

Ruolo della rivascolarizzazione carotidea percutanea nella prevenzione dell'ictus

Eugenio Stabile, Martina Scalise, Michele Franzese, Giuseppe Giugliano, Giovanni Esposito

Cattedra di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi "Federico II", Napoli

Carotid revascularization is an effective method of primary and secondary prevention of ischemic cerebral stroke in patients presenting with extracranial carotid atherosclerosis leading to significant stenosis of the internal carotid artery. Currently, the European guidelines recommend surgical revascularization in all symptomatic patients with >50% stenosis with a documented periprocedural death/stroke risk of <6%. Endovascular revascularization should be considered in symptomatic patients with anatomical and clinical features that contribute to making such patients at high surgical risk. According to the guidelines, revascularization should be considered in patients with >60% stenosis, in the presence of clinical and/or imaging features associated with an increased risk of ipsilateral stroke (in the presence of documented risk of perioperative stroke/death <3% and patient's life expectancy >5 years). In patients with low and/or average surgical risk should be considered carotid endarterectomy, while in patients who are deemed at high surgical risk carotid stenting should be considered.

Nowadays, thanks to technological advances and improved operators' experience, carotid stenting can be considered a valuable therapeutic strategy.

Key words. Carotid endarterectomy; Carotid revascularization; Carotid stenting; Prevention.

G Ital Cardiol 2019;20(3 Suppl 1):285-345

La rivascolarizzazione carotidea è una metodica efficace di prevenzione primaria e secondaria dell'ictus cerebrale ischemico in pazienti che presentano aterosclerosi carotidea extracranica determinante una stenosi significativa dell'arteria carotide interna¹.

La stenosi carotidea è definita "sintomatica" se un paziente ha presentato nei 6 mesi precedenti sintomi neurologici focali ad essa riconducibili; in caso contrario si definisce asintomatica. Le indicazioni alla rivascolarizzazione carotidea dipendono dall'eventuale presenza di sintomi, dalle comorbidità del paziente, dalle caratteristiche anatomiche e dal rischio procedurale documentato dal centro che la esegue.

PAZIENTI SINTOMATICI

Indicazioni alla rivascolarizzazione

Una metanalisi di trial clinici condotti su pazienti sintomatici ha definitivamente dimostrato che l'endoarterectomia carotidea (CEA) di un paziente con una stenosi <50% non si associa ad alcun beneficio, in termini di prevenzione di morte ed ictus, rispetto alla terapia medica ottimale. Al contrario la CEA conferiva una significativa riduzione del rischio di ictus a 5 anni nei pazienti con stenosi >50%; tale beneficio diventava

più evidente in quei pazienti con grado di stenosi compreso tra il 70% e il 99%². Pertanto le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) raccomandano di eseguire la CEA in pazienti sintomatici con una stenosi del 70-99%, e dovrebbe essere considerata in pazienti sintomatici con stenosi del 50-69% (classe IIa)^{2,3}. Sempre in base alle raccomandazioni delle linee guida la procedura deve essere eseguita in un centro dove vi sia un documentato rischio di morte/ictus periprocedurale <6%.

È ben noto che il rischio di ricorrenza di ictus/attacco ischemico transitorio è maggiore nei primi giorni dopo un iniziale evento ischemico cerebrale. Infatti, in base ai dati disponibili in letteratura, il rischio precoce di ictus in pazienti con stenosi >50% dell'arteria carotide interna varia dal 5% all'8% entro 48h, aumenta fino al 17% entro le 72h, fino ad arrivare al 20% a 7 giorni e al 25% a 14 giorni⁴. Di conseguenza, l'effetto sulla prevenzione secondaria dell'ictus è risultato essere migliore quando l'intervento veniva effettuato entro 15 giorni dall'esordio dei sintomi^{4,5}.

Un registro svedese (n=2596) ha riportato un alto tasso di mortalità (11.5%) per le CEA eseguite entro 48h dall'esordio dei sintomi⁶. Al contrario, nel National Audit del Regno Unito (n=23 235 CEA) era evidente che quando la CEA veniva eseguita entro 48h, il tasso di morte o ictus risultava essere più basso (3.7%)⁷. Tali dati comparabili erano con quelli riportati da uno studio tedesco⁸.

