* (62.9 ± 9.1 vs 56.3 ± 9.0 mm, $p=0.022$); questo risulta essere uno dei principali confondenti anatomici dello studio, in quanto aneurismi più grandi contribuiscono alla complessità procedurale più elevata. Si evidenzia inoltre una tendenza del gruppo *Jotec* ad una maggior urgenza clinica, in base allo stato degli aneurismi (28% sintomatici o rotti vs 0%, $p=0.091$).

Gli altri risultati sono consultabili in tabella III.

4.3 Dati periprocedurali

Gli *inner branches* rappresentano il 75,6% del totale delle incorporazioni vascolari, quindi 118 vasi, in cui si evidenziano differenze statisticamente significative tra i due gruppi analizzati: per l'incorporazione del TC e dell'AMS le protesi *Cook* hanno utilizzato quasi esclusivamente fenestrazioni, mentre il gruppo *Jotec* ha previsto *inner branches* per tutti i vasi target. Inoltre, *Jotec* richiede quasi sistematicamente un accesso brachiale, determina procedure più lunghe, maggiore dose di radiazioni, lunghezza della copertura toracica maggiore e distanze di *bridging* renale più elevate specialmente a livello della ARD ($p=0.037$, con una differenza statisticamente significativa tra i due dispositivi); tali dati sono a favore della tesi che parte della differenza di *outcome* sia attribuibile alla geometria del *device*. Ulteriori dati sono consultabili alla tabella IV.

4.4 Risultati a breve e medio termine

In merito al *follow-up* dei primi 30 giorni, la significatività statistica viene raggiunta dal dato della degenza ospedaliera, con un numero di giorni totali doppio nel gruppo *Jotec* (7.1 ± 4.1 giorni nel sottogruppo *Cook* vs 15.8 ± 9.7 giorni nel sottogruppo *Jotec*, $p=0.003$), confermato anche dalla *sensitivity analysis* che ha escluso i pazienti con rottura dell'aneurisma. La mortalità a breve termine è nulla in entrambi i gruppi, mentre gli altri parametri analizzati, seppur senza significatività, dimostrano risultati tendenzialmente migliori dei *devices* *Cook* in tutti gli endpoint, anche se sarebbe necessaria una maggior numerosità campionaria per confermare l'ipotesi. Alla TC post-operatoria è possibile evidenziare la presenza di *endoleak* in 17 casi (36% nel *Cook* e 48% nel *Jotec*), e di 4 casi di occlusione dei rami esclusivamente nel gruppo *Jotec*.

In relazione al *follow-up* dopo un mese, è evidente la differenza significativa nel tempo di *follow-up* medio tra i due gruppi, particolarmente sbilanciato a favore del *Jotec* (8.1 ± 6.5 mesi nel *Cook* vs 23.4 ± 15.4 mesi nel *Jotec*, $p<0.001$).

I dati completi sono riportati in tabella V, VI e VII.

4.5 Tabelle riassuntive

4.5.1 Tabella I: Caratteristiche demografiche e fattori di rischio cardiovascolare

Covariata	Cook Medical (N=14)	JOTEC (N=25)	p-value
Età (anni), media $\pm$ DS	76.1 $\pm$ 5.7	71.7 $\pm$ 9.4	0.150
BMI (kg/m ²), media $\pm$ DS	27.4 $\pm$ 1.9	27.1 $\pm$ 4.6	0.386
Creatinina basale (μ mol/L), media $\pm$ DS	92.3 $\pm$ 24.5	90.3 $\pm$ 18.1	0.758
Sesso maschile, n (%)	13 (93%)	20 (80%)	0.545
Coronaropatia, n (%)	8 (57%)	8 (32%)	0.233
Scompenso cardiaco, n (%)	1 (7%)	1 (4%)	1.000
Iipertensione, n (%)	12 (86%)	21 (84%)	1.000
Ipercolesterolemia, n (%)	12 (86%)	17 (68%)	0.405
BPCO, n (%)	0 (0%)	2 (8%)	0.742
Arteriopatia periferica, n (%)	0 (0%)	3 (12%)	0.470
Diabete mellito, n (%)	1 (7%)	5 (20%)	0.545
Dialisi cronica, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	1.000

4.5.2: Tabella II: Storia aortica

Covariata	Cook Medical (N=14)	JOTEC (N=25)	p-value
Dissezione aortica, n (%)	0 (0%)	3 (12%)	0.540
Malattia aortica genetica, n (%)	0 (0%)	1 (4%)	1.000
Pregressa chirurgia aortica open, n (%)	5 (36%)	4 (16%)	0.238
Pregresso EVAR, n (%)	1 (7%)	4 (16%)	0.636

4.5.3. Tabella III: CTA preoperatoria

	Cook Medical (n=14)	JOTEC (n=25)	p value
Patologia aortica			
Aneurisma degenerativo	13 (92.9%)	21 (84.0%)	
Dissezione acuta/subacuta	0 (0.0%)	1 (4.0%)	
Dissezione cronica	0 (0.0%)	2 (8.0%)	.413
Pseudoaneurisma	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
IMH/PAU	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Classificazione anatomica			
Juxtarenale	1 (7.1%)	4 (16.0%)	
Pararenale	5 (35.7%)	7 (28.0%)	
TAAA	8 (57.1%)	14 (56.0%)	
			.696
TAAA con dissezione cronica, n (%)	1 (7.1%)	3 (12.0%)	.100
Diametro maggiore dell'aneurisma aortico, mm	56.3 ±9.0	62.9 ±9.1	.022
Stato dell'aneurisma			
Asintomatico, non rotto	14 (100.0%)	18 (72.0%)	
Sintomatico, non rotto	0 (0.0%)	3 (12.0%)	
Rottura contenuta	0 (0.0%)	4 (16.0%)	.091
Diametro aortico a livello del TC, mm	30.1 ±4.0	36.1 ±10.6	.191
Diametro aortico a livello della AMS, mm	30.3 ±6.5	36.7 ±10.9	.078
Diametro aortico a livello della ARD, mm	31.6 ±8.5	38.7 ±12.2	.116
Diametro aortico a livello della ARS, mm	31.0 ±11.8	37.6 ±10.9	.067
Diametro aortico viscerale minimo, mm	23.8 ±5.8	28.4 ±7.4	.103
Diametro minimo dell'accesso iliaco, mm	9.0 ±1.1	9.7 ±2.4	.597
Angolo aortico infrarenale, °	42.2 ±23.8	28.9 ±17.6	.091
Angolo aortico pararenale, °	24.8 ±17.8	23.0 ±20.4	.553
Angolo aortico sopraceliaco, °	18.8 ±12.8	32.9 ±22.0	.091
Angolo di take-off del TC			

Neutrale	4 (28.6%)	11 (44.0%)	
Upward >30°	1 (7.1%)	1 (4.0%)	
Downward >30°	6 (42.9%)	7 (28.0%)	.521
Angolo di take-off della AMS			
Neutrale	6 (42.9%)	10 (40.0%)	
Upward >30°	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Downward >30°	6 (42.9%)	9 (36.0%)	.948
Angolo di take-off della ARD			
Neutrale	8 (57.1%)	13 (52.0%)	
Upward >30°	0 (0.0%)	2 (8.0%)	
Downward >30°	4 (28.6%)	5 (20.0%)	.499
Angolo di take-off della ARS			
Neutrale	4 (28.6%)	10 (40.0%)	
Upward >30°	1 (7.1%)	3 (12.0%)	
Downward >30°	7 (50.0%)	6 (24.0%)	.336

4.5.4. Tabella IV: BEVAR procedure

	Cook Medical (n=14)	JOTEC (n=25)	p value
Accessi e dati generali			
<i>N° vasi target, media ±DS</i>	3.9 ±0.3	3.8 ±0.5	.331
<i>Successo tecnico, n (%)</i>	14 (100.0%)	25 (100.0%)	—
<i>Iliac conduit, n (%)</i>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—
Accesso femorale percutaneo			
<i>Nessuno</i>	0 (0.0%)	1 (4.0%)	—
<i>Unilaterale</i>	3 (21.4%)	3 (12.0%)	—
<i>Bilaterale</i>	11 (78.6%)	21 (84.0%)	—
Accesso brachiale/ascellare			
<i>Nessuno</i>	11 (78.6%)	5 (20.0%)	—
<i>Unilaterale</i>	0 (0.0%)	3 (12.0%)	—
<i>Bilaterale</i>	3 (21.4%)	17 (68.0%)	—

Accesso per deploying bridging stent			
<i>Femorale ipsilaterale</i>	12 (85.7%)	6 (24.0%)	—
<i>Femorale controlaterale</i>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—
<i>Arto superiore</i>	2 (14.3%)	18 (72.0%)	—
<i>TEVAR concomitante, n (%)</i>	4 (28.6%)	10 (40.0%)	.728
<i>Lunghezza copertura toracica, mm</i>	86.7 ±86.2	164.8 ±80.0	<.001
<i>EVAR concomitante, n (%)</i>	11 (78.6%)	15 (60.0%)	.303
<i>Neuromonitoring, n (%)</i>	14 (100.0%)	25 (100.0%)	—
<i>Drenaggio spinale profilattico, n (%)</i>	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1.000
<i>Perfusione temporanea sacco aneurismatico, n (%)</i>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—
Tronco Celiaco (TC)			
Tipo di incorporazione			<.001
<i>Inner branch</i>	2 (14.3%)	22 (88.0%)	—
<i>Fenestrazione</i>	10 (71.4%)	0 (0.0%)	—
<i>Non incorporato/scallop</i>	2 (14.3%)	3 (12.0%)	—
Orientamento del branch			—
<i>Anterogrado</i>	2 (100.0%)	22 (100.0%)	—
Posizione del branch rispetto all'outlet			—
<i>Superiore (Upper)</i>	0 (0.0%)	8 (36.4%)	—
<i>Medio (Middle)</i>	1 (50.0%)	8 (36.4%)	—
<i>Inferiore (Lower)</i>	1 (50.0%)	6 (27.3%)	—
Tipo bridging stent			—
<i>BE (balloon-expandable)</i>	1 (50.0%)	11 (50.0%)	—
<i>SE (self-expandable)</i>	1 (50.0%)	4 (18.2%)	—
<i>Occlusione intenzionale</i>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—
<i>Diametro stent TC, mm</i>	8.0	8.3 ±0.7	—
<i>Lunghezza stent TC, mm</i>	79.0	65.9 ±14.2	—
<i>Distanza bridging TC, mm</i>	40.0 ±4.2	26.3 ±20.4	.174
<i>Angolazione branch TC, °</i>	37.5 ±9.2	43.7 ±12.4	.432
<i>Relining stent TC, n (%)</i>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—
<i>Instabilità tardiva TC, n (%)</i>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—
Arteria Mesenterica Superiore (AMS)			
Tipo di incorporazione			<.001

<i>Inner branch</i>	1 (7.1%)	25 (100.0%)	—
<i>Fenestrazione</i>	13 (92.9%)	0 (0.0%)	—
Orientamento del branch			—
<i>Anterogrado</i>	1 (100.0%)	25 (100.0%)	—
Posizione del branch rispetto all'outlet			—
<i>Superiore (Upper)</i>	0 (0.0%)	7 (28.0%)	—
<i>Medio (Middle)</i>	0 (0.0%)	5 (20.0%)	—
<i>Inferiore (Lower)</i>	1 (100.0%)	12 (48.0%)	—
Tipo bridging stent			.462
<i>BE (balloon-expandable)</i>	1 (100.0%)	5 (20.0%)	—
<i>SE (self-expandable)</i>	0 (0.0%)	7 (28.0%)	—
<i>Occlusione intenzionale</i>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—
<i>Diametro stent AMS, mm</i>	8.0	8.3 ±0.7	—
<i>Lunghezza stent AMS, mm</i>	79.0	66.8 ±16.3	—
<i>Distanza bridging AMS, mm</i>	28.0	26.1 ±22.3	—
<i>Angolazione branch AMS, °</i>	42.0	48.2 ±26.1	—
<i>Relining stent AMS, n (%)</i>	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1.000
<i>Instabilità tardiva AMS, n (%)</i>	1 (7.1%)	1 (4.0%)	1.000
Arteria Renale Destra (ARD)			
Tipo di incorporazione			.001
<i>Inner branch</i>	8 (57.1%)	22 (88.0%)	—
<i>Fenestrazione</i>	6 (42.9%)	0 (0.0%)	—
<i>Non incorporato/scallop</i>	0 (0.0%)	3 (12.0%)	—
Orientamento del branch			.267
<i>Anterogrado</i>	7 (87.5%)	22 (100.0%)	—
<i>Retrogrado</i>	1 (12.5%)	0 (0.0%)	—
Posizione del branch rispetto all'outlet			—
<i>Superiore (Upper)</i>	3 (37.5%)	9 (40.9%)	—
<i>Medio (Middle)</i>	3 (37.5%)	11 (50.0%)	—
<i>Inferiore (Lower)</i>	1 (12.5%)	2 (9.1%)	—
Tipo bridging stent			.044
<i>BE (balloon-expandable)</i>	5 (62.5%)	5 (22.7%)	—
<i>SE (self-expandable)</i>	0 (0.0%)	7 (31.8%)	—
<i>Occlusione intenzionale</i>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—
<i>Diametro stent ARD, mm</i>	6.3 ±0.8	6.2 ±0.5	.795

<i>Lunghezza stent ARD, mm</i>	70.8 ±11.7	67.5 ±14.2	1.000
<i>Distanza bridging ARD, mm</i>	14.3 ±10.5	33.0 ±25.0	.037
<i>Angolazione branch ARD, °</i>	34.9 ±20.0	47.8 ±13.8	.159
<i>Relining stent ARD, n (%)</i>	2 (25.0%)	1 (4.5%)	.166
<i>Instabilità tardiva ARD, n (%)</i>	2 (14.3%)	0 (0.0%)	.122
Arteria Renale Sinistra (ARS)			
Tipo di incorporazione			.476
<i>Inner branch</i>	14 (100.0%)	24 (96.0%)	—
<i>Non incorporato/scallop</i>	0 (0.0%)	1 (4.0%)	—
Orientamento del branch			—
<i>Anterogrado</i>	13 (92.9%)	24 (96.0%)	—
<i>Non applicabile</i>	1 (7.1%)	0 (0.0%)	—
Posizione del branch rispetto all'outlet			.573
<i>Superiore (Upper)</i>	2 (14.3%)	7 (29.2%)	—
<i>Medio (Middle)</i>	7 (50.0%)	10 (41.7%)	—
<i>Inferiore (Lower)</i>	4 (28.6%)	7 (29.2%)	—
Tipo bridging stent			.043
<i>BE (balloon-expandable)</i>	8 (57.1%)	4 (16.7%)	—
<i>SE (self-expandable)</i>	2 (14.3%)	8 (33.3%)	—
<i>Occlusione intenzionale</i>	1 (7.1%)	0 (0.0%)	—
<i>Diametro stent ARS, mm</i>	6.2 ±0.6	6.4 ±0.7	.234
<i>Lunghezza stent ARS, mm</i>	67.1 ±10.7	52.6 ±24.9	.557
<i>Distanza bridging ARS, mm</i>	20.6 ±12.9	28.3 ±20.8	.429
<i>Angolazione branch ARS, °</i>	41.5 ±15.1	42.6 ±14.6	.563
<i>Relining stent ARS, n (%)</i>	2 (14.3%)	2 (8.3%)	.616
<i>Instabilità tardiva ARS, n (%)</i>	0 (0.0%)	3 (12.0%)	.540
Dati intraoperatori			
<i>Tempo operatorio totale (incisione-chiusura), min</i>	265.7 ±92.2	329.6 ±105.9	.071
<i>Tempo endovascolare (puntura-fine), min</i>	238.9 ±81.0	300.4 ±102.0	.046
<i>Mezzo di contrasto totale, ml</i>	—	123.2 ±45.1	—
<i>Tempo fluoroscopia, min</i>	79.7 ±24.9	99.6 ±47.9	.379
<i>Dose radiante, Gy*cm²</i>	391.8 ±393.6	676.1 ±434.8	.003

4.5.5. Tabella VI: Outcome precoce (< 30 giorni)

Covariata	Cook Medical (N=14)	JOTEC (N=25)	p-value
Mortalità a 30 giorni, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	1.000
MAE totali, n (%)	0 (0%)	3 (12%)	0.540
EBL > 1000 ml, n (%)	0 (0%)	1 (4%)	1.000
Aritmia cardiaca, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	1.000
Infarto miocardico, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	1.000
Insufficienza respiratoria, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	1.000
Ictus/TIA, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	1.000
Lesione midollare (SCI), n (%)	1 (7%)	2 (8%)	1.000
Insufficienza renale acuta (AKI), n (%)	0 (0%)	5 (20%)	0.139
Complicanza GI, n (%)	0 (0%)	2 (8%)	0.528
Complicanza vascolare/accesso, n (%)	1 (7%)	5 (20%)	0.391
Re-intervento precoce, n (%)	3 (21%)	12 (48%)	0.171
Degenza in UTI (giorni), media $\pm$ DS	0.9 $\pm$ 0.8	2.1 $\pm$ 3.1	0.177
Degenza ospedaliera (giorni), media $\pm$ DS	7.1 $\pm$ 4.1	15.8 $\pm$ 9.7	0.003

4.5.6 Tabella VI: CTA post-operatoria

Covariata	Cook Medical (N=14)	JOTEC (N=25)	p-value
Endoleak (qualsiasi tipo), n (%)	5 (36%)	12 (48%)	0.518
Endoleak tipo I, n (%)	2 (14%)	2 (8%)	0.594
Endoleak tipo II, n (%)	2 (14%)	7 (28%)	0.434
Endoleak tipo III/altro, n (%)	1 (7%)	3 (12%)	1.000
Pervietà vasi target, n (%)	14 (100%)	21 (84%)	0.277
Occlusione di rami, n (%)	0 (0%)	4 (16%)	0.277

4.5.7. Tabella VII. Follow-up tardivo (> 30 giorni)

Covariata	Cook Medical (N=14)	JOTEC (N=25)	p-value
Follow-up medio (mesi), media $\pm$ DS	8.1 $\pm$ 6.5	23.4 $\pm$ 15.4	<0.001
Follow-up mediano (mesi)	9.4	22.8	—
Sopravvivenza globale, n (%)	14 (100%)	24 (96%)	1.000
Decesso tardivo, n (%)	0 (0%)	1 (4%)	1.000
Re-intervento tardivo, n (%)	2 (14%)	6 (24%)	0.686
Instabilità TC (endoleak/occlusione), n (%)	0 (0%)	0 (0%)	1.000
Instabilità AMS, n (%)	1 (7%)	1 (4%)	1.000
Instabilità ARD, n (%)	2 (14%)	0 (0%)	0.123
Instabilità ARS, n (%)	0 (0%)	3 (12%)	0.540
Instabilità totale vasi target, n (%)	3 (21%)	4 (16%)	0.688

5. Discussione

I risultati dello studio hanno messo in evidenza differenze procedurali e cliniche tra le due tipologie di endoprotesi *inner branched*, in particolare in merito ai tempi operatori, alla complessità anatomica trattata e ai tassi di reintervento.

Entrambi i dispositivi *inner branched* garantiscono un elevato tasso di successo tecnico (100% in entrambi i gruppi) e una mortalità a 30 giorni nulla; i risultati sono in linea con quanto riportato dai principali registri multicentrici italiani, come il registro INBREED (*Italian Branched Registry of E-nside Endograft*), pubblicato nel 2023, che ha evidenziato in prima analisi un successo tecnico del 98% e una mortalità a 90 giorni del 5.2% in 116 pazienti.⁽⁵⁹⁾

Il dato più robusto, oltre alla maggior lunghezza della copertura toracica del gruppo *Jotec* (164.8 ± 80.0 vs 86.7 ± 86.2 mm, $p < 0.001$), è il tempo di degenza ospedaliera, significativamente più lunga nei *Jotec* (15.8 ± 9.7 vs 7.1 ± 4.1 giorni, $p = 0.003$); tale risultato si mantiene statisticamente significativo anche secondo la *sensitivity analysis* che esclude i quattro pazienti con rottura contenuta dell'aneurisma (16.5 ± 9.5 vs 7.1 ± 4.1 giorni, $p = 0.002$).

L'accesso brachiale è stato utilizzato nel 68% dei pazienti *Jotec* e solamente nel 21.4% dei pazienti *Cook* ($p < 0.001$); questo riflette la geometria dei *branch E-nside*, che nella maggior parte dei casi richiedono una cannulazione anterograda dall'alto. L'accesso brachiale ha determinato alcune complicanze che hanno richiesto intervento precoce in 3 casi sul totale dei 12 reinterventi, assenti invece nel gruppo *Cook*; questo dato è comunque consistente con le evidenze della letteratura che riportano un tasso più elevato di complicanze da accesso dall'arto superiore.⁽⁷⁵⁾

Uno degli obiettivi specifici dello studio consisteva nel valutare se la posizione del *branch* rispetto all'*outlet* (superiore, media, inferiore) potesse

essere sfruttata come parametro per la prognosi di *outcome* avversi. L'analisi è stata condotta su 115 *inner branches* totali, sia a livello di singolo vaso (*vessel-level analysis*) sia a livello di paziente. I risultati non hanno dimostrato associazioni statisticamente significative tra la posizione del *branch* e gli *outcome* clinici considerati, confermati anche dall'analisi di regressione logistica univariata; dunque, la posizione del *branch* rispetto all'*outlet* non sembra essere un predittore indipendente di complicanze o instabilità in questa casistica.

È stata inoltre condotta una *sensitivity analysis*, ristretta alle sole arterie renali (66 *inner branches*, Cook n=20, Jotec n=46), escludendo il tronco celiaco e l'arteria mesenterica superiore a causa del ridotto numero di *inner branches* Cook su tali vasi. I risultati confermano l'assenza di associazione tra posizione del *branch* rispetto all'*outlet* e *outcome* clinici (instabilità del vaso target, reintervento precoce, AKI), tuttavia questa analisi ha identificato un parametro morfologico specificamente associato all'instabilità renale, ossia l'angolazione del *branch* superiore a 45° (p=0.038); infatti, i 4 eventi di instabilità delle arterie renali si sono verificati in vasi con angolazione compresa tra 50° e 58°, mentre nessun evento di instabilità è stato registrato nei 36 casi con un angolo <45°. La posizione superiore del punto di uscita dei *branch* renali si correla ad angolazioni in media più basse rispetto alle posizioni *middle* e *lower* (38.6° vs 46-47°), spiegando indirettamente che la posizione *upper* potrebbe conferire una protezione dall'instabilità in quanto tende a corrispondere a *branch* con angolazione minore. Le evidenze più concrete si possono notare a livello dell'arteria renale sinistra, in cui la posizione *upper* è associata ad una angolazione media di 29.5±14.7° contro 48.9±12.5° della *middle* e 45.9±12.7° della *lower*. Tutti e 3 gli eventi di instabilità dell'ARS si sono verificati in posizioni *middle* e *lower*, nessuno in *upper*, indicando un effetto morfologico statisticamente significativo e clinicamente interpretabile, con p=0.007.

Si tratta di un risultato clinicamente rilevante, poiché individua nell'angolazione del *branch*, piuttosto che nella sua posizione rispetto

all'*outlet*, il parametro morfologico da considerare nella pianificazione preoperatoria. La letteratura disponibile non ha finora affrontato nello specifico la relazione tra posizione del *branch* rispetto all'*outlet* e instabilità del vaso target negli *inner branches*, dunque questo studio è tra i primi ad esplorare sistematicamente questo aspetto.

Lo studio ha successivamente indagato il ruolo dei parametri tecnici (lunghezza, diametro, distanza di *bridging*) del *bridging stent* come possibili predittori di instabilità tardiva e reintervento. La lunghezza media dello *stent* dei pazienti con reintervento tardivo è significativamente superiore rispetto a quelli senza intervento (76.9 ± 14.9 vs 64.2 ± 11.2 mm, $p=0.031$), risultato coerente con l'ipotesi che *bridging stent* più lunghi riflettano sia una maggiore distanza tra il punto di uscita del *branch* e il vaso target (legata verosimilmente alla geometria del dispositivo o all'anatomia aortica) sia un maggiore stress meccanico a lungo termine sullo *stent*; nonostante non si tratti dello stesso dispositivo, questo risultato è conforme a quanto analizzato da *Bosiers et al.* riguardo al *Cook t-Branch*, in cui la lunghezza dei *bridging stent* renali è risultata essere uno tra i principali determinanti tecnici dell'*outcome* a medio termine.(54)

Riguardo all'angolazione del *branch*, tutti i 5 eventi di instabilità si sono verificati in vasi con angolazione $>45^\circ$ ($54.2 \pm 3.5^\circ$ vs $43.6 \pm 16.0^\circ$ nei vasi stabili, $p=0.048$), dimostrando la presenza di un'associazione significativa tra angolazione superiore a 45° e instabilità ($p=0.015$), così come è risultata significativa anche l'angolazione massima associata al reintervento tardivo (71.2° vs 51.0° , $p=0.024$; $r=0.38$). È importante notare il fatto che tutti i 4 eventi di instabilità delle arterie renali hanno presentato un diametro del *bridging stent* di 6 mm (il diametro minimo), suggerendo che la combinazione di angolazione elevata e *stent* di piccolo calibro possa rappresentare un profilo morfologico a rischio più elevato.

L'insufficienza renale acuta si è verificata nel 20% dei pazienti *Jotec* e in nessun paziente *Cook* ($p=0.139$), con tutti i casi di *AKI* associati alla presenza di accesso brachiale. Si tratta di una differenza clinicamente rilevante anche se non statisticamente significativa, supportata anche dal

fatto che la creatinina basale era mediamente identica tra i due gruppi. L'associazione tra accesso brachiale e AKI osservata è probabilmente multifattoriale. I meccanismi comprendono il maggiore volume di mezzo di contrasto richiesto da procedure più lunghe e complesse, la prolungata durata dell'intervento con possibile instabilità emodinamica relativa, la maggiore manipolazione strumentale in aorta toracica con rischio di microembolizzazione colesterinica verso i vasi renali, e l'estesa copertura toracica con temporanea riduzione della perfusione viscerale. Questi dati sono coerenti con quanto osservato da *Patel et al. (Ann Vasc Surg 2023)*, che hanno evidenziato risultati peggiori nei pazienti sottoposti a F/BEVAR con accesso all'arto superiore.⁽⁷⁵⁾

Il tasso di reintervento precoce è risultato del 21.4% nel gruppo *Cook* e del 48.0% nel gruppo *Jotec* ($p=0.171$), con un *pattern* qualitativo marcatamente diverso: i tre reinterventi precoci *Cook* erano dovuti ad insufficienza della zona di ancoraggio prossimale, mentre i 12 *Jotec* includevano 4 categorie diverse (*endoleak*, instabilità dei *branch*, complicanze da accesso brachiale, completamente pianificati), di cui 3 reinterventi direttamente attribuibili all'accesso brachiale. Anche il reintervento tardivo (14.3% *Cook* vs 24.0% *Jotec*, $p=0.686$) ha mostrato *pattern* differenti, in quanto i *Cook* hanno richiesto reinterventi limitati ai *branch*, mentre i *Jotec* hanno incluso estensioni prossimali e distali oltre a procedure sui rami.

Considerando le caratteristiche anatomiche significativamente più complesse nel gruppo *Jotec* (diametro aneurismatico, copertura toracica, tendenza a maggior urgenza clinica), le quali potrebbero costituire dei fattori confondenti, è stato costruito uno *score* composito di complessità (con punteggio da 0 a 5) che ha mostrato valori medi dello *score* quasi tre volte superiori nel gruppo *Jotec* (2.52 vs 0.86, $p<0.001$). Stratificando l'analisi in base alla complessità, la degenza risulta essere pressoché identica nei pazienti a bassa complessità, (*Cook* 5.4 vs *Jotec* 5.0 giorni, $p=0.852$), mentre il vantaggio *Cook* è più evidente nei casi ad alta complessità. Le differenze di *outcome* evidenziate nel gruppo *Jotec*

riflettono in parte la selezione dei pazienti e in parte le caratteristiche strutturali del *device*, con un possibile *selection bias*. Una separazione formale di questi due contributi richiederebbe una valutazione su casistiche più ampie, come evidenziato anche da *Squizzato et al.* nella curva di apprendimento INBREED, in cui solamente durante la fase tardiva dell'esperienza con i dispositivi *E-nside* sono stati selezionati pazienti con criteri anatomici più complessi.(62)

Lo studio presenta diverse limitazioni da considerare nell'interpretazione dei risultati: si tratta di uno studio monocentrico retrospettivo con numerosità campionaria ridotta (39 pazienti), per cui i risultati vanno intesi come analisi esplorativa e non come evidenza definitiva. In secondo luogo, il periodo di *follow-up* risulta essere notevolmente maggiore nel gruppo *Jotec* (mediana 9.4 mesi *Cook* vs 22.8 mesi *Jotec*, $p < 0.001$), rendendo il confronto di *outcome* a lungo termine sbilanciato a sfavore degli *E-nside*. I due gruppi presentano inoltre delle differenze di complessità anatomica e procedurale, in quanto i *Jotec* sono caratterizzati da aneurismi di diametro maggiore, più casi sintomatici o con rottura contenuta e copertura toracica più estesa. Nonostante i limiti, lo studio risulta essere coerente con la letteratura disponibile.

Al fine di confermare le associazioni osservate tra angolazione del *branch* e instabilità del vaso target, e tra lunghezza del *bridging stent* e reintervento tardivo, sono necessari studi prospettici multicentrici, con maggiore numerosità campionaria e *follow-up* standardizzato per tutti i pazienti. Inoltre, la definizione di *cut-off* angolari specifici per la scelta del diametro del *bridging stent* renale potrebbe costituire uno strumento di pianificazione preoperatoria *evidence-based*, applicabile a prescindere dal *device inner branched* utilizzato.

6. Conclusione

Il presente studio ha analizzato i risultati delle endoprotesi *custom-made* fenestrate e/o ramificate *Cook Medical* con quelli del dispositivo *off-the-shelf Jotec E-nside*, in relazione alle caratteristiche anatomiche e procedurali associate agli *outcome* a breve, medio e lungo termine. Entrambi i dispositivi hanno confermato la sicurezza procedurale delle endoprotesi *inner branched* in un centro ad alto volume, in quanto il successo tecnico è stato del 100% e la mortalità a 30 giorni nulla. Le differenze osservate nei tempi procedurali, nella degenza ospedaliera e nel tasso di reintervento precoce sembrano essere imputabili alla maggior complessità anatomica e alle caratteristiche geometriche dell'endoprotesi *Jotec*. La posizione del *branch* rispetto all'*outlet* non ha dimostrato associazioni statisticamente significative con gli *outcome* clinici, nonostante la *sensitivity analysis* stratificata per le sole arterie renali; tuttavia, la posizione *upper* tende a corrispondere a *branch* con geometria più favorevole, ovvero un'angolazione $<45^\circ$, che risulta essere il vero parametro protettivo che si associa significativamente all'instabilità dei vasi target, con nessun evento di instabilità verificatosi sotto questa soglia.

I dispositivi *Cook* appaiono preferibili in pazienti più anziani, con funzione renale preoperatoria compromessa o nei casi in cui sia prioritaria la riduzione della dose di radiazioni e della durata della procedura; le endoprotesi *Jotec* sembrano essere la scelta elettiva nelle situazioni che richiedono una copertura toracica estesa e in condizioni di urgenza. I dati analizzati suggeriscono quindi di focalizzarsi, durante la valutazione preoperatoria all'angio-TC, anche sulla componente morfologica e geometrica delle endoprotesi, come l'angolazione effettiva del *branch* e la lunghezza stimata del *bridging stent*, parametri che possono essere integrati nella pianificazione di routine senza richiedere ulteriori strumentazioni.

7. Bibliografia

1. Beckman JA. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease. *J Am Coll Cardiol*. 13 dicembre 2022;80(24):e223–393. doi:10.1016/j.jacc.2022.08.004 PubMed PMID: 36334952; PubMed Central PMCID: PMC9860464.
2. Goldfinger JZ, Halperin JL, Marin ML, Stewart AS, Eagle KA, Fuster V. Thoracic aortic aneurysm and dissection. *J Am Coll Cardiol*. 21 ottobre 2014;64(16):1725–39. doi:10.1016/j.jacc.2014.08.025 PubMed PMID: 25323262.
3. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 6 aprile 2010;55(14):e27–129. doi:10.1016/j.jacc.2010.02.015 PubMed PMID: 20359588.
4. Ouzounian M, Tadros RO, Svensson LG, Lyden SP, Oderich GS, Coselli JS. Thoracoabdominal Aortic Disease and Repair: JACC Focus Seminar, Part 3. *J Am Coll Cardiol*. 23 agosto 2022;80(8):845–56. doi:10.1016/j.jacc.2021.05.056 PubMed PMID: 35981828.
5. ResearchGate [Internet]. [citato 19 aprile 2026]. Figure 1. Crawford classification of thoracoabdominal aneurysms with... Disponibile su: https://www.researchgate.net/figure/Crawford-classification-of-thoracoabdominal-aneurysms-with-corresponding-extents-Used_fig1_386015071
6. Pham MHC, Sigvardsen PE, Fuchs A, Kühl JT, Sillesen H, Afzal S, et al. Aortic aneurysms in a general population cohort: prevalence and risk factors in men and women. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 26 agosto 2024;25(9):1235–43. doi:10.1093/ehjci/jeae103 PubMed PMID: 38662458.
7. Upchurch GR, Escobar GA, Azizzadeh A, Beck AW, Conrad MF, Matsumura JS, et al. Society for Vascular Surgery clinical practice guidelines of thoracic endovascular aortic repair for descending thoracic aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 1 gennaio 2021;73(1):55S–83S. doi:10.1016/j.jvs.2020.05.076 PubMed PMID: 32628988.
8. Liu H, de Bruin JL, Ijpma AS, Castelijns CGM, Heijnsman D, Hussain B, et al. Increased risk for thoracic aneurysms in female and

familial abdominal aortic aneurysm patients. *J Vasc Surg.* agosto 2025;82(2):431-438.e2. doi:10.1016/j.jvs.2025.03.477 PubMed PMID: 40204032.

9. Czerny M, Grabenwöger M, Berger T, Aboyans V, Della Corte A, Chen EP, et al. EACTS/STS Guidelines for diagnosing and treating acute and chronic syndromes of the aortic organ [Internet]. [citato 19 aprile 2026]. Disponibile su: <https://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezad426>

10. Obel LM, Diederichsen AC, Steffensen FH, Frost L, Lambrechtsen J, Busk M, et al. Population-Based Risk Factors for Ascending, Arch, Descending, and Abdominal Aortic Dilations for 60-74-Year-Old Individuals. *J Am Coll Cardiol.* 20 luglio 2021;78(3):201–11. doi:10.1016/j.jacc.2021.04.094 PubMed PMID: 34266574.

11. Cambria RA, Gloviczki P, Stanson AW, Cherry KJ, Bower TC, Hallett JW, et al. Outcome and expansion rate of 57 thoracoabdominal aortic aneurysms managed nonoperatively. *Am J Surg.* agosto 1995;170(2):213–7. doi:10.1016/s0002-9610(99)80289-x PubMed PMID: 7631934.

12. Sakalihasan N, Limet R, Defawe OD. Abdominal aortic aneurysm. *Lancet.* 30 maggio 2005;365(9470):1577–89. doi:10.1016/S0140-6736(05)66459-8 PubMed PMID: 15866312.

13. Toghiani BJ, Saratzis A, Bown MJ. Abdominal aortic aneurysm-an independent disease to atherosclerosis? *Cardiovasc Pathol Off J Soc Cardiovasc Pathol.* 2017;27:71–5. doi:10.1016/j.carpath.2017.01.008 PubMed PMID: 28189002.

14. Braverman AC, Harris KM, Kovacs RJ, Maron BJ, on behalf of the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the American College of Cardiology. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 7: Aortic Diseases, Including Marfan Syndrome. *Circulation.* dicembre 2015;132(22):e303–9. doi:10.1161/CIR.0000000000000243

15. Calderon-Martinez E, Velasco WV, Guo D, Hostetler EH, Xun Z, Stephens S, et al. Differences in Arterial Events in Vascular Ehlers-Danlos, Loeys-Dietz, and Marfan Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 24 giugno 2025;85(24):2355–67. doi:10.1016/j.jacc.2025.04.023 PubMed PMID: 40533124.

16. Carrel T, Sundt TM, von Kodolitsch Y, Czerny M. Acute aortic dissection. *Lancet.* 4 marzo 2023;401(10378):773–88. doi:10.1016/S0140-6736(22)01970-5 PubMed PMID: 36640801.

17. Vascular Graft Infections, Mycotic Aneurysms, and Endovascular Infections: A Scientific Statement From the American Heart Association | Circulation [Internet]. [citato 20 aprile 2026]. Disponibile su: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000457?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
18. Kadian-Dodov D, Seo P, Robson PM, Fayad ZA, Olin JW. Inflammatory Diseases of the Aorta: JACC Focus Seminar, Part 2. *J Am Coll Cardiol*. 23 agosto 2022;80(8):832–44. doi:10.1016/j.jacc.2022.05.046 PubMed PMID: 35981827.
19. Rivera PA, Dattilo JB. Pseudoaneurysm. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [citato 26 maggio 2026]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542244/> PubMed PMID: 31194401.
20. Van Hemelrijck M, Risteski P, Rings L, Milojevic M, Rodríguez Cetina Bieffer H, Dzemali O. Embryological Divergence and Molecular Mechanisms in Thoracic and Abdominal Aortic Aneurysms: Bridging Developmental Biology and Clinical Insights. *Biomolecules*. 26 novembre 2025;15(12):1654. doi:10.3390/biom15121654 PubMed PMID: 41463310; PubMed Central PMCID: PMC12731113.
21. Review of the Essential Roles of SMCs in ATAA Biomechanics. In: *Advances in Biomechanics and Tissue Regeneration* [Internet]. Academic Press; 2019 [citato 15 maggio 2026]. p. 95–114. Disponibile su: <https://www.sciencedirect.com/science/chapter/edited-volume/abs/pii/B9780128163900000066> doi:10.1016/B978-0-12-816390-0.00006-6
22. Barallobre-Barreiro J, Loeys B, Mayr M, Rienks M, Verstraeten A, Kovacic JC. Extracellular Matrix in Vascular Disease, Part 2/4: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 5 maggio 2020;75(17):2189–203. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.018 PubMed PMID: 32354385.
23. Jauhiainen S, Kiema M, Hedman M, Laakkonen JP. Large Vessel Cell Heterogeneity and Plasticity: Focus in Aortic Aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. luglio 2022;42(7):811–8. doi:10.1161/ATVBAHA.121.316237 PubMed PMID: 35587695.
24. Rabkin SW. The Role Matrix Metalloproteinases in the Production of Aortic Aneurysm. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;147:239–65. doi:10.1016/bs.pmbts.2017.02.002 PubMed PMID: 28413030.
25. Li Y, Wang W, Li L, Khalil RA. MMPs and ADAMs/ADAMTS inhibition therapy of abdominal aortic aneurysm. *Life Sci*. 15 luglio 2020;253:117659. doi:10.1016/j.lfs.2020.117659 PubMed PMID: 32283055; PubMed Central PMCID: PMC7385731.

26. Tingting T, Wenjing F, Qian Z, Hengquan W, Simin Z, Zhisheng J, et al. The TGF- β pathway plays a key role in aortic aneurysms. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* febbraio 2020;501:222–8. doi:10.1016/j.cca.2019.10.042 PubMed PMID: 31707165.
27. Bertoli-Avella AM, Gillis E, Morisaki H, Verhagen JMA, de Graaf BM, van de Beek G, et al. Mutations in a TGF- β ligand, TGFB3, cause syndromic aortic aneurysms and dissections. *J Am Coll Cardiol.* 7 aprile 2015;65(13):1324–36. doi:10.1016/j.jacc.2015.01.040 PubMed PMID: 25835445; PubMed Central PMCID: PMC4380321.
28. Spartalis E, Spartalis M, Athanasiou A, Paschou SA, Patelis N, Voudris V, et al. Endothelium in Aortic Aneurysm Disease: New Insights. *Curr Med Chem.* 2020;27(7):1081–8. doi:10.2174/0929867326666190923151959 PubMed PMID: 31549591.
29. McCormick ML, Gavrilu D, Weintraub NL. Role of oxidative stress in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* marzo 2007;27(3):461–9. doi:10.1161/01.ATV.0000257552.94483.14 PubMed PMID: 17218601.
30. Hensley SE, Upchurch GR. Repair of Abdominal Aortic Aneurysms: JACC Focus Seminar, Part 1. *J Am Coll Cardiol.* 23 agosto 2022;80(8):821–31. doi:10.1016/j.jacc.2022.04.066 PubMed PMID: 35981826.
31. 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.* 1 gennaio 2018;67(1):2-77.e2. doi:10.1016/j.jvs.2017.10.044 PubMed PMID: 29268916.
32. Mower WR, Baraff LJ, Sneyd J. Stress distributions in vascular aneurysms: factors affecting risk of aneurysm rupture. *J Surg Res.* agosto 1993;55(2):155–61. doi:10.1006/jsre.1993.1123 PubMed PMID: 8412094.
33. Costa D, Andreucci M, Ielapi N, Accarino G, Bracale UM, Serra R. Aortic Wall Degeneration in Aortic Aneurysms. *Pathological and Molecular Insights. Ann Vasc Surg.* febbraio 2026;123:345–78. doi:10.1016/j.avsg.2025.10.002 PubMed PMID: 41106670.
34. Evangelista A. Imaging aortic aneurysmal disease. *Heart.* giugno 2014;100(12):909–15. doi:10.1136/heartjnl-2013-305048 PubMed PMID: 24842834.
35. Abdominal Aortic Aneurysms | Society for Vascular Surgery [Internet]. [citato 21 aprile 2026]. Disponibile su: <https://vascular.org/pmg/vascular-conditions/abdominal-aortic-aneurysms>

36. Zhu C, Tian B, Leach JR, Liu Q, Lu J, Chen L, et al. Non-contrast 3D black blood MRI for abdominal aortic aneurysm surveillance: comparison with CT angiography. *Eur Radiol.* maggio 2017;27(5):1787–94. doi:10.1007/s00330-016-4559-0 PubMed PMID: 27553926; PubMed Central PMCID: PMC5323367.
37. Bhawe NM, Nienaber CA, Clough RE, Eagle KA. Multimodality Imaging of Thoracic Aortic Diseases in Adults. *JACC Cardiovasc Imaging.* giugno 2018;11(6):902–19. doi:10.1016/j.jcmg.2018.03.009 PubMed PMID: 29880113.
38. Multimodality Imaging of Diseases of the Thoracic Aorta in Adults: From the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging - Journal of the American Society of Echocardiography [Internet]. [citato 21 aprile 2026]. Disponibile su: [https://onlinejase.com/article/S0894-7317\(14\)00859-1/fulltext](https://onlinejase.com/article/S0894-7317(14)00859-1/fulltext)
39. Shimoda T, D’Oria M, Kuno T, Heindel P, Lepidi S, Hussain MA, et al. Comparative Effectiveness of Intravascular Ultrasound Versus Angiography in Abdominal and Thoracic Endovascular Aortic Repair: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Cardiol.* 15 luglio 2024;223:81–91. doi:10.1016/j.amjcard.2024.05.017 PubMed PMID: 38768845; PubMed Central PMCID: PMC11214883.
40. The New England Journal of Medicine [Internet]. [citato 21 aprile 2026]. Abdominal Aortic Aneurysms | NEJM. Disponibile su: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp1401430>
41. Haque K, Bhargava P. Abdominal Aortic Aneurysm. *Am Fam Physician.* agosto 2022;106(2):165–72.
42. Schanzer A, Oderich GS. Management of Abdominal Aortic Aneurysms. *N Engl J Med.* 27 ottobre 2021;385(18):1690–8. doi:10.1056/NEJMcp2108504
43. Huang Y, Colglazier J, Pochettino A, Kalra M, Bower TC, Greason KL, et al. Treatment Trends and Outcomes of Endovascular versus Open Thoracoabdominal Aortic Aneurysm Repair - A Single-center Comparative Cohort Study. *Ann Surg.* 25 luglio 2025. doi:10.1097/SLA.0000000000006848 PubMed PMID: 40720611.
44. Francesco Rosella - Radiologo interventista [Internet]. [citato 1 giugno 2026]. Stenting e Endografting. Disponibile su: <https://www.francescorosella.it/tecniche/stenting.html>
45. Patel RP, Katsargyris A, Verhoeven ELG, Adam DJ, Hardman JA. Endovascular aortic aneurysm repair with chimney and snorkel grafts: indications, techniques and results. *Cardiovasc Intervent Radiol.* dicembre 2013;36(6):1443–51. doi:10.1007/s00270-013-0648-5 PubMed PMID: 23674274.

46. Donas KP, Lee JT, Lachat M, Torsello G, Veith FJ, PERICLES investigators. Collected world experience about the performance of the snorkel/chimney endovascular technique in the treatment of complex aortic pathologies: the PERICLES registry. *Ann Surg.* settembre 2015;262(3):546–53; discussion 552-553. doi:10.1097/SLA.0000000000001405 PubMed PMID: 26258324.
47. Karelis A, Adam D, Piazza M, Tinelli G, Gallito E, Matsagkas M, et al. Parallel Endografting And Chimney Endovascular (PEACE) registry outcomes in emergency repair of complex abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg.* 24 dicembre 2025;113(1):znaf278. doi:10.1093/bjs/znaf278 PubMed PMID: 41467577; PubMed Central PMCID: PMC12750328.
48. Taneva GT, Lee JT, Tran K, Dalman R, Torsello G, Fazzini S, et al. Long-term chimney/snorkel endovascular aortic aneurysm repair experience for complex abdominal aortic pathologies within the PERICLES registry. *J Vasc Surg.* giugno 2021;73(6):1942–9. doi:10.1016/j.jvs.2020.10.086 PubMed PMID: 33259893.
49. <https://fyra.io>. Endovascular Today [Internet]. Bryn Mawr Communications; [citato 15 maggio 2026]. Recommendations From a Busy Fenestrated Practice. Disponibile su: <https://evtoday.com/articles/2017-nov-supplement/recommendations-from-a-busy-fenestrated-practice>
50. Karaolanis GI, Makaloski V, Jungi S, Weiss S, Kotopoulos K, Chaikhouni B, et al. Endovascular repair of pararenal and thoracoabdominal aortic aneurysms with inner and outer off-the-shelf multibranched endografts: A systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg.* gennaio 2025;81(1):251-260.e3. doi:10.1016/j.jvs.2024.08.013 PubMed PMID: 39147287.
51. Gallitto E, Faggioli G, Spath P, Pini R, Mascoli C, Loggiacco A, et al. Urgent endovascular repair of thoracoabdominal aneurysms using an off-the-shelf multibranched endograft. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2 maggio 2022;61(5):1087–96. doi:10.1093/ejcts/ezab553 PubMed PMID: 34964451.
52. Piazza M, Squizzato F, Pratesi G, Parlani G, Simonte G, Giudice R, et al. Editor's Choice - Outcomes of Off the Shelf Outer Branched Versus Inner Branched Endografts in the Treatment of Thoraco-Abdominal Aortic Aneurysm in the B.R.I.O. (BRAnched Inner - Outer) Study Group. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* luglio 2024;68(1):50–9. doi:10.1016/j.ejvs.2024.04.005 PubMed PMID: 38636923.
53. Tsilimparis N, Bosiers M, Resch T, Torsello G, Austermann M, Rohlfes F, et al. Two-year target vessel-related outcomes following use of off-the-shelf branched endografts for the treatment of thoracoabdominal

aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* agosto 2023;78(2):289–98.
doi:10.1016/j.jvs.2023.03.498 PubMed PMID: 37044318.

54. Bosiers M, Kölbel T, Resch T, Tsilimparis N, Torsello G, Austermann M. Early and midterm results from a postmarket observational study of Zenith t-Branch thoracoabdominal endovascular graft. *J Vasc Surg.* ottobre 2021;74(4):1081-1089.e3. doi:10.1016/j.jvs.2021.01.070 PubMed PMID: 33684474.

55. ResearchGate [Internet]. [citato 16 maggio 2026]. The Cook Zenith t-Branch graft is an off-the-shelf model designed with four... Disponibile su: https://www.researchgate.net/figure/The-Cook-Zenith-t-Branch-graft-is-an-off-the-shelf-model-designed-with-four-downgoing_fig3_378624565

56. Katsargyris A, Marques de Marino P, Mufty H, Pedro LM, Fernandes R, Verhoeven ELG. Early Experience with the Use of Inner Branches in Endovascular Repair of Complex Abdominal and Thoraco-abdominal Aortic Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* maggio 2018;55(5):640–6. doi:10.1016/j.ejvs.2018.01.024 PubMed PMID: 29545020.

57. Pyun AJ, Zhang LL, Magee GA, Ziegler KR, Rowe VL, Weaver FA, et al. Use of Inner Branches During Physician-Modified Endografting for Complex Abdominal and Thoracoabdominal Aortic Aneurysms. *Ann Vasc Surg.* ottobre 2021;76:244–53. doi:10.1016/j.avsg.2021.04.039 PubMed PMID: 34186181.

58. Piazza M, Squizzato F, Pratesi G, Bozzani A, Mansour W, Gatta E, et al. Two Year Outcomes following Off the Shelf Inner Branch Endograft Implantation for the Treatment of Complex Abdominal and Thoraco-Abdominal Aortic Aneurysm: Analysis from the Multicentre Italian Branched Registry of E-nside EnDograft (INBREED). *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* 25 agosto 2025;S1078-5884(25)00802-0. doi:10.1016/j.ejvs.2025.08.042 PubMed PMID: 40865870.

59. Piazza M, Squizzato F, Pratesi G, Tshomba Y, Gaggiano A, Gatta E, et al. Editor's Choice - Early Outcomes of a Novel Off the Shelf Preloaded Inner Branch Endograft for the Treatment of Complex Aortic Pathologies in the Italian Branched Registry of E-nside EnDograft (INBREED). *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* giugno 2023;65(6):811–7. doi:10.1016/j.ejvs.2023.02.076 PubMed PMID: 36871927.

60. Piazza M, Squizzato F, Ferri M, Pratesi G, Gatta E, Orrico M, et al. Outcomes of off-the-shelf preloaded inner branch device for urgent endovascular thoraco-abdominal aortic repair in the Italian Branched Registry of E-nside EnDograft. *J Vasc Surg.* novembre 2024;80(5):1350-1360.e4. doi:10.1016/j.jvs.2024.05.056 PubMed PMID: 38908806.

61. <https://fyra.io>. Endovascular Today [Internet]. Bryn Mawr Communications; [citato 16 maggio 2026]. INNER-B Study: Evaluating the JOTEC E-nside TAAA Multibranched Stent Graft System. Disponibile su: <https://evtoday.com/articles/2021-mar/inner-b-study-evaluating-the-jotec-e-nside-taaa-multibranched-stent-graft-system>
62. Squizzato F, Piazza M, Piffaretti G, Gatta E, Tshomba Y, Orrico M, et al. Evolution of practice patterns and learning curve of aortic repair using the E-nside off-the-shelf inner branch thoracoabdominal endograft. *J Vasc Surg.* ottobre 2025;82(4):1168-1178.e4. doi:10.1016/j.jvs.2025.05.036 PubMed PMID: 40480614.
63. Arnaoutakis DJ, Scali ST, Beck AW, Kubilis P, Huber TS, Martin AJ, et al. Comparative outcomes of open, hybrid, and fenestrated branched endovascular repair of extent II and III thoracoabdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* maggio 2020;71(5):1503–14. doi:10.1016/j.jvs.2019.08.236 PubMed PMID: 31727462.
64. Ferrer C, Gallitto E, Borghese O, Lodato M, Cappiello A, Cao P, et al. Long-term results of fenestrated and branched endovascular aneurysm repair for complex abdominal and thoracoabdominal aortic aneurysms in young and fit patients. *J Vasc Surg.* dicembre 2024;80(6):1639–49. doi:10.1016/j.jvs.2024.07.090 PubMed PMID: 39084495.
65. Tenorio ER, Ribeiro MS, Banga PV, Mendes BC, Kärkkäinen J, DeMartino RR, et al. Prospective Assessment of a Protocol Using Neuromonitoring, Early Limb Reperfusion, and Selective Temporary Aneurysm Sac Perfusion to Prevent Spinal Cord Injury During Fenestrated-branched Endovascular Aortic Repair. *Ann Surg.* 1 dicembre 2022;276(6):e1028–34. doi:10.1097/SLA.0000000000004624 PubMed PMID: 33417331.
66. Nana P, Panuccio G, Rohlfes F, Torrealba JI, Tsilimparis N, Kölbel T. Early and midterm outcomes of fenestrated and branched endovascular aortic repair in thoracoabdominal aneurysms types I through III. *J Vasc Surg.* marzo 2024;79(3):457-468.e2. doi:10.1016/j.jvs.2023.10.043 PubMed PMID: 38453660.
67. Sickels AD, Novak Z, Scali ST, St John R, Pearce BJ, Rowse JW, et al. A prevention protocol reduces spinal cord ischemia in patients undergoing branched/fenestrated endovascular aortic repair. *J Vasc Surg.* gennaio 2025;81(1):29-37.e4. doi:10.1016/j.jvs.2024.08.056 PubMed PMID: 39222828.
68. Locatelli F, Nana P, Le Houérou T, Guirimand A, Nader M, Gaudin A, et al. Spinal cord ischemia rates and prophylactic spinal drainage in patients treated with fenestrated/branched endovascular repair for thoracoabdominal aneurysms. *J Vasc Surg.* ottobre 2023;78(4):883-891.e1. doi:10.1016/j.jvs.2023.06.002 PubMed PMID: 37315908.

69. Mahmood D, Tan KT, Haqani B, Crawford SA, Witheford M, Mafeld S, et al. Minimally invasive segmental artery coil embolization for spinal cord ischemia prevention prior to fenestrated/branched endovascular aortic repair. *J Vasc Surg.* aprile 2026;83(4):974–84. doi:10.1016/j.jvs.2025.11.040 PubMed PMID: 41418893.
70. Manuali MSD Edizione Professionisti [Internet]. [citato 1 giugno 2026]. Dissezione aortica - Cardiologia. Disponibile su: <https://www.msdmanuals.com/it/professionale/disturbi-dell-apparato-cardiovascolare/malattie-dell-aorta-e-dei-suoi-rami/dissezione-aortica>
71. Kandail H, Hamady M, Xu XY. Comparison of Blood Flow in Branched and Fenestrated Stent-Grafts for Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysms. *J Endovasc Ther.* 1 agosto 2015;22(4):578–90. doi:10.1177/1526602815587261
72. Squizzato F, Oderich GS, Balachandran P, Tenorio ER, Mendes BC, De Martino RR. Effect of aortic angulation on the outcomes of fenestrated-branched endovascular aortic repair. *J Vasc Surg.* 1 agosto 2021;74(2):372-382.e3. doi:10.1016/j.jvs.2021.01.027
73. Torrealba JI, Panuccio G, Nana P, Giordano A, Al Sarhan DY, Kölbel T. Midterm single-center results with the use of custom-made endografts with inner branches, a call for attention. *J Vasc Surg.* febbraio 2025;81(2):310–7. doi:10.1016/j.jvs.2024.09.039 PubMed PMID: 39427719.
74. Lombardi JV, Hughes GC, Appoo JJ, Bavaria JE, Beck AW, Cambria RP, et al. Society for Vascular Surgery (SVS) and Society of Thoracic Surgeons (STS) reporting standards for type B aortic dissections. *J Vasc Surg.* 1 marzo 2020;71(3):723–47. doi:10.1016/j.jvs.2019.11.013 PubMed PMID: 32001058.
75. Patel RJ, Sibona A, Malas MB, Lane JS, Al-Nouri O, Barleben AR. Upper Extremity Access Has Worse Outcomes in F/BEVAR using the VQI Dataset. *Ann Vasc Surg.* novembre 2023;97:184–91. doi:10.1016/j.avsg.2023.08.002 PubMed PMID: 37574045; PubMed Central PMCID: PMC10841218.