



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CARDIO-TORACO-VASCOLARE

Direttore: Chiar.ma Prof.ssa Cristina Basso

CLINICA DI CHIRURGIA VASCOLARE ED ENDOVASCOLARE

Direttore: Chiar.mo Prof. Franco Grego

TESI DI LAUREA

**NUOVE STRATEGIE ENDOVASCOLARI NEL TRATTAMENTO
DELLE STENOSI ANONIMO-CAVALI NEI PAZIENTI
EMODIALIZZATI: STENT COPERTI ED ECOGRAFIA
INTRAVASCOLARE**

RELATORE: Chiar.mo Prof. Mirko Menegolo

CORRELATORI: Dott. Carlo Maturi
Dott.ssa Sabrina Menara

LAUREANDO: Stefano Brigo
Matr.2009063

ANNO ACCADEMICO 2025/2026

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	2
1. INTRODUZIONE	4
1.1 Accessi vascolari per emodialisi	4
<i>1.1.1 Fistola arterovenosa nativa (AVF)</i>	<i>7</i>
<i>1.1.2 Fistola arterovenosa protesica (AVG)</i>	<i>10</i>
<i>1.1.3 Cateteri venosi centrali per emodialisi (CVC)</i>	<i>12</i>
<i>1.1.4 Complicanze degli accessi vascolari per emodialisi</i>	<i>13</i>
1.2 Stenosi dell'outflow delle fistole arterovenose.....	17
<i>1.2.1 Stenosi venose periferiche</i>	<i>19</i>
<i>1.2.2 Stenosi dell'arco della vena cefalica</i>	<i>20</i>
<i>1.2.3 Stenosi iuxta-anastomotiche delle fistole protesiche</i>	<i>21</i>
<i>1.2.4 Stenosi venose centrali.....</i>	<i>21</i>
<i>1.2.5 Diagnosi e trattamento delle stenosi venose.....</i>	<i>24</i>
2. TRATTAMENTO ENDOVASCOLARE DELLE STENOSI VENOSE CENTRALI IN PAZIENTI CON FISTOLA ARTEROVENOSA.....	29
2.1 Angioplastica percutanea (PTA)	30
2.2 Stent	32
2.3 Ecografia intravascolare: possibili applicazioni al distretto anonimo- cavale	34
3. OBIETTIVI DELLA TESI	37
4. MATERIALI E METODI.....	38
4.1 Disegno dello studio.....	38
4.2 Raccolta dati	38
4.3 Analisi statistica	39
5. RISULTATI.....	40
6. DISCUSSIONE.....	46
7. CONCLUSIONI	50
8. BIBLIOGRAFIA.....	51

RIASSUNTO

Presupposti dello studio: Il mantenimento a lungo termine della funzionalità dell'accesso vascolare per emodialisi è di vitale importanza per i pazienti sottoposti a trattamento renale sostitutivo. Le stenosi venose centrali sono una complicanza frequente delle fistole arterovenose all'arto superiore, con conseguente malfunzionamento dell'accesso e sintomi da sovraccarico venoso. Il trattamento endovascolare di queste complicanze è reso complesso dall'anatomia del distretto e dall'alta tendenza alla recidiva.

Scopo dello studio: L'obiettivo dello studio è dimostrare l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo degli *stent* coperti espandibili su pallone nel trattamento delle stenosi venose centrali.

Materiali e metodi: Tra dicembre 2021 e marzo 2024 sono stati reclutati consecutivamente 10 pazienti in trattamento emodialitico tramite fistola arterovenosa e con stenosi venosa centrale sintomatica. Tutti i pazienti sono stati presi in carico dall'Unità Operativa Complessa di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare e sottoposti a procedura endovascolare presso la sala ibrida dell'Azienda Ospedale-Università Padova (AOUP). La procedura prevedeva il posizionamento di uno *stent* coperto espandibile su pallone (VBX, W.L. Gore & Associates, Flagstaff, AZ, USA) in vena succlavia o brachiocefalica. In casi selezionati ci si è avvalsi dell'ecografia intravascolare (IVUS) per assicurare un trattamento ottimale. Il *follow-up* prevedeva una valutazione clinica e un controllo con eco-color-doppler di cui il primo a 3 mesi.

Risultati: Non è stato registrato alcun evento avverso peri-procedurale e non è stato eseguito alcun reintervento precoce. Tre pazienti (30%) sono stati sottoposti a re-intervento per stenosi in altre sedi dell'*outflow* venoso. Non sono state registrate restenosi od occlusioni a carico del segmento trattato.

Conclusioni: L'utilizzo di *stent* coperti espandibili su pallone per il trattamento delle stenosi venose centrali nei pazienti emodializzati si è dimostrato efficace e sicuro.

ABSTRACT

Background: Long-term maintenance of functional vascular access for haemodialysis is of vital importance for patients undergoing renal replacement therapy. Central venous stenosis (CVS) is a common complication of upper limb arteriovenous fistulas, resulting in access dysfunction and symptoms of venous hypertension. The treatment of this condition is particularly challenging due to the complex regional anatomy and the high rate of recurrence.

Purpose of the study: The study aims to demonstrate the safety and effectiveness of balloon-expandable covered stents in the treatment of central venous stenoses.

Methods: Ten consecutive haemodialysis patients with arteriovenous fistulas and symptomatic CVS were enrolled between December 2021 and March 2024. All patients were managed by the Clinic of Vascular and Endovascular Surgery and underwent endovascular procedures in the hybrid operating room at the University Hospital of Padua. The procedure involved the placement of a balloon-expandable covered stent (VBX, W.L. Gore & Associates, Flagstaff, AZ, USA) in the subclavian or brachiocephalic vein. In selected cases, intravascular ultrasound (IVUS) was used to perform an optimal treatment. Follow-up included clinical evaluation and color Doppler ultrasound at 3 months.

Results: All interventions achieved intraprocedural success. No peri-procedural adverse event was recorded, and no early reinterventions were required. Three patients (30%) underwent interventions for stenosis at other sites of the venous outflow. No restenosis or occlusions were observed within the treated segment.

Conclusions: The use of balloon-expandable covered stents for the treatment of central venous stenoses in haemodialysis patients proved to be safe and effective.

1. INTRODUZIONE

1.1 Accessi vascolari per emodialisi

L'insufficienza renale cronica (IRC o CKD, *Chronic Kidney Disease*) è una patologia caratterizzata da alterazioni della struttura e della funzione renale, presenti per un minimo di tre mesi, con conseguenze sulla salute dell'individuo affetto. Si tratta di una condizione irreversibile e progressiva di disfunzione renale che può portare, al termine della sua storia naturale, allo sviluppo dell'insufficienza renale terminale (ESKD, ovvero *End Stage Kidney Disease*), conosciuta anche come sindrome uremica¹.

I pazienti con ESKD, ovvero con insufficienza renale giunta allo stadio CKD IV-V della classificazione KDIGO, o che manifestano sintomi della sindrome uremica beneficiano della terapia renale sostitutiva, che consiste nella dialisi e nel trapianto di rene¹. Data la natura ingravesciente dell'IRC, i soggetti con queste caratteristiche dovrebbero essere inviati a programmi di educazione pre-dialitica per informarli correttamente ed esaustivamente sulla loro condizione clinica e sulle opzioni di terapia sostitutiva per loro più appropriate^{1,2,3}.

La dialisi è un trattamento cronico che consiste nella sostituzione della funzione renale da parte di un dispositivo artificiale esterno, il quale consente di eliminare le tossine, ripristinare l'omeostasi idro-elettrolitica e l'equilibrio acido-base. Esistono due tipologie di dialisi, la dialisi peritoneale e l'emodialisi extracorporea³. Quest'ultima risulta essere la tecnica dialitica più frequentemente utilizzata e prevede che il sangue del paziente venga prelevato dal circolo ematico e pompato verso il macchinario esterno, detto "rene artificiale", affinché esso venga depurato dagli scarti metabolici; infine, il sangue viene rinvio al paziente.

Il dispositivo per l'emodialisi è composto da tre componenti (*Figura 1*):

- La linea ematica, suddivisa in "arteriosa", che convoglia il sangue dall'accesso vascolare al dializzatore, e "venosa", che riporta il sangue al paziente. Il sangue deve essere anticoagulato con l'eparina, dal momento che viene fatto fluire in vie non fisiologiche dalla biocompatibilità non

assoluta che potrebbero scatenare l'attivazione del complemento e della cascata del complemento.

- Il liquido di dialisi, ovvero una soluzione acquosa presente del dializzatore.
- Il dializzatore (“rene artificiale”). Esso è costituito da una camera cava suddivisa da una membrana in due compartimenti: in uno viene fatto scorrere il sangue e nell'altro il liquido di dialisi. Entrambi questi fluidi vengono fatti scorrere lungo la camera a flussi elevati ma con direzioni opposte lungo la membrana semipermeabile, costituita da materiale sintetico. Tra i due compartimenti si crea un gradiente a causa della differenza di concentrazione delle molecole tra i due lati della membrana e della diversa pressione idrostatica. In questa maniera si rimuovono sia i fluidi in eccesso che i metaboliti tossici.

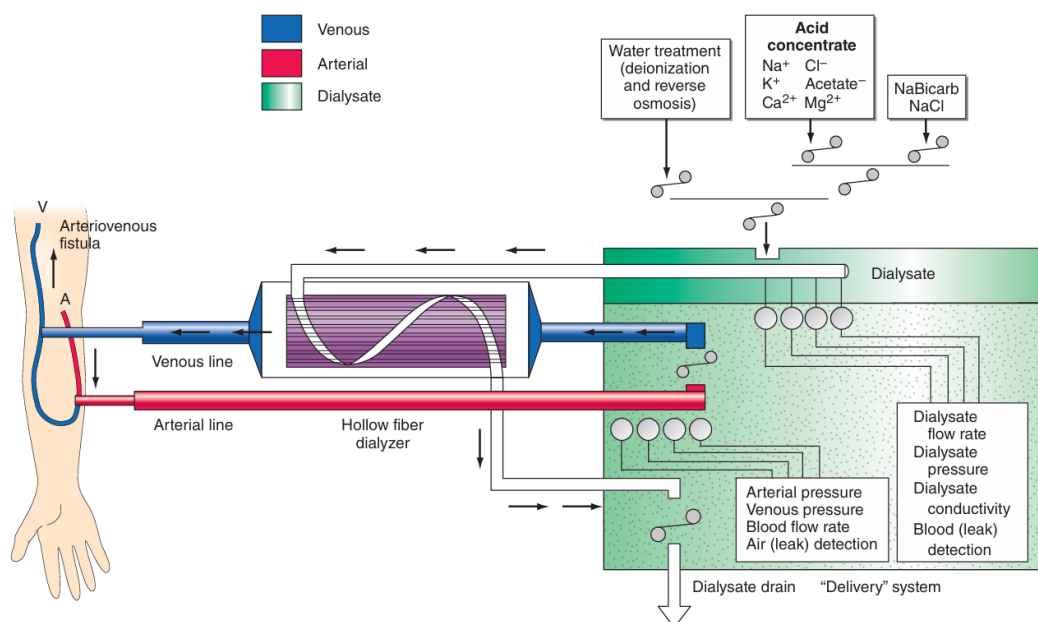


Figura 1. Circuito di emodialisi. Da Loscalzo et al., Harrison's Principles of Internal Medicine².

Il flusso di sangue attraverso il dializzatore si aggira attorno al valore di 250-450 ml/min, mentre il flusso del liquido di dialisi è maggiore (600-800 ml/min). Durante una normale sessione di dialisi della durata di quattro ore, il paziente è esposto a circa 120-160 L di acqua. Per permettere il raggiungimento di un flusso ematico così elevato è necessario che l'accesso vascolare da cui viene prelevato sia adeguatamente performante^{2,4,5}.

L'accesso vascolare per emodialisi è il collegamento tra il circolo ematico del soggetto dializzato e il dispositivo di dialisi extracorporea⁵. Idealmente, un accesso vascolare dovrebbe consentire un doppio cateterismo (linea "arteriosa e linea "venosa"), assicurare un flusso di almeno 300 ml/min verso il dializzatore, essere resistente alle infezioni e non sviluppare complicanze che possano minarne la funzione. Un accesso vascolare permanente con queste caratteristiche può essere ottenuto utilizzando un catetere venoso centrale (CVC) o tramite la creazione di uno *shunt* tra un'arteria e una vena del paziente, confezionando un'anastomosi diretta (fistola arterovenosa nativa, AVF) o tramite l'interposizione di un *bypass* artificiale (fistola arterovenosa protesica, AVG)⁶. La sede d'elezione per la creazione degli accessi vascolari per emodialisi è l'arto superiore, di norma quello non dominante, per una migliore accessibilità e per una minore frequenza di infezione^{6,7}.

La scelta della tipologia di accesso vascolare più idoneo per il paziente è basata su diversi parametri, tra cui le preferenze del medico e del paziente, le sue condizioni cliniche, la qualità del patrimonio venoso dell'arto superiore, l'urgenza di iniziare il trattamento dialitico e il rischio di complicanze dell'accesso vascolare. Una fase fondamentale in questo processo decisionale consiste nella valutazione clinica ed ecografica del sistema vascolare degli arti superiori, identificando anche l'eventuale presenza di cicatrici, tatuaggi, lesioni cutanee di natura traumatica o infiammatoria ed edemi dell'arto⁵. L'esame ultrasonografico è cruciale per un'accurata mappatura delle strutture vascolari e per determinarne diametri, flussi ed eventuali tratti stenotici. L'utilizzo di metodiche di secondo livello, come TC con mezzo di contrasto e flebografia, è riservato a casi selezionati con sospetto di stenosi venose centrali. Nel caso in cui si optasse per il confezionamento di una fistola arterovenosa, si dovrebbero mettere in atto degli accorgimenti volti al risparmio dell'integrità del patrimonio venoso superficiale, evitando di incannulare le vene dell'arto selezionato nei mesi precedenti all'intervento^{5,6}.

Le linee guida internazionali - sia americane sia europee - e quelle italiane concordano nell'indicare la fistola arterovenosa nativa (AVF) come l'accesso vascolare di prima scelta rispetto al pontaggio e al CVC; questa conclusione è basata su evidenze di minore mortalità, di minor frequenza di complicanze e di pervietà dell'accesso, sia a breve che a lungo termine. La fistola arterovenosa

protesica (AVG) costituisce la seconda scelta, mentre l'utilizzo del CVC è da riservare a casi selezionati^{5,6,8}.

1.1.1 Fistola arterovenosa nativa (AVF)

Per fistola arterovenosa nativa si intende l'arterializzazione di una vena tramite l'anastomosi di questa con un'arteria, senza l'interposizione di dispositivi protesici. Affinché il confezionamento di una AVF abbia successo, è necessario che il diametro minimo dei vasi sia 2 mm per le fistole all'avambraccio e 3 mm per le fistole in prossimità del gomito. Queste misurazioni vengono effettuate durante l'esame ultrasonografico che precede l'intervento chirurgico⁶.

La tecnica chirurgica standard prevede diverse fasi:

- L'identificazione delle strutture vascolari (vena e arteria) che si intendono collegare;
- La sezione trasversale della vena al suo versante distale e il suo lavaggio con soluzione eparinata, al fine di valutarne la pervietà, la presenza di ramificazioni collaterali e il calibro;
- La mobilizzazione della vena, la legatura dei vasi collaterali e l'avvicinamento all'arteria selezionata;
- L'esecuzione di un'arteriotomia, solitamente longitudinale, della lunghezza di circa 4-6 mm, previo clampaggio dell'arteria;
- Il confezionamento dell'anastomosi arterovenosa (preferenzialmente latero-terminale, più raramente latero-laterale) con una sutura continua, utilizzando un filo monofilamento 6-0 o 7-0 non riassorbibile.
- Effettuato il declampaggio, alla palpazione si dovrebbe percepire il *thrill* della vena, segno di pervietà dell'anastomosi;
- Infine, si valuta la qualità dell'emostasi e si sutura a strati⁷.

Le AVF possono essere distali, ovvero confezionate a livello del polso e dell'avambraccio, oppure prossimali, a livello del gomito. Generalmente, le AVF andrebbero confezionate quanto più distalmente possibile nell'ottica di preservare i vasi più prossimali per l'eventuale futura realizzazione di altre fistole, in caso di fallimento di quelle distali.

La configurazione preferenziale per una fistola arterovenosa distale è quella radio-cefalica in virtù della prossimità tra le due strutture vascolari. La vena cefalica è da preferirsi alla basilica data la sua posizione laterale e superficiale. L'arteria ulnare può essere considerata un'alternativa all'arteria radiale qualora quest'ultima si rivelasse inadeguata per calibro o decorso. Allo stesso modo, la vena basilica viene impiegata se non è possibile utilizzare la vena cefalica. Le AVF distali di prima scelta sono le radio-cefaliche a livello della tabacchiera anatomica (*Figura 2*), sebbene le cosiddette fistole *middle arm*, ovvero anastomosi latero-laterali tra l'arteria radiale e la vena cefalica circa a metà dell'avambraccio, siano una valida alternativa⁵.

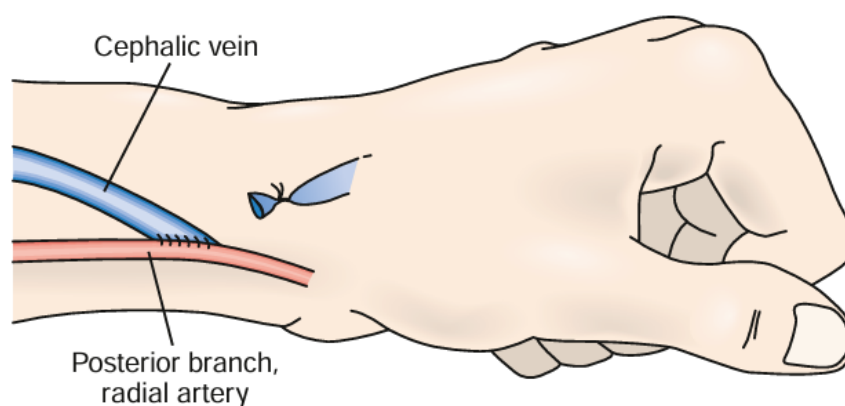


Figura 2. Fistola arterovenosa radio-cefalica nella tabacchiera anatomica. Da Sidawy et al., *Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy*⁷.

Le AVF prossimali (*Figura 3*) coinvolgono l'arteria brachiale e una vena tra la cefalica, anche in questo caso la prima scelta, la vena basilica, la vena perforante oppure la vena brachiale, adeguatamente trasposta e superficializzata^{6,7}. Le fistole prossimali, dato il calibro maggiore dei vasi, hanno il vantaggio di consentire un maggior flusso e una più facile pungibilità rispetto alle fistole distali⁵.

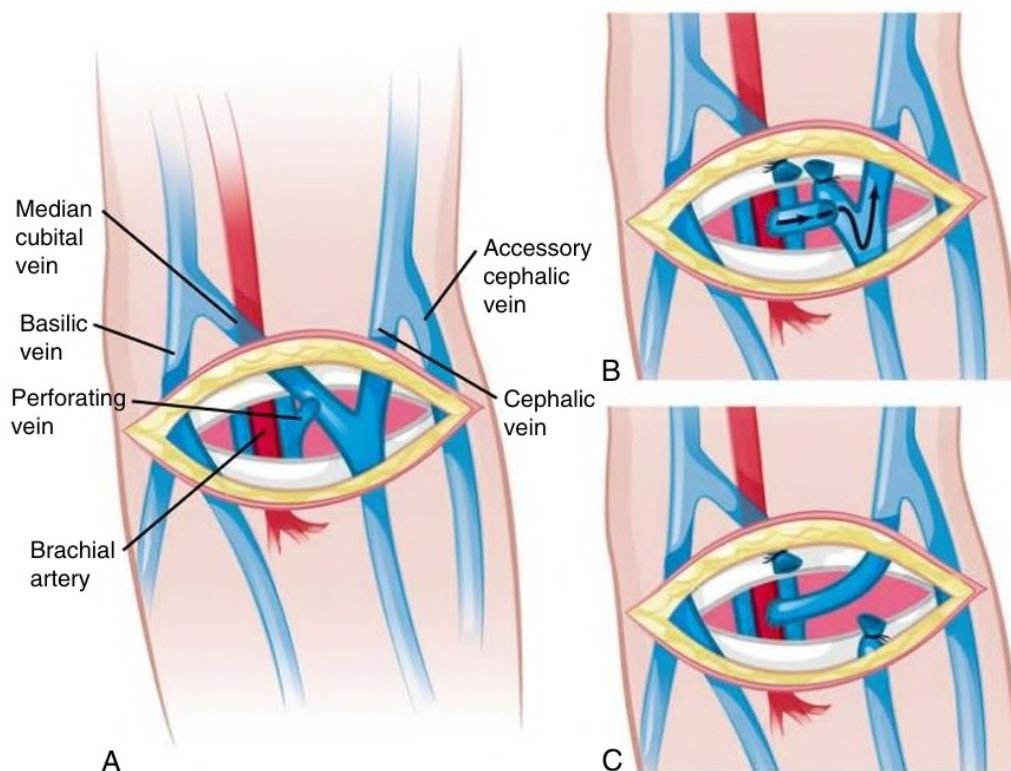


Figura 3. Opzioni per la creazione di una fistola arterovenosa prossimale al gomito. (A) Anatomia vascolare normale della regione cubitale; (B) Fistola brachio-perforante con legatura della vena cubitale prossimale; (C) Fistola brachio-cefalica. Da Johnson et al., *Comprehensive Clinical Nephrology*^{3,4}.

Una AVF appena confezionata non può essere utilizzata per l'emodialisi, ma deve prima raggiungere la completa maturazione. Quest'ultima è un processo di rimodellamento della vena che vede come *primum movens* lo *shear stress* generato dal flusso turbolento arterioso, condizione che induce un progressivo aumento del diametro della vena e dello spessore parietale. La maturazione dell'AVF dovrebbe essere monitorata a distanza di 4-6 settimane dopo il suo confezionamento con un esame clinico ed ultrasonografico; in particolare, l'ecocolordoppler riveste un ruolo determinante, permettendo di definire la completa maturazione l'accesso vascolare quando esso raggiunge un flusso di almeno 600 ml/min, un diametro della vena arterializzata di 6 mm e una profondità della vena minore di 6 mm dalla superficie cutanea⁹. Solitamente, il processo di maturazione ha tempistiche variabili, influenzate da fattori quali l'età del paziente, le sue comorbilità cardiovascolari (diabete, ipertensione, obesità, vasculopatia periferica), le sue abitudini tabagiche e parametri coagulativi¹⁰. Le linee guida suggeriscono di non utilizzare l'accesso neo-confezionato prima di due settimane dall'intervento, ma di attendere almeno 4-6

settimane⁶.

1.1.2 Fistola arterovenosa protesica (AVG)

La fistola arterovenosa protesica (AVG, *ArterioVenous Graft*) consiste in un collegamento tra un'arteria e una vena realizzato con l'ausilio di un innesto artificiale (pontaggio o *graft*). Quest'ultimo è solitamente costituito da materiale sintetico (ePTFE, politetrafluoroetilene espanso) oppure, seppur raramente, da materiale biologico di origine bovina. Le protesi più utilizzate hanno un diametro standard di 6 mm⁶.

Un pontaggio dovrebbe essere realizzato solamente se la creazione di una fistola arterovenosa nativa non è possibile oppure se il paziente necessita di un accesso vascolare per emodialisi pronto all'utilizzo in tempi brevi⁵. Parimenti all'AVF, il pontaggio può essere confezionato sia a livello distale che prossimale, sebbene quest'ultima localizzazione sia più comune (*Figura 4*). La realizzazione di un'AVG segue gli stessi *step* chirurgici della fistola nativa, con alcune differenze:

- L'arteria e la vena selezionate non sono adiacenti;
- È necessario eseguire due anastomosi, una arteriosa e una venosa;
- La lunghezza dell'arteriotomia dipende dal diametro del *graft*;
- La sterilità del campo operatorio assume un'importanza ancora maggiore per ridurre il rischio di infezioni della protesi⁷.

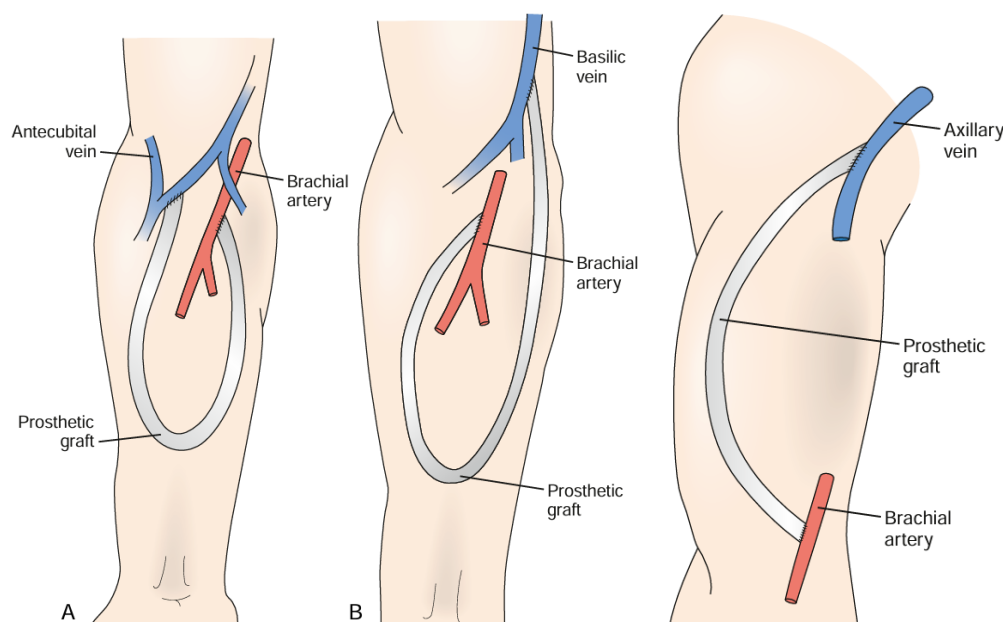


Figura 4. Possibili configurazioni di fistole protesiche. A sinistra, a livello dell'avambraccio: (A) pontaggio brachio-antecubitale; (B) pontaggio brachio-basilico. A destra, pontaggio omero-axillare. Da Sidawy et al., Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy⁷.

Per quanto riguarda la maturazione dell'AVG, le tempistiche non sono dettate tanto dal rimodellamento vascolare quanto più dai tempi di risoluzione dell'edema post-operatorio e di incorporazione della protesi, dal momento che il flusso attraverso il pontaggio è già massimo sin dal momento del confezionamento. Per tale motivo, esso può essere utilizzato anche solo 24-72 ore dopo la sua creazione, sebbene solitamente si preferisca attendere 2-4 settimane dopo l'intervento, salvo situazioni di urgenza⁶.

I vantaggi di un accesso vascolare protesico sono una rapida fruibilità, la possibilità di utilizzare diverse vene per l'*outflow* venoso, sia superficiali (cefalica, basilica) che profonde (axillare), una più facile infissione degli aghi durante le sedute dialitiche e un ridotto rischio di degenerazione aneurismatica. Tuttavia, i *graft* portano con sé anche diversi svantaggi, tra cui un maggior rischio di trombosi e stenosi a livello dell'anastomosi tra protesi e vena, dei costi sanitari maggiori e una ridotta pervietà nel tempo se confrontato con le fistole native. Per questi motivi, le AVG sono da considerare solamente qualora il confezionamento di un'AVF non sia praticabile⁵.

1.1.3 Cateteri venosi centrali per emodialisi (CVC)

I cateteri venosi centrali (CVC) sono dei dispositivi artificiali che vengono inseriti in una vena dal calibro importante, come la vena giugulare interna, la vena succlavia e la vena femorale, al fine di assicurare un flusso ematico tale da consentire un'emodialisi efficace¹¹.

I cateteri per emodialisi possono essere temporanei o permanenti, ciascuno con delle specifiche indicazioni di impiego. I cateteri temporanei (non tunnellizzati) fungono solitamente da soluzione *bridge* nell'attesa della completa maturazione di un accesso nativo o protesico, in caso di complicanze di quest'ultimo tali da renderlo temporaneamente inutilizzabile o qualora sia necessario avviare il trattamento emodialitico in tempi brevi. In linea generale, l'utilizzo di un CVC temporaneo non dovrebbe superare le due settimane a causa dell'elevato rischio di complicanze infettive o trombotiche; oltre questo termine, si deve procedere con la sostituzione o la rimozione del catetere⁵. Al contrario, i cateteri permanenti vengono posizionati per ottenere un accesso vascolare stabile in soggetti in cui non sia possibile confezionare una fistola arterovenosa⁵. Un catetere permanente è solitamente tunnellizzato, ovvero viene creato un percorso sottocutaneo artificiale tra il punto di inserzione nella cute e quello di ingresso nel vaso, con il duplice scopo di tenere stabilmente in sede il CVC (tramite una cuffia) e di fungere da barriera per ridurre il rischio di infezioni¹¹.

La sede preferenziale per un CVC da emodialisi è la vena giugulare interna destra, che rappresenta la migliore soluzione in termini di facilità d'accesso, pervietà e frequenza di complicanze in virtù del suo calibro importante e del decorso rettilineo verso l'atrio destro. Ad essa segue la vena giugulare interna sinistra, poi le vene femorali e, infine, le vene succlavie. Tuttavia, queste ultime due localizzazioni andrebbero utilizzate solo per brevi periodi di tempo a causa del più alto tasso di complicanze, come infezioni e stenosi venose centrali^{5,6}.

I cateteri venosi centrali per emodialisi sono progettati in modo tale da assicurare un flusso elevato (300-350 ml/min) e solitamente possiedono due lumi, uno "arterioso" per prelevare il sangue da inviare al "rene artificiale" e un altro "venoso" per reimmetterlo nel circolo del paziente.

I vantaggi dell'utilizzo di un CVC per emodialisi, rispetto al confezionamento di una fistola arterovenosa, consistono principalmente nella semplicità di posizionamento e nella prontezza operativa, soprattutto in contesti di urgenza (uremia scompensata o malfunzionamento di altri accessi vascolari). Inoltre, a differenza delle fistole arterovenose, il CVC risparmia al paziente il dolore dovuto alle frequenti incannulazioni percutanee dell'accesso vascolare. Tuttavia, gli svantaggi dell'utilizzo dei CVC, soprattutto se temporanei, sono tali da sconsigliarne l'utilizzo per periodi prolungati a causa di un alto rischio di infezione, di stenosi venosa centrale, di trombosi e di occlusione del catetere¹¹. Inoltre, la stessa procedura di posizionamento del CVC è frequentemente soggetta a complicanze, come pneumotorace iatrogeno, puntura arteriosa accidentale e malposizionamento del catetere, con conseguente disfunzione¹². Per questo motivo, questo tipo di accesso vascolare viene impiegato esclusivamente se non vi sono altre alternative praticabili^{5,6}.

1.1.4 Complicanze degli accessi vascolari per emodialisi

La funzionalità di un accesso vascolare deve essere preservata il più a lungo possibile per prevenire l'insorgenza di complicanze che possano comprometterne l'utilizzo per il trattamento emodialitico. A tal fine, a seguito del confezionamento dell'accesso vascolare viene attivato un protocollo di sorveglianza con l'obiettivo di diagnosticare precocemente le possibili complicanze prima che esse diventino clinicamente manifeste e trattarle nel modo più appropriato⁶.

Tale *follow-up* viene eseguito in due momenti fondamentali. Prima dell'inizio della seduta dialitica viene svolto un esame clinico in cui si valuta la presenza di gonfiore, segni di ischemia della mano, dilatazione aneurismatiche della fistola, escare e flogosi; inoltre, alla palpazione si può percepire il *thrill* della vena arterializzata. Nel caso di un CVC, sarà fondamentale valutarne la pervietà ed eventuali segni di infezione. In seguito, durante la seduta dialitica, vengono rilevati l'entità del flusso ematico tramite l'accesso vascolare, i valori di pressione intradialitica. La presenza di un ridotto flusso e/o di livelli pressori elevati suggerisce la presenza di una stenosi del tratto di efflusso venoso della fistola. Pertanto, il monitoraggio dei parametri intradialitici consente di intercettare precocemente le complicanze, con

conseguente invio del paziente a un approfondimento diagnostico prima della comparsa di manifestazioni cliniche o di disfunzioni dell'accesso stesso⁶.

Al di fuori delle sessioni dialitiche, l'accesso vascolare può essere monitorato con esami clinici specialistici e strumentali quali ecocolordoppler, flebografia e, nel caso in cui si sospetti una stenosi venosa centrale, TC con mezzo di contrasto⁶.

Sfortunatamente, gli accessi vascolari sono gravati da un notevole numero di complicanze, dalla gravità e frequenza variabili, che si rendono responsabili del malfunzionamento dell'accesso vascolare stesso. Tale infausta evenienza impone di ricoverare il paziente e di sottoporlo a un intervento volto a ripristinare la funzionalità dell'accesso vascolare; contemporaneamente, spesso si rende necessario l'utilizzo di tecniche *bridge*, come il posizionamento di un CVC temporaneo, che consentano di proseguire l'emodialisi finché l'accesso vascolare originale non viene reso nuovamente funzionante, oppure finché non ne viene creato un altro. Le complicanze degli accessi vascolari sono la causa di circa il 28,6% delle ospedalizzazioni dei pazienti sottoposti a terapia sostitutiva renale¹³.

I cateteri venosi centrali tunnellizzati rappresentano un accesso vascolare frequentemente interessato da complicanze tardive, intese come malfunzionamenti che si presentano a partire dal settimo giorno dopo il posizionamento del CVC¹⁴. Il 30% dei soggetti emodializzati via catetere sviluppa una complicanza entro un anno dalla procedura di cateterizzazione; questa percentuale si alza al 38% entro il secondo anno¹⁵.

Le principali complicanze a lungo termine dei CVC per emodialisi sono:

- Le stenosi venose centrali, le quali verranno trattate in maniera più approfondita nel Capitolo 1.2.4.
- La trombosi del catetere o, più raramente, della vena centrale in cui è posizionato, con conseguente occlusione. Il principale fattore scatenante è il danno endoteliale provocato dal corpo estraneo a contatto con la parete venosa. In particolare, la deposizione di materiale trombotico tende a formarsi prevalentemente sulla punta del catetere che, a contatto con l'endotelio, lo irrita; l'infiammazione così scatenata stimola il perpetuarsi del circolo vizioso con ulteriore apposizione di trombo e fibrina¹⁶.

- Le infezioni del catetere, le quali sono più frequenti nei cateteri non tunnellizzati rispetto a quelli tunnellizzati. Questi processi settici possono rimanere localizzati oppure diffondersi a livello sistemico, talvolta provocando l'*exitus* del paziente. Essi si manifestano nell'11% dei pazienti con CVC, rendendosi una delle principali cause di morbidità e mortalità in questi pazienti.¹⁷.

Per quanto riguarda le fistole arterovenose, siano esse native o protesiche, anch'esse sono soggette a diverse tipologie di complicanze a lungo termine in grado di inficiarne la funzione. Entrambi i tipi di fistole possono sviluppare le stesse complicanze, sebbene con frequenze diverse e caratteristiche peculiari a seconda della complicanza stessa.

Le principali complicanze delle fistole arterovenose sono:

- a) Stenosi (14-42% dei casi), che verranno approfondite nel Capitolo 1.2.
- b) Trombosi (17-25% dei casi). Il meccanismo patogenetico alla base comprende tutti gli elementi della triade di Virchow: si assiste a un'attivazione anormale sia delle piastrine, con conseguente ipercoagulabilità, sia dell'endotelio per via dello *shear stress* indotto dalle alterate condizioni emodinamiche instauratesi nella vena arterializzata; infine, lo stesso *shear stress* è responsabile dell'insorgenza di iperplasia intimale, la quale talvolta può dare luogo a stenosi di tale entità da generare il terzo fattore della triade, ovvero la stasi ematica¹⁸. Oltre a ciò, all'instaurarsi di una trombosi concorrono anche fattori propri del paziente, come trombofilie, ipotensione sistemica o traumi diretti all'accesso¹⁹. Solitamente la trombosi ha origine da un tratto stenotico della vena arterializzata e si manifesta con maggior frequenza nei pontaggi²⁰. Una trombosi di una fistola arterovenosa si manifesta con la scomparsa del *thrill*, dolore localizzato e disfunzione dell'accesso vascolare¹⁹.
- c) Aneurisma (*Figura 5*). Si tratta di una dilatazione focale patologica della vena arterializzata tale da superare i 18 mm di diametro o 3 volte il diametro della fistola a maturazione completa. Solitamente gli aneurismi delle AVF si localizzano in posizioni specifiche, come in prossimità dell'anastomosi arterovenosa o nei siti di più frequente incannulazione durante le sedute dialitiche: questo avviene per degenerazione della parete vascolare che, per

effetto della pressione endoluminale, si sfianca nel *locus minoris resistentiae*^{19,21}. La dilatazione aneurismatica si verifica nel 43% dei pazienti dializzati tramite fistola arterovenosa²².



Figura 5. Aneurismi di fistole artero-venose²².

- d) Infezione. Questa complicanza si presenta nel 9,5% delle AVG e solo nel 0,9% delle AVF²³. Si tratta solitamente di infezioni locali dall'entità limitata, sebbene talvolta possano anche evolvere a quadri più destruenti con interessamento di tutto l'accesso vascolare, richiedendo talvolta la resezione, parziale o completa, del *graft*. L'origine di queste infezioni è da attribuirsi principalmente a contaminazioni microbiche avvenute durante l'esecuzione della dialisi, come l'infissione di aghi effettuata senza seguire le corrette procedure di asepsi²⁴; *S. aureus* è il patogeno più frequentemente isolato (52%). Le manifestazioni cliniche locali comprendono dolore, arrossamento cutaneo, edema dei tessuti al di sopra del sito d'infezione e secrezione di pus; talvolta, i pazienti presentano anche febbre e altri segni di interessamento sistemico, fino alla sepsi e al decesso (2% dei casi)²⁵.
- e) Ischemia della mano (1-8%)²⁴. Dal momento che il distretto arterioso della mano rappresenta un circolo ad alta resistenza, una volta confezionata l'anastomosi arterovenosa una parte consistente del flusso (fino all'80%) devia verso l'accesso vascolare, essendo esso un distretto a bassa resistenza²¹. Di conseguenza, la pressione di perfusione della mano si riduce immediatamente dopo la creazione della fistola, per poi tendere a un *plateau* entro due mesi²⁶. Questa condizione può insorgere settimane o mesi dopo il confezionamento di una fistola e si riscontra con maggior frequenza negli

accessi prossimali, a livello del gomito, rispetto a quelli distali; inoltre, è più comune nei pazienti con pontaggio. Qualora la mano non fosse sufficientemente irrorata, si presenterebbero i sintomi della cosiddetta sindrome da furto: un'estremità dolente, fredda, pallida o cianotica, con parestesie, impotenza funzionale ed eventuali aree di necrosi²¹.

- f) Scompenso cardiaco congestizio (12-17%). La creazione di un collegamento diretto tra un vaso arterioso e uno venoso altera la normale fisiologia cardiovascolare, dal momento che si instaura una lieve riduzione delle resistenze periferiche e un maggior ritorno venoso al cuore, il che risulta in un aumento della pressione telediastolica ventricolare e della forza contrattile. Si assiste, dunque, a un aumento dell'*output* cardiaco con potenziale sviluppo di insufficienza cardiaca ad alta gittata e ipertensione polmonare. Questa grave complicanza si sviluppa solitamente in fistole con flusso ematico molto elevato ($>1,5-2$ L/min), dunque soprattutto accessi prossimali²⁴.
- g) Emorragie. Nei pazienti con ESKD si assiste a una compromissione della funzione piastrinica dovuta alle tossine uremiche che, unitamente alla lieve trombocitopenia spesso presente in questi soggetti, rende conto di un aumentato rischio di sanguinamenti²⁷. Inoltre, è frequente l'assunzione di farmaci antiaggreganti e anticoagulanti da parte di questi pazienti²¹. Seppur rara, un'eventuale emorragia massiva della fistola arterovenosa può essere fatale e può essere conseguenza di infezioni o rottura di aneurismi. Anche questa complicanza è più frequente nelle AVG²⁸.

In conclusione, questa breve panoramica introduttiva sulle complicanze degli accessi vascolari mette in luce diverse criticità di questi ultimi e sottolinea come una sorveglianza continua e accorta sia di vitale importanza per assicurare l'efficacia dell'emodialisi nei pazienti con insufficienza renale terminale⁶.

1.2 Stenosi dell'*outflow* delle fistole arterovenose

Le complicanze più frequenti degli accessi vascolari arterovenosi sono le stenosi dell'*outflow* venoso, ovvero restringimenti patologici del lume dei vasi venosi di scarico con ripercussioni emodinamiche e, potenzialmente, funzionali dell'accesso

vascolare²⁹. La severità di una stenosi può valutata attraverso l'analisi di diversi parametri:

- Morfologici. Riguardano l'entità della riduzione del lume rispetto al diametro nativo del vaso, espresso come percentuale.
- Emodinamici. Tra questi sono inclusi la portata del vaso (valore assoluto del flusso) e l'accelerazione del flusso stesso in corrispondenza della stenosi;
- Clinici. I pazienti con stenosi clinicamente rilevanti manifestano difficoltà a condurre le sedute dialitiche, alterazioni del *thrill*, sanguinamenti prolungati dopo la fine della dialisi, incremento delle pressioni intradialitiche, edema dell'arto omolaterale o segni di ischemia della mano.³⁰

Solitamente, una stenosi viene definita emodinamicamente significativa quando la riduzione dell'area del lume è superiore al 70% dell'area totale del vaso⁶.

Dal punto di vista fisiopatologico, la catena di eventi che conduce alla formazione della stenosi origina dalla connessione iatrogena tra un vaso ad alta pressione (arteria) e un vaso a bassa pressione (vena). Dopo il confezionamento dell'anastomosi, il flusso ematico e la pressione all'interno della vena aumentano repentinamente, causandone la distensione. Lo *shear stress* generato dal flusso turbolento induce un aumento adattativo dello spessore della tonaca media in risposta alle aumentate forze di tensione parietali; in più, si assiste a un progressivo aumento del diametro della vena, fino a tre volte il calibro di partenza. Tuttavia, il fenomeno chiave alla base delle stenosi delle fistole arterovenose è l'iperplasia intimale, che si verifica nel corso delle settimane successive al confezionamento. L'elevato *shear stress* provoca l'attivazione delle cellule endoteliali, le quali aumentano la produzione di citochine pro-infiammatorie e pro-coagulanti; questo fenomeno di attivazione non interessa in modo omogeneo l'intera estensione della vena, ma si localizza in corrispondenza di focolai dove il flusso ematico non è costante, ma oscillante nel tempo^{31,32}.

Le stenosi possono essere anche precoci e, in questi casi, sono spesso responsabili della mancata maturazione di una fistola nativa neoconfezionata. La stenosi si localizza in sede iuxta-anastomotica e può essere causata da un'importante iperplasia intimale focale; alla sua genesi concorrono diversi fattori, legati sia

all'intervento di realizzazione dell'anastomosi, come l'angolo tra i due vasi collegati, sia alle caratteristiche dei vasi e delle comorbidità del paziente²⁹.

Le stenosi tardive hanno un'insorgenza graduale e inizialmente sono subcliniche, difficilmente rilevabili se non tramite il monitoraggio tramite parametri intradialitici o ecocolordoppler. Spesso si riscontra ipertensione venosa durante la dialisi a causa dell'ostruzione dell'*outflow* venoso, ma la manifestazione più comune è l'edema regionale. Altri segni possono essere un'iperpulsatilità della vena arterializzata, la presenza di iperpigmentazione, sclerosi e ulcerazioni cutanee³³. Le stenosi possono insorgere a diversi livelli lungo lo scarico venoso.

1.2.1 Stenosi venose periferiche

Le stenosi venose periferiche (*Figura 6*) sono un gruppo di lesioni che interessano lo scarico dell'accesso vascolare tra la sede di allestimento della fistola e l'ascella, ovvero la vena cefalica, la vena basilica e la vena ascellare. In quest'ambito non vengono convenzionalmente incluse le stenosi dell'arco della vena cefalica, considerate un gruppo a sé stante per via delle sue peculiarità anatomiche e per l'alta incidenza di stenosi a carico di questo segmento.

Le stenosi periferiche più frequenti sono quelle iuxta-anastomotiche (80% del totale), ovvero lesioni a carico dei primi 2 cm di vena a valle dell'anastomosi arterovenosa. Tali stenosi sono una causa frequente di mancata maturazione della vena arterializzata, con conseguente fallimento dell'accesso vascolare³⁴.

Le lesioni stenotiche possono svilupparsi anche a carico del segmento della vena sottoposto a frequenti incannulazioni durante le sedute dialitiche. Si tratta di una complicanza tipica delle fistole mature, con la presenza di stenosi dalle caratteristiche variabili in termini di numero, lunghezza ed entità³⁴.

Altre possibili sedi di insorgenza di stenosi venose periferiche sono i tratti di vaso in prossimità di valvole o di ramificazioni venose, laddove lo *shear stress* del flusso turbolento si amplifica³⁴.

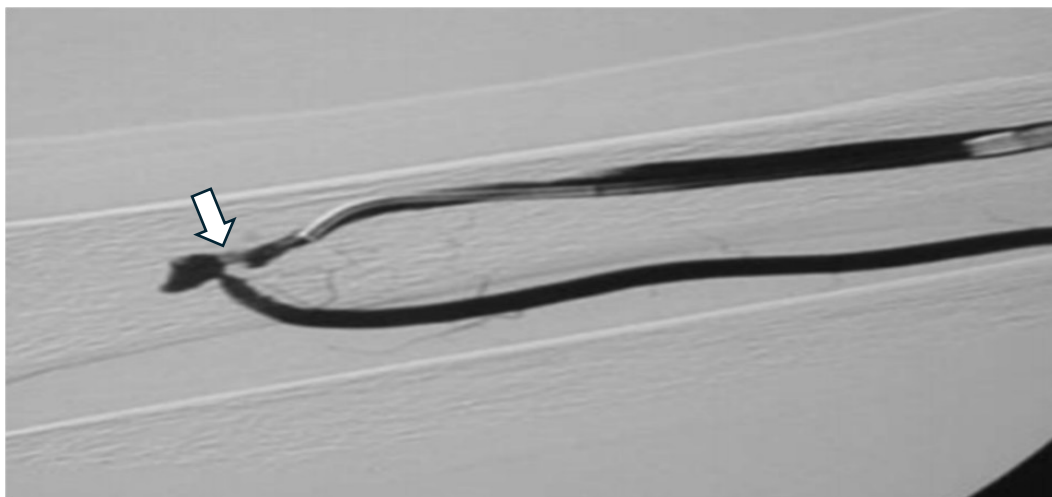


Figura 6. Stenosi venosa periferica a livello dell'avambraccio. U.O.C. Chirurgia Vascolare ed Endovascolare di Padova.

1.2.2 Stenosi dell'arco della vena cefalica

Il segmento più prossimale della vena cefalica è il tratto più frequentemente interessato da stenosi ed è il più complesso da approcciare dal punto di vista endovascolare³⁵.

L'arco della vena cefalica rappresenta l'ultima porzione del vaso prima del suo sbocco nella vena ascellare, il quale avviene circa ad angolo retto. In questo distretto, la vena arterializzata si approfonda nella fascia clavipettorale, dove viene sottoposta a notevoli sollecitazioni muscolo-tendinee. La peculiare anatomia della vena, insieme alla presenza di valvole e all'aumentato flusso ematico a causa della presenza della fistola arterovenosa, rende conto del facilitato sviluppo di iperplasia intimale e, conseguentemente, di stenosi³⁶. Per via di tali fattori predisponenti, l'arco della vena cefalica è un frequente sito di stenosi, con tassi di incidenza variabili tra il 4,25 e il 64% dei pazienti con AVF³⁷. Inoltre, questa complicanza si presenta più frequentemente nei pazienti con fistola brachiocefalica (55%) rispetto a quelli con un accesso radiocefalico (7%), poiché la vena cefalica costituisce l'unico vaso di scarico dell'AVF prossimale; al contrario, in un'AVF distale il flusso centripeto si distribuisce in più rami venosi³⁸. In più, la stenosi dell'arco della cefalica si associa frequentemente a trombosi, con conseguenti disfunzioni dell'accesso e necessità di intervento chirurgico volto a ripristinarne la pervietà^{35,39}.

1.2.3 Stenosi iuxta-anastomotiche delle fistole protesiche

La stenosi dell'anastomosi tra protesi e vena (*Figura 7*) rappresenta la complicanza più frequente dei pontaggi e favorisce l'insorgenza della trombosi dell'accesso vascolare protesico. Tra le cause di questa complicanza si riconoscono il trauma chirurgico legato al confezionamento dell'anastomosi, lo *shear stress* del flusso turbolento e la reazione dell'organismo nei confronti del corpo estraneo rappresentato dal *bypass* di ePTFE⁴⁰. Qualora la stenosi dovesse rivelarsi clinicamente significativa, con manifestazioni di ipertensione venosa e alterazione dei parametri intradialitici, è indicato procedere con la correzione chirurgica o endovascolare della lesione al fine di prevenire la disfunzione dell'accesso vascolare²⁹.

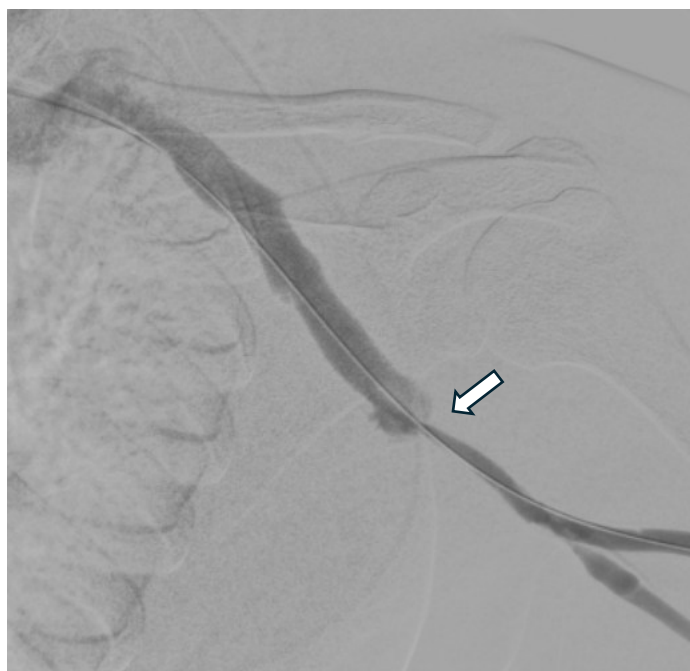


Figura 7. Stenosi iuxta-anastomotica dell'anastomosi tra protesi e vena in un paziente con pontaggio (freccia bianca). U.O.C. Chirurgia Vascolare ed Endovascolare di Padova.

1.2.4 Stenosi venose centrali

Le stenosi venose centrali (CVS, *Central Venous Stenosis*) comprendono le lesioni steno-occlusive a carico delle vene succlavie, delle vene brachiocefaliche (tronchi anonimi) e della vena cava superiore. In particolare, la localizzazione anatomica e

l'estensione del coinvolgimento di quest'ultimo grande vaso vengono categorizzate mediante la classificazione di Stanford e Doty (*Figura 8*)⁴¹.

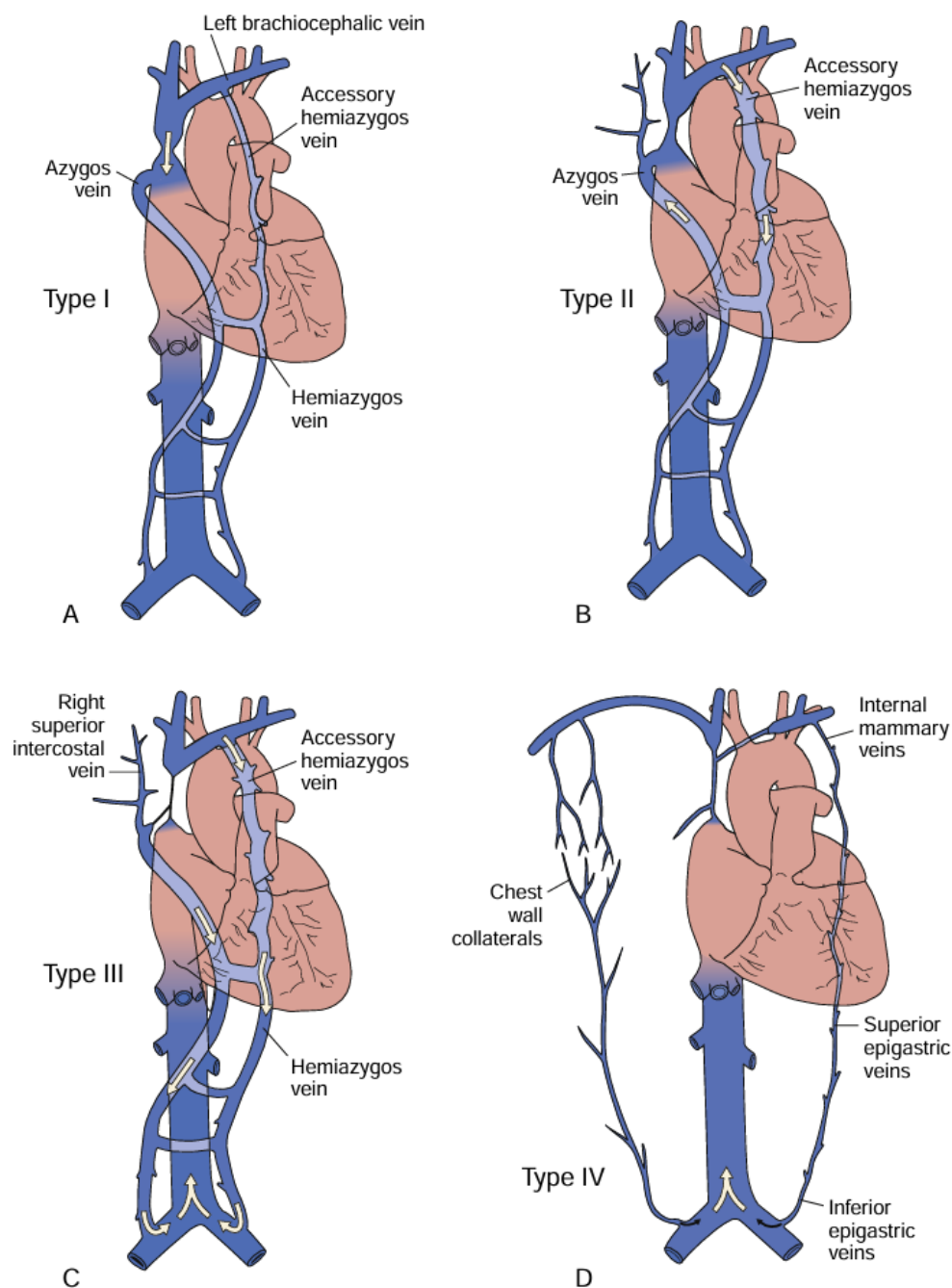


Figura 8. Classificazione venografica di Stanford e Doty per le steno-occlusioni della vena cava superiore (VCS). (A) Tipo I: stenosi severa con flusso ortodromico nella VCS e nella vena azygos, con iniziale congestione dei circoli collaterali (emiazygos ed emiazygos accessoria). (B) Tipo II: stenosi serrata od occlusione della VCS con azygos pervia e flusso ortodromico. (C) Tipo III: occlusione della VCS con flusso retrogrado sia nell'azygos che nell'emiazygos accessoria. (D) Tipo IV: occlusione estesa della VCS, delle vene brachiocefaliche e della vena azygos, con ipertrofia dei circoli collaterali toracici ed epigastrici. Da Sidawy et al., Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy.

Trattandosi di un fenomeno patologico a insorgenza insidiosa e decorso ingravescente, molto spesso esso rimane del tutto asintomatico fino a stenosi di severa entità o alla completa occlusione. Clinicamente, la manifestazione più rilevante di questa complicanza risulta essere l'edema dell'arto superiore omolaterale e del volto accompagnato da ipertensione venosa e ridotto flusso dell'accesso vascolare, con conseguente riduzione della portata ematica durante la dialisi. In più, quando anche la vena cava superiore è interessata dalla stenosi, si verifica una drastica riduzione del ritorno venoso dal capo, dagli arti superiori e dalla porzione superiore del tronco, determinando una severa congestione ematica. Tale condizione, nota come sindrome della vena cava superiore, si manifesta con turgore giugulare, circoli collaterali superficiali ipertrofici (*Figura 9*), edema “a mantellina” degli arti superiori, del torace e del volto, dispnea e, in casi critici, edema laringeo e/o cerebrale^{42,43}. Circa il 13% dei pazienti sottoposti a emodialisi tramite accesso vascolare arterovenoso sviluppano una stenosi venosa centrale⁴².



Figura 9. Circoli collaterali in paziente con stenosi venosa centrale clinicamente significativa. U.O.C. Chirurgia Vascolare ed Endovascolare di Padova.

Il principale fattore di rischio per lo sviluppo di stenosi venose centrali è il pregresso posizionamento di cateteri venosi centrali. Oltre al numero di precedenti

incannulazioni con CVC, altri fattori associati a un aumentato rischio di stenosi venosa centrale sono l'utilizzo di cateteri di grosso calibro, la durata della loro permanenza *in situ* e l'accesso del CVC tramite la vena succlavia⁴⁰. Tuttavia, le stenosi venose centrali possono insorgere anche in assenza di precedenti utilizzi di CVC. In questi casi il meccanismo alla base della loro insorgenza non è noto, sebbene vi sia una correlazione tra queste complicanze e le fistole arterovenose prossimali ad alto flusso⁴⁴.

La patogenesi delle stenosi venose centrali è multifattoriale, sebbene non sia ancora del tutto chiarita. Tra i fattori più rilevanti si annovera il contatto tra il corpo estraneo (CVC) e la parete venosa che, agendo da spina irritativa, induce l'attivazione della risposta infiammatoria e l'apposizione di uno strato di fibrina sulla superficie del catetere. Il trauma è perpetuato dal fatto che il catetere, non essendo fisso, tende ad esercitare un'azione di sfregamento sull'endotelio del vaso durante la respirazione e altri movimenti del tronco e della testa. Inoltre, le turbolenze dell'aumentato flusso ematico (dovuto alla fistola arterovenosa) predispongono alla deposizione di piastrine e inducono l'ispessimento della parete⁴⁵.

Altri fattori di rischio noti per lo sviluppo di stenosi venose centrali sono l'utilizzo di PICC (*Peripherally Inserted Central Catheters*), l'impianto di *pacemaker* o defibrillatori e alcune caratteristiche intrinseche del CVC, come il materiale da cui è costituito, la sua forma, la posizione della sua punta e il suo calibro⁴⁵.

1.2.5 Diagnosi e trattamento delle stenosi venose

In seguito al confezionamento dell'accesso vascolare arterovenoso, è necessario un monitoraggio costante mediante esame clinico periodico e rilevazione dei parametri intradialitici⁶. La sorveglianza così attuata consente di verificare la corretta maturazione della fistola e diagnosticare precocemente eventuali stenosi prevenendo l'insorgenza di trombosi e la conseguente disfunzione dell'accesso vascolare. Se eseguite da personale adeguatamente formato, queste valutazioni risultano semplici, economiche, riproducibile e dotate di una buona sensibilità⁹.

Nel momento in cui vengono rilevate alterazioni tali da far sospettare la presenza di una stenosi clinicamente rilevante, l'*iter* prevede l'esecuzione in prima battuta di un'indagine ultrasonografica con ecocolordoppler; se il sospetto permane, si procede con indagini radiologiche (TC, flebografia) di secondo livello⁶.

Si definisce clinicamente significativa una stenosi associata alla comparsa di segni e sintomi e che causa una riduzione del lume superiore al 50% rispetto al diametro della vena arterializzata. In presenza di tali criteri, si procede con la pianificazione dell'intervento volto a correggere la stenosi. Tuttavia, non è indicato il trattamento di stenosi asintomatiche ed emodinamicamente non significative, dal momento che una correzione preventiva della stenosi sembra non essere associata a benefici significativi in termini di pervietà secondaria o di riduzione degli eventi trombotici^{9,46}.

Il *gold standard* per il trattamento delle stenosi venose è l'approccio endovascolare, in virtù della sua ridotta invasività e dei buoni tassi di successo. La prima linea di trattamento è costituita dall'angioplastica transluminale percutanea (PTA); il posizionamento di *stent*, invece, rappresenta la seconda scelta ed è riservato a lesioni resistenti alla sola PTA, come le stenosi dell'anastomosi tra *graft* e vena nei pontaggi, oppure nel caso di re-stenosi intra-*stent*⁹.

L'angioplastica (PTA) è una procedura mininvasiva caratterizzata da elevati tassi di successo tecnico intraprocedurale e rapidità d'esecuzione. Tuttavia, le stenosi venose trattate con sola PTA hanno un'elevata tendenza alla recidiva, variabile a seconda delle casistiche dal 26% al 62% a 12 mesi dall'angioplastica⁴⁷.

Esistono diverse tipologie di palloni per PTA: convenzionali (semi-complianti o non complianti), *cutting balloons* e palloni medicati. La scelta del dispositivo da utilizzare è determinata da fattori quali le caratteristiche della stenosi e la sua localizzazione, oltre che dalla disponibilità dei vari modelli di pallone⁴⁸.

Per quanto riguarda i palloni convenzionali, essi possono essere distinti in semi-complianti e non complianti: i primi aumentano, entro limiti definiti, il proprio diametro proporzionalmente alla pressione di gonfiaggio; i secondi mantengono un diametro costante nonostante l'incremento della pressione. L'utilizzo dei palloni semi-complianti è riservato a lesioni situate in distretti curvi del vaso. Al contrario, i palloni non-complianti sono dotati di una maggiore forza radiale che li rende

idonei al trattamento di stenosi che si sono dimostrate resistenti a precedenti tentativi di PTA⁴⁸.

I *cutting balloons* sono palloni dotati di tre o quattro aterotomi, ovvero piccole lame fissate alla superficie esterna del pallone e disposte lungo l'asse maggiore del dispositivo. Queste, grazie all'espansione del pallone, sono in grado di effettuare dei tagli longitudinali nel tratto di vaso stenotico con conseguente risoluzione della stenosi tramite l'interruzione dell'anello di iperplasia intimale. Inoltre, per un corretto utilizzo richiedono pressioni di gonfiaggio inferiori. Questa tipologia di palloni può essere impiegata in caso di lesioni resistenti alla PTA classica, dato che il loro utilizzo ha dimostrato di migliorare la pervietà primaria rispetto a palloni convenzionali, soprattutto in caso di lesioni lunghe (>2 cm)⁴⁸. Tuttavia, i *cutting balloons* non sembrano conferire vantaggi in termini di pervietà primaria a 6 mesi rispetto alla PTA convenzionale, motivo per cui il loro utilizzo è riservato a casi particolari⁹.

Infine, i palloni medicati (DCB, *Drug Coated Balloons*) sono dispositivi semi-compliant progettati per rilasciare *in loco* farmaci antiproliferativi, quali paclitaxel o il sirolimus, in grado di sopprimere la risposta infiammatoria che si instaura in seguito all'angioplastica. Infatti, la flogosi può evolvere in una fibrosi della parete venosa con conseguente retrazione cicatriziale e, infine, una recidiva della stenosi⁴⁸. L'utilizzo di DCB si è dimostrato superiore rispetto alla PTA convenzionale in termini di pervietà a 12 mesi (63,8% del gruppo trattato con DCB rispetto al 43,6% della PTA standard)⁴⁹. Comunque, l'utilizzo dei palloni medicati non rappresenta la prima linea di trattamento delle stenosi degli accessi vascolari arterovenosi⁹.

L'utilizzo di *stent* per la risoluzione delle stenosi venose degli accessi vascolari è riservato a indicazioni specifiche, quali restenosi ricorrenti (anche intra-*stent*) e trombosi ricorrenti nei pontaggi⁹. L'utilizzo di *stent* metallici scoperti è generalmente sconsigliato a causa dell'elevata frequenza di re-stenosi intra-*stent*⁹, sebbene in casi selezionati possano essere applicati con successo per trattare lesioni refrattarie all'angioplastica⁵⁰. Gli *stent* coperti autoespandibili (*Figura 10*) sono la tipologia più comunemente utilizzata nelle stenosi venose delle AVF, il loro impiego è associato a migliori tassi di pervietà primaria a distanza di 6 e 12 mesi dal posizionamento (78,7% e 47,9%) rispetto alla sola PTA (55,8% e 21,2%)⁵¹. Questi

presidi si sono dimostrati superiori all'angioplastica anche nel trattamento endovascolare delle stenosi anastomotiche dei *bypass* e delle re-stenosi intra-*stent*⁹.



Figura 10. Stent coperto autoespandibile modello Viabahn (W.L. Gore & Associates, Flagstaff, AZ, USA).

Il trattamento delle stenosi dell'arco della vena cefalica richiede un approfondimento dedicato in virtù della loro incidenza elevata e della complessità anatomica che caratterizza questo distretto. Anche in questo caso il *gold standard* terapeutico è l'angioplastica percutanea, sebbene la pervietà primaria a 6 mesi sia limitata, attestandosi intorno al 42%⁵². L'utilizzo degli *stent* scoperti in aggiunta alla PTA convenzionale non sembra essere associato a un miglioramento della pervietà⁹. Al contrario, gli *stent* coperti (*Figura 11*) consentono di ottenere una migliore pervietà primaria a un anno di distanza dal re-intervento rispetto agli *stent* scoperti⁵³ e all'angioplastica⁴², insieme a una riduzione dei re-interventi per mantenere la pervietà dell'accesso. Tuttavia, la principale complicanza legata al posizionamento di *stent* coperti è la possibilità di una loro migrazione in vena ascellare o vena succlavia, con conseguente occlusione dell'asse venoso dell'arto superiore. Quest'evenienza, oltre a causare sintomi di congestione venosa, compromette la creazione di futuri accessi vascolari nell'arto omolaterale⁵⁴.

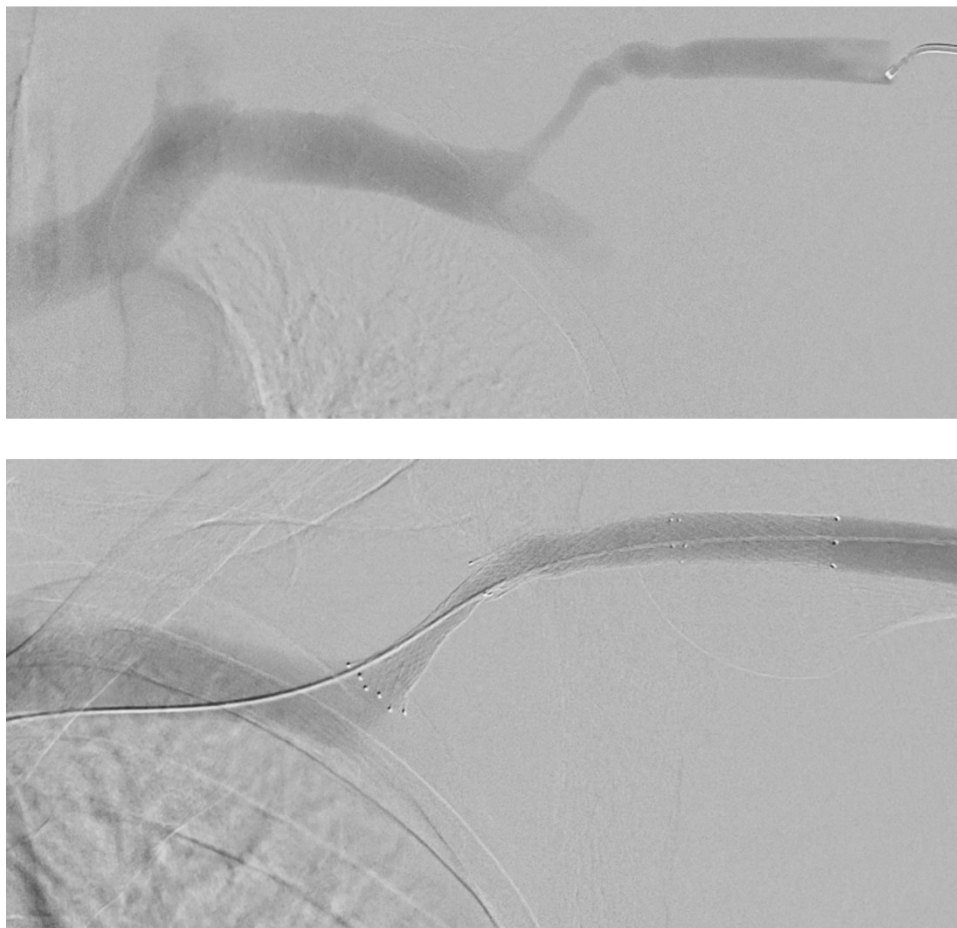


Figura 11. Stenosi dell'arco della vena cefalica. (A) Immagine flebografica che rileva la presenza di una stenosi importante del tratto terminale del vaso. (B) Posizionamento di uno stent coperto, con completa risoluzione della stenosi. U.O.C. Chirurgia Vascolare ed Endovascolare di Padova.

L'approccio chirurgico tradizionale per la correzione delle stenosi venose è stato quasi del tutto rimpiazzato dalle procedure endovascolari. Nonostante ciò, esso mantiene indicazioni specifiche in determinate situazioni, come in caso di restenosi ricorrenti, di lesioni non trattabili per via endovascolare e nei casi in cui l'intervento chirurgico permetta di garantire migliori risultati a lungo termine in termini di pervietà. Vi sono diverse opzioni chirurgiche percorribili per approcciare queste lesioni, tra cui la sostituzione del segmento di vena stenotico con *graft* o l'applicazione di *patch* di allargamento, a seconda della lunghezza della lesione. In conclusione, la revisione chirurgica delle stenosi delle fistole arterovenose viene solitamente considerata come soluzione di salvataggio in caso di fallimento dei pregressi tentativi di trattamento endovascolare⁹.

2. TRATTAMENTO ENDOVASCOLARE DELLE STENOSI VENOSE CENTRALI IN PAZIENTI CON FISTOLA ARTEROVENOSA

L'elevata frequenza e la difficoltà di trattamento delle stenosi venose centrali nei pazienti con fistola arterovenosa per emodialisi rendono questa complicanza una sfida chirurgica rilevante. La tempestività di diagnosi e di trattamento è di cruciale importanza per prevenire la disfunzione dell'accesso vascolare e la comparsa di una sintomatologia severa da congestione.

Il sospetto di stenosi venosa centrale è clinico, basato sulla presenza di inefficacia dialitica e delle manifestazioni cliniche descritte nel *Capitolo 1.2.4*. La conferma diagnostica non può essere ottenuta tramite ecocolordoppler, dal momento che non è possibile visualizzare adeguatamente le vene centrali con l'ultrasonografia per via della loro posizione intratoracica, limite ulteriormente accentuato nei pazienti obesi. Tuttavia, l'ecografia rimane un'indagine di prima linea poiché presenta diversi vantaggi: *in primis*, si tratta di una metodica poco costosa, non invasiva e che non impiega mezzi di contrasto nefrotossici. In più, consente di escludere complicanze a carico di altri segmenti dell'accesso vascolare. Infine, permette di rilevare segni indiretti di stenosi centrale, ovvero l'assenza delle variazioni di calibro della vena, dovute alla respirazione, e la scomparsa onde atriali polifasiche (pulsatilità atriale trasmessa)⁴³.

La tecnica radiologica non invasiva più indicata per lo studio delle stenosi venose centrali è la TC con mezzo di contrasto, che consente la completa esplorazione delle strutture vascolari del mediastino⁹, sebbene anche la risonanza magnetica (angio-RM) costituisca un'efficace alternativa⁵⁵.

La tecnica radiologica *gold standard* per la diagnosi delle stenosi venose centrali è la flebografia. Pur essendo invasiva, essa consente di definire con grande precisione la localizzazione e l'entità della stenosi^{6,43}. Un significativo vantaggio di questa metodica risiede nella possibilità di associare la fase diagnostica a quella operativa: infatti, se alla flebografia si rileva una stenosi clinicamente significativa, è infatti possibile procedere contestualmente al trattamento endovascolare nella stessa sessione, con conseguente riduzione dello stress per il paziente e ottimizzazione dei tempi procedurali.

Il trattamento delle stenosi venose centrali è indicato in caso di persistenti manifestazioni cliniche di congestione di grado moderato/severo e e/o di disfunzione dell'accesso vascolare per emodialisi⁹.

Le linee guida KDOQI sconsigliano il trattamento le stenosi venose centrali asintomatiche, dal momento che l'intervento precoce non sembra offrire un rapporto rischio-beneficio favorevole⁹. Infatti, non soltanto la correzione preventiva della stenosi non apporta vantaggi clinici del paziente, essendo egli asintomatico, ma al contrario può stimolare una più rapida progressione delle lesioni subcliniche a uno stadio clinicamente manifesto a causa del trauma alla parete venosa⁵⁶. Inoltre, nei pazienti con stenosi venose centrali paucisintomatiche si può assistere a una regressione spontanea della sintomatologia grazie allo sviluppo progressivo di circoli collaterali che mitigano gli effetti delle aumentate resistenze allo scarico venoso⁵⁶.

2.1 Angioplastica percutanea (PTA)

L'approccio chirurgico endovascolare di prima linea secondo le linee guida è costituito dall'angioplastica percutanea (PTA)⁹. Tuttavia, essa fornisce spesso risultati subottimali a causa dell'alto tasso di recidiva. Infatti, la pervietà primaria a 6 mesi dopo la PTA si attesta tra il 23% e il 63% a seconda delle casistiche reperibili in letteratura⁵⁷.

La tecnica endovascolare di angioplastica standard prevede inizialmente la puntura dell'accesso vascolare arterovenoso e il posizionamento di un introduttore in direzione anterograda. Previa somministrazione sistemica di eparina, si inseriscono filo guida e catetere. Successivamente, si esegue uno studio flebografico per confermare la presenza della stenosi venosa, valutarne l'entità e l'estensione (*Figura 12, A*). La stenosi viene quindi oltrepassata dal filo guida; in caso di occlusione e impossibilità di valicare la lesione tramite l'accesso dall'arto superiore, può rendersi necessario un secondo accesso endovascolare per via femorale per tentare la ricanalizzazione. Una volta ripristinata la pervietà del vaso, sul filo guida viene fatto avanzare il pallone per angioplastica delle dimensioni più idonee al calibro del vaso da trattare. Il pallone viene gonfiato alla pressione desiderata, variabile a seconda del modello, e lasciato in sede per 1-3 minuti. Al

termine di questo intervallo, il pallone viene sgonfiato e rimosso. Infine, viene eseguita una flebografia volta a verificare il risultato ottenuto (*Figura 12, B*); se esso è giudicato soddisfacente, si conclude la procedura⁵⁷.



Figura 12. Angioplastica percutanea (PTA) per stenosi severa della vena brachiocefalica sinistra. (A) immagine in cui si visualizza la stenosi (freccia nera); si noti la copiosità di vasi collaterali ipertrofici. (B) risultato post-PTA, con ripristino della pervietà del lume e del normale flusso⁵⁵.

In caso di stenosi residua, è possibile ripetere l'angioplastica con un pallone circa 2 mm più largo. Invece, se si verifica un *recoil* elastico della stenosi, molto frequente in questa patologia, è possibile ritentare un nuovo ciclo di PTA o considerare il posizionamento di uno *stent*. Purtroppo, in alcuni casi il vaso trattato può andare incontro a rottura, esitando in un'emorragia mediastinica con emotorace e/o emopericardio. In tal caso, è necessario tentare un'emostasi endovascolare, inizialmente con un pallone gonfiato a bassa pressione e poi con il posizionamento di uno *stent* coperto⁵⁷.

L'utilizzo di *cutting balloons* per il trattamento delle stenosi venose centrali è molto limitato a causa del rischio di rottura accidentale della vena per via dei tagli effettuati dagli aterotomi⁶⁰. Dal canto loro, i palloni medicati hanno dimostrato buoni risultati, ma il loro utilizzo è limitato⁵⁸.

Complessivamente, l'angioplastica risulta essere un trattamento mininvasivo, di semplice esecuzione e dotato di alti tassi di successo intraprocedurale (70-90%), sebbene i risultati a lungo termine di questo trattamento siano deludenti; a causa di ciò, i pazienti con stenosi venose centrali possono subire più interventi a causa delle frequenti re-stenosi a carico di questi vasi⁴³.

2.2 Stent

Lo *stenting* riveste un ruolo di seconda linea nel trattamento delle stenosi venose centrali, trovando indicazione nei casi di restenosi dovuti all'*elastic recoil* in seguito all'angioplastica⁹.

La procedura endovascolare per il posizionamento di *stent* ricalca le fasi iniziali della PTA (*Figura 13*). Una volta raggiunto il sito di stenosi e averlo oltrepassato con il filo guida, si procede solitamente con un'angioplastica volta a pre-dilatare la vena per preparare il lume all'inserimento dello *stent*. Successivamente, viene inserito il sistema di rilascio su cui è caricato lo *stent*. Al termine della procedura viene eseguito un flebogramma di controllo per verificare il corretto posizionamento del dispositivo e la pervietà del vaso.

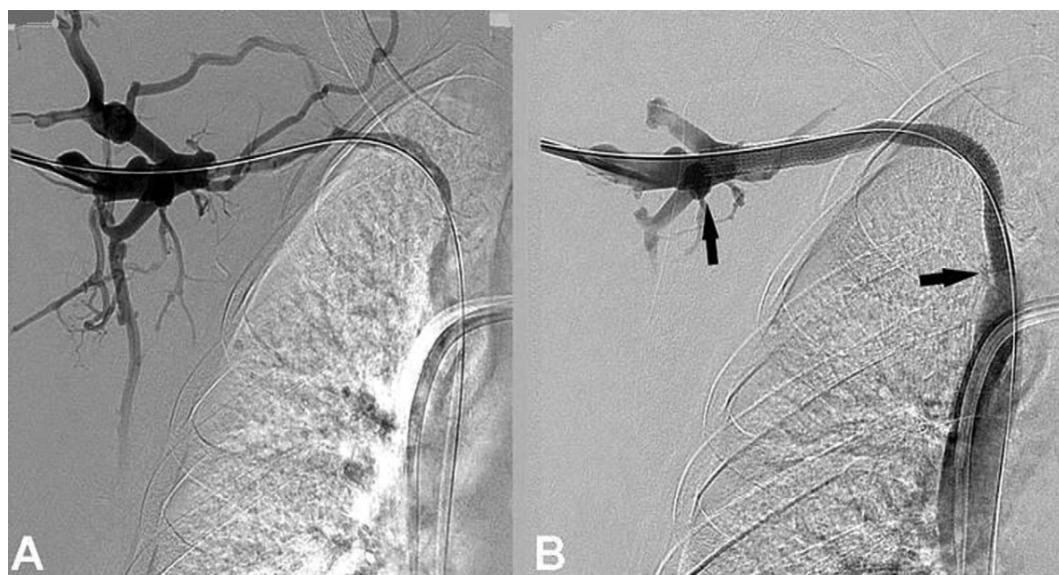


Figura 13. Angioplastica e *stenting* in paziente con occlusione completa dell'asse succlavio-brachiocefalico. (A) predilatazione mediante PTA. (B) flebogramma di controllo in seguito al rilascio di uno *stent* coperto che copre tutta la lesione. Le frecce nere indicano le estremità dello *stent*⁵⁷.

In base al meccanismo di apertura, si distinguono *stent* autoespandibili, la cui espansione è spontanea dopo il rilascio della guaina contenitiva, e *stent* espandibili su pallone, che sono dotati di un pallone che ne guida l'espansione. Comunemente, nel distretto venoso centrale si opta per l'utilizzo di *stent* autoespandibili per via della minore rigidità del dispositivo, migliorando la sua manovrabilità in caso di anatomie tortuose. La scelta delle dimensioni degli *stent* da utilizzare dipende dall'anatomia della lesione: solitamente si utilizzano endoprotesi di diametro

elevato (10-12 mm), dato il calibro importante delle vene centrali. È fondamentale che lo *stent* copra interamente la lunghezza della stenosi, ma al contempo deve essere posizionato in modo tale da evitare l'ostruzione della confluenza di altre vene importanti, come la giugulare interna omolaterale o la vena brachiocefalica controlaterale. Una volta rilasciato, lo *stent* può essere ulteriormente espanso mediante palloni per angioplastica (*molding*), con lo scopo di raggiungere l'espansione ottimale dello *stent* e permettere una migliore apposizione alle pareti venose⁵⁹.

Il razionale dell'impiego degli *stent* metallici scoperti (*bare metal stent*) è di fornire supporto meccanico statico all'angioplastica: questi dispositivi fungono da impalcatura per contrastare l'*elastic recoil* delle stenosi, garantendo eccellenti tassi di successo intraprocedurale⁵⁸. Tuttavia, il loro impiego non ha mostrato vantaggi significativi in termini di pervietà a medio e lungo termine rispetto alla sola PTA⁶⁰, dal momento che questa tipologia di *stent* non è efficace nel prevenire la recidiva della stenosi nel tratto di vena coperto dalle maglie dello *stent*, a causa dell'iperplasia intinale. Inoltre, questi presidi possono talvolta dar luogo a complicanze, come migrazioni o fratture delle maglie dello *stent*, compromettendo la fattibilità di future procedure endovascolari^{59,61}.

L'impiego di *stent* coperti (*stent-graft* o endoprotesi) garantisce risultati più duraturi in termini di pervietà primaria rispetto ai dispositivi scoperti e, per questo motivo, sono il modello di prima scelta^{9,60}. L'utilizzo degli *stent* coperti risulta essere una procedura sicura ed efficace nell'assicurare buoni tassi di pervietà nel lungo periodo grazie allo strato di PTFE che, rivestendo le maglie metalliche, funge da barriera contro lo sviluppo dell'iperplasia intinale, responsabile della recidiva di stenosi in vasi trattati con *stent* scoperti⁶².

Durante il rilascio dell'endoprotesi è importante evitare, se l'anatomia della lesione lo consente, l'occlusione dello scarico dei più importanti circoli venosi collaterali (vene azygos ed emiazygos, vene toraciche laterali, vene intratoraciche, plesso venoso vertebrale), dal momento che ciò comporterebbe un immediato aggravamento dei sintomi di sovraccarico venoso⁶³.

2.3 Ecografia intravascolare: possibili applicazioni al distretto anonimo-cavale

L'ecografia intravascolare (IVUS, *IntraVascular UltraSound*) è una tecnica di *imaging* che si avvale di un catetere sulla cui estremità è montato un piccolo trasduttore piezoelettrico che emette ultrasuoni ad alta frequenza (10-40 MHz) in direzione radiale. Una volta all'interno del lume, tale sonda permette di ottenere immagini trasversali del vaso, a scala di grigi, con una visualizzazione dettagliata morfologia parietale e la caratterizzazione delle lesioni; inoltre, consente di effettuare misurazioni in tempo reale del diametro luminale e dello spessore di parete^{64,65}.

Attualmente, l'IVUS è il *gold standard* nello studio qualitativo delle arterie coronarie al fine di caratterizzare le placche ateromatose in termini di localizzazione, dimensioni e composizione. Le immagini IVUS possono fornire informazioni aggiuntive per guidare il successivo *decision-making* clinico, come la scelta tra effettuare la sola PTA o procedere con lo *stenting*. In seguito alla procedura selezionata, essa permette di valutare il successo del trattamento⁶⁵.

L'ecografia intravascolare trova applicazione anche nel trattamento endovascolare delle patologie aorto-iliache e dell'arteriopatia obliterante degli arti inferiori. In questi contesti, l'IVUS risulta efficace nell'identificare con precisione le lesioni aterosclerotiche calcifiche e gli osti di origine delle arterie collaterali; in più, tale tecnica consente di guidare la scelta delle dimensioni degli *stent* da utilizzare e, dopo il loro rilascio, di controllare la presenza di eventuali difetti di posizionamento, con una sensibilità maggiore rispetto all'angiografia a sottrazione digitale⁶⁶.

Lo standard per l'*imaging* intra-operatorio per la valutazione degli accessi vascolari per emodialisi è costituito dall'angiografia a sottrazione digitale (DSA, *Digital Subtraction Angiography*), una metodica invasiva che restituisce immagini dell'intero albero di scarico venoso dell'accesso vascolare, con la possibilità di localizzare e definire il grado di severità delle stenosi⁹.

L'utilizzo dell'IVUS per la valutazione delle stenosi venose è raccomandato anche dalle più recenti linee guida KDOQI, sebbene non sia precisata l'indicazione per le stenosi del distretto venoso centrale⁹. In tale ambito, l'ecografia intravascolare si

configura come una tecnica complementare alla DSA, essendo in grado di caratterizzare con grande dettaglio le lesioni e permettendo una riduzione dei tempi di utilizzo della fluoroscopia e della quantità di mezzo di contrasto iniettato. Inoltre, l'IVUS sopperisce ad alcune limitazioni intrinseche dell'angiografia: l'acquisizione di immagini esclusivamente biplanari, l'impossibilità di visualizzare direttamente la parete venosa e la dipendenza dal mezzo di contrasto iodato, in risposta al quale alcuni soggetti possono manifestare reazioni allergiche e nefrotossicità⁶⁷. Infine, non di rado la DSA sottovaluta in maniera significativa l'entità della stenosi residua in seguito al trattamento endovascolare (*Figura 14*)⁶⁸.

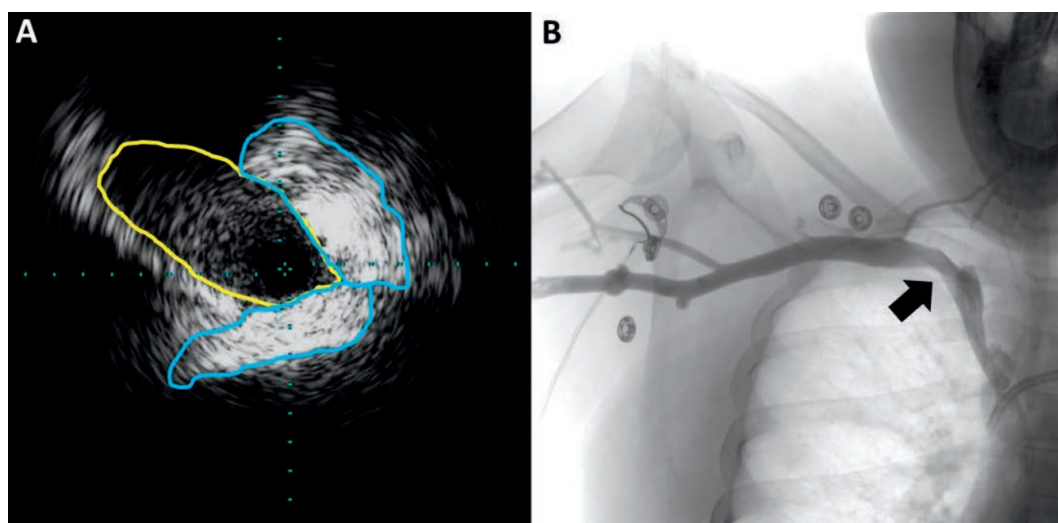


Figura 14. Stenosi della vena succlavia destra. (A) l'ecografia intravascolare documenta la presenza di una riduzione significativa del lume (giallo) con importante ispessimento parietale (blu), mentre il flebogramma (B) sottostima ampiamente la stenosi⁶⁶.

Nella fase iniziale, le immagini ultrasonografiche ottenute con l'IVUS aumentano l'accuratezza nella misurazione del diametro della vena, nel determinare entità e lunghezza della stenosi e la posizione degli osti dei vasi collaterali: queste informazioni guidano la delicata fase di *sizing* dei dispositivi da impiegare. Grazie all'IVUS è possibile indagare il risultato del trattamento e rilevare eventuali criticità, come una non completa adesione dello *stent* alla parete o una stenosi residua dovuta all'*elastic recoil*⁶⁹.

Dunque, l'IVUS è in grado di fornire agli operatori dati morfologici superiori a quelli ottenibili con la sola flebografia. In quest'ottica, l'applicazione dell'*imaging* intravascolare per il trattamento delle stenosi venose del distretto anonimo-cavale appare come una preziosa risorsa, date le difficoltà legate alla complessità sia

dell'anatomia regionale, sia delle lesioni a carico di queste vene. Le informazioni ricavate con questa metodica hanno la potenzialità di condizionare la scelta del trattamento più appropriato e, conseguentemente, di migliorare l'*outcome* dei pazienti in termini di libertà da re-intervento^{69,70}.

3. OBIETTIVI DELLA TESI

Lo scopo di questo studio è di valutare l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo di *stent* coperti espandibili su pallone per il trattamento delle stenosi venose centrali in pazienti con malfunzionamento dell'accesso vascolare arterovenoso e manifestazioni cliniche ascrivibili alla congestione del distretto venoso centrale.

L'*endpoint* primario dello studio è la pervietà primaria. Gli *endpoint* secondari sono l'efficacia, la sicurezza del trattamento endovascolare, la risoluzione dei sintomi e la libertà da reintervento.

4. MATERIALI E METODI

4.1 Disegno dello studio

Tra dicembre 2021 e marzo 2024, sono stati arruolati in questo studio longitudinale prospettico dieci pazienti consecutivi. I soggetti, tutti in trattamento emodialitico di mantenimento, sono stati presi in carico dall'Unità Operativa Complessa di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare dell'Azienda Ospedaliera Università Padova (AOUP) e sottoposti a procedura endovascolare presso la sala ibrida del medesimo ospedale con l'impiego di *stent* coperti espandibili su pallone, modello VBX (W.L. Gore & Associates, Flagstaff, AZ, USA).

Tutti i pazienti hanno aderito al *follow-up* chirurgico programmato a tre mesi dopo la data dell'intervento, consistente in un esame obiettivo e un'indagine ultrasonografica con eco-color-doppler. Parallelamente, la funzionalità dell'accesso vascolare è stata monitorata durante le sedute dialitiche tramite la valutazione dei parametri intradialitici.

I criteri di inclusione prevedevano l'arruolamento di pazienti adulti maggiorenni, non in gravidanza, in trattamento emodialitico mediante fistola arterovenosa all'arto superiore e portatori sintomatici di stenosi venosa centrale clinicamente significativa, ovvero con presenza di sintomi di sovraccarico venoso o di disfunzione dell'accesso vascolare.

4.2 Raccolta dati

Il gestionale sanitario virtuale "Galileo e-Health Solutions®" dell'azienda NoemaLife, in uso all'Azienda Ospedaliera di Padova, è stata la fonte da cui sono stati acquisiti i dati anamnestici, clinici e chirurgici dei pazienti. Le informazioni raccolte sono state inserite in un database Excel e suddivise in diverse categorie: dati demografici, anamnestici, precedente posizionamento di CVC, localizzazione della lesione, manifestazioni cliniche, dati intraoperatori e *follow-up*.

4.3 Analisi statistica

Le variabili quantitative sono state espresse come media $\pm$ deviazione standard, mentre le variabili categoriali come numero e percentuale. Le percentuali sono calcolate sul numero totale di pazienti arruolati nello studio. La libertà da reintervento è stata espressa come tempo dalla procedura indice all'eventuale reintervento o all'ultima visita di *follow-up* disponibile e rappresentata mediante *swimmer plot*. Per l'analisi dei dati è stato utilizzato il programma R Software (R. Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

5. RISULTATI

Prima del trattamento endovascolare, tutti i dieci pazienti arruolati nello studio hanno eseguito una TC con mezzo di contrasto con ricostruzione multiplanare e tridimensionale per una migliore visualizzazione delle lesioni venose centrali al fine della pianificazione preoperatoria (*Figura 15*). In seguito, sono stati sottoposti a procedura endovascolare di *stenting* per la correzione della stenosi venosa centrale.

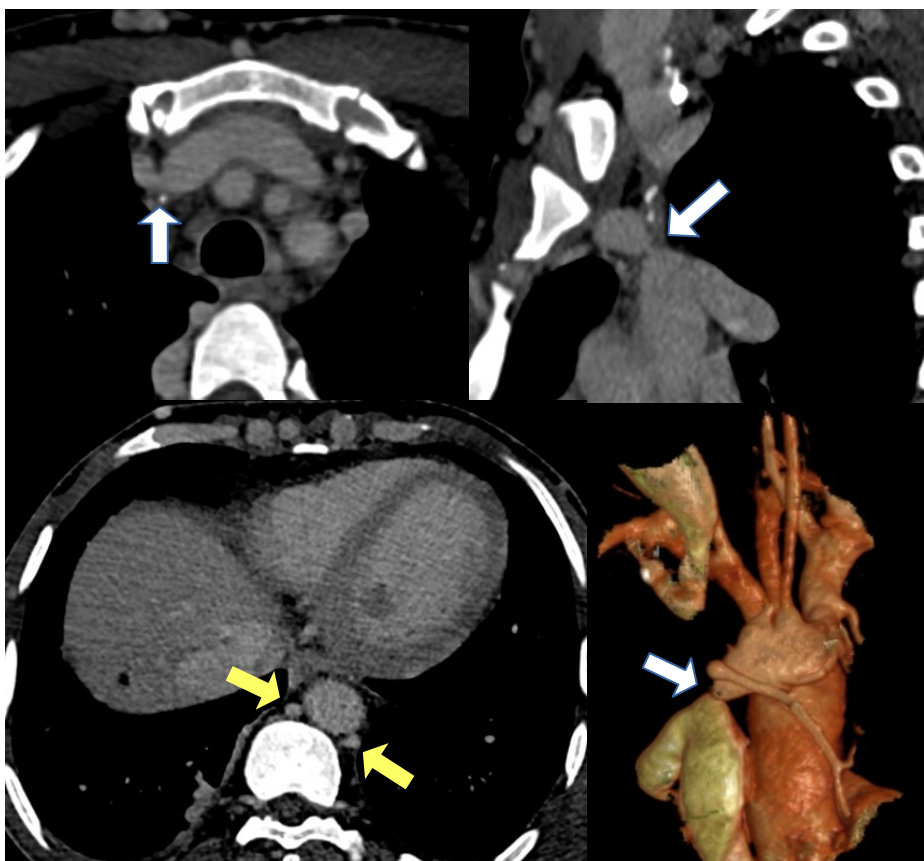


Figura 15. Tomografia computerizzata preoperatoria con mezzo di contrasto che dimostra la presenza di una stenosi alla giunzione brachiocefalica (freccie bianche) e l'ipertrofia dei circoli venosi collaterali delle vene azygos ed emiazygos (in basso a sinistra, frecce gialle). U.O.C. Chirurgia Vascolare ed Endovascolare di Padova.

Tutti i pazienti erano sottoposti a regolare trattamento emodialitico tramite fistola arterovenosa prima dell'insorgenza della sintomatologia legata alla stenosi. Il 70% degli individui erano maschi. Si può osservare un'importante variabilità dell'età dei pazienti al momento del trattamento (64.8 ± 16.12). Le principali comorbidità presenti in questa popolazione risultano essere l'ipertensione arteriosa (80%) e l'iperlipidemia (60%). È possibile consultare le caratteristiche clinico-demografiche complete della popolazione nella *Tabella I*.

Caratteristiche	Valore assoluto	Valore percentuale (%)
Età	64.8 ± 16.12	
Sesso maschile	7	70
Ipertensione	8	80
Iperlipidemia	6	60
Diabete	1	10
Pregresso cateterismo cardiaco	4	40
Trattamento emodialitico	10	100
Neoplasia attiva o pregressa	4	40
Terapia antiaggregante	8	80
Terapia anticoagulante	2	20
Presentazione clinica		
Malfunzionamento dell'AVF	4	40
Edema dell'arto superiore e/o del torace	4	40
Fallimento dell'AVF	2	20

***Tabella I.** Caratteristiche clinico-demografiche della popolazione e presentazione clinica dei pazienti con stenosi venosa centrale e disfunzione della fistola arterovenosa.*

Per quanto riguarda le manifestazioni della patologia steno-occlusiva delle vene centrali che hanno condotto alla procedura endovascolare, quattro pazienti (40%) si presentavano con edemi importanti a carico dell'arto superiore e della porzione superiore del torace; nei restanti sei casi (60%) l'ostruzione allo scarico venoso dell'accesso vascolare non consentivano un'emodialisi efficace.

Otto pazienti (80%) avevano un'anamnesi positiva per precedente utilizzo di CVC per emodialisi, con la maggior parte di questi cateteri (5) posizionata in vena giugulare destra, mentre i restanti 3 in giugulare sinistra. In sette pazienti su 10 (70%) la stenosi era una recidiva di una lesione già precedentemente trattata (*Tabella II*).

Di questi 10 pazienti, 6 (60%) avevano un'occlusione completa di una vena centrale, mentre in 4 (40%) casi si trattava di una stenosi venosa centrale.

Il vaso più frequentemente interessato era la vena brachiocefalica sinistra (70%), seguita dalla vena brachiocefalica destra (30%) e dalla vena succlavia destra (10%); solo un paziente manifestava due lesioni sincrone in localizzazioni diverse.

Parametro	Valore assoluto	Valore percentuale (%)
Storia di CVC per emodialisi	8	80
Numero di precedenti cateterizzazioni	1.5 ± 0.7	
Posizione del CVC		
Vena giugulare interna sinistra	3	30
Vena giugulare interna destra	5	50
Precedente procedura endovascolare per il ripristino dell'accesso vascolare	3	30
Stenosi ricorrente	7	70
Stenosi	4	40
Occlusione	6	60
Sito di stenosi		
Vena brachio-cefalica sinistra	7	70
Vena brachio-cefalica destra	3	30
Vena succlavia destra	1	10

Tabella II. Caratteristiche delle lesioni e localizzazione anatomica delle stenosi venose centrali.

Osservando la *Tabella III*, la maggior parte (9, 90%) delle procedure endovascolari ha utilizzato come vaso di accesso la stessa fistola arterovenosa, sebbene in tre casi sia stato necessario accedere anche dalla vena femorale. In 9 casi (90%), la procedura è stata effettuata in anestesia locale, mentre in solo un caso (10%) è stato necessario ricorrere all'anestesia generale. In tutti i casi è stata utilizzata l'endoprotesi espandibile su pallone modello VBX.

La pre-dilatazione con pallone, effettuata solo in quattro casi, la post-dilatazione (*molding*) dopo il posizionamento dello *stent* è stata praticata in maniera sistematica. L'ecografia intravascolare (IVUS) è stata impiegata in 8 casi. Il successo intra-procedurale è stato ottenuto nel 100% dei casi (*Figura 16*), con una durata media della procedura di 62 minuti.

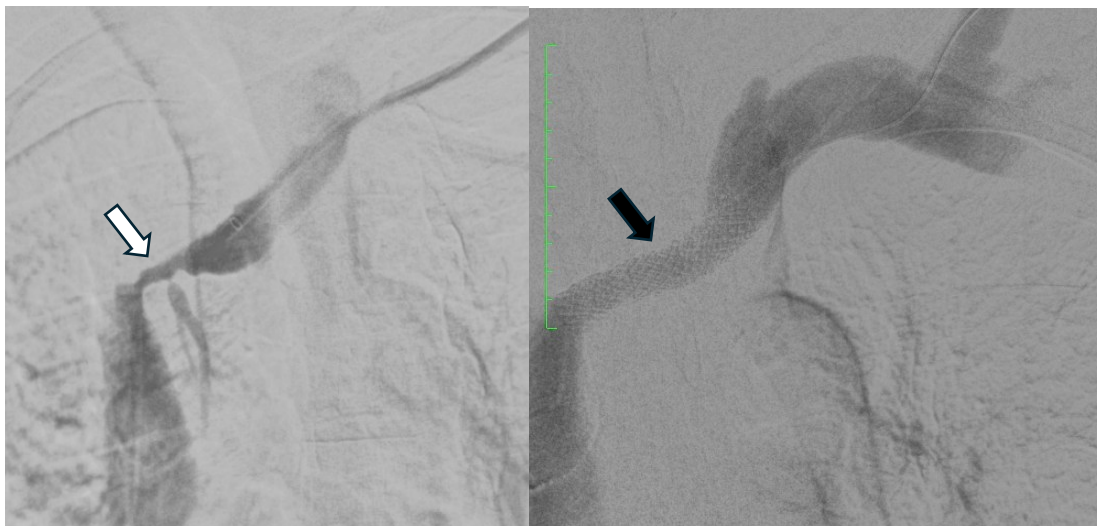


Figura 16. Flebografia intraoperatoria. (A) Immagine basale con riscontro di stenosi venosa a carico del tronco brachiocefalico di sinistra (freccia bianca). (B) Immagine post-*stenting* che dimostra il corretto posizionamento e la completa espansione dell'endoprotesi espandibile su pallone, senza stenosi residua (freccia nera). U.O.C. Chirurgia Vascolare ed Endovascolare di Padova.

Parametro	Valore assoluto	Valore percentuale (%)
Sito d'accesso		
Fistola arterovenosa	9	90
Vena femorale	3	30
Pre-dilatazione	4	40
Post-dilatazione	10	100
Lunghezza dello <i>stent</i>	55 ± 12	
Tempistiche della procedura	62 ± 35.57	
Anestesia locale	9	90
Successo intra-procedurale	10	100
Utilizzo dell'IVUS	8	80

Tabella III. Dettagli procedurali del trattamento endovascolare con *stent* coperti espandibili su pallone.

Nella *Tabella IV* sono mostrati i dati di *follow-up*. In seguito all'intervento, i pazienti sono stati sottoposti a doppia terapia antiaggregante per un periodo di tempo variabile tra i tre e i sei mesi per ridurre il rischio di trombosi intra-*stent*.

Il successo del trattamento è stato definito come la risoluzione del quadro clinico pre-procedurale, ovvero la scomparsa dei sintomi di congestione venosa e il ripristino della completa funzionalità dell'accesso vascolare per emodialisi. Il *follow-up* dei pazienti prevedeva un esame clinico e un'indagine eco-color-doppler, il primo dei quali da svolgere a tre mesi di distanza dalla procedura. In alcuni casi selezionati è stato ritenuto opportuno eseguire anche uno studio TC con mezzo di contrasto per sospetta restenosi, dato smentito dall'*imaging* (*Figura 17*).

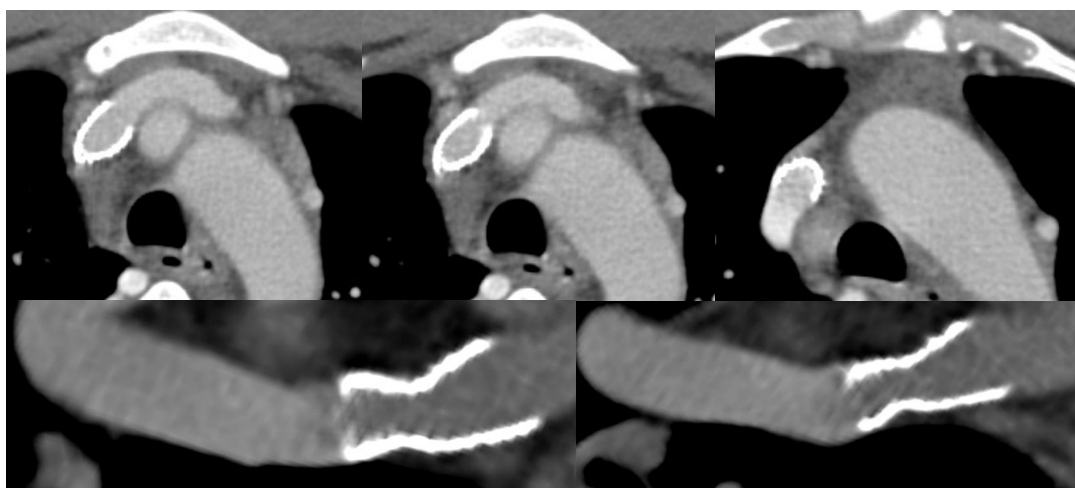


Figura 17. Sezioni assiali (in alto) e coronali (in basso) che mostrano la pervietà dello *stent* posto in vena brachiocefalica destra. U.O.C. Chirurgia Vascolare ed Endovascolare di Padova.

La pervietà primaria registrata a tre mesi dall'intervento è stata del 100%. Non sono stati registrati eventi avversi nell'immediato periodo post-operatorio e nessun paziente è stato sottoposto a reintervento precoce (entro i 30 giorni dalla procedura). Tre pazienti (30%) sono stati sottoposti a re-intervento per stenosi di nuova insorgenza a carico di altri distretti venosi rispetto a quello già trattato. Durante il *follow-up* dei pazienti (*follow-up* medio di 26 mesi $\pm$ 12), non sono state registrati eventi di occlusione, migrazione dello *stent* e *recoil* della stenosi.

Parametro	Valore assoluto	Valore percentuale (%)
Early outcomes (<30 giorni)		
Eventi avversi	0	0
Re-intervento	0	0
Late outcomes		
Re-intervento per ogni causa	3	30
Causa di re-intervento		
Occlusione dello <i>stent</i>	0	0
Nuova stenosi	3	30

Tabella IV. Early outcomes, Late outcomes e cause di re-intervento.

Nella *swimmer plot* in Figura 18, è possibile osservare la libertà da re-intervento per ogni causa di ciascun paziente in seguito alla procedura di *stenting* per la risoluzione delle stenosi venose centrali. Come già anticipato, tre pazienti su dieci sono stati sottoposti a una nuova procedura endovascolare per la risoluzione di stenosi in altri siti dell'*outflow* venoso della fistola arterovenosa.

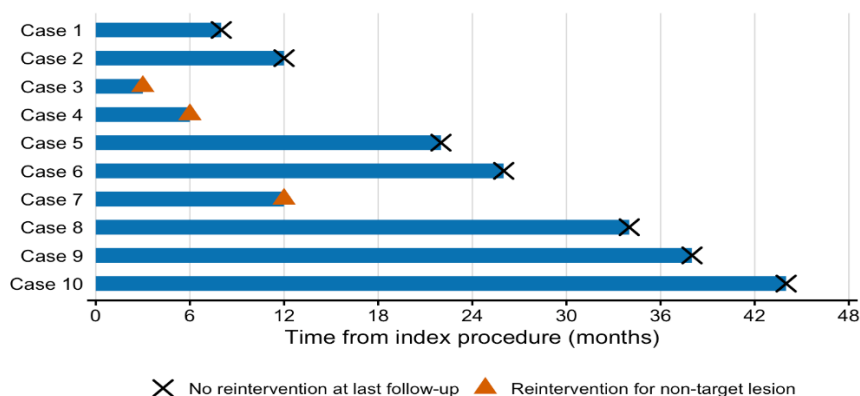


Figura 18. Libertà da re-intervento dopo la procedura di *stenting* delle vene centrali.

6. DISCUSSIONE

Le stenosi venose centrali a carico della giunzione brachiocefalica sono complicanze di complessa gestione a causa delle peculiarità anatomiche del distretto e della prossimità alle strutture cardiache. Il trattamento endovascolare di prima linea è costituito dall'angioplastica percutanea (PTA)⁹, metodica dotata di elevati tassi di successo intraprocedurale ma gravata da recidive molto frequenti a causa dell'*elastic recoil* delle lesioni stenotiche. L'utilizzo di palloni medicati (DCB), per quanto promettente, trova un limite intrinseco nei diametri massimi attualmente disponibili in commercio (12 mm), spesso insufficienti per un ottimale espansione dei vasi centrali, dal momento che questi ultimi spesso raggiungono calibri superiori.

Le attuali linee guida KDOQI⁹ raccomandano l'impiego di *stent* in caso di fallimento della PTA o di recidiva precoce della stenosi, senza precisare la tipologia di dispositivo da utilizzare preferenzialmente. Gli *stent* metallici scoperti (BMS) sono gravati da elevati tassi di re-stenosi intra-stent a causa dell'iperplasia intimale che si instaura tra le maglie. Al contrario, gli *stent* coperti (*stent-graft*) sono in grado di agire da barriera fisica contro lo sviluppo di iperplasia intimale, con conseguenti migliori risultati in termini di pervietà. A conferma di ciò, sono stati effettuati vari studi comparativi che riportano risultati superiori in termini di pervietà primaria nei pazienti con stenosi venose centrali trattati con *stent-graft* rispetto a quelli trattati con sola PTA o BMS⁶⁰.

Tuttavia, l'impiego degli *stent-graft* nella giunzione brachiocefalica è da prendere in considerazione esclusivamente dopo un'accurata valutazione preoperatoria, con particolare attenzione dell'anatomia delle lesioni e all'eventuale presenza dello scarico di circoli venosi collaterali. Infatti, l'endoprotesi malposizionata può accidentalmente occludere sia questi ultimi, sia la confluenza di altre vene centrali con conseguente grave ostruzione allo scarico venoso. Alla luce di ciò, è di vitale importanza una corretta selezione dei pazienti e un preciso rilascio dello *stent*, con il duplice scopo di assicurare un trattamento quanto più appropriato possibile e, al contempo, ridurre al minimo il rischio di provocare alterazioni indesiderate del flusso.

La selezione del modello di *stent* riveste un ruolo cruciale per il trattamento delle lesioni a carico di questa regione anatomica. La giunzione brachiocefalica è un breve segmento ad alto flusso che si pone all'origine della vena cava superiore e in prossimità dell'atrio destro, ragion per cui è essenziale una precisione millimetrica durante la fase di rilascio dell'endoprotesi. In questo contesto gli *stent* autoespandibili, per quanto largamente impiegati per il trattamento delle stenosi venose, possono risultare non ottimali a causa di un rilascio meno accurato e della forza radiale inferiore, soprattutto in caso di stenosi serrate o marcatamente fibrotiche. Al contrario, gli *stent* espandibili su pallone, come il modello VBX (Figura 19), imprimono alle pareti venose una forza radiale superiore, contrastando con efficacia l'*elastic recoil* della stenosi; inoltre, il loro posizionamento è più preciso grazie alla presenza del pallone e di marcatori radiopachi, entrambi elementi che garantiscono un controllo superiore durante l'espansione. Nel complesso, queste caratteristiche peculiari consentono di prevenire malposizionamenti dell'endoprotesi, come la protrusione in vena cava superiore o la copertura di confluenze venose critiche.



Figura 19. L'endoprotesi espandibile su pallone Viabahn VBX®.

Gli stenti coperti espandibili su pallone offrono vari vantaggi intrinseci al loro *design*. Il loro utilizzo rende possibile effettuare sovradiatazioni in punti selezionati dell'endoprotesi per espandere maggiormente il lume laddove ritenuto necessario. Inoltre, coniugano buona flessibilità ed elevata forza radiale, con buone capacità di adattamento ad anatomie tortuose e fungendo da supporto meccanico alle vene sottoposte a compressione *ab extrinseco* da parte dello sterno e dei grandi vasi arteriosi del mediastino. In genere, gli *stent* espandibili su pallone possono

essere manovrati con facilità all'interno di vasi stenotici, occlusi e tortuosi grazie al loro profilo ridotto, in particolare in caso di approcci combinati, ovvero quando si rende necessario accedere sia per via anterograda sia retrograda. In più, la presenza del pallone permette di guidare l'espansione dello *stent* in modo molto preciso, riducendo il rischio di migrazione di quest'ultimo.

Sebbene il diametro massimo dello *stent* VBX sia minore rispetto a quello di alcuni modelli autoespandibili o di altri di più recente introduzione, la gamma di dimensioni attualmente disponibile risulta soddisfacente per la maggior parte delle lesioni fibrotiche della giunzione brachiocefalica. A differenza delle stenosi cavali ad eziologia neoplastica, causate dalla compressione *ab extrinseco* del vaso, in cui è necessario l'impiego di *stent* autoespandibili di calibro elevato per assicurare la pervietà del vaso (anche con un certo grado di *oversizing* dell'endoprotesi), per le stenosi venose centrali fibrotiche è sufficiente il ripristino del calibro nativo della vena al fine di ottenere un miglioramento sintomatologico. Ciò consente anche di minimizzare il rischio di danno vascolare o di inavvertita occlusione di strutture venose adiacenti.

La dotazione di una sala operatoria ibrida dotata della *fusion imaging technology* incrementa ulteriormente la sicurezza dell'intervento, permettendo una più accurata localizzazione della stenosi, migliorando la precisione del posizionamento dello *stent* e riducendo il rischio di complicanze intra-procedurali.

In caso di lesioni stenotiche altamente fibrotiche è stato ritenuto necessario effettuare una pre-dilatazione con *scoring balloon*. La post-dilatazione è stata effettuata in maniera sistematica in seguito al rilascio dello *stent*, in maniera tale da assicurare un'espansione completa dell'endoprotesi e un'apposizione ottimale alla parete venosa.

Per una caratterizzazione ottimale delle lesioni, in otto casi è stata utilizzata l'ecografia intravascolare (IVUS). L'IVUS è uno strumento prezioso per effettuare una valutazione approfondita di alcuni parametri morfologici del vaso d'interesse, come il diametro, la lunghezza della lesione e l'entità del rimodellamento fibrotico. In aggiunta a ciò, questo dispositivo guida la fase di *sizing* dei dispositivi endovascolari da utilizzare, riducendo il rischio di trattamento subottimale della stenosi (*Figura 20*). Tali riscontri sono coerenti con quanto precedentemente riportato in altri lavori presenti in letteratura^{68,69,70}, suggerendo che l'IVUS possa

essere un'importante risorsa per l'ottimizzazione tecnica e il successo intra-procedurale nel trattamento delle stenosi venose centrali del distretto anonimo-cavale.

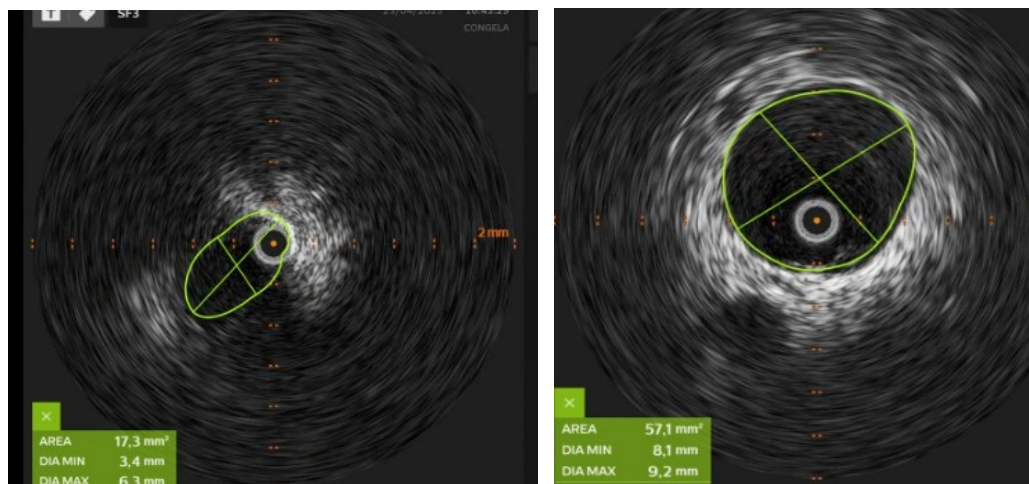


Figura 20. Immagine ultrasonografiche intraoperatorie ottenute con l'IVUS. A sinistra, si osserva una vena centrale stenotica. A destra, lo stesso vaso in seguito al trattamento. Si noti la precisione delle misurazioni e il dettaglio morfologico della parete del vaso che l'IVUS restituisce.
U.O.C. Chirurgia Vascolare ed Endovascolare di Padova.

Tra i limiti dello studio si riconoscono l'assenza di un gruppo di controllo e la numerosità limitata del campione di pazienti sottoposti a *stenting* delle vene centrali.

7. CONCLUSIONI

La complessità anatomica del distretto venoso centrale rende conto della difficoltà del trattamento in caso di stenosi nei pazienti con accesso vascolare artero-venoso per emodialisi. L'approccio endovascolare con l'utilizzo di *stent* coperti espandibili su pallone, messo in atto in una sala operatoria ibrida dotata di tecnologia *fusion* per una migliore visualizzazione delle immagini diagnostiche, ha mostrato risultati promettenti in termini di efficacia e sicurezza. Il monitoraggio periodico e un approccio chirurgico personalizzato sono elementi cruciali per ridurre il rischio di recidiva e assicurare la funzionalità a lungo termine dell'accesso vascolare.

8. BIBLIOGRAFIA

- 1- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024 Apr;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018. PMID: 38490803.
- 2- Loscalzo J., Fauci A. S., Kasper D. L., Longo D. L., Hauser S. L., Jameson J. L.: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 21st edition; McGraw-Hill Education, 2022, pp 2309-2325
- 3- Rayner H. C., Thomas C. M., Approach to Kidney Replacement Therapy. In: *Comprehensive Clinical Nephrology*, Johnson R. J., Floege J., Tonelli M. eds, Elsevier Publ, Philadelphia, 2023, pp 947-957
- 4- Kotanko P., Kuhlmann M. K., Chan C., Levin N. W., Hemodialysis: Principles and Techniques. In: *Comprehensive Clinical Nephrology*, Johnson R. J., Floege J., Tonelli M. eds, Elsevier Publ, Philadelphia, 2023, pp 1091-1098
- 5- Gessaroli M., Innocenti A. A., Carbonari L., De Donato G., Dorigo W., Iob G., Morelli I., Parente B.: Accessi Vascolari, Linee Guida SICVE. *The Italian Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2015; 22- Suppl. 2 al N 3 95-116
- 6- Schmidli J, Widmer MK, Basile C, de Donato G, Gallieni M, Gibbons CP, Haage P, Hamilton G, Hedin U, Kamper L, Lazarides MK, Lindsey B, Mestres G, Pegoraro M, Roy J, Setacci C, Shemesh D, Tordoir JHM, van Loon M, Esvs Guidelines Committee, Kolh P, de Borst GJ, Chakfe N, Debus S, Hinchliffe R, Kakkos S, Koncar I, Lindholt J, Naylor R, Vega de Ceniga M, Vermassen F, Verzini F, Esvs Guidelines Reviewers, Mohaupt M, Ricco JB, Roca-Tey R. Editor's Choice - Vascular Access: 2018 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018 Jun;55(6):757-818. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.02.001. Epub 2018 May 2. PMID: 29730128.
- 7- Macsata R. A., Sidawy A. N., Hemodialysis Access: General Considerations and Strategies to Optimize Access Placement. In: *Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy*, 10th Edition, Sidawy A. N., Perler B. A. eds, Elsevier Publ, Philadelphia, 2022, pp 2309-2321
- 8- Sidawy AN, Spergel LM, Besarab A, Allon M, Jennings WC, Padberg FT Jr, Murad MH, Montori VM, O'Hare AM, Calligaro KD, Macsata RA, Lumsden AB, Ascher E; Society for Vascular Surgery. The Society for Vascular Surgery: clinical practice guidelines for the surgical placement and maintenance of arteriovenous hemodialysis access. *J Vasc Surg.* 2008 Nov;48(5 Suppl):2S-25S. doi: 10.1016/j.jvs.2008.08.042. PMID: 19000589.
- 9- Lok CE, Huber TS, Lee T, Shenoy S, Yevzlin AS, Abreo K, Allon M, Asif A, Astor BC, Glickman MH, Graham J, Moist LM, Rajan DK, Roberts C, Vachharajani TJ, Valentini RP; National Kidney Foundation. KDOQI Clinical

- Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. *Am J Kidney Dis.* 2020 Apr;75(4 Suppl 2):S1-S164. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.12.001. Epub 2020 Mar 12. Erratum in: *Am J Kidney Dis.* 2021 Apr;77(4):551. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.02.002. PMID: 32778223.
- 10- Siddiqui MA, Ashraff S, Carline T. Maturation of arteriovenous fistula: Analysis of key factors. *Kidney Res Clin Pract.* 2017 Dec;36(4):318-328. doi: 10.23876/j.krcp.2017.36.4.318. Epub 2017 Dec 31. PMID: 29285424; PMCID: PMC5743041.
 - 11- Woo K., You T. H., Hemodialysis Access: Dialysis Catheters. In: In: Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy, 10th Edition, Sidawy A. N., Perler B. A. eds, Elsevier Publ, Philadelphia, 2022, pp 2337-2346
 - 12- Schummer, W., Schummer, C., Rose, N. *et al.* Mechanical complications and malpositions of central venous cannulations by experienced operators. *Intensive Care Med* **33**, 1055–1059 (2007).
<https://doi.org/10.1007/s00134-007-0560-z>
 - 13- W. Metcalfe, I.H. Khan, G.J. Prescott, K. Simpson, A.M. Macleod, on behalf of the Scottish Renal Registry, Hospitalization in the first year of renal replacement therapy for end-stage renal disease, *QJM: An International Journal of Medicine*, Volume 96, Issue 12, December 2003, Pages 899–909, <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcg155>
 - 14- Lazarus, Benjamin^{1,2,3}; Lok, Charmaine E.^{4,5,6}; Moist, Louise^{7,8,9}; Polkinghorne, Kevan R.^{2,3,10}. Strategies to Prevent Hemodialysis Catheter Dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology* 36(5):p 952-966, May 2025. | DOI: 10.1681/ASN.00000000666
 - 15- Poinen K, Quinn RR, Clarke A, Ravani P, Hiremath S, Miller LM, Blake PG, Oliver MJ. Complications From Tunneled Hemodialysis Catheters: A Canadian Observational Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2019 Apr;73(4):467-475. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.10.014. Epub 2019 Jan 12. PMID: 30642607.
 - 16- Franchin M, Tadiello M, Guzzetti L, Gattuso A, Mauri F, Cervarolo MC, D'Oria MGG, Tozzi M. Acute problems of hemodialysis access: Thrombosis, aneurysms, symptomatic high-flow fistulas, and complications related to central lines. *Semin Vasc Surg.* 2023 Jun;36(2):300-306. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2023.04.008. Epub 2023 Apr 29. PMID: 37330242.
 - 17- Ravani P, Quinn R, Oliver M, Robinson B, Pisoni R, Pannu N, MacRae J, Manns B, Hemmelgarn B, James M, Tonelli M, Gillespie B. Examining the Association between Hemodialysis Access Type and Mortality: The Role of Access Complications. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Jun 7;12(6):955-964. doi: 10.2215/CJN.12181116. Epub 2017 May 18. PMID: 28522650; PMCID: PMC5460718.
 - 18- Quencer KB, Oklu R. Hemodialysis access thrombosis. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017 Dec;7(Suppl 3):S299-S308. doi: 10.21037/cdt.2017.09.08. PMID:

29399534; PMCID: PMC5778528.

- 19- Stolic R. Most important chronic complications of arteriovenous fistulas for hemodialysis. *Med Princ Pract.* 2013;22(3):220-8. doi: 10.1159/000343669. Epub 2012 Nov 2. PMID: 23128647; PMCID: PMC5586732.
- 20- Wasse H., Hohmann S. E., Hemodialysis Access: Failing and Thrombosed. In: *Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy*, 10th Edition, Sidawy A. N., Perler B. A. eds, Elsevier Publ, Philadelphia, 2022, pp 2347-2357
- 21- Montross B. C., Harris L. M., Hemodialysis Access: Nonthrombotic Complications. In: *Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy*, 10th Edition, Sidawy A. N., Perler B. A. eds, Elsevier Publ, Philadelphia, 2022, pp 2358-2369
- 22- Valenti D, Mistry H, Stephenson M. A novel classification system for autogenous arteriovenous fistula aneurysms in renal access patients. *Vasc Endovascular Surg.* 2014 Oct-Nov;48(7-8):491-6. doi: 10.1177/1538574414561229. Epub 2014 Dec 8. PMID: 25487245.
- 23- Schild AF, Perez E, Gillaspie E, Seaver C, Livingstone J, Thibonnier A. Arteriovenous fistulae vs. arteriovenous grafts: a retrospective review of 1,700 consecutive vascular access cases. *J Vasc Access.* 2008 Oct-Dec;9(4):231-5. PMID: 19085891.
- 24- Lok CE, Huber TS, Orchanian-Cheff A, Rajan DK. Arteriovenous Access for Hemodialysis: A Review. *JAMA.* 2024 Apr 16;331(15):1307-1317. doi: 10.1001/jama.2024.0535. PMID: 38497953.
- 25- Lyman M, Nguyen DB, Shugart A, Gruhler H, Lines C, Patel PR. Risk of Vascular Access Infection Associated With Buttonhole Cannulation of Fistulas: Data From the National Healthcare Safety Network. *Am J Kidney Dis.* 2020 Jul;76(1):82-89. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.11.006. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32151430; PMCID: PMC9194871.
- 26- Oprea A, Molnar A, Scridon T, Mircea PA. Digital pressure in haemodialysis patients with brachial arteriovenous fistula. *Indian J Med Res.* 2019 Mar;149(3):376-383. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_415_17. PMID: 31249203; PMCID: PMC6607816.
- 27- Girndt M., Heine G. H., Other Blood and Immune Disorders in Chronic Kidney Disease. In: *Comprehensive Clinical Nephrology*, Johnson R. J., Floege J., Tonelli M. eds, Elsevier Publ, Philadelphia, 2023, pp 991-1001
- 28- Jose MD, Marshall MR, Read G, Lioufas N, Ling J, Snelling P, Polkinghorne KR. Fatal Dialysis Vascular Access Hemorrhage. *Am J Kidney Dis.* 2017 Oct;70(4):570-575. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.05.014. Epub 2017 Jun 30. PMID: 28673467.

- 29- Pirozzi N, Garcia-Medina J, Hanoy M. Stenosis complicating vascular access for hemodialysis: indications for treatment. *J Vasc Access*. 2014 Mar-Apr;15(2):76-82. doi: 10.5301/jva.5000194. Epub 2013 Nov 4. PMID: 24190072.
- 30- Lawrie K, O'Neill S, Malik J, Janousek L, Corr M, Maly S, Chlupac J, Waldauf P. Classifications of haemodialysis vascular access stenosis: a scoping review. *BMJ Open*. 2025 Jan 15;15(1):e088045. doi: 10.1136/bmjopen-2024-088045. PMID: 39819957; PMCID: PMC11751806.
- 31- Yang Wang, Mahesh Krishnamoorthy, Rupak Banerjee, Jianhua Zhang, Steven Rudich, Christy Holland, Lois Arend, Prabir Roy-Chaudhury, Venous stenosis in a pig arteriovenous fistula model—anatomy, mechanisms and cellular phenotypes, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 23, Issue 2, February 2008, Pages 525–533, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm547>
- 32- Tonia C. Rothuizen, ChunYu Wong, Paul H.A. Quax, Anton Jan van Zonneveld, Ton J. Rabelink, Joris I. Rotmans, Arteriovenous access failure: more than just intimal hyperplasia?, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 28, Issue 5, May 2013, Pages 1085-1092, <https://doi.org/10.1093/ndt/gft068>
- 33- Padberg FT Jr, Calligaro KD, Sidawy AN. Complications of arteriovenous hemodialysis access: recognition and management. *J Vasc Surg*. 2008 Nov;48(5 Suppl):55S-80S. doi: 10.1016/j.jvs.2008.08.067. PMID: 19000594.
- 34- Singh, K.S.S., Reddy, Y.D., Kumar, M. *et al*. Central vein stenosis-prevalence, clinical characteristics, outcome and its impact on dialysis access. *J Artif Organs* **28**, 402–407 (2025). <https://doi.org/10.1007/s10047-025-01495-x>
- 35- Mehta HJ. Central Venous Stenosis: What Should a Nephrologist Know? *Indian J Nephrol*. 2017 Nov-Dec;27(6):427-429. doi: 10.4103/0971-4065.202825. PMID: 29217877; PMCID: PMC5704405.
- 36- Chun Yuet K, Lim D, Derek Chunyin H, Pei Shi L. Utility of the BeBack re-entry catheter to treat resistant cephalic arch occlusion in a haemodialysis patient: Case report and review of the literature. *The Journal of Vascular Access*. 2025;26(6):2110-2115. doi:[10.1177/11297298251322844](https://doi.org/10.1177/11297298251322844)
- 37- Echefu G, Shivangi S, Dukkupati R, Schellack J, Kumbala D. Contemporary review of management techniques for cephalic arch stenosis in hemodialysis. *Ren Fail*. 2023 Dec;45(1):2176166. doi: 10.1080/0886022X.2023.2176166. PMID: 36748927; PMCID: PMC9930846.
- 38- Park YR, Jung JH, Hwang D, Yun WS, Huh S, Kim HK. Outcomes of Surgical and Endovascular Treatment for Cephalic Arch Stenosis in Proximal Arteriovenous Fistula. *Vasc Specialist Int*. 2024 May 7;40:13. doi: 10.5758/vsi.240015. PMID: 38711398; PMCID: PMC11074771.

- 39- Oguzkurt L, Tercan F, Yildirim S, Torun D. Central venous stenosis in haemodialysis patients without a previous history of catheter placement. *Eur J Radiol.* 2005 Aug;55(2):237-42. doi: 10.1016/j.ejrad.2004.11.006. Epub 2004 Dec 16. PMID: 16036153.
- 40- Mima A. Hemodialysis vascular access dysfunction: molecular mechanisms and treatment. *Ther Apher Dial.* 2012 Aug;16(4):321-7. doi: 10.1111/j.1744-9987.2012.01066.x. Epub 2012 Apr 2. PMID: 22817119.
- 41- Stanford W, Jolles H, Ell S, Chiu LC. Superior vena cava obstruction: a venographic classification. *AJR Am J Roentgenol.* 1987 Feb;148(2):259-62. doi: 10.2214/ajr.148.2.259. PMID: 3492099.
- 42- Meola M, Marciello A, Di Salle G, Petrucci I. Ultrasound evaluation of access complications: Thrombosis, aneurysms, pseudoaneurysms and infections. *J Vasc Access.* 2021 Nov;22(1_suppl):71-83. doi: 10.1177/11297298211018062. Epub 2021 Jul 27. PMID: 34313154; PMCID: PMC8607320.
- 43- Echefu G, Stowe I, Lukan A, Sharma G, Basu-Ray I, Guidry L, Schellack J, Kumbala D. Central vein stenosis in hemodialysis vascular access: clinical manifestations and contemporary management strategies. *Front Nephrol.* 2023 Nov 9;3:1280666. doi: 10.3389/fneph.2023.1280666. PMID: 38022724; PMCID: PMC10664753.
- 44- Davies MG, Hicks TD, Haidar GM, El-Sayed HF. Outcomes of intervention for cephalic arch stenosis in brachiocephalic arteriovenous fistulas. *J Vasc Surg.* 2017 Nov;66(5):1504-1510. doi: 10.1016/j.jvs.2017.05.116. Epub 2017 Aug 8. PMID: 28800839.
- 45- Agarwal AK, Patel BM, Haddad NJ. Central vein stenosis: a nephrologist's perspective. *Semin Dial.* 2007 Jan-Feb;20(1):53-62. doi: 10.1111/j.1525-139X.2007.00242.x. PMID: 17244123.
- 46- Chan KE, Pflederer TA, Steele DJ, Lilly MP, Ikizler TA, Maddux FW, Hakim RM. Access survival amongst hemodialysis patients referred for preventive angiography and percutaneous transluminal angioplasty. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Nov;6(11):2669-80. doi: 10.2215/CJN.02860311. Epub 2011 Sep 29. PMID: 21959600; PMCID: PMC3359572.
- 47- Hsin C-H, Yang H-T, Feng P-C, Su T-W, Yu S-Y, Ko P-J. Drug-coated balloon for early recurrent arteriovenous fistula dysfunction. *The Journal of Vascular Access.* 2024;25(5):1560-1566. doi:[10.1177/11297298231166426](https://doi.org/10.1177/11297298231166426)
- 48- Taurisano M, Mancini A, Cortese C, Napoli M. Endovascular tools for vascular access stenosis: Flow-chart proposal. *The Journal of Vascular Access.* 2025;26(1):30-39. doi:[10.1177/11297298241229166](https://doi.org/10.1177/11297298241229166)
- 49- Holden A, Haruguchi H, Suemitsu K, Isogai N, Ross J, Hull J, Wang H, Seamans J, Lookstein R; IN.PACT AV Access Investigators. IN.PACT AV Access Randomized Trial: 12-Month Clinical Results Demonstrating the Sustained Treatment Effect of Drug-Coated Balloons. *J Vasc Interv Radiol.*

2022 Aug;33(8):884-894.e7. doi: 10.1016/j.jvir.2022.03.606. Epub 2022 Apr 23. PMID: 35469957.

- 50- Lee K, Won JH, Kwon Y, Lee SH, Bang JB, Kim J. Bare-Metal Stent in Dysfunctional Hemodialysis Access: An Assessment of Circuit Patency according to Access Type and Stent Location. *J Korean Soc Radiol.* 2023 Jan;84(1):197-211. doi: 10.3348/jksr.2022.0069. Epub 2023 Jan 18. PMID: 36818700; PMCID: PMC9935964.
- 51- Dolmatch B, Cabrera T, Pergola P, Balamuthusamy S, Makris A, Cooper R, Moore E, Licht J, Macaulay E, Maleux G, Pfammatter T, Settlege R, Cristea E, Lansky A; AVeNEW Trial Investigators. Prospective, randomized, multicenter clinical study comparing a self-expanding covered stent to percutaneous transluminal angioplasty for treatment of upper extremity hemodialysis arteriovenous fistula stenosis. *Kidney Int.* 2023 Jul;104(1):189-200. doi: 10.1016/j.kint.2023.03.015. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36990214.
- 52- Rajan DK, Clark TW, Patel NK, Stavropoulos SW, Simons ME. Prevalence and treatment of cephalic arch stenosis in dysfunctional autogenous hemodialysis fistulas. *J Vasc Interv Radiol.* 2003 May;14(5):567-73. doi: 10.1097/01.rvi.0000071090.76348.bc. PMID: 12761309.
- 53- Shemesh D, Goldin I, Zaghal I, Berlowitz D, Raveh D, Olsha O. Angioplasty with stent graft versus bare stent for recurrent cephalic arch stenosis in autogenous arteriovenous access for hemodialysis: a prospective randomized clinical trial. *J Vasc Surg.* 2008 Dec;48(6):1524-31, 1531.e1-2. doi: 10.1016/j.jvs.2008.07.071. Epub 2008 Oct 1. PMID: 18829240.
- 54- Patel A, Chan SXJM, Zhuang KD. Recanalisation of an axillary vein occlusion jailed by a migrated cephalic arch stent-graft using the TruePath chronic total occlusion drilling device. *CVIR Endovasc.* 2020 Jan 14;3(1):7. doi: 10.1186/s42155-020-0098-5. PMID: 32026190; PMCID: PMC6966347.
- 55- Gao K, Jiang H, Zhai RY, Wang JF, Wei BJ, Huang Q. Three-dimensional gadolinium-enhanced MR venography to evaluate central venous stenotic disease in hemodialysis patients. *Clin Radiol.* 2012 Jun;67(6):560-3. doi: 10.1016/j.crad.2011.11.010. Epub 2012 Jan 2. PMID: 22218408
- 56- Claude J. Renaud, Maud Francois, Alain Nony, Mahammed Fodil-Cherif, Luc Turmel-Rodrigues, Comparative outcomes of treated symptomatic versus non-treated asymptomatic high-grade central vein stenoses in the outflow of predominantly dialysis fistulas, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 27, Issue 4, April 2012, Pages 1631–1638, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr506>
- 57- Horikawa M, Quencer KB. Central Venous Interventions. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2017 Mar;20(1):48-57. doi: 10.1053/j.tvir.2016.11.006. Epub 2016 Nov 29. PMID: 28279409.
- 58- Kitrou PM, Steinke T, El Hage R, Ponce P, Lucatelli P, Katsanos K, Spiliopoulos S, Spinelli A, Bisdas T, Stavroulakis K, Jaffer O, Mallios A, Zilahi de Gyurgyokai S, Cancellieri R, Coscas R, Karnabatidis D. Paclitaxel-Coated Balloons for the Treatment of Symptomatic Central Venous Stenosis in

- Vascular Access: Results From a European, Multicenter, Single-Arm Retrospective Analysis. *J Endovasc Ther*. 2021 Jun;28(3):442-451. doi: 10.1177/15266028211007471. Epub 2021 Apr 9. PMID: 33834905.
- 59- Kundu S, Modabber M, You JM, Tam P, Nagai G, Ting R. Use of PTFE stent grafts for hemodialysis-related central venous occlusions: intermediate-term results. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011 Oct;34(5):949-57. doi: 10.1007/s00270-010-0019-4. Epub 2010 Nov 12. PMID: 21069331.
- 60- Quaretti P, Galli F, Moramarco LP, et al. Stent Grafts Provided Superior Primary Patency for Central Venous Stenosis Treatment in Comparison with Angioplasty and Bare Metal Stent: A Retrospective Single Center Study on 70 Hemodialysis Patients. *Vascular and Endovascular Surgery*. 2016;50(4):221-230. doi:[10.1177/1538574416639149](https://doi.org/10.1177/1538574416639149)
- 61- Verstandig AG, Bloom AI, Sasson T, Haviv YS, Rubinger D. Shortening and migration of Wallstents after stenting of central venous stenoses in hemodialysis patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2003 Jan-Feb;26(1):58-64. doi: 10.1007/s00270-002-1953-6. Epub 2003 Jan 15. PMID: 12522643.
- 62- Anaya-Ayala JE, Smolock CJ, Colvard BD, Naoum JJ, Bismuth J, Lumsden AB, Davies MG, Peden EK. Efficacy of covered stent placement for central venous occlusive disease in hemodialysis patients. *J Vasc Surg*. 2011 Sep;54(3):754-9. doi: 10.1016/j.jvs.2011.03.260. Epub 2011 Jun 12. PMID: 21664095.
- 63- Zhou A, Lu Y, Wang C, et al. Hemodialysis-associated superior vena cava syndrome: A management framework from lesion characteristics to individualized clinical decision-making. *The Journal of Vascular Access*. 2026;0(0). doi:[10.1177/11297298261430542](https://doi.org/10.1177/11297298261430542)
- 64- McFall RG, Lu T. Application of Intravascular Ultrasound in End-Stage Renal Patients with Central Venous Occlusive Disease. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2018 Jul-Sep;14(3):196-199. doi: 10.14797/mdcj-14-3-196. PMID: 30410649; PMCID: PMC6217562.
- 65- García-García HM, Gogas BD, Serruys PW, Bruining N. IVUS-based imaging modalities for tissue characterization: similarities and differences. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011 Feb;27(2):215-24. doi: 10.1007/s10554-010-9789-7. Epub 2011 Feb 17. PMID: 21327914; PMCID: PMC3078312.
- 66- Antonello M, Piazza M, Menara S, Colacchio EC, Grego F, Menegolo M, Squizzato F. Role of intravascular ultrasound for the technical assessment of endovascular reconstruction of the aortic bifurcation. *J Vasc Surg*. 2024 Aug;80(2):441-450. doi: 10.1016/j.jvs.2024.03.014. Epub 2024 Mar 12. PMID: 38485070.
- 67- Matthews R, Thomas J. Intravascular ultrasound-guided central vein angioplasty and stenting without the use of radiographic contrast agents. *J Clin Ultrasound*. 2008 May;36(4):254-6. doi: 10.1002/jcu.20389. PMID: 18286503.

- 68- McFall RG, Lu T. Application of Intravascular Ultrasound in End-Stage Renal Patients with Central Venous Occlusive Disease. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2018 Jul-Sep;14(3):196-199. doi: 10.14797/mdcj-14-3-196. PMID: 30410649; PMCID: PMC6217562. §
- 69- de Graaf R, van Laanen J, Peppelenbosch N, van Loon M, Tordoir J. The value of intravascular ultrasound in the treatment of central venous obstructions in hemodialysis patients. *J Vasc Access*. 2016 Mar;17 Suppl 1:S12-5. doi: 10.5301/jva.5000536. Epub 2016 Mar 6. PMID: 26951897.
- 70- Ross JR, Franga DL, Gallichio M, Patel AJ, Ouriel K. Role of intravascular ultrasound imaging during endovascular interventions of failing hemodialysis access grafts. *J Vasc Surg*. 2017 May;65(5):1383-1389. doi: 10.1016/j.jvs.2016.10.115. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28216345.