Pertanto, la rivascolarizzazione deve essere considerata un'urgenza clinica, che va effettuata il prima possibile. Di contro, la rivascolarizzazione precoce può associarsi ad un aumentato rischio di infarcimento emorragico nella recente area di infarto ischemico. Attualmente i pazienti considerati ad alto rischio per infarcimento emorragico sono quelli con

© 2019 Il Pensiero Scientifico Editore

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Prof. Eugenio Stabile Cattedra di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi "Federico II", Via Pansini 5, 80131 Napoli
e-mail: eugenio.stabile@unina.it

occlusione carotidea acuta, deficit neurologico persistente, estensione dell'area di infarto superiore ad un terzo del territorio di distribuzione dell'arteria cerebrale media, evidenza di emorragia parenchimale. In particolare nello studio CREST, la rivascolarizzazione carotidea eseguita entro 14 giorni dall'esordio dei sintomi non si associava ad un aumento del tasso di morte e morte/ictus rispetto a quella eseguita tra i 15 ed i 60 giorni dall'esordio dei sintomi⁹.

Sulla base dei dati disponibili, le raccomandazioni delle linee guida ESC suggeriscono di eseguire la rivascolarizzazione carotidea nei primi 14 giorni dall'insorgenza dei sintomi. È ancora oggetto di controversia il beneficio di eseguire la procedura nell'ambito delle prime 48 h dall'esordio dei sintomi.

Scelta del tipo di rivascolarizzazione

In presenza di comorbidità severe (scompenso cardiaco, broncopneumopatia cronica ostruttiva), di un "collo ostile" (precedente esposizione a radiazioni, restenosi, lesioni dell'arteria carotide interna molto distali, lesioni ostio-proximali della carotide comune), di paralisi del nervo laringeo ricorrente controlaterale, lo stenting carotideo (CAS) potrebbe essere considerato un'alternativa di rivascolarizzazione meno invasiva ed associata ad un minore rischio di lesione dei nervi cranici, complicanze locali della ferita e/o ematomi del collo e infarto miocardico perioperatorio¹⁰.

In quattro trial randomizzati controllati (RCT) contemporanei di grandi dimensioni che hanno confrontato CEA con CAS, il rischio di ictus e morte/ictus a 30 giorni è risultato essere maggiore dopo CAS, principalmente perché il CAS era associato a un tasso significativamente più alto di ictus minore. Sebbene lo studio CREST abbia riportato che la disabilità correlata agli ictus perioperatori minori si risolveva entro 6 mesi^{11,12}, è stato dimostrato che l'incidenza di qualsiasi tipo di ictus perioperatorio si associa ad una sopravvivenza 3 volte più bassa¹², simile a quanto osservato nei pazienti con infarto del miocardio perioperatorio¹⁰, che nello studio CREST è risultato essere più frequente dopo CEA.

Tali risultati sono confermati da una metanalisi di 13 RCT (l'80% dei pazienti arruolati erano sintomatici), in cui il CAS è stato associato ad un aumento del rischio di ictus ma ad un ridotto rischio di infarto miocardico e lesioni del nervo cranico¹³. Anche una revisione Cochrane (16 RCT, 7572 pazienti) dimostra che il CAS si associa ad un rischio più elevato di morte e/o ictus, specialmente nei pazienti di età >70 anni, ma anche a rischi significativamente più bassi di infarto miocardico, lesioni del nervo cranico ed ematoma¹⁴.

Nell'International Carotid Stenting Study (ICSS) l'incidenza di lesione di un nervo cranico era del 5.5% in 821 pazienti randomizzati a CEA¹⁵; di questi però solo 11 pazienti (1.3%) avevano sintomi residui a 30 giorni dalla procedura e solo un paziente (0.12%) ha avuto una lesione del nervo cranico ancora invalidante a 6 mesi.

L'aumento dell'ictus perioperatorio nei pazienti anziani sottoposti a CAS può essere attribuito alla necessità di manipolazione endovascolare dell'arco aortico. Infatti, una volta superato il periodo perioperatorio di 30 giorni, i dati a lungo termine dimostrano che CAS e CEA hanno efficacia simile nella prevenzione secondaria dell'ictus a lungo termine^{16,17}.

In base alle raccomandazioni dell'ESC, laddove la rivascolarizzazione sia indicata in pazienti sintomatici con alto rischio chirurgico, il CAS dovrebbe essere considerato come alternativa alla chirurgia in quei centri con documentato rischio

periprocedurale <6%. Va ricordato che esistono dei fattori clinico-procedurali che predicono un aumento del rischio di ictus dopo CAS: l'età >70 anni, un arco aortico di tipo III, un arco bovino, angolazione arteriosa >60 gradi tra carotide interna e carotide comune, lunghezza della lesione >13 mm e lