



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E
CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CARDIO-TORACO-VASCOLARI

Direttore: Prof. Federico Rea

U.O. DI CHIRURGIA VASCOLARE ED ENDOVASCOLARE

Direttore: Prof. Franco Grego

TESI DI LAUREA

**Utilizzi dell'Ecografia Intravascolare (IVUS) nel
Trattamento Endovascolare dell'Arteriopatia
Obliterante del Carrefour Aortico**

Relatore:

Prof. Michele Piazza

Correlatore:

Dott. Francesco Squizzato

Laureanda:

Alessandra Porcelli

Anno Accademico 2022/2023

Indice

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
1 INTRODUZIONE: Arteriopatia obliterante degli arti inferiori	5
1.1 Epidemiologia	5
1.2 Fattori di rischio	6
1.2.1 Fumo	6
1.2.2 Ipertensione	6
1.2.3 Dislipidemia	7
1.2.4 Diabete	7
1.2.5 Altri fattori di rischio	7
1.3 Prognosi	7
1.4 Presentazione Clinica	8
1.4.1 Classificazione di Fontaine	9
1.4.2 Classificazione di Rutherford	9
1.4.3 Classificazione di Bollinger	11
1.4.4 Classificazione morfologica di Graziani	12
1.4.5 Trans-Atlantic Inter-Society Consensus Document	12
1.5 Approccio Diagnostico	13
1.5.1 Anamnesi ed esame obiettivo	13
1.5.2 Test di laboratorio	15
1.5.3 Test diagnostici	15
1.6 Diagnostica per immagini	17
1.6.1 Ecografia	17
1.6.2 Angiografia tomografica computerizzata (ATC)	18
1.6.3 Risonanza magnetica con angiografia (MRA)	18
1.6.4 Angiografia a sottrazione digitale (DSA)	18
1.6.5 Screening cardiovascolare	19
1.6.6 Altri Test	19
1.7 Storia naturale della malattia	19
1.8 Terapia	19
1.8.1 Trattamento Medico	20
1.8.2 Indicazioni al trattamento chirurgico	21
1.9 Chirurgia tradizionale	21
1.9.1 Bypass aorto-bifemorale (ABF)	22

1.10 Chirurgia Endovascolare -----	26
1.10.1 conoscenze di base per gli interventi di chirurgia endovascolare-----	26
1.10.2 Angioplastica e Stent -----	28
1.10.3 Approccio Ibrido -----	33
1.10.4 Complicanze della chirurgia endovascolare -----	34
1.11 Amputazione -----	36
1.12 Follow-up -----	36
2 SCOPO DELLO STUDIO -----	39
3 MATERIALI E METODI -----	41
3.1 IVUS -----	41
3.1.1 indicazioni all'utilizzo dell'IVUS-----	43
3.1.2 Vantaggi e Svantaggi-----	45
3.2 Disegno dello studio -----	45
3.3 Criteri di inclusione ed esclusione -----	46
3.4 Raccolta dei dati -----	46
3.5 Analisi Statistica -----	47
4 RISULTATI -----	49
4.1 Dati demografici e clinici -----	49
4.2 Dati anatomici della lesione -----	50
4.3 Dati procedurali -----	52
4.4 Associazione tra caratteristiche e revisione post-IVUS -----	54
4.5 Outcomes a breve e medio termine -----	55
5 DISCUSSIONE -----	57
6 CONCLUSIONI -----	61
BIBLIOGRAFIA -----	63

RIASSUNTO

Presupposti dello studio

Ad oggi il trattamento endovascolare delle arteriopatie obliteranti aorto-iliache rappresenta la prima scelta nella maggior parte dei casi, soprattutto grazie al progresso della tecnologia, dei materiali, e delle tecniche utilizzate. Il trattamento delle patologie ostruttive aorto-iliache, con coinvolgimento del carrefour aortico, rappresenta uno scenario complesso, il cui trattamento endovascolare è rappresentato e dall'utilizzo di tecniche di kissing stents (KS) o CERAB (Covered Endovascular Reconstruction of the Aortic Bifurcation). Per la massimizzazione dei risultati, i KS/CERAB necessitano di un ottimale pervietà e configurazione geometrica finale, che tradizionalmente viene controllata intraoperatoriamente con angiografia. Tuttavia, negli ultimi anni sono emerse ulteriori tecniche che potrebbero avere un ruolo per il controllo intraoperatorio dei KS/CERAB.

Scopo dello studio

Lo scopo dello studio è di studiare il ruolo dell'ecografia intravascolare per il controllo intraoperatorio dei KS/CERAB.

Metodi

E' stato condotto uno studio monocentrico retrospettivo, coinvolgente pazienti consecutivi affetti da arteriopatìa obliterante aorto-iliaca con coinvolgimento del carrefour aortico, sottoposti ad intervento di rivascolarizzazione tramite tecnica kissing stent o CERAB. Solo pazienti in cui è stata utilizzata IVUS sono stati inclusi. Le indicazioni preoperatorie per l'utilizzo di IVUS includevano: estensione della malattia verso le arterie renali o ipogastriche, presenza di una biforcazione aortica stretta (< 12 mm), lesioni ostruttive severamente calcifiche, occlusioni. L' IVUS è stata utilizzata in questi pazienti dopo l'angiografia di controllo utilizzando una sonda da 0,035 o 0,018 pollici. Nei casi di stenosi residua o compressione dello stent >30%, è stata eseguita una revisione intraoperatoria aggiuntiva. Come esiti sono stati considerati i risultati a 30 giorni e i tassi

di pervietà a medio termine. Per identificare i fattori associati alla necessità di revisione intraoperatoria è stata utilizzata una regressione logistica multivariata.

Risultati

Sono stati inclusi 102 pazienti, 57 di questi sono stati sottoposti ad intervento tramite tecnica di kissing stent e i restanti 45 ad intervento di ricostruzione del carrefour aortico (CERAB). Per valutare la severità della malattia nei pazienti è stato utilizzata la classificazione di Rutherford, da cui è derivato che il 39% dei pazienti presentava claudicatio serrata (Rutherford 3), 36% dolore a riposo (Rutherford 4) e il 25% lesioni trofiche (Rutherford 5/6). La patologia era estesa all'aorta sottorenale in 47 pazienti e alle iliache esterne in 37 pazienti. L'angiografia di completamento non ha dimostrato difetti tecnici di rilievo in nessun paziente. Dopo controllo IVUS, la revisione dell'intervento è stata necessaria nel 25% dei casi, 12 riguardavano gli stent in kissing, 11 quelli in iliaca esterna e 6 il punto di ancoraggio distale, tutti risolti con manovre intraoperatorie (re-ballooning nel 80% dei casi e aggiunta di stent per lunghezza insufficiente nel 20%). Il successo tecnico immediato è stato del 100%, e non ci sono stati reinterventi od occlusioni dopo un follow-up di 12 mesi. All'analisi multivariata, i casi con diametro della biforcazione aortica <12 mm associati ad un grado di calcificazione moderato/severo della stessa, o con occlusione cronica totale a livello dell'arteria iliaca esterna, sono stati più frequentemente associati a revisione IVUS-guidata.

Conclusioni

L'IVUS è stato utilizzato per la valutazione tecnica di KS/CERAB in una coorte selezionata di pazienti con grave malattia ostruttiva aorto-iliaca. Ciò ha permesso di identificare e correggere intraoperatoriamente un significativo difetto tecnico nel 25% dei pazienti, non rilevati dall'angiografia di completamento, ottenendo risultati ottimali a medio termine. La valutazione IVUS di KS/CERAB dovrebbe essere presa in considerazione soprattutto nei pazienti con un diametro ridotto della biforcazione aortica, quando questa è calcifica e quando si ha un'estensione distale della lesione a livello delle arterie iliache esterne.

ABSTRACT

Background

To date, endovascular treatment of aorto-iliac obstructive arterial diseases is the primary choice in the majority of cases, primarily due to advancements in technology, materials, and techniques. Treating aorto-iliac obstructive diseases, particularly involving the aortic bifurcation, presents a complex scenario where endovascular treatment options include the use of kissing stents (KS) or CERAB (Covered Endovascular Reconstruction of the Aortic Bifurcation). To maximize results, KS/CERAB procedures require optimal patency and configuration, traditionally assessed intraoperatively using angiography. However, in recent years, alternative techniques for intraoperative assessment of KS/CERAB have emerged.

Objective

The aim of this analysis is to investigate the role of intravascular ultrasound (IVUS) for intraoperative assessment of KS/CERAB procedures.

Methods

A retrospective, single-center study was conducted, involving consecutive patients with aorto-iliac obstructive diseases who underwent revascularization procedures using the kissing stent or CERAB technique. Only patients in whom IVUS was used were included. Preoperative indications for IVUS use included disease extension towards the renal or hypogastric arteries, the presence of a narrow aortic bifurcation (<12 mm), severely calcified obstructive lesions, or total occlusions of the aortic bifurcation. A 0.035-inch IVUS probe was used for the technical assessment of the final reconstruction. Moreover, in cases of residual stenosis or stent compression >30%, an additional intraoperative revision was performed. Outcome measures included 30-day results and midterm patency rates. Multivariate analysis was used to identify factors associated with the need for intraoperative revision.

Results

A total of 102 patients were enrolled, with 57 undergoing kissing stent procedures and the remaining 45 undergoing aortic bifurcation reconstruction (CERAB). The severity of disease in patients was assessed using the Rutherford classification, revealing that 39% had claudication (score 3), 36% had rest pain (score 4), and 25% had acute or critical limb ischemia (score 5/6). The pathology extended to the infrarenal aorta in 47 patients and to the external iliac arteries in 37 patients. Completion angiography did not show any significant technical defects in any patient. After IVUS (Intravascular Ultrasound) examination, intervention revision was required in 25% of cases, with 12 involving kissing stents, 11 involving external iliac stents, and 6 involving the distal landing site, all of which were resolved with intraoperative maneuvers (re-ballooning in 80% of cases and additional stent placement for insufficient length in 20%). Based on final procedure outcomes, there was an overall immediate technical success rate of 100%, and there were no reinterventions or occlusions during a 12-month follow-up. Multivariate analysis showed that cases with aortic bifurcation diameters <12 mm associated with moderate/severe calcification and chronic total occlusion of the external iliac artery underwent more frequently in an IVUS-guided revision.

Conclusions

IVUS was used for the technical assessment of KS/CERAB in a selected cohort of patients with severe aorto-iliac obstructive disease. This allowed the identification and intraoperative correction of a significant technical defect in 25% of patients, which was not detected by the conventional angiography, leading to optimal midterm results. Furthermore, the study suggests that IVUS assessment of KS/CERAB should be considered especially in patients with a reduced diameter and calcification of the aortic bifurcation, and in the ones that have distal extension of the lesion into the external iliac arteries.

1 INTRODUZIONE: Arteriopatia obliterante degli arti inferiori

Arteriopatia obliterante degli arti inferiori (AOAI) è un termine molto generico, utilizzato per descrivere disordini di struttura (come stenosi o aneurismi) e di funzione di tutte le arterie, escluse le coronariche. La patologia è sicuramente indice di aterosclerosi sistemica, che inizia nell'infanzia come deposizione di colesterolo ed esteri di colesterolo, che formano una delle lesioni dette strie lipidiche, nello strato di parete intima delle arterie di grande e medio calibro. La progressiva crescita delle strie, insieme alla formazione di una capsula di tessuto fibromuscolare, porta alla formazione di placche fibrose. In questa fase, le manifestazioni cliniche saranno minime, se non assenti, ma in seguito all'esposizione a fattori di rischio e all'aumento di dimensioni della lesione aterosclerotica, la sintomatologia inizierà a presentarsi, con claudicatio ingravescente.(1)

1.1 Epidemiologia

Si stima che nella popolazione mondiale circa 202 milioni di persone siano affette da AOAI, e che 40 milioni di questi vivano in Europa (2). La malattia si manifesta solitamente dopo i 50 anni di età, con un'incidenza che aumenta esponenzialmente a 65 anni e che raggiunge un tasso di prevalenza del 20% nella popolazione generale con età >80 anni. Considerando poi la distribuzione geografica, non ci sono grandi differenze di prevalenza, ma si nota che nei paesi a medio e basso income la frequenza della malattia è maggiore nel sesso femminile che in quello maschile, situazione ribaltata nei paesi ad alto income. In generale, la proporzione di pazienti sintomatici rispetto agli asintomatici varia da 1:3 a 1:5, considerando come primo sintomo la claudicatio intermittens, mentre la prevalenza dell'ischemia cronica degli arti è molto bassa, pari a 0,4%, con un'incidenza stimata tra i 500 e i 1000 casi per milione (più alta se si considera la popolazione di pazienti diabetici) (3). Il rischio maggiore che

questi pazienti corrono è quello dell'amputazione maggiore, che ha un'incidenza tra 120-500 per milione all'anno, equamente divisi tra amputazioni sopra e sotto il ginocchio (4).

Negli ultimi 10 anni, il numero di pazienti con AOAI è aumentato del 23%, a causa di numerosi fattori come l'aumento della popolazione globale, l'invecchiamento della stessa, l'incremento dell'incidenza di diabete e l'abitudine al fumo, che sta aumentando anche nei paesi in via di sviluppo (2).

Per quanto riguarda l'epidemiologia in Europa, i dati sono scarsi: all'età di 60 anni, il tasso di incidenza varia dallo 0,2% in Islanda all'1% in Israele (4).

Il peso globale dell'AOAI è consistente. Nel 2010, gli anni di vita persi a causa di questa condizione sono stati stimati a 31.7, 15.1, e 3.7 per 100'000 abitanti in Europa occidentale, centrale e orientale rispettivamente (5).

La mortalità dell'AOAI è aumentata tra il 1990 e il 2010, raggiungendo i 3.5 per 100mila individui nel 2010 nell'Europa occidentale (6).

1.2 Fattori di rischio

L'AOAI condivide la maggior parte dei fattori di rischio con l'aterosclerosi, essendo questa la base della patologia.

1.2.1 Fumo

Il fumo è un fattore di rischio fortemente associato all'AOAI, con un rischio che aumenta all'aumentare del numero di sigarette fumate al giorno. Questa relazione tra malattia e fattore di rischio persiste fino a 10 anni dopo il termine dell'esposizione (6).

1.2.2 Ipertensione

L'ipertensione è associata ad un incremento della prevalenza della AOAI, con un OR che va da 1.3 a 2.2. Nella popolazione di uomini tra i 40 e i 79 anni di età con ipertensione, si stima che il rischio relativo si aggira intorno a 2.42 (7).

1.2.3 Dislipidemia

Nella maggior parte degli studi, l'ipercolesterolemia è associata ad un aumentato rischio di sviluppare AOAI, soprattutto quando considerata come unica variabile. Inoltre, la lipoproteina A è associata alla comparsa e progressione della malattia (4,8).

1.2.4 Diabete

Il diabete è fortemente associato alla comparsa di AOAI, con un OR che varia da 1.9 a 4 nelle popolazioni studiate. Il rischio aumenta con la durata del diabete, portando anche ad un peggioramento della prognosi rispetto ai pazienti non diabetici. In questi soggetti, infatti, si ha un aumento del rischio di amputazione di 5 volte, con un pattern di malattia specifico, che coinvolge le arterie distali degli arti inferiori, in concomitanza di neuropatia e alto rischio di infezioni, eventi tipici del paziente diabetico (4,9).

1.2.5 Altri fattori di rischio

L'infiammazione è un altro fattore associato alla comparsa, progressione e complicanze della AOAI, come anche molte delle patologie autoimmuni/autoinfiammatorie. Ci sono poi molti genotipi che potrebbero essere associati allo sviluppo della patologia, ma gli studi effettuati in questo campo non hanno ancora molto significato epidemiologico (6).

1.3 Prognosi

L'aterosclerosi è spesso una malattia sistemica. Nei pazienti in cui viene diagnosticata una lesione isolata esiste sempre il rischio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali. Moltissimi studi hanno anche dimostrato un aumento di mortalità generale, mortalità legata ad eventi cardiovascolari e morbilità (infarti miocardici e stroke), nei pazienti affetti da AOAI (sia asintomatica che sintomatica), anche dopo l'ottimizzazione dei fattori di rischio (4). Dopo 5 anni dall'esordio dei sintomi, il 20% dei pazienti con claudicatio intermittens presenta un infarto miocardico o uno stroke cerebrale, con una mortalità del 10-15% (10). Tutti questi dati servono per evidenziare l'importanza della prevenzione generale degli

eventi cardiovascolari, anche al di là della gestione della singola patologia causata da una placca aterosclerotica isolata.

1.4 Presentazione Clinica

La presentazione clinica di base della AOAI è spesso molto utile nella categorizzazione della patologia e nella scelta dell'algoritmo terapeutico più adatto (11). L'American College of Cardiology/American Heart Association Practice Guidelines definisce quattro categorie di presentazione: asintomatico, Claudicatio intermittens, ischemia cronica degli arti inferiori (CLTI) e ischemia acuta degli arti inferiori (ALI) (12).

I pazienti che presentano la patologia in modo asintomatico devono essere identificati, perché hanno un rischio di eventi cardiovascolari elevato vista la patologia aterosclerotica sistemica di base.

La Claudicatio Intermittens (CI) è definita come affaticamento, fastidio o dolore nelle estremità distali, tipicamente a livello della gamba. Questo tipo di sintomatologia viene facilmente osservata nei pazienti durante l'esercizio fisico, mentre si risolve a riposo (11). In particolare, per quanto riguarda la sintomatologia delle lesioni del tratto aorto-iliaco, esiste un gruppo di manifestazioni denominate sindrome di Leriche. Questa sindrome è caratterizzata da claudicatio glutea, associata o meno a disfunzione erettile e assenza del polso femorale (13).

L'ischemia cronica degli arti viene, invece, definita dalla presenza di dolore cronico a riposo, anche durante la notte, o da lesioni ischemiche della cute, che includono ulcere e gangrene. La diagnosi della condizione prevede che questa sintomatologia perduri per un tempo di almeno 2 settimane (11).

ALI si riferisce invece a soggetti con improvviso calo della perfusione a livello degli arti inferiori, comportando un immediato rischio di amputazione dell'arto. In questi casi, per la diagnosi è fondamentale ricercare la presenza delle "6 P": pain, paralysis, paresthesia, pulselessness, poikilothermia e pallor (dolore, paralisi, parestesia, assenza di polso, variazioni di temperatura e pallore) (11).

1.4.1 Classificazione di Fontaine

La classificazione di Fontaine fu la prima ad essere introdotta per categorizzare lo spettro di sintomi di AOAI, nel 1954. Il sistema consente di stratificare i pazienti in 4 stadi e si basa unicamente sui sintomi lamentati dal soggetto, senza l'uso di test diagnostici. Tipicamente viene utilizzata per scopi di ricerca e non nella pratica clinica comune. (vedi tabella I). (11)

Grado	caratteristiche
I	Asintomatico, ostruzione parziale del flusso sanguigno
II	Claudicatio lieve
IIA	Claudicatio dopo una distanza >200 m
IIB	Claudicatio ad una distanza <200 m
III	Dolore a riposo, specialmente a livello delle estremità distali
IV	Necrosi e/o gangrena dell'arto

Tabella I (11)

1.4.2 Classificazione di Rutherford

Rutherford, nel 1986, ha riadattato la classificazione dei sintomi di Fontaine. In questa nuova classificazione, lo stato di ischemia dell'arto è stato suddiviso in acuto e cronico, ponendo l'attenzione al diverso trattamento che le due condizioni necessitano. Rutherford ha poi associato ogni stadio clinico a delle rilevazioni oggettive, come il Doppler, l'ABI e la registrazione del volume del polso. Inoltre, per questa classificazione, è fondamentale definire in maniera più precisa la distanza massima che il soggetto riesce a camminare prima di doversi fermare per claudicatio. Questa può essere determinata tramite il treadmill test, a cui può essere associata una misurazione dell'ABI pre e post esercizio. In questo modo, la diagnosi di AOAI è confermata da un ABI che varia da normale (pre-test) a ridotto (post-test). (vedi tabella II) (11)

Grado	Categoria	Descrizione clinica	Criteri oggettivi
0	0	Asintomatico, stenosi non emodinamicamente significativa	Test al tapis-roulant negativo
	1	Claudicatio lieve	Test al tapis-roulant negativo, pressione sistolica alla caviglia >50 mmHg ma almeno 20 mmHg più bassa rispetto al valore misurato a riposo
I	2	Claudicatio moderata	Valori tra categorie 1 e 3
	3	Claudicatio severa	Non riesce a completare il test al tapis-roulant, con pressione alla caviglia <50 mmHg
II	4	Dolore a riposo	Pressione alla caviglia <40 mmHg a riposo, polso pedideo assente o lieve; pressione alle dita del piede <30 mmHg
III	5	Perdita di tessuto minore, ulcera inguaribile, gangrena focale con ischemia diffusa	Pressione alla caviglia <60 mmHg a riposo, polso pedideo assente o lieve; pressione alle dita del piede <40 mmHg
	6	Perdita di tessuto maggiore che si estende prossimalmente rispetto al livello metatarsale, perdita di funzionalità del piede irreversibile	Uguale alla categoria 5

Tabella II(11), classificazione di Rutherford per l'ischemia cronica degli arti inferiori

Per quanto riguarda la classificazione dei pazienti con ischemia acuta, Rutherford categorizza gli arti come: vitali, a rischio o con danno irreversibile (vedi tabella III). In questi casi il trattamento deve essere immediato e volto a ripristinare il corretto flusso sanguigno.

categoria	Descrizione/prognosi	Segni		Segnale doppler	
		Perdita di sensibilità	Debolezza muscolare	arterioso	venoso
I. vitale	non a rischio immediato	Assente	Assente	Presente	Presente
II. a rischio					
a. Marginale	Reversibile se correttamente trattato	Minima o assente	Assente	Assente	Presente
b. Immediato	Reversibile se immediatamente rivascolarizzato	Lieve, estesa dalle prossimalmente alle dita del piede	Lieve o moderata	Assente	Presente
III. irreversibile	Perdita di tessuto maggiore con danno neuronale irreversibile	Profonda o anestesia totale	Profonda o paralisi totale	Assente	Assente

Tabella III (11), classificazione di Rutherford per l'ischemia acuta degli arti inferiori

1.4.3 Classificazione di Bollinger

Al contrario delle classificazioni di Rutherford e Fontaine, che si basano unicamente sulle manifestazioni cliniche del soggetto, la classificazione di Bollinger fa parte di quei sistemi che prendono in considerazione la sede e l'estensione della placca aterosclerotica. In particolare, questa classificazione utilizza lo studio angiografico per la stratificazione dei pazienti. Come primo step, vengono suddivisi gli arti inferiori in segmenti. successivamente, ad ognuno di questi segmenti viene associato un punteggio per ogni categoria di severità: occlusione, stenosi del lume >50%, stenosi del lume tra 25 e 49%, placca che occupa <25% del lume. Inoltre, viene dato un grado in base al numero di lesioni evidenziate allo studio angiografico. Questa classificazione comunque non viene utilizzata nella pratica clinica. (11)

1.4.4 Classificazione morfologica di Graziani

La classificazione di Graziani si basa sulla distribuzione anatomica delle lesioni, concentrandosi principalmente su quelle presenti nelle arterie al di sotto del ginocchio. Anche per questa categorizzazione si utilizza l'angiografia per evidenziare le lesioni, cercando di individuare le differenze anatomiche tra pazienti con e senza diabete. Esiste però un limite a questa classificazione dato dal fatto che è applicabile unicamente in pazienti diabetici con ulcerazioni cutanee o gangrena dei tessuti. (11)

1.4.5 Trans-Atlantic Inter-Society Consensus Document

Nel 2000, 14 società rappresentanti le discipline di medicina interna, chirurgia vascolare, radiologia interventistica e cardiologia di tutta Europa e Nord America, si sono riuniti per creare un protocollo comune per la classificazione e il trattamento dei pazienti con AOAI. Il documento risultante è denominato Trans-Atlantic Inter-Society Consensus Document (TASC). Nel 2007 ci fu un aggiornamento del documento, includendo delle rappresentanze anche di Australia, Sud Africa e Giappone, chiamato TASC II.

Nella TASC II le lesioni sono suddivise in due macro gruppi: aorto-iliache e femoro-poplite, entrambi ulteriormente in altri 4 sottogruppi (da A a D) (vedi fig.1). Basandosi su questi parametri, le lesioni TASC A sono quelle in cui dovrebbe essere sufficiente un intervento di rivascolarizzazione endovascolare; TASC B sono le lesioni in cui si utilizza un trattamento endovascolare, insieme al trattamento endoluminale che dovrebbe essere utilizzato come primo approccio. Le lesioni TASC C sono invece quelle in cui l'intervento in open classico dà maggiori risultati a lungo termine, mentre l'approccio endovascolare deve essere riservato ai pazienti ad alto rischio operatorio. Infine, le lesioni TASC D dovrebbero essere unicamente trattate con chirurgia tradizionale. Con il passare del tempo, il miglioramento delle tecniche di chirurgia vascolare ha permesso il trattamento con questa metodica anche delle lesioni C e D. (3,11)

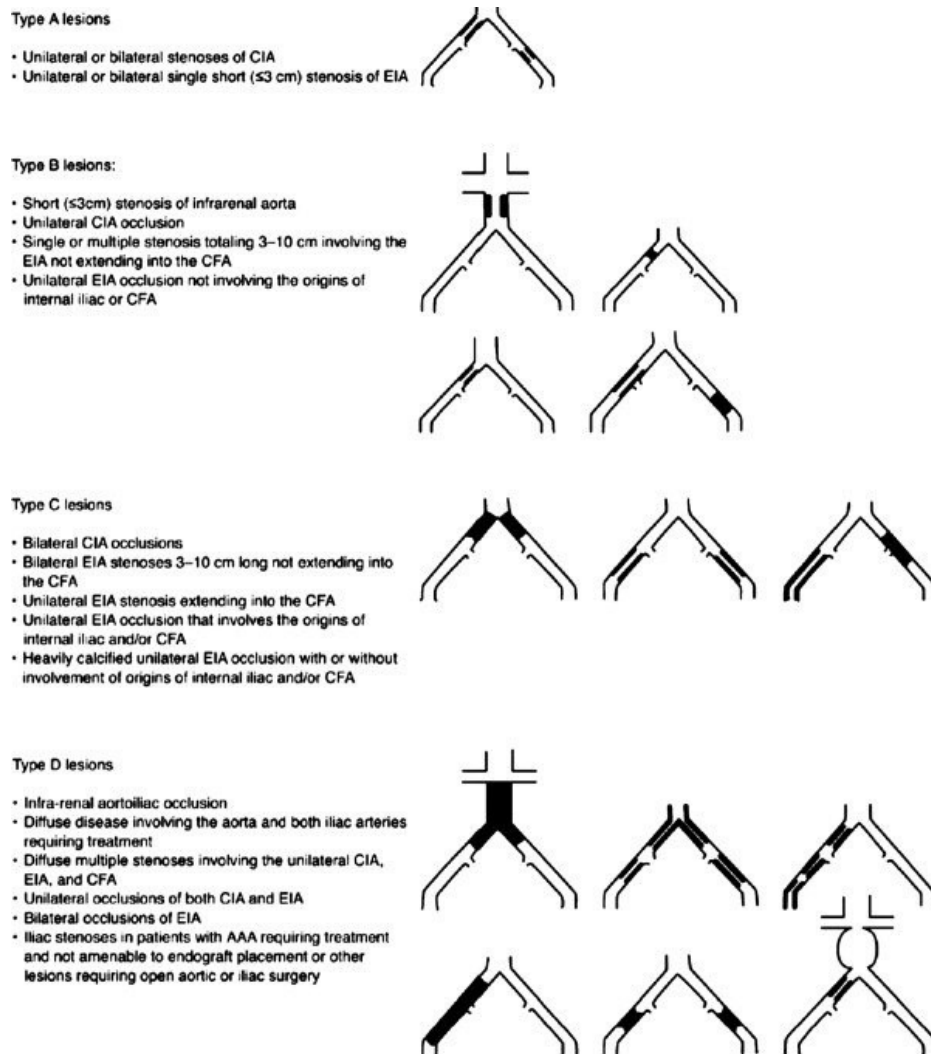


Figura 1, classificazione delle lesioni del carrefour aortico TASC II

1.5 Approccio Diagnostico

1.5.1 Anamnesi ed esame obiettivo

Nel momento in cui si presenta un paziente in cui si sospetta una AOAI, il primo aspetto da indagare è la storia clinica dello stesso. Si parte dal chiedere quindi l'anamnesi familiare, ponendo particolare attenzione a storie di patologie cardiache, cerebrovascolari, aneurismi aortici e AOAI (14). Fondamentale è, poi, valutare l'esposizione ai vari fattori di rischio (descritti in precedenza), e le patologie del soggetto che possono influenzare la storia naturale della malattia. A questo punto, si passa all'esame obiettivo, in cui è d'obbligo studiare tutti i territori vascolari del soggetto, non solo le zone sintomatiche. Le abitudini quotidiane, come la dieta, l'attività fisica e l'autonomia nel camminare devono sempre essere

valutate, insieme al personal status, per cui viene somministrato un questionario. Tramite questo procedimento si potrà avere un'accurata stima dell'outcome della malattia e si è in grado di scegliere il livello di cure appropriato per ogni paziente (15).

L'esame fisico non ha molta valenza statistica in quanto operatore-dipendente, ma è fondamentale seguire un approccio sistematico, come indicato di seguito (6):

1. Auscultazione e palpazione delle zone cervicale e supraclavicolare;
2. Attenta ispezione degli arti superiori, incluse le mani (osservare colore e integrità della cute);
3. Valutazione dei polsi degli arti superiori;
4. Misurazione della pressione in entrambi gli arti, con calcolo della differenza inter-arto;
5. Auscultazione dei diversi siti vascolari, incluse zone lombari, periombelicale e inguinale;
6. Palpazione a livello di addome, decorso di arteria femorale, poplitea, tibiale anteriore, tibiale posteriore e pedidea, per valutare i polsi e il gradiente di temperatura dell'arto inferiore (se presente);
7. Ispezione attenta degli arti inferiori, inclusi i piedi (attenzione a colore e presenza di lesioni cutanee). Porre attenzione ad eventuali segni precoci di arteriopatia, come perdita di peli a livello del polpaccio e atrofia muscolare;
8. In caso di diabete, notare se presenti segni di neuropatia, come difetti di sensibilità (problemi nella localizzazione del dolore o del tocco leggero da parte dell'esaminatore), dei riflessi motori o della sudorazione.

Oltre al valore diagnostico, i segni clinici hanno anche valenza prognostica. Per esempio, una differenza $>15\text{mmHg}$ inter-arto nella misurazione della pressione è indice di rischio di patologia vascolare severa (16).

1.5.2 Test di laboratorio

I test di laboratorio nei pazienti con AOAI devono partire da quelli più semplici per andare ai più complessi. Possono essere divisi in test di routine e test aggiuntivi (6). Nel primo gruppo rientrano:

- Metabolismo del glucosio e metabolismo lipidico (colesterolo totale, trigliceridi, HDL e LDL)
- Creatinina sierica e clearance della stessa
- Analisi delle urine (proteinuria, microalbuminuria)
- Emocromo
- Acido urico

Per quanto riguarda i test aggiuntivi, invece, questi vengono effettuati sulla base delle evidenze riscontrate all'anamnesi, all'esame obiettivo o ai test di routine. Comprendono:

- Emoglobina glicata, se il glucosio plasmatico è >5.6 mmol/L o se presente intolleranza al glucosio
- Lipoproteina A, se è presente storia familiare di malattie cardiovascolari
- Quantificazione della proteinuria, se il dipstick test risulta positivo.

1.5.3 Test diagnostici

- ANKLE-BRACHIAL INDEX (ABI). L'ABI è il primo step nella diagnosi di AOAI dopo l'esame clinico. Si tratta di un metodo non-invasivo, utile anche come marker di aterosclerosi sistemica e rischio cardio-vascolare. Un ABI ≤ 0.90 ha sensibilità 75% e specificità 86% nella diagnosi di AOAI (17). La sensibilità diminuisce nei pazienti con diabete o malattia renale terminale, a causa delle calcificazioni di base della malattia. I pazienti con ABI borderline (tra 0.9 e 1.0), necessitano di ulteriori studi diagnostici. Nei casi in cui si abbia un sospetto clinico della malattia, un valore di ABI nei limiti fisiologici (>0.90) non è sufficiente per escludere la patologia. Nei casi di ABI elevato (>1.40), in pazienti con calcificazioni per altre patologie, sono utili altri test, come la misurazione della pressione a livello delle dita del piede, il toe-

brachial index (TBI) o lo studio tramite eco-doppler delle arterie a livello della caviglia.

Il monitoraggio tramite ABI, insieme all'ecografia doppler, possono essere utilizzati per il follow-up dei pazienti con AOAI (18).

Per quanto riguarda la misurazione dell'indice, si posiziona sul paziente supino un manicotto per la misurazione della pressione alla caviglia, poco sopra la zona malleolare. Si utilizza, poi, una sonda ecografica, che deve essere inclinata di 45 ° senza effettuare pressioni sull'arteria. Dopo aver inquadrato bene l'arteria, si gonfia il manicotto fino a quando il segnale arterioso scompare. A questo punto, si inizia a sgonfiare il manicotto e si registra la pressione. La misurazione deve essere effettuata su entrambi gli arti inferiori.

Successivamente, si misura la pressione arteriosa sistolica omerale applicando il manicotto al braccio, e rilevando, anche in questo caso, il segnale arterioso con la sonda ecografica. A questo punto, si calcola il rapporto tra la pressione arteriosa più alta, rilevata alla caviglia e la pressione arteriosa omerale con la formula:
ABI = PA CAVIGLIA/PA BRACCIO.

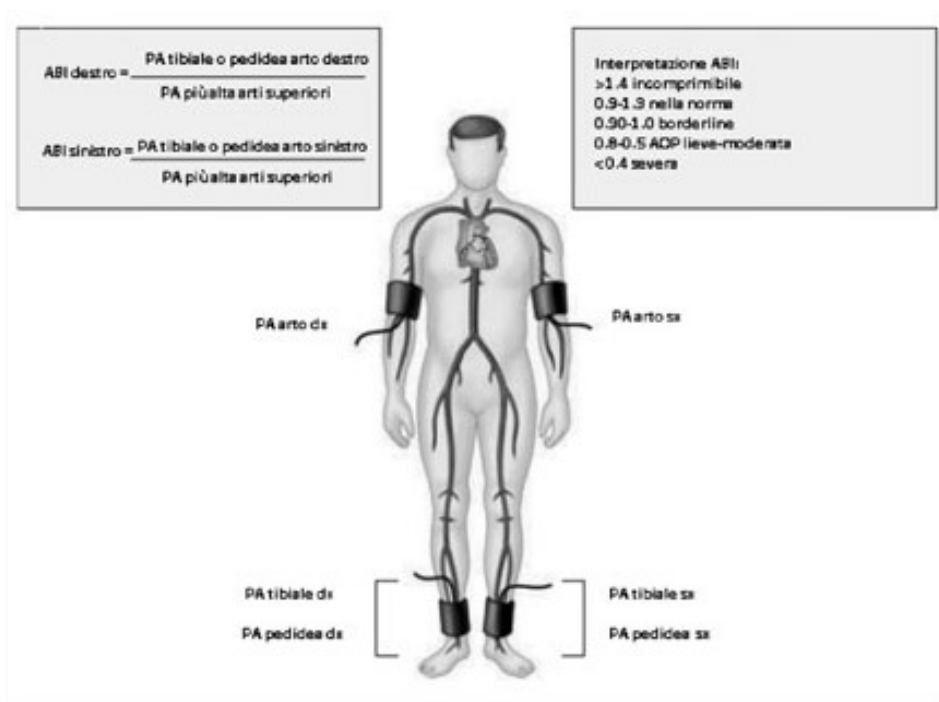


Figura 2, misurazione ABI (19)

- **TREADMILL TEST.** Il treadmill test, (espletato secondo il protocollo Strandness ad una velocità di 3 km/h e con il 10% di pendenza) è uno strumento eccellente per avere un riscontro oggettivo e riuscire a evidenziare anche le stenosi minori. Questo tipo di test è utile anche nella fase di riabilitazione, per misurare il recupero dei soggetti in terapia. Permette, inoltre, di individuare l'origine del dolore agli arti inferiori quando questa sia incerta. Il test viene fermato nel momento in cui il soggetto non riesce più a camminare a causa del dolore, definendo quindi la massima distanza camminabile. Il test, quando associato ad una diminuzione della pressione arteriosa misurata alla caviglia >30 mmHg o ad una diminuzione dell'ABI $>20\%$ è sufficiente per confermare la diagnosi di AOAI (20).

1.6 Diagnostica per immagini

1.6.1 Ecografia

L'ecografia permette di ottenere estese informazioni sull'anatomia delle arterie e la loro emodinamica. È fondamentale che sia combinata ad una misurazione dell'ABI. L'esame ecografico ha una sensibilità del 85-90% e specificità $>95\%$ per quanto riguarda l'individuazione di stenosi $>50\%$ (21). Quando si sospetta una stenosi iliaca è importante fare un'ecografia a riposo e poi ripetere l'esame dopo uno sforzo fisico, vista la minore sensibilità dello strumento in questi casi. I limiti di questo esame sono sicuramente l'operatore-dipendenza, per cui la persona che esegue lo studio deve essere ben preparata; inoltre, l'ecografia non permette di ottenere una roadmap completa del letto vascolare, per questo motivo, viene spesso aggiunta un'altra tecnica di imaging quando viene considerato come percorso terapeutico la rivascolarizzazione. L'ecografia può anche essere utilizzata per valutare la qualità delle vene nel caso si dovesse fare un by-pass. Per finire, viene utilizzata come monitoraggio nel follow-up dopo la rivascolarizzazione (6).

1.6.2 Angiografia tomografica computerizzata (ATC)

Secondo una metanalisi, la sensibilità e la specificità della ATC nel riconoscere una stenosi aorto-iliaca >50% è rispettivamente del 96% e 98%, con valori simili anche per la regione femoro-poplitea. Il maggior vantaggio di questa tecnica è sicuramente la possibilità di visualizzare le calcificazioni, eventuali clips, stent, by-pass e aneurismi concomitanti. Oltre alle limitazioni generali di questa modalità di imaging (che riguardano le radiazioni ionizzanti, la nefrotossicità e le allergie al mezzo di contrasto), un problema si riscontra di fronte alle calcificazioni severe, che impediscono una stima precisa della stenosi, soprattutto nelle arterie distali (6).

1.6.3 Risonanza magnetica con angiografia (MRA)

La sensibilità e specificità della MRA sono al 95% circa per quanto concerne la diagnosi di stenosi segmentali/occlusioni. D'altra parte, questa metodica tende a sovrastimare il grado di stenosi, questo perché non è possibile evidenziare le calcificazioni a livello delle arterie, fondamentali per stimare la severità della stenosi nelle lesioni altamente calcifiche. Questo limite si avverte soprattutto nel momento di scelta del sito di anastomosi in sede di posizionamento di by-pass. Inoltre, non vengono visualizzati bene gli stent di acciaio. Per questi motivi, l'MRA è utilizzata soltanto in centri esperti in materia, come strumento diagnostico per le lesioni delle arterie tibiali (dove ha accuratezza diagnostica maggiore di US e CTA) (6).

1.6.4 Angiografia a sottrazione digitale (DSA)

La DSA è spesso richiesta come guida durante le procedure di interventi percutanei a livello delle arterie periferiche, o per l'identificazione di vene adatte ad essere usate come by-pass. La metodica viene anche utilizzata per studiare le arterie al di sotto del ginocchio, soprattutto nei pazienti con ischemia cronica degli arti inferiori in cui si hanno molte difficoltà nell'individuare segmenti consoni all'anastomosi distale del by-pass (6).

1.6.5 Screening cardiovascolare

I pazienti con AOAI, spesso presentano concomitanti problemi in arterie di altre sedi. Per questo motivo, è fondamentale uno studio approfondito di tutto l'apparato cardiovascolare, con particolare attenzione verso:

- Aneurismi dell'aorta addominale (AAA). In alcuni studi osservazionali (22) è risultato come la prevalenza di AAA sia più alta nei soggetti affetti da AOAI sintomatica, sia rispetto alla popolazione generale, sia rispetto alla popolazione di pazienti esposti a fattori di rischio cardiovascolari.
- Aterosclerosi delle coronarie, delle carotidi e delle arterie renali.

1.6.6 Altri Test

Nei soggetti con calcificazione delle arterie, o che presentano arterie incomprimibili, sono importanti la misurazione della pressione arteriosa a livello delle dita del piede, il toe-brachial index e la misurazione transcutanea della pressione dell'ossigeno (6).

1.7 Storia naturale della malattia

Per quanto riguarda la storia naturale della malattia, una metanalisi (3) ha evidenziato che molti pazienti con CI presentano morbidità cumulativa a 5 anni pari a 13%, contro il 5% della popolazione di riferimento. Inoltre, il 21% dei soggetti dopo 5 anni progredisce da CI a CLTI, e il 4-27% di questi andrà incontro ad amputazione.

1.8 Terapia

Il primo approccio terapeutico, in questi pazienti, deve essere sicuramente non farmacologico, volto alla riduzione dei fattori di rischio (cessazione del fumo, controllo di diabete, controllo colesterolemia, attività fisica regolare e perdita di peso), questo perché l'arteriopatia porta con sé un aumentato

rischio di eventi cardiovascolari non indifferente (6). Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, si possono utilizzare farmaci antipertensivi (preferire calcio-antagonisti e ACE-inibitori), ipocolesterolemizzanti e anti-trombotici. Lo step successivo nel trattamento della AOA è la rivascolarizzazione, che può essere effettuata con interventi di tipo endovascolare, open o ibridi. Infine, nei soggetti in cui non si abbia successo con gli interventi di rivascolarizzazione, l'unica opzione è l'amputazione dell'arto (minore o maggiore).

1.8.1 Trattamento Medico

- **Esercizio fisico.** In molti studi è stato evidenziato come l'esercizio fisico sia fondamentale per migliorare i sintomi dei pazienti con AOA, soprattutto per aumentare la distanza massima percorribile a piedi senza fermarsi. Non è ancora chiaro se l'esercizio riduca anche il rischio di eventi cardiovascolari. Inoltre, si hanno evidenze che l'esercizio fisico effettuato sotto la supervisione di un esperto sia più efficace di quello effettuato in modo autonomo da parte del paziente. Questo beneficio resta significativo per un anno, mentre non ci si è ancora esposti riguardo ai dati riguardanti gli effetti a lungo termine, sia perché i dati sono poco chiari, sia perché il risultato dipende in gran parte dalla compliance del paziente. Inoltre, nei pazienti che non possono svolgere esercizi che richiedono la camminata, si possono effettuare degli sforzi alternativi, che sono risultati essere comunque benefici. Nei soggetti con CTLI sicuramente non è possibile pensare a questo tipo di terapia al momento della diagnosi, ma entrerà in gioco in un secondo momento, in seguito agli interventi di rivascolarizzazione.
- **Farmacoterapia.** Alcuni farmaci, come antipertensivi, statine, antiaggreganti e prostanoidi, si sono dimostrati efficaci nell'aumentare la distanza camminabile del soggetto. Di solito, però, questo beneficio è lieve o moderato, con larga variabilità interpersonale.

1.8.2 Indicazioni al trattamento chirurgico

Nei pazienti con AOAI, l'intervento chirurgico viene proposto principalmente sulla base della sintomatologia, con alcune eccezioni. L'indicazione è assoluta quando presente claudicatio serrata, sintomatologia a riposo o gangrena minore/maggiore, mentre viene definita relativa o "di lusso" nei soggetti con claudicatio lieve o moderata. L'intervento diventa invece obbligatorio nel momento in cui venga riscontrata trombosi ascendente dell'aorta addominale o stenosi dei circoli collaterali, condizioni che comportano alto rischio di perdita dell'arto.

In base alle caratteristiche della lesione, ci sono diverse opzioni di intervento di rivascolarizzazione che possono essere applicate.

Le lesioni del carrefour aortico sono comune causa di claudicatio intermittens. In caso di lesioni corte/ piccole occlusioni (<5 cm) delle arterie iliache, il trattamento preferito è sicuramente quello endovascolare, che garantisce una risoluzione del problema a lungo termine del 90% dopo 5 anni, con un basso tasso di rischio di complicanze (23). In caso di lesioni del tratto ileo-femorale, la procedura in ibrido (endoarterectomia o by-pass per la femorale e trattamento endovascolare per le iliache) è quella più indicata, anche per occlusioni estese. Se l'occlusione si estende prossimalmente fino all'aorta infrarenale, si può considerare una ricostruzione intravascolare del carrefour aortico. Se, invece, la lesione si estende dalle arterie renali fino alle iliache, il trattamento di scelta deve essere quello di bypass aorto-bifemorale, lasciando l'opzione endovascolare ai pazienti in cui non è possibile effettuare la prima scelta. Infatti, la procedura endovascolare, in questi soggetti, ha un rischio significativo di complicanze peri-operatorie e di restenosi. In assenza di alternative, si procede con bypass extra-anatomici (6).

1.9 Chirurgia tradizionale

Le opzioni di chirurgia tradizionale per le occlusioni aorto-iliache includono comunemente l'innesto di bypass aortobisiliaco o bifemorale (ABF), l'endarterectomia aortoiliaca ed il bypass extra-anatomico (24). A meno

che non esistano controindicazioni, il bypass ABF corrisponde alla prima scelta. Infatti, questo intervento presenta dei tassi di pervietà della protesi molto alti anche a lungo termine. Nei pazienti con malattia localizzata della biforcazione aorto-iliaca, senza coinvolgimento della arteria femorale comune (CFA), viene preferito invece il bypass aortobisiliaco, evitando l'introduzione di un innesto protesico a livello inguinale e diminuendo così il rischio di infezione.

Attualmente, l'endarterectomia aortica viene riservata a stenosi focali dell'aorta distale o delle arterie iliache prossimali, dove l'intervento di bypass non può essere eseguito. Evita l'uso di innesti protesici ed è stata proposta per migliorare la disfunzione sessuale, quando applicata ai soggetti con occlusioni ipogastriche, rispetto all'innesto di bypass. Tuttavia, sebbene la pervietà sia simile a quella del ABF quando limitata alla malattia locale, l'estensione della lesione nelle arterie iliache esterne è un fattore che si associa ad esiti negativi.

Il bypass extra-anatomico trova il suo ruolo nei pazienti che non possono essere sottoposti ad un'operazione addominale a cielo aperto, o che richiedono un posizionamento remoto dell'innesto a causa di un'infezione. Gli esiti in questi pazienti sono scarsi, con elevata mortalità operatoria e tardiva, riflesso più della malattia di base in stato avanzato e delle comorbidità che dell'operazione in sé.

1.9.1 Bypass aorto-bifemorale (ABF)

Il primo step dell'intervento consiste nell'esposizione delle arterie femorali attraverso due incisioni inguinali bilaterali. Eventuali strutture linfatiche devono essere legate e suture, per minimizzare le perdite linfatiche e il rischio successivo di infezione in presenza di innesto protesico.

Prossimalmente, la dissezione deve esporre la lunghezza del legamento inguinale, e la sottostante arteria iliaca esterna distale. L'esposizione distale dipende dall'estensione della malattia; tuttavia, dovrebbe includere almeno l'origine delle arterie femorali superficiali e profonde. Se necessario, è possibile estendere l'incisione distalmente per consentire l'esecuzione di arteriectomie e profundoplastiche.

Successivamente, viene isolata l'aorta infrarenale, solitamente con un approccio transperitoneale, consentendo una veloce dissezione dell'aorta e una migliore tunnelizzazione dell'innesto alle arterie femorali. Tuttavia, in alcuni pazienti, in particolare quelli con precedenti interventi aortici o addominali tramite laparotomie, un approccio retroperitoneale può essere preferibile (vista l'alta probabilità di riscontrare aderenze). Dopo l'esplorazione dell'addome, si procede con l'esposizione dell'aorta: il colon trasverso viene represso verso il capo e l'intestino tenue verso l'addome destro; il legamento di Trietz viene quindi identificato, e la terza e quarta porzione del duodeno vengono mobilizzate verso destra. I tessuti retroperitoneali vengono dissezionati fino alla superficie anteriore dell'aorta, prossimalmente al livello della vena renale sinistra e inferiormente all'arteria mesenterica inferiore.

A questo punto, vengono creati i tunnel per le branche femorali dell'innesto. Si parte con una dissezione ottusa dalla superficie delle arterie iliache comuni proseguendo distalmente, per passare poi con gli indici delle mani dalle incisioni inguinali e addominale creando un passaggio in cui viene fatto scorrere un nastro. In questa fase è fondamentale assicurarsi che l'uretere sia anteriore al tunnel, in modo da evitarne la lesione.

Dopo l'eparinizzazione, possono essere posizionati i clamp aortici. Questi vengono applicati: subito al di sotto delle arterie renali quello prossimale, e appena sopra o sotto l'arteria mesenterica inferiore quello distale.

L'imaging preoperatorio può aiutare nell'identificare la migliore posizione del clamp, in modo da evitare zone delle arterie in cui siano presenti trombi o calcificazioni.

L'anastomosi prossimale può essere eseguita con modalità termino-terminale o termino-laterale, utilizzando un innesto biforcuto in Dacron. Per eseguire una anastomosi termino-terminale, viene effettuata la sezione di un piccolo segmento dell'aorta: il moncone aortico distale viene suturato, e l'aorta prossimale viene anastomizzata all'innesto. Alcuni potenziali vantaggi di questa tecnica possono includere: l'eliminazione del flusso competitivo attraverso il sistema nativo, il miglioramento del flusso emodinamico attraverso l'anastomosi e un profilo più basso, che consente una copertura più facile con i tessuti retroperitoneali.

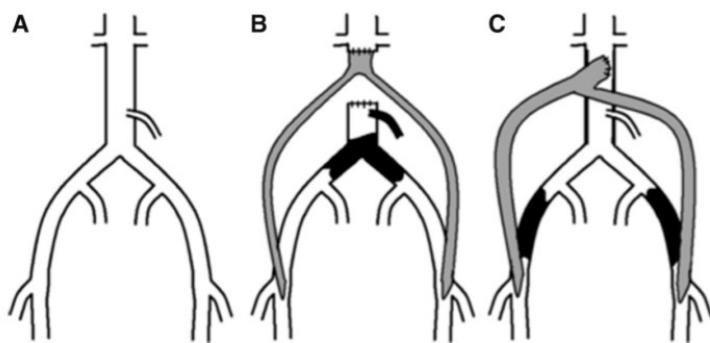


Figura 3 bypass aorto-bifemorale. (A) segmento aorto-iliaco. (B) anastomosi termino-terminale. (C) anastomosi termino-laterale. (24)

Tuttavia, nei pazienti con una piccola arteria renale accessoria o con una perfusione ben conservata delle loro arterie ipogastriche, specialmente quando combinata con l'occlusione completa delle arterie iliache esterne, viene preferita la tecnica termino-laterale.

Dopo il completamento dell'anastomosi aortica (anastomosi prossimale), lunghi clamp vengono fatti passare attraverso i tunnel retroperitoneali, in modo da portare le branche distali a livello inguinale. Vengono quindi eseguite le due anastomosi distali termino-laterali sulle arterie femorali comuni.

Per concludere l'intervento si controlla che il flusso all'interno del bypass sia valido e si richiudono le incisioni chirurgiche.

Complicanze dell'intervento

Le complicanze dell'intervento di bypass aorto-bifemorale sono simili a quelle dell'intervento aortico con laparotomia, comprese le complicanze cardiopolmonari, il sanguinamento, l'insufficienza renale e l'ischemia intestinale. Specificamente per quanto riguarda l'ABF, durante la creazione dei tunnel possono verificarsi lesioni agli ureteri, evitate mediante le

tecniche discusse in precedenza. L'ischemia del midollo spinale è una complicanza molto severa, ma rara, che può verificarsi se la perfusione dell'arteria ipogastrica è compromessa a causa di embolia o per una anastomosi termino-terminale.

Le complicanze tardive dell'ABF includono: la trombosi dell'innesto, la fistola aorto-enterica e l'infezione.

La trombosi tardiva dell'innesto può verificarsi fino al 30% degli innesti a 10 anni, coinvolge tipicamente una delle branche inguinali e frequentemente è attribuita ad un insufficiente deflusso. Per risolvere la complicanza si possono tentare degli approcci di trombectomia, anche endovascolare. Quando si verifica la trombosi dell'innesto, può essere utile associare alla trombectomia una procedura di endoarteriectomia della femorale profonda in open, per tentare di mantenere una pervietà secondaria.

Le fistole aorto-enteriche sono complicanze rare, causate tipicamente dall'erosione della sutura anastomotica prossimale che si trova in prossimità del duodeno. Al momento dell'intervento chirurgico, l'innesto dovrebbe essere posizionato il più piatto possibile, e i tessuti dovrebbero essere riavvicinati sopra l'innesto per diminuire il rischio di fistole tardive. Gli innesti aortofemorali sono a maggior rischio di infezione, a causa della presenza di materiale protesico nell'inguine. Le complicanze all'inguine non sono rare, colpendo fino al 25% dei pazienti con linfoceli, infezione locale o deiscenza. Queste complicanze precoci possono seminare il materiale protesico, mettendo a rischio l'innesto per infezioni tardive e sepsi. La prevalenza di infezioni tardive dell'innesto inguinale varia dal 1,3 al 6%, a differenza di altri innesti intra-addominali, che hanno un tasso di infezione del 0-1,3%.

La gestione della fistola aorto-enterica e di altre infezioni può essere complicata, richiedendo spesso la resezione dell'innesto e la ricostruzione con bypass extra-anatomici o la riparazione in situ con vena profonda o innesto imbevuto di antibiotici. Questi interventi sono molto lunghi e comportano un tasso di mortalità all'11-22%, quindi molto alto.

1.10 Chirurgia Endovascolare

Il primo intervento di chirurgia endovascolare a livello degli arti inferiori fu effettuato da Dotter e Judkins nel 1964 (25). Da quel momento, la mole di procedure endovascolari è aumentata in modo esponenziale fino a stabilirsi come una fondamentale alternativa nei pazienti in cui la terapia non chirurgica non ha trovato successo. Con l'aumento dell'esperienza degli operatori, e la tecnologia sempre più avanzata, i tassi di successo di questo genere di intervento sono diventati alti. Nei soggetti con AOAI, il trattamento endovascolare viene indicato soprattutto con il fine di migliorare la capacità di camminare e ridurre il rischio di ischemia delle estremità, riducendo quindi il rischio di perdita dell'arto (26).

Nei pazienti con CI, l'intervento di rivascolarizzazione si propone solo nel momento in cui ci sia un difetto funzionale significativo, e soprattutto in pazienti in cui è lecito pensare che la procedura porterà a benefici.

Nei soggetti con ischemia critica dell'arto, l'intervento di rivascolarizzazione endovascolare deve essere considerato come prima scelta, in modo da salvare l'arto e migliorare la qualità di vita dei pazienti. In questo caso bisogna, però, tenere conto dell'alto rischio di restenosi degli stent e del fatto che questi pazienti necessitano di un monitoraggio delle ferite con medicazioni anche molto frequenti.

1.10.1 conoscenze di base per gli interventi di chirurgia endovascolare

Nella chirurgia vascolare, è fondamentale che gli operatori abbiano una conoscenza completa e precisa dell'anatomia delle arterie periferiche, in modo da poter effettuare angiogrammi precisi, ottenere il miglior flusso di sangue possibile a livello della ferita che deve guarire, preservare i vasi collaterali ed essere in grado di utilizzare gli stessi per la rivascolarizzazione.

Nel momento in cui si decide di procedere con la riperfusione per via endovascolare, è importante determinare l'estensione della malattia. Questo processo avviene tramite studi di imaging, in particolare tramite

ecografia doppler e angio-tc, in modo da definire l'anatomia pre-procedura.

Per quanto riguarda la decisione della sede di accesso, questa è sicuramente influenzata dalla sede di lesione, dalla qualità dei vasi, dalla necessità di accessi particolari utili per altri interventi (come endoarteriectomie), dalla lunghezza degli strumenti necessari. In linea generale, l'approccio per le lesioni della iliaca comune e iliaca esterna è quello retrogrado sulla femorale omolaterale alla lesione. Mentre per le lesioni che riguardano l'iliaca interna, la parte distale dell'iliaca esterna, la femorale comune, profonda e superficiale, poplitea, e infrapoplitea, si preferisce come accesso quello retrogrado sulla femorale controlaterale. In caso di difficoltà ad accedere da queste arterie, l'alternativa potrebbe essere un accesso più distale, dall'arteria pedidea dorsale o dalla tibiale posteriore.

Negli interventi di chirurgia endovascolare l'anticoagulante è fondamentale. Quello più utilizzato è sicuramente l'eparina, perché anche se il suo effetto varia molto a seconda del soggetto, il livello di anticoagulazione può essere monitorato tramite la misura dell'activated clotting time (ACT). Le alternative all'eparina sono l'eparina a basso peso molecolare e l'antitrombina. Sicuramente fra tutte queste l'eparina è la scelta più economica ed esiste, inoltre, la possibilità di azzerarne l'effetto tramite la protamina solfato. Per quanto riguarda l'inibitore diretto della trombina, rispetto all'eparina ha un effetto più specifico contro la trombina. In questa classe di farmaci rientra il Bivalrudin, testato nel trial "APPROVE", che ne ha mostrato la sicurezza e l'efficacia in vari interventi di rivascularizzazione periferica. Sono farmaci sicuramente utili nei casi di eventi tromboembolici peri-procedurali (26).

Oltre agli anticoagulanti utilizzati nell'intervento, tutti i pazienti che vanno incontro ad un intervento di chirurgia vascolare devono essere trattati con antiaggreganti piastrinici. Come prima scelta si utilizza l'aspirina, se questa non è tollerata allora si passa al clopidogrel. Nei pazienti che non sono in terapia antiaggregante si somministra una dose di 325 mg di aspirina per via orale subito prima di effettuare l'accesso percutaneo. In seguito all'intervento, la terapia da somministrare sarà aspirina a vita

associata ad una dose carico di clopidogrel di 300-600 mg e seguita da una dose di mantenimento di 75 mg/die per almeno un mese (27). Gli studi sull'utilizzo della doppia antiaggregazione nel post-intervento sono ancora in corso, quindi non ci sono delle linee guida precise.

Ciò che rende possibile gli interventi di chirurgia endovascolare sono le radiazioni ionizzanti. Queste, però, espongono il paziente e gli operatori ad un rischio significativo. Gli effetti delle radiazioni ionizzanti sono dose-dipendenti, per cui possono essere minimizzati tramite posizionamento appropriato del paziente, calibrazione degli strumenti, dispositivi di scudo dalle radiazioni. Molti studi poi hanno dimostrato una forte associazione tra la sede dell'intervento e la quantità di radiazioni emesse, dimostrando che la sede in cui si ha il più alto tasso di radiazione corrisponde alla aorto-iliaca (28).

1.10.2 Angioplastica e Stent

I primi interventi di chirurgia vascolare consistevano nell'angioplastica percutanea, procedura per cui si gonfiano dei palloni all'interno delle arterie con la lesione per fare in modo che queste guadagnino un calibro consono alla perfusione dell'arto. Negli anni poi è stato dimostrato che lo stent associato all'angioplastica ha un tasso di pervietà e un successo tecnico superiore rispetto alla sola angioplastica, con la stessa entità di complicanze (29). Pertanto, nella gestione endovascolare delle occlusioni aortoiliache, lo stenting primario è la modalità di trattamento di prima scelta. Per quanto riguarda la scelta dello stent, questi devono essere accuratamente individuati, in modo da ricoprire l'intera lesione, dal punto più prossimale a quello più distale.

Nel caso il paziente abbia una lesione a livello dell'aorta addominale, viene posizionato uno stent in nitinolo autoespandibile. Di solito vengono utilizzati stent da 12-14 mm, con post-dilatazione a 10-12 mm. La lunghezza dello stent dovrebbe coprire l'estremità prossimale della lesione, e fino a un centimetro dalla biforcazione aortica. C'è poca evidenza a supporto dell'uso di stent coperti rispetto agli scoperti; tuttavia,

i primi potrebbero essere preferiti in presenza di trombi fragili o mobili nell'aorta distale (30).

Nei casi di grave patologia all'origine delle arterie iliache comuni, o nelle vicinanze, la tecnica di scelta è quella denominata “kissing stent technique” o la “double barrel technique” quando la lesione si estende anche a livello dell'aorta addominale. Queste due tecniche consistono nell'apertura contemporanea dei due moduli a livello delle iliache comuni, con accesso percutaneo dalle femorali comuni (vedi fig.4).

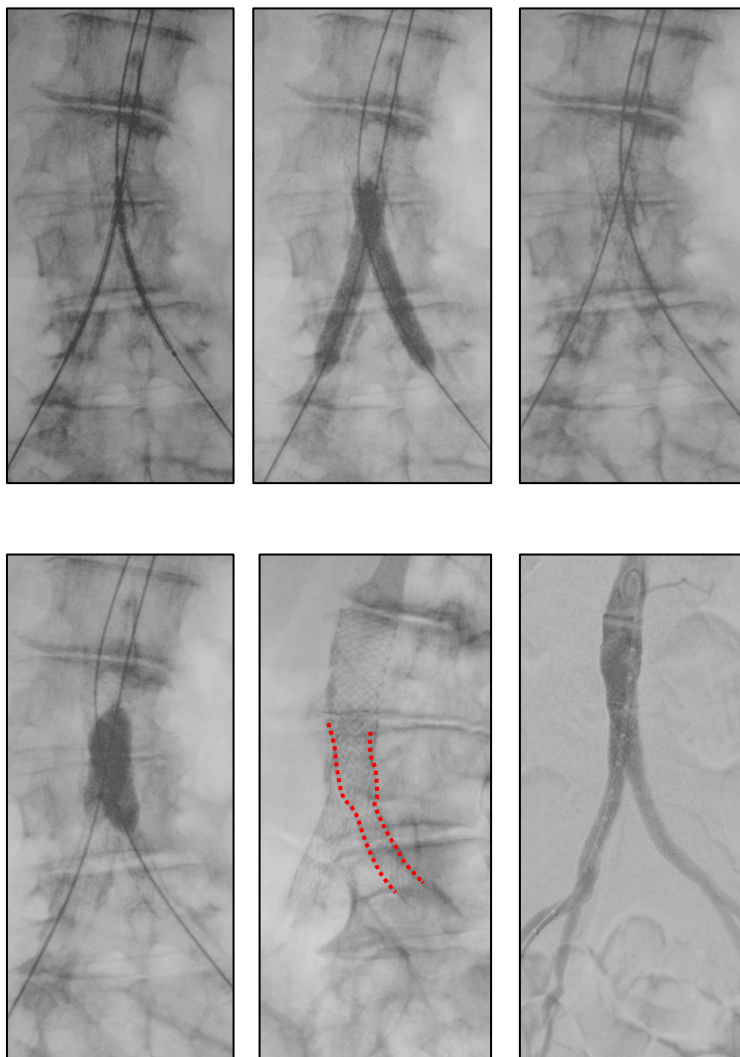


Figura 4. Sequenza di posizionamento, apertura ed espansione degli stent in kissing

La scelta dello stent, sia esso espandibile su palloncino o autoespandibile, dipende dalla lunghezza e dal tipo di lesione. Solitamente, in questi pazienti è presente una calcificazione intensa alla biforcazione aortica, per cui è meglio trattata con stent espandibili su palloncino, dimensionati per adattarsi ai vasi nativi. Questi stent consentono una maggiore forza

radiale in presenza di calcificazione, nonché un posizionamento e un diametro più precisi. L'ecografia intravascolare (IVUS) può essere utile nel trattamento di queste lesioni per aiutare nella dimensione dello stent nelle arterie iliache comuni ed esterne comuni, nonché nell'aorta, potenzialmente portando a una pervietà migliore (31). Questi stent vengono fatti avanzare fino a circa 5 mm sopra la biforcazione aortica, protetti all'interno delle rispettive guaine. Durante il posizionamento, è mandatorio il monitoraggio attento della pressione arteriosa e dei sintomi del paziente. Qualsiasi improvvisa diminuzione della pressione sanguigna o persistenza del dolore dovrebbe allertare l'equipe per una potenziale rottura iliaca.

Ulteriori interventi distali si basano sull'estensione della malattia del paziente. Una malattia più distale con una stenosi >30% che coinvolge l'arteria iliaca comune e esterna non trattata, o una dissezione post-trattamento dovrebbe anche essere stentata. Le arterie iliache comuni ed esterne distali tendono ad essere più tortuose e con lesioni più lunghe. Pertanto, in queste posizioni, sono più comunemente utilizzati stent autoespandibili scoperti, per la loro maggiore flessibilità e per la disponibilità di stent di lunghezza maggiore. Gli stent autoespandibili nelle arterie iliache sono leggermente sovradimensionati e post-dilatati fino a raggiungere approssimativamente il diametro del vaso nativo. In molti pazienti, ciò può comportare la copertura completa di tutto il sistema iliaco. Se sono state eseguite endoarteriectomie della CFA e la malattia si estende nelle arterie iliache esterne distali, gli stent dovrebbero coprire il margine prossimale dell'endoarteriectomia, idealmente senza estendersi nella CFA (30).

Nel caso di lesioni che si estendono dalle iliache comuni fino all'aorta sottorenale, l'intervento endovascolare indicato prende il nome di CERAB (Covered Endovascular Reconstruction of Aortic Bifurcation). In questo caso, i pazienti possono essere trattati con metodo ibrido o endovascolare. Gli accessi sono solitamente percutanei e comportano due introduttori nelle arterie femorali comuni (in alternativa possono essere effettuati in modo chirurgico). Viene poi somministrata eparina (5.000

unità) per prevenire la formazione di coaguli durante la procedura. Dopo essersi accertati tramite angiografia di aver incannulato il lume vero dell'aorta, viene posizionato uno stent espandibile a palloncino da 12 mm rivestito in ePTFE nell'aorta distale, circa 20 mm sopra la biforcazione. La parte prossimale di questo stent aortico viene dilatata con un palloncino più grande, di solito da 16 mm, creando così uno stent coperto a forma di imbuto.

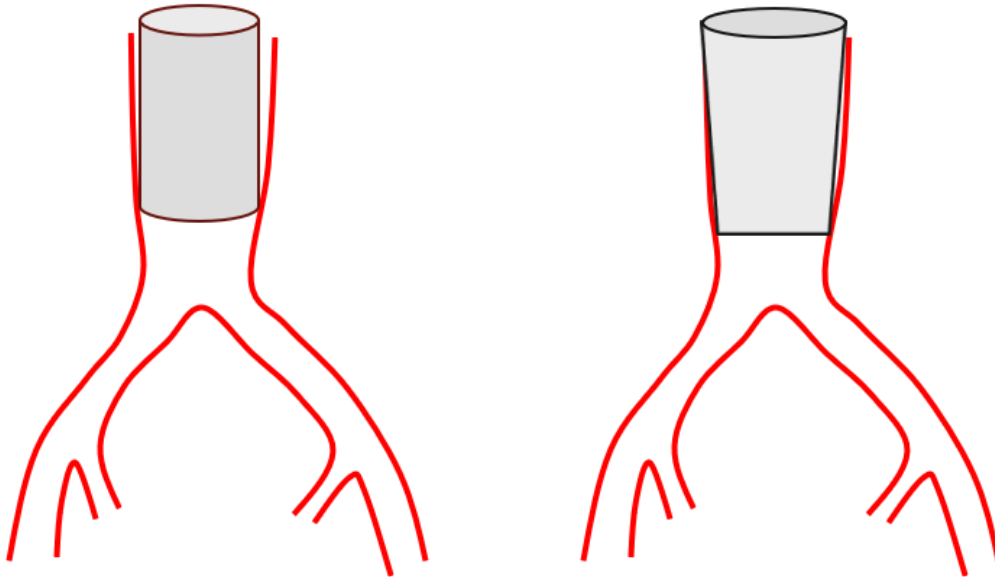


Figura 5. Apertura dello stent aortico con molding ad imbuto

In seguito, vengono posizionati due CBES (stent coperti espandibili su palloncino), che partono dal terzo distale dello stent aortico (dove rimaneva un diametro di 12 mm) e finiscono nelle arterie iliache comuni. Questi vengono rilasciati in modo simultaneo, con tecnica “kissing” (vedi fig.6), creando una connessione stretta con lo stent aortico precedentemente posizionato. In questo modo, viene ricostruito il carrefour aortico.

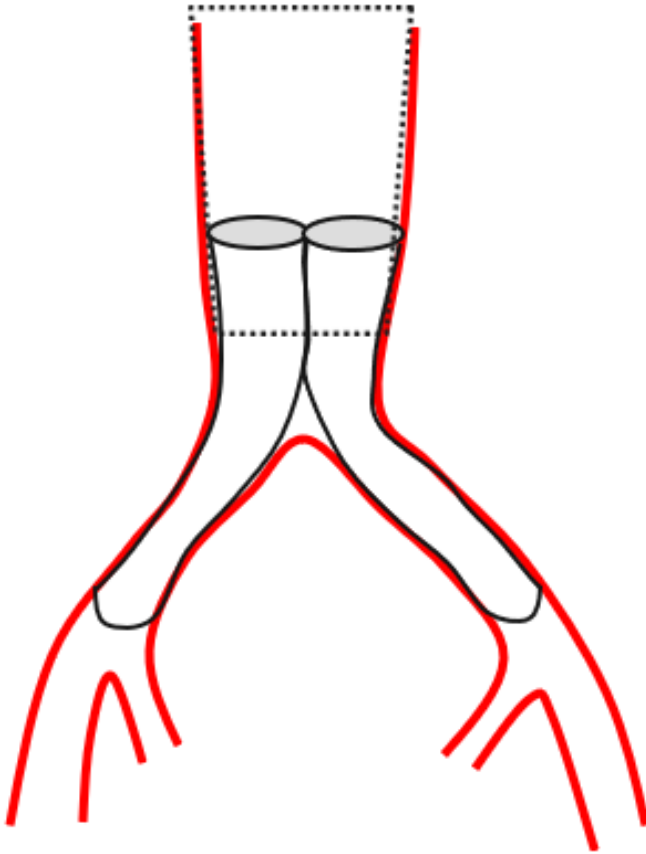


Figura 6. Apertura dei CBES in kissing all'interno del precedente stent aortico

Questa procedura combina tecniche endovascolari, tra cui il posizionamento di stent e l'angioplastica, per creare una nuova biforcazione aortica e ripristinare il corretto flusso sanguigno nei pazienti affetti da malattia oclusiva aortoiliaca. Si tratta di un'alternativa minimamente invasiva alla tradizionale chirurgia aperta. (32)



Figura 7 risultato finale CERAB

Comunemente, gli stent scoperti sono preferiti rispetto agli stent coperti in PTFE per trattare la malattia occlusiva aortoiliaca (33). Ci sono pochi dati che dimostrano un miglioramento nella pervietà con l'uso di stent coperti rispetto agli stent non coperti, per cui, visto anche il costo molto maggiore e le grandi dimensioni degli strumenti richiesti per posizionarli, gli stent coperti vengono poco utilizzati. È, tuttavia, fondamentale avere a disposizione in sala stent coperti in PTFE, in modo da essere in grado di trattare prontamente una eventuale rottura dell'iliaca (complicanza rara ma potenzialmente letale). Un'altra indicazione che comporta la preferenza degli stent coperti la si ritrova nei casi di perforazioni delle arterie o in presenza di aneurisma dell'aorta o dell'iliaca concomitante alla patologia ostruttiva.

1.10.3 Approccio Ibrido

Gli approcci ibridi non sono rari nel trattamento dei pazienti con grave malattia aortoiliaca. Uno degli interventi ibridi più performanti è sicuramente

quello di endoarteriectomia della femorale comune associato allo stenting dell'asse aorto-iliaco. Questo intervento viene sfruttato nei pazienti che presentano una lesione a livello iliaco che si estende distalmente fino alla CFA. In questi casi, si è notato che l'associazione delle due procedure non inficia sulla pervietà a lungo termine del vaso; anzi, è un metodo molto efficace che consente di trattare lesioni anche molto estese. Esistono poi delle evidenze che mostrano come questo approccio possa migliorare la pervietà dell'asse aorto-iliaco-femorale a lungo termine (34).

1.10.4 Complicanze della chirurgia endovascolare

Nel trattamento della malattia aorto-iliaca con approccio endovascolare, le complicanze più frequenti sono quelle legate al sito di accesso. Tra queste, la maggior parte sono ematomi autolimitanti, che possono essere gestiti tramite fasciature compressive e che raramente evolvono in ematomi retroperitoneali o intraperitoneali (più complessi da trattare) (35). Nei pazienti sottoposti a trombolisi, il monitoraggio dello sviluppo di ematomi è fondamentale.

Gli pseudoaneurismi possono essere trattati con iniezioni di trombina.

Per minimizzare il rischio di complicanze, tutti gli accessi percutanei dovrebbero essere eseguiti sotto guida ecografica diretta, con il minor numero possibile di tentativi. Se è prevista la trombolisi, il numero di accessi dovrebbe essere ridotto al minimo e dovrebbe essere eseguita una vigilanza attenta dei siti di infusione. Nel caso si sospetti una di queste complicanze nel sito di accesso, questo deve essere studiato tramite eco-doppler (36).

La rottura iliaca è una complicanza rara, ma potenzialmente pericolosa per la vita. Si verifica nel 0,5-3% dei casi. I pazienti dovrebbero essere monitorati continuamente dal punto di vista emodinamico, e qualsiasi calo di pressione sanguigna o dolore significativo dopo il posizionamento dello stent o la sgonfiatura di un palloncino dovrebbe sollevare il sospetto di rottura. Per individuare le lesioni si inietta del mezzo di contrasto nell'area di interesse (37).

Molto spesso, la rottura iliaca può essere affrontata rapidamente con il posizionamento di uno stent coperto senza impatto clinico significativo. I pazienti con vasi molto calcifici o di piccole dimensioni sono a maggior rischio per questa complicanza e devono essere identificati in modo preoperatorio con la tomografia computerizzata. In questi pazienti, dovrebbe esserci una maggiore attenzione, visto il rischio di rottura durante lo stenting e l'angioplastica, e, in alcune situazioni, deve essere preferito l'uso di stent coperti, che riduce il rischio di rottura. Tecniche per evitare la rottura includono la pre-dilatazione con palloncini angioplastici di piccole dimensioni e a profilo basso prima dello stenting, specialmente in vasi calcifici. Profilatticamente, può essere utilizzata una guaina da 8 French nel caso si verifichi una rottura iliaca, consentendo un rapido posizionamento di uno stent coperto (30).

Quasi tutti i pazienti con occlusione aortoiliaca hanno il trombo come componente del loro processo patologico. Qualsiasi intervento che disturbi il trombo nell'aorta o nelle arterie iliache mette il paziente a rischio di embolia; tuttavia, eventi clinicamente significativi sono rari. La eparinizzazione dovrebbe essere eseguita precocemente in questi procedimenti con un monitoraggio attento per garantire che il paziente rimanga terapeutamente anticoagulato durante tutto il procedimento. Se l'embolizzazione si verifica intraoperatoriamente, può essere utilizzato un catetere di aspirazione o una trombectomia meccanica; tuttavia, potrebbe essere necessaria un'embolectomia a cielo aperto, se le tecniche endovascolari non sono sufficienti (30).

Circa il 13% dei pazienti con grave malattia aortoiliaca ha anche una compromissione renale alla base. L'uso del mezzo di contrasto e il rischio di embolia possono mettere i pazienti a rischio di insufficienza renale acuta. Il rischio di nefropatia da contrasto è più alto nei pazienti con insufficienza renale preesistente, pertanto i pazienti con creatinina $>1,5$ mg/dl ($133 \mu\text{mol/l}$) dovrebbero ricevere idratazione pre e post-procedura con soluzione fisiologica normale al 0,9% o bicarbonato di sodio. Anche il volume di mezzo di contrasto dovrebbe essere ridotto al minimo, specialmente in questi pazienti. I tassi di insufficienza renale sono bassi

dopo lo stent iliaco; tuttavia, in presenza di un'occlusione aortica, variano dal 0 al 15%, con rari casi di progressione verso la dialisi (38).

1.11 Amputazione

Se non trattata a dovere o in caso di ischemia acuta dell'arto, l'unico trattamento possibile per salvare la vita del soggetto è l'amputazione. Questa deve essere proposta come ultima scelta, nel caso di multipli tentativi di rivascolarizzazione non siano stati sufficienti a ripristinare il flusso di sangue dell'arto. L'amputazione può essere minore o maggiore, in base alla gravità della malattia. L'amputazione si definisce minore quando si limita alla parte più distale del piede (dita e avampiede) ed è spesso necessaria nei soggetti con CTLI per eliminare il tessuto necrotico. L'amputazione maggiore, invece, entra in gioco nei pazienti con estesa necrosi o infezione con gangrena, come ultima spiaggia di terapia. Quando viene eseguito questo intervento, se il soggetto non ha altre comorbidità ed un'aspettanza di vita adeguata, è fondamentale che questo sia messo nelle condizioni di avere una protesi ed effettuare la riabilitazione necessaria in modo che possa camminare. La sede di amputazione preferita è quella infragenicolare, in quanto l'articolazione del ginocchio permette un maggiore range di movimento con la protesi. Nei pazienti allettati si preferisce l'amputazione a livello della coscia (6).

1.12 Follow-up

Dopo l'intervento, tutti i pazienti vengono ricoverati in ospedale per una stretta sorveglianza. Coloro che subiscono la trombolisi vengono ammessi in unità di terapia intensiva per un più frequente monitoraggio neurovascolare e dei siti di accesso. A meno che non ci siano controindicazioni, a tutti questi pazienti vengono somministrate statine, così come una terapia antiaggregante doppia con aspirina e clopidogrel per almeno 4-6 settimane. L'anticoagulazione è raramente indicata ed è riservata ai pazienti con uno stato ipercoagulabile di base, trombosi

ricorrenti e a coloro con altre indicazioni non correlate all'intervento. Nei pazienti con insufficienza renale preoperatoria, l'idratazione endovenosa prosegue dopo l'intervento. Per il resto del periodo di degenza in ospedale, i siti di accesso continuano ad essere monitorati attentamente e ai pazienti viene incoraggiata l'ambulazione. La durata mediana della degenza varia da 3 a 8,5 giorni, con una permanenza prolungata basata su bridging dell'anticoagulazione, trombolisi e monitoraggio della funzione renale.

Ai pazienti viene poi programmata una visita di controllo ambulatoriale dopo 4-6 settimane post-operatorie, in cui viene eseguito un eco doppler vengono misurate le pressioni segmentarie e i PVR (rapporti velocità-picco). Inoltre, spesso viene eseguita una CTA di follow-up nei pazienti sottoposti a intervento aortico. I fattori di rischio modificabili di ciascun paziente vengono valutati continuamente e trattati in collaborazione con il paziente ad ogni visita.

I successivi follow-up dovrebbero avvenire a 6 mesi dall'intervento e poi annualmente.

Qualsiasi cambiamento nei sintomi, nuova perdita di polsi o lo sviluppo di lesioni tessutali devono essere rivalutati accuratamente. All'ecodoppler, una riduzione del diametro superiore al 50% o il raddoppio delle velocità nei segmenti iliaci è indicativo di restenosi. Questi cambiamenti, associati a una diminuzione dell'ABI superiore a 0.1, possono rendere necessaria ulteriore valutazione e potenziale reintervento per garantire una pervietà prolungata (30).

2 SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo di questo studio è di valutare il ruolo dell'ecografia intravascolare, come opzione per l'analisi tecnica dell'intervento di ricostruzione del carrefour aortico, in caso di arteriopatía obliterante. A tal fine, gli obiettivi dell'indagine sono:

- Descrizione delle manovre IVUS intraoperatorie
- Outcomes a 30 giorni
- Tassi di pervietà degli stent nel follow up a 12 mesi

3 MATERIALI E METODI

3.1 IVUS

Il primo strumento per le immagini di ecografia intravascolare è stato introdotto da Yock et al. nel 1980. (39)

L'ecografia intravascolare (IVUS) è una metodologia di imaging che utilizza un catetere ad ultrasuoni, costruito con l'intento di generare una visione trasversale dell'arteria e dell'endotelio dall'interno del vaso sanguigno. A differenza dell'ecografia superficiale classica, l'IVUS fornisce un contorno luminale tridimensionale, e la possibilità di visualizzare la morfologia dei tessuti utilizzando un catetere di istologia virtuale (40).

Solitamente, un sistema di imaging IVUS è composto da tre moduli: un catetere (che incorpora un piccolo trasduttore ad ultrasuoni o una matrice), una console di imaging (che include l'hardware e il software necessari per convertire i segnali IVUS acquisiti in immagini), e un dispositivo di estrazione per ritirare il catetere (nei modelli con sistema di auto-ritiro) (vedi fig.8).



Figura 8. Struttura IVUS

Durante l'acquisizione delle immagini, il catetere, insieme al trasduttore, viene fatto avanzare su una guida oltre la lesione target. Una volta che il catetere è posizionato, il trasduttore viene attivato e onde ad ultrasuoni ad alta frequenza, tipicamente tra 20 e 60 MHz, vengono emesse e si propagano nei diversi tessuti. A questo punto, viene ritirato il catetere, che passerà sulla lesione, a una velocità di 0,5-2,0 mm/s (se lo strumento permette un auto-ritiro del catetere). Vengono quindi acquisiti tutti i segnali dal trasduttore, in modo da generare una serie di immagini tomografiche della parete del vaso. Ad esempio, utilizzando una velocità di ritiro di 0,5 mm/s e una frequenza di acquisizione delle immagini di 30 immagini al secondo, per un segmento di 1mm si otterranno 60 immagini in scala di grigi. (fig.9)

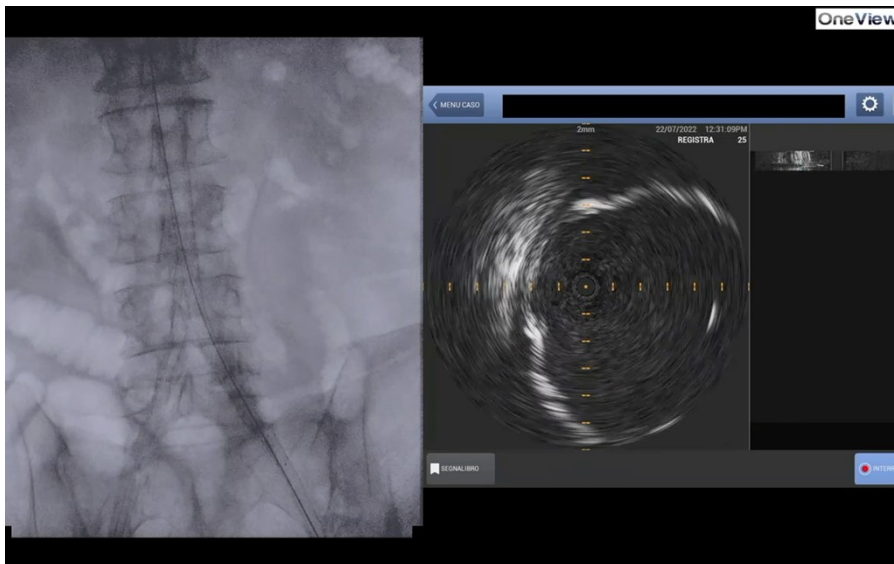


Figura 9 visualizzazione su monitor IVUS

Attualmente, il ritiro operatore dipendente del catetere viene preferito rispetto a quello automatizzato, in quanto consente di concentrarsi in maniera più attenta su specifiche aree della parete vascolare. Il primo limite riscontrato con questo tipo di imaging è stata l'impossibilità di valutare in modo qualitativo la composizione della placca aterosclerotica. Per questo motivo, negli ultimi due decenni, sono stati sviluppati vari metodi matematici per il post-processamento del segnale di radiofrequenza (RF), in grado di generare immagini che possano indicare anche la composizione del tessuto.

3.1.1 indicazioni all'utilizzo dell'IVUS

Lo strumento IVUS utilizzato per questo studio è il "Philips Core M2". Questo utilizza una sonda Vision PV 0.035, che necessita di una guida da 8.5F. Permette di visualizzare un segmento del vaso lungo fino a 6 cm. L'ecografia intravascolare viene eseguita al termine del controllo angiografico e le indicazioni sono:

- Lesioni calcifiche
- Presenza di trombo
- Occlusione completa
- Lesioni che si estendono fino alle arterie renali o ipogastriche.

Durante un controllo tramite IVUS, è fondamentale valutare: la completa e corretta apertura dello stent, se l'estensione dello stent è sufficiente ad escludere la placca aterosclerotica, la conformazione dello stent e i punti di atterraggio, sia prossimale che distale.

I difetti che si possono riscontrare più spesso nei soggetti che effettuano un trattamento endovascolare per arteriopatia obliterante del carrefour aortico sono: un'incompleta apertura di uno dei sue stent messi in kissing o una compressione dello stesso. Lo scopo dell'IVUS è quindi di evidenziare questi casi, in modo da procedere ad una correzione immediata. Le indicazioni per le manovre aggiuntive sono una stenosi o compressione residua >30% del lume del vaso o una incompleta apertura del modulo.

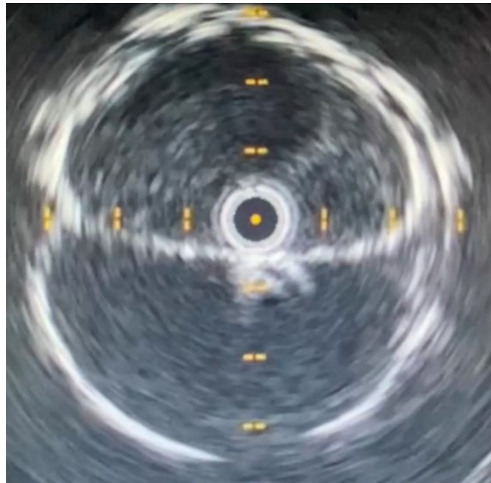


Figura 10 visione tramite IVUS degli stent in kissing

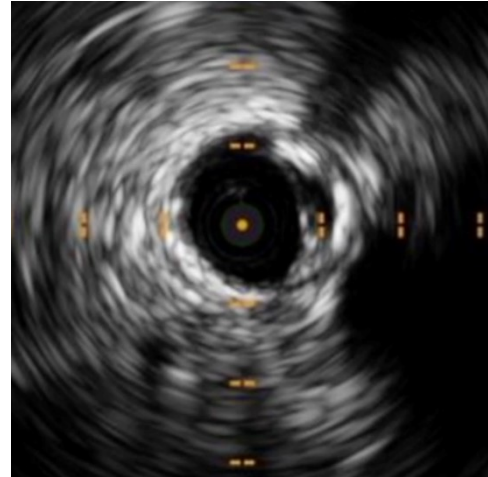


Figura 11 visione tramite IVUS di una dissecazione del punto di atterraggio distale dello stent

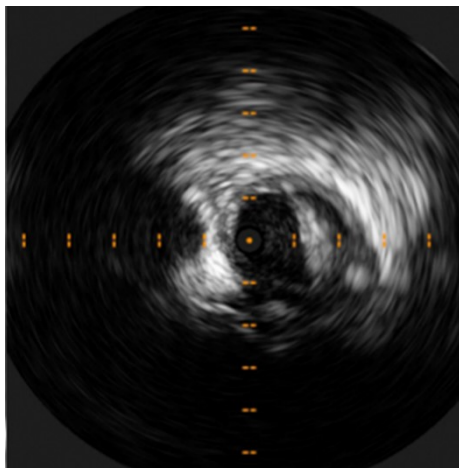


Figura 12 visione tramite IVUS di una stenosi residua

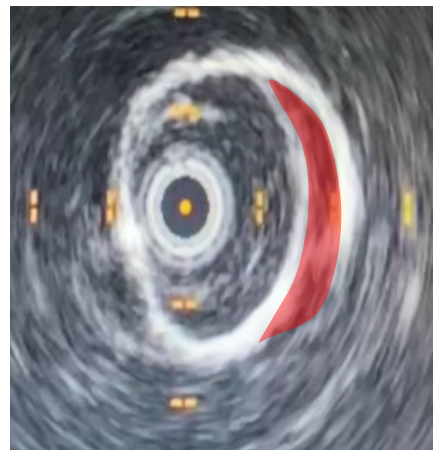


Figura 13 visione tramite IVUS di un difetto di apertura di uno stent in kissing

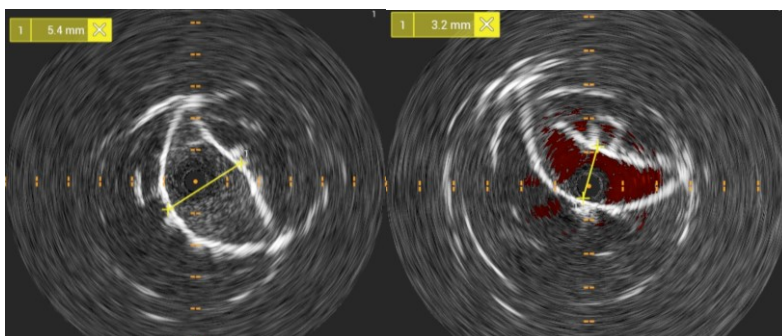


Figure 14 confronto espansione dei due stent posizionati in kissing, compressione di quello di destra

3.1.2 Vantaggi e Svantaggi

I vantaggi della tecnica di ecografia intravascolare sono:

- Riduzione della quantità di radiazioni ionizzanti, fattore positivo sia per il paziente che per l'operatore nel lungo termine
- Riduzione dell'utilizzo del mezzo di contrasto, che permette di ridurre le complicanze renali, frequenti in questa tipologia di interventi
- Viene mantenuta in sede la guida, per cui le eventuali manovre aggiuntive possono essere effettuate immediatamente. Al contrario delle tecniche avversarie (combincity e tc), per cui la guida deve essere rimossa
- Possibilità di ripetere lo studio potenzialmente illimitata
- Consente la misurazione delle lesioni in situ, direttamente dal lume del vaso, così da decidere la lunghezza degli stent necessari in modo più accurato.

La procedura però porta con sé anche degli svantaggi non trascurabili:

- Elevato costo della tecnica, per cui è fondamentale valutare il rapporto costo/beneficio sui risultati a lungo termine
- Non permette di ottenere informazioni sul flusso o sulla rottura del vaso, evento non raro in sede di chirurgia endovascolare.

3.2 Disegno dello studio

Lo studio condotto è monocentrico, retrospettivo. I dati sono stati raccolti presso l'Azienda Ospedale dell'Università di Padova, nell'Unità Operativa di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare, dal 2019 al 2023.

Vengono arruolati i pazienti affetti arteriopatia obliterante del carrefour aortico (compresa nella condizione di arteriopatia obliterante degli arti inferiori), sottoposti ad intervento di rivascolarizzazione endovascolare.

3.3 Criteri di inclusione ed esclusione

Per essere inclusi nell'indagine, i pazienti dovevano avere i seguenti requisiti:

- Lesione TASC C/D
- Intervento con tecnica Kissing stent o CERAB, associato all'utilizzo dell'ecografia intravascolare.

Sono stati esclusi i pazienti con lesioni TASC A/B, quelli sottoposti ad intervento di stenting iliaco unilaterale o di kissing e CERAB senza uso di IVUS.

Il numero totale dei pazienti inclusi nell'analisi è 102.

3.4 Raccolta dei dati

I dati di tipo anamnestico, clinico, diagnostico e terapeutico sono stati acquisiti dal sistema "Galileo e-Health solution", software che consente di archiviare, mantenere e gestire tutti i dati relativi ai pazienti ricoverati presso l'Azienda Ospedale Università di Padova.

Per ogni componente dello studio sono stati raccolti i dati: anagrafici, relativi ai fattori di rischio propri della malattia (fumo, diabete, ipercolesterolemia, BPCO, CAD), diagnostici (sia clinici che strumentali con classificazioni associate), procedurali (anestesiologici e propri dell'intervento, con eventuali procedure aggiuntive), di monitoraggio post-intervento e follow-up. Tutti questi dati sono stati inseriti, quindi, in un database Excel.

Tra i dati procedurali, sono stati evidenziati i pazienti sottoposti a controllo tramite IVUS, associando anche l'esito dello stesso.

Come risultati dell'intervento a breve e medio termine sono stati considerati il successo tecnico della procedura e la pervietà degli stent.

Il successo tecnico è definito come un riuscito posizionamento degli stent, ottenendo la riperfusionazione del vaso con una stenosi residua <30%.

Per pervietà dello stent invece si intende la presenza del flusso nell'arteria

trattata, con stenosi residua <50% al controllo tramite, ecodoppler, angio-TC, angio-RM o DSA.

Inoltre, sono state considerate come complicazioni mediche precoci (a 30 giorni): decesso, infarto miocardico, insufficienza respiratoria e insufficienza renale acuta. Le complicazioni procedurali includono, invece, complicazioni legate all'accesso arterioso che necessitano di trattamento, embolizzazione distale.

Il follow-up includeva l'esame obiettivo, la misurazione dell'ABI e l'ecodoppler, programmato ad 1, 3, 6 e 12 mesi dall'intervento.

3.5 Analisi Statistica

Le variabili categoriali sono state espresse come numero e percentuale, le variabili continue come media \pm deviazione standard.

Per valutare l'associazione tra caratteristiche anatomiche e procedurali con le manovre intraoperatorie guidate da IVUS sono state utilizzate delle analisi univariate.

Per valutare i tassi di pervietà degli stent, invece, sono state utilizzate delle stime Kaplan-Meyer.

Un valore a due code (two-tailed) di p inferiore a 0.05 (<.05) `e stato considerato statisticamente significativo.

4 RISULTATI

4.1 Dati demografici e clinici

Nello studio sono stati arruolati 102 pazienti in totale. Di questi, 57 sono stati sottoposti all'intervento in kissing stent e 45 a quello CERAB.

Osservando i dati demografici, si vede che l'età dei soggetti è sempre elevata (71 ± 8 anni) senza differenze tra le popolazioni dei due tipi di intervento.

Per quanto riguarda il genere dei pazienti, 76 (cioè, il 73%) sono uomini e 26 (27%) donne, senza differenze significative tra le due classi di intervento.

Considerando i dati clinici, in particolare la classificazione Rutherford, si nota che, sul totale dei pazienti, 40 (il 39%) presentava score 3, 37 (36%) score 4 e 25 (25%) score 5/6. Nei pazienti che hanno subito intervento di Kissing stent, 26 (45%) avevano score 3, 21 (37%) score 4 e 10 (18%) score 5/6. Infine, tra quelli sottoposti a CERAB, 14 (31%) avevano score 3, 16 (36%) score 4 e 15 (33%) score 5/6. (vedi tabella IV)

	Tutti i paienti (n=102)	Kissing stents (n=57)	CERAB (n=45)	P
Dati demografici				
Età, anni	71±8	72±9	71±9	.899
Sesso maschile	76 (73)	40 (70)	36 (80)	.360
Dati clinici				
Classificazione Rutherford				.522
3	40 (39)	26 (45)	14 (31)	
4	37 (36)	21 (37)	16 (36)	
5/6	25 (25)	10 (18)	15 (33)	

Tabella IV: dati demografici e clinici

4.2 Dati anatomici della lesione

Passando all'analisi dei dati anatomici della lesione, come si vede nella tabella V, i pazienti sono stati divisi in base alle caratteristiche della lesione.

Prendendo in considerazione l'estensione prossimale della placca, si vede che in 33 soggetti (32% del totale) la lesione arrivava al carrefour aortico, e sono stati tutti trattati con tecnica di kissing stent. In 22 (22%) la lesione nell'aorta addominale fino a sotto l'origine dell'arteria mesenterica inferiore; di questi, 14 sono stati sottoposti a tecnica kissing e 8 a CERAB. Infine, 47 pazienti (46%), presentavano una estensione prossimale della lesione fino a sopra l'origine della mesenterica inferiore; in questo caso, 10 sono stati trattati con kissing stent e 37 con CERAB (andando a rappresentare l'82% dei pazienti sottoposti a questa tecnica).

Spostando l'attenzione sull'estensione distale delle lesioni, si osserva come in 65 pazienti questa arrivata all'iliaca comune (CIA) (65% del totale); 34 di questi sono stati trattati in kissing e 1 con CERAB. In 37 pazienti (36% del totale) la placca si estendeva fino alla iliaca esterna (EIA); tra questi, 23 appartengono al gruppo kissing e 14 al gruppo CERAB.

Riguardo alla dimensione del carrefour aortico, questo è stato rilevato essere di 13 ± 5 mm in generale, 12 ± 6 mm nei pazienti sottoposti a kissing e 13 ± 5 in quelli sottoposti a CERAB. Più nello specifico, sono stati individuati i pazienti con dimensione del carrefour < 12 mm, risultando essere 31 sul totale (31%); 18 nel gruppo kissing e 1 nel gruppo CERAB. Studiando ancora la biforcazione aortica, sono stati conteggiati i pazienti con calcificazione moderata o severa, risultando essere: 34 nel gruppo generale dei pazienti (33%), di cui 15 trattati con kissing e 18 con CERAB.

Muovendosi poi sullo studio singolo di ogni arto (204 in totale, 114 nel gruppo kissing e 90 in quello CERAB), si sono potute analizzare le caratteristiche di questi. Partendo con i dati sull'occlusione completa dell'arteria iliaca, si nota come questa fosse presente in 56 arti (55% del totale), 32 di questi sono stati trattati con tecnica kissing e 24 con CERAB.

Si è poi rilevata la dimensione dell'arteria iliaca comune, risultando essere 9 ± 3 mm in generale (9 ± 4 mm nei pazienti gruppo kissing e 8 ± 4 mm gruppo CERAB). Sempre considerando le iliache comuni, sono stati quantificate quelle con calcificazione moderata/severa, risultando 120 (59%) sul totale; 74 di queste sono state trattate in kissing e 46 con CERAB.

Infine, sono state studiate le arterie femorali esterne (CFA), per evidenziare la presenza di stenosi $>50\%$ del lume delle stesse. Questa è stata rilevata in 76 arterie (37% del totale); 42 nel gruppo kissing e 34 nel gruppo CERAB.

	Tutti i pazienti (n=102)	Kissing stents (n=57)	CERAB (n=45)	P
Estensione prossimale della lesione				<.001
Carrefour aortico	33 (32)	33 (57)	0 (0)	
Aorta sotto-IMA	22 (22)	14 (25)	8 (18)	
Aorta sopra-IMA	47 (46)	10 (18)	37 (82)	
Estensione distale della lesione nelle iliache				.408
CIA	65 (64)	34 (59)	31 (69)	
EIA	37 (36)	23 (41)	14 (31)	
Diametro carrefour aortico, mm	13 ± 5	12 ± 6	13 ± 5	.670
Diametro carrefour aortico < 12 mm	31 (31)	18 (32)	13 (29)	.830
Calcificazione moderata/severa del carrefour aortico	34 (33)	15 (26)	19 (42)	.100
	n=204 arti	n=114 arti	n=90 arti	
Occlusione totale	56 (55)	32 (57)	24 (53)	.257
Diametro CIA, mm	9 ± 3	9 ± 4	8 ± 4	.359
Calcificazione moderata/severa CIA	120 (59)	74 (65)	46 (51)	.062
Stenosi $>50\%$ della CFA	76 (37)	42 (37)	34 (38)	.999

Tabella V, dati anatomici della lesione

4.3 Dati procedurali

Nella tabella VI, vengono riportati i dati relativi alla procedura a cui sono stati sottoposti i pazienti. Come si può vedere, per lo stent aortico sono stati utilizzati stent VBX in 31 pazienti (69% degli interventi CERAB), Gore Excluder in 11 pazienti (24% delle CERAB) e altri stent espandibili su pallone in 3 pazienti (7% delle CERAB). Per quanto riguarda la lunghezza coperta in aorta dagli stent, questa è di 2.3 ± 1.1 cm nelle procedure kissing (il che indica quanto vengono spinti prossimalmente gli stent) e di 6.3 ± 4.6 cm in quelle CERAB (che comportano la presenza dello stent in aorta).

Per quanto concerne gli stent messi in kissing nelle arterie iliache comuni, sono stati utilizzati stent VBX in 93 pazienti (92% del totale) e altri stent espandibili su pallone in 9 casi (8% del totale). In questo caso, la lunghezza coperta sulle iliache è stata di 6.3 ± 3.4 cm; in particolare 5.5 ± 3.9 cm per le procedure in kissing e 6.9 ± 4.1 cm per le CERAB.

Nell'ultima parte della tabella VI sono poi mostrati i dati relativi alla revisione dell'intervento sotto guida IVUS. Si vede come questa sia stata necessaria in 25 pazienti (25% del totale); di questi, 14 appartengono al gruppo kissing e 11 al CERAB. Analizzando ulteriormente questi casi, si rileva come la revisione sia stata effettuata in 12 casi per quanto riguarda gli stent messi in kissing nelle iliache interne (5 negli interventi di kissing puro e 7 in quelli di CERAB), in 11 casi per gli stent coprenti le iliache esterne (7 interventi kissing e 4 CERAB), e in 6 casi per un difetto del sito di atterraggio distale dello stent (4 intervento kissing e 2 CERAB).

	Tutti i pazienti (n=102)	Kissing stents (n=57)	CERAB (n=45)	P
Copertura aortica				
VBX stent	31 (30)	-	31 (69)	-
Altri stent espandibili su pallone	3 (3)	-	3 (7)	-
Gore Excluder	11 (11)	-	11 (24)	-
Lunghezza coperta in aorta, cm	5.1±3.2	2.3±1.1	6.3±4.6	<.001
Kissing stents				.999
VBX stents	93 (92)	52 (91)	41 (91)	
Altri stent espandibili su pallone	9 (8)	5 (9)	4 (9)	
Lunghezza coperta in iliaca, cm	6.3±3.4	5.5±3.9	6.9±4.1	.861
Revision intraoperatoria IVUS-guidata	25 (25)	14 (25)	11 (24)	.999
Stent aortico	0 (0)	-	0 (0)	-
Kissing stents	12 (12)	5 (9)	7 (15)	.359
Stent in iliaca esterna	11 (11)	7 (12)	4 (9)	.751
Sito di ancoraggio distale	6 (6)	4 (7)	2 (4)	.691

Tabella VI, dati procedurali

4.4 Associazione tra caratteristiche e revisione post-IVUS

Come obiettivo secondario dello studio, è stata fatta un'analisi multivariata nei pazienti in cui è stata eseguita una revisione dell'intervento sotto guida IVUS, al fine di valutare se la presenza di determinate condizioni possa predire la necessità di manovre aggiuntive durante l'intervento. Per ogni caratteristica è stato calcolato quindi l'Odds Ratio, con un intervallo di confidenza del 95%, considerando sempre come statisticamente significativo un p value <0.05.

Nella tabella VII sono riportati i risultati di questa analisi.

	OR (95%CI)	P
Età, anni	1.07 (0.38-3.12)	.893
Sesso maschile	0.78 (0.21-2.75)	.635
TASC D	1.12 (0.91-1.99)	.508
Diametro carrefour aortico, mm	1.32 (0.98-2.34)	.063
Diametro carrefour aortico <12 mm	3.11 (0.97-5.13)	.081
Diametro arteria iliaca comune	1.09 (0.34-3.20)	.873
Occlusione cronica totale	2.16 (0.41-5.50)	.785
Localizzazione dell'occlusione cronica totale		
Iliaca comune	Ref.	
Aorta	1.23 (0.87-3.15)	.131
Iliaca esterna	2.94 (1.02-6.15)	.021
Calcificazione severa	4.09 (0.94-38.4)	.062
Calcificazione severa*carrefour con diametro <12mm	2.34 (1.10-8.64)	.032
Tecnica		
Kissing stents	Ref.	
CERAB	0.78 (0.19-1.29)	.101

Tabella VII, analisi multivariata

Come si può osservare, i fattori considerati sono stati: l'età, il genere, la presenza di lesione TASC D, il diametro della biforcazione aortica, ed in particolare se questo è <12 mm, il diametro dell'arteria iliaca comune, la presenza di occlusione cronica completa. Inoltre, prendendo come popolazione di riferimento i pazienti con occlusione cronica dell'iliaca comune, è stata misurata la probabilità di revisione nel caso l'occlusione sia in un'altra sede (aorta o iliaca esterna).

La tabella prosegue poi con i dati sul grado di calcificazione della lesione; in particolare, viene evidenziata la probabilità di revisione nei soggetti con calcificazione severa e di quelli con calcificazione severa associata a diametro del carrefour aortico <12 mm.

Infine, viene valutato l'Odds Ratio in base al tipo di intervento (kissing o CERAB).

4.5 Outcomes a breve e medio termine

Come ultima analisi, sono stati presi in considerazione gli outcomes a breve e medio termine, considerando come ultimo follow-up quello a 12 mesi dall'intervento. Le condizioni cliniche considerate sono state: il decesso (0), l'infarto miocardico (0), l'insufficienza renale acuta (3 casi, 2 post-kissing e 1 post-CERAB), e l'insufficienza respiratoria (0).

Per valutare il successo della procedura sono stati presi in analisi: il successo tecnico (100%), il reintervento nel breve termine (0), le complicanze al sito di accesso (2, una per procedura), e l'embolizzazione tardiva (0).

Nel follow-up a 12 mesi è stato invece studiato: la pervietà degli stent (100%), e il tasso di reinterventi associati alla patologia (0). (vedi tabella VIII)

	Tutti i pazienti (n=102)	Kissing stents (n=57)	CERAB (n=45)	P
Complicanze mediche				
Morte	0 (0)	0 (0)	0 (0)	.999
Infarto miocardico	0 (0)	0 (0)	0 (0)	.999
Insufficienza renale acuta	3 (3)	2 (4)	1 (2)	.999
Insufficienza respiratoria	0 (0)	0 (0)	0 (0)	.999
Risultati procedurali				.999
Successo tecnico	102 (100)	57 (100)	45 (100)	.999
Reintervento a breve termine	0 (0)	0 (0)	0 (0)	.999
Complicazioni al sito di accesso	2 (2)	1 (2)	1 (2)	.999
Embolizzazione distale	0 (0)	0 (0)	0 (0)	.999
Follow-up				
Mediana di follow-up, mesi	12	12	12	1.00
Pervietà primaria	100%	100%	100%	1.00
Reinterventi associati alla patologia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.00

Tabella VIII, analisi degli outcomes

5 DISCUSSIONE

L'ecografia intravascolare è un metodo molto utilizzato nel trattamento endovascolare dell'arteriopatia obliterante degli arti inferiori, ma le sue implicazioni nell'abito della valutazione tecnica della ricostruzione del carrefour aortico sono ancora poco conosciute. Questo studio ha quindi lo scopo di definire quali sono le indicazioni migliori per applicare lo strumento, e al contempo dimostrare come si possano raggiungere risultati ottimali grazie alle manovre aggiuntive.

Dall'analisi demografica della popolazione inclusa nello studio si evince subito come la patologia sia caratteristica delle persone anziane, con frequenza nettamente maggiore nel sesso maschile rispetto a quello femminile.

Dai dati clinici studiati, si nota come la maggior parte dei pazienti abbia uno score >4 nella classificazione di Rutherford, indice di dolore a riposo e ischemia minore/maggiore, evidenziando la presenza di malattia avanzata nei soggetti selezionati.

Per quanto riguarda l'analisi dei dati anatomici propri della lesione, si evidenzia come l'estensione prossimale della placca nell'aorta sia la fonte di divisione dei pazienti nei due gruppi di intervento. Infatti, tutti i pazienti in cui l'estensione della malattia prossimale non superava la biforcazione aortica sono stati trattati tramite tecnica kissing stent; mentre nei soggetti con estensione della malattia fino al di sopra dell'arteria mesenterica la scelta dell'intervento non è così ovvia (anche se, più è coinvolta l'aorta, più si tende ad intervenire con la ricostruzione del carrefour). Per quanto riguarda l'estensione distale della lesione, l'analisi non ha riportato differenze significative nella scelta dell'intervento.

Sempre nell'analisi dei dati anatomici, viene riportato il grado di calcificazione delle lesioni. In particolare, viene messo in evidenza come i pazienti trattati con tecnica CERAB presentino più spesso una calcificazione moderata o severa del carrefour aortico.

Studiando, invece, i dati relativi alle lesioni per arto, si percepisce ancora una volta la presenza di malattia avanzata, visto l'alto numero di soggetti con occlusione completa dell'iliaca comune e il grado di calcificazione della stessa.

Nell'analisi delle procedure chirurgiche, risulta subito evidente come gli stent VBX siano preferiti rispetto agli altri, sia per la copertura della lesione in aorta, sia per quella delle arterie iliache.

Spostandosi ora alla fase di revisione tramite IVUS, si vede come questa sia stata necessaria più frequentemente per difetti degli stent a livello delle iliache comuni/esterne, meno per problemi al punto di atterraggio distale dello stent e mai per la copertura in aorta. In totale, la revisione è stata effettuata in 25 casi, pari al 25% del totale, equamente distribuiti tra tecnica di kissing stent e CERAB (14 nel primo gruppo e 11 nel secondo). Le manovre effettuate sono state quella di ri-espansione dello stent con pallone, nella maggior parte dei casi (80%), che poteva essere associata o meno all'estensione della copertura dello stent (20% dei casi). In tutti i pazienti, il secondo controllo IVUS ha mostrato il successo della manovra. Il tasso elevato di casi in cui è stato necessario eseguire la revisione dell'intervento è sicuramente scaturito dalla categoria di pazienti analizzati, selezionati sulla base di caratteristiche anatomiche della lesione molto complesse. Probabilmente, se lo studio fosse stato effettuato su una popolazione di soggetti con caratteristiche più varie la percentuale sarebbe diversa.

Nello studio si è poi cercata la possibile associazione tra caratteristiche del paziente/della malattia e la probabilità di andare incontro a revisione intraoperatoria post-IVUS. Da queste analisi si apprezza un dato statisticamente significativo nei pazienti con occlusione cronica localizzata a livello della iliaca esterna. Questi soggetti, rispetto alla popolazione di riferimento data dai pazienti con occlusione cronica dell'arteria iliaca comune, hanno un rischio di andare incontro a revisione intraoperatoria 2.94 volte maggiore (tabella VII).

Un altro riscontro statisticamente significativo si riscontra nei pazienti in cui c'è un'associazione tra calcificazione severa e diametro del carrefour aortico <12mm, che presentano un rischio 2.34 volte più alto rispetto ai

restanti pazienti di necessitare una revisione dopo il controllo IVUS. (tabella VII). Tuttavia, anche questi dati derivano dalla preselezione dei pazienti ammessi allo studio.

Vengono poi riportati gli outcomes a breve e medio termine, che risultano ottimali. In particolare, si evidenzia come il riscontro di complicanze cliniche sia raro (soltanto 3 insufficienze renali acute), dimostrazione dei vantaggi degli interventi con tecniche endovascolari (primi fra tutti la mininvasività degli stessi e la riduzione dei tempi di intervento).

Nell'ambito degli outcomes tecnici, si riscontra il successo della tecnica nel 100% dei casi, con complicanze a livello del sito di accesso solamente in 2 casi e nessuna necessità di reintervento nel breve termine.

Infine, dall'analisi dei dati relativi al follow-up, a 12 mesi si riconferma il successo della tecnica, con una pervietà degli stent al 100% e nessun caso di reintervento associato alla malattia obliterante del carrefour aortico.

Lo studio esposto presenta però dei limiti che non devono essere sottovalutati. Come primo punto, non ci sono abbastanza dati che possano indicare se e quanto i difetti tecnici visualizzati e corretti sotto guida IVUS siano effettivamente in grado di cambiare i risultati a lungo termine di questi interventi. La conferma o smentita di queste ipotesi la si potrà avere solo seguendo questi pazienti nel tempo e confrontando i dati con quelli derivanti da interventi in cui non si è utilizzata la tecnica. Un altro punto a sfavore è la mancanza di un'analisi dei costi: la strumentazione per l'ecografia intravascolare è molto più costosa rispetto alla classica angiografia. Inoltre, potrebbe essere utile effettuare una comparazione tra il metodo IVUS e le altre nuove tecniche disponibili per la valutazione della posizione degli stent (tc o combincity). Ideale sarebbe poi effettuare uno studio multicentrico, in modo da variare il più possibile la popolazione in esame. Come ultima debolezza si cita l'assenza di un follow-up oltre i 12 mesi, che permetterebbe una valutazione più veritiera del successo dell'intervento.

6 CONCLUSIONI

Per questo studio è stata utilizzata la tecnica dell'ecografia intravascolare come valutazione finale della procedura intraoperatoria, in pazienti sottoposti ad intervento di rivascolarizzazione endovascolare degli arti inferiori tramite tecnica kissing stent e CERAB.

Tramite la guida IVUS è stato possibile evidenziare e correggere intraoperatoriamente i difetti tecnici nel 25% dei pazienti analizzati, ottenendo dei risultati ottimali a medio termine.

Inoltre, dai dati raccolti e dall'analisi statistica effettuata, è possibile constatare che: i soggetti che presentano un carrefour aortico stretto (con diametro <12 mm) con calcificazioni severe e/o un'occlusione completa a livello delle arterie iliache esterne, hanno probabilità a priori più alta di andare incontro a manovre di revisione IVUS guidate durante l'intervento.

In conclusione, è possibile affermare l'importanza dell'uso dell'ecografia intravascolare durante interventi selezionati di chirurgia endovascolare, al fine di ottimizzarne i risultati a breve e medio termine.

BIBLIOGRAFIA

1. Mohler, Jaff. peripheal artery diseas. 2017.
2. Fowkes F, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg J. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. agosto 2013;
3. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Vol. 45, *Journal of Vascular Surgery*. 2007.
4. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015;
5. Sampson UKA, Fowkes FGR, McDermott MM, Criqui MH, Aboyans V, Norman PE, et al. Global and regional burden of death and disability from peripheral artery disease: 21 world regions, 1990 to 2010. Vol. 9, *Global Heart*. Elsevier B.V.; 2014. pag. 145-158.e21.
6. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MLEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Vol. 39, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2018. pag. 763–816.
7. Garg PK, Biggs ML, Carnethon M, Ix JH, Criqui MH, Britton KA, et al. Metabolic syndrome and risk of incident peripheral artery disease: The cardiovascular health study. *Hypertension*. febbraio 2014;63(2):413–9.
8. Meijer WT, Diederick ;, Grobbee E, Hunink ; M G Myriam, Hofman A, Hoes AW. Determinants of Peripheral Arterial Disease in the Elderly The Rotterdam Study [Internet]. Vol. 160, *Arch Intern Med*. 2000. Disponibile su: <https://jamanetwork.com/>
9. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJM. Peripheral Arterial Disease in Diabetic and Nondiabetic Patients A comparison of severity and outcome [Internet]. Disponibile su: <http://diabetesjournals.org/care/article-pdf/24/8/1433/643666/1433.pdf>
10. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL, et al. Diagnosis and Treatment of Chronic Arterial Insufficiency of the Lower Extremities: A Critical Review. *Circulation* [Internet]. 1 dicembre 1996;94(11):3026–49. Disponibile su: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.94.11.3026>
11. Hardman RL, Jazaeri O, Yi J, Smith M, Gupta R. Overview of classification systems in peripheral artery disease. Vol. 31, *Seminars*

- in Interventional Radiology. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2014. pag. 378–88.
12. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). *Circulation*. 21 marzo 2006;113(11):e463-654.
 13. Brown K, Muco E, Gonzalez L. Leriche Syndrome. gennaio 2023 [citato 23 agosto 2023]; Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538248/>
 14. Khaleghi M, Isseh IN, Bailey KR, Kullo IJ. Family history as a risk factor for peripheral arterial disease. *American Journal of Cardiology*. 15 settembre 2014;114(6):928–32.
 15. CRAIG CL, MARSHALL AL, SJÖSTRÖM M, BAUMAN AE, BOOTH ML, AINSWORTH BE, et al. International Physical Activity Questionnaire: 12-Country Reliability and Validity. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 2003;35(8). Disponibile su: https://journals.lww.com/acsm-msse/fulltext/2003/08000/international_physical_activity_questionnaire_20.aspx
 16. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 10 marzo 2012;379(9819):905–14.
 17. Xu D, Zou L, Xing Y, Hou L, Wei Y, Zhang J, et al. Diagnostic value of ankle-brachial index in peripheral arterial disease: a meta-analysis. *Can J Cardiol*. aprile 2013;29(4):492–8.
 18. Fowkes G, Fowkes FGR, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, et al. Ankle brachial index combined with Framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality: A meta-analysis. *JAMA*. 9 luglio 2008;300(2):197–208.
 19. Naldi L, Bernetti M, Baroni F, Boddi M. Indice caviglia-braccio: quale utilizzo clinico? *G Ital Cardiol* [Internet]. 2015;16(12):681–9. Disponibile su: <http://dx.doi.org/10.1714/2088.22584>
 20. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 11 dicembre 2012;126(24):2890–909.
 21. Collins R, Cranny G, Burch J, Aguiar-Ibáñez R, Craig D, Wright K, et al. A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease. *Health Technol Assess*. maggio 2007;11(20):iii–iv, xi–xiii, 1–184.
 22. Barba A, Estallo L, Rodríguez L, Baquer M, Vega de Céniga M. Detection of abdominal aortic aneurysm in patients with peripheral

- artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* novembre 2005;30(5):504–8.
23. Indes JE, Pfaff MJ, Farrokhyar F, Brown H, Hashim P, Cheung K, et al. Clinical outcomes of 5358 patients undergoing direct open bypass or endovascular treatment for aortoiliac occlusive disease: a systematic review and meta-analysis. *J Endovasc Ther.* agosto 2013;20(4):443–55.
 24. Vartanian SM, Conte MS. Surgical Intervention for Peripheral Arterial Disease. *Circ Res.* 24 aprile 2015;116(9):1614–28.
 25. DOTTER CT, JUDKINS MP. TRANSLUMINAL TREATMENT OF ARTERIOSCLEROTIC OBSTRUCTION. DESCRIPTION OF A NEW TECHNIC AND A PRELIMINARY REPORT OF ITS APPLICATION. *Circulation.* novembre 1964;30:654–70.
 26. Mohler ER, Jaff MR. Peripheral Artery Disease [Internet]. 2017. Disponibile su: <http://www.wiley.com/go/permissions>.
 27. Sobieszczyk P, Eisenhauer A. Management of patients after endovascular interventions for peripheral artery disease. *Circulation.* 13 agosto 2013;128(7):749–57.
 28. Segal E, Weinberg I, Leichter I, Klimov A, Giri J, Bloom AI. Patient radiation exposure during percutaneous endovascular revascularization of the lower extremity. *J Vasc Surg.* dicembre 2013;58(6):1556–62.
 29. Tetteroo E, van der Graaf Y, Bosch JL, van Engelen AD, Hunink MG, Eikelboom BC, et al. Randomised comparison of primary stent placement versus primary angioplasty followed by selective stent placement in patients with iliac-artery occlusive disease. Dutch Iliac Stent Trial Study Group. *Lancet.* 18 aprile 1998;351(9110):1153–9.
 30. Clair DG, Beach JM. Strategies for managing aortoiliac occlusions: Access, treatment and outcomes. Vol. 13, *Expert Review of Cardiovascular Therapy.* Expert Reviews Ltd.; 2015. pag. 551–63.
 31. Buckley CJ, Arko FR, Lee S, Mettauier M, Little D, Atkins M, et al. Intravascular ultrasound scanning improves long-term patency of iliac lesions treated with balloon angioplasty and primary stenting. *J Vasc Surg.* febbraio 2002;35(2):316–23.
 32. Grimme FAB, Goverde PCJM, Verbruggen PJEM, Zeebregts CJ, Reijnen MMPJ. Editor's choice - First results of the covered endovascular reconstruction of the aortic bifurcation (CERAB) technique for aortoiliac occlusive disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 1 novembre 2015;50(5):638–47.
 33. Moise MA, Alvarez-Tostado JA, Clair DG, Greenberg RK, Lyden SP, Srivastava SD, et al. Endovascular management of chronic infrarenal aortic occlusion. *J Endovasc Ther.* febbraio 2009;16(1):84–92.

34. Rzucidlo EM, Powell RJ, Zwolak RM, Fillinger MF, Walsh DB, Schermerhorn ML, et al. Early results of stent-grafting to treat diffuse aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg.* giugno 2003;37(6):1175–80.
35. Tsetis D, Uberoi R. Quality improvement guidelines for endovascular treatment of iliac artery occlusive disease. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2008;31(2):238–45.
36. Lo RC, Fokkema MTM, Curran T, Darling J, Hamdan AD, Wyers M, et al. Routine use of ultrasound-guided access reduces access site-related complications after lower extremity percutaneous revascularization. *J Vasc Surg.* febbraio 2015;61(2):405–12.
37. Kim TH, Ko YG, Kim U, Kim JS, Choi D, Hong MK, et al. Outcomes of endovascular treatment of chronic total occlusion of the infrarenal aorta. *J Vasc Surg.* giugno 2011;53(6):1542–9.
38. Merten GJ, Burgess WP, Gray L V, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA.* 19 maggio 2004;291(19):2328–34.
39. Ono M, Kawashima H, Hara H, Gao C, Wang R, Kogame N, et al. Advances in IVUS/OCT and Future Clinical Perspective of Novel Hybrid Catheter System in Coronary Imaging. Vol. 7, *Frontiers in Cardiovascular Medicine.* Frontiers Media S.A.; 2020.
40. Hitchner E, Zayed M, Varu V, Lee G, Aalami O, Zhou W. A Prospective Evaluation of Using IVUS during Percutaneous Superficial Femoral Artery Interventions. *Ann Vasc Surg* [Internet]. 2015;29(1):28–33. Disponibile su: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890509614004907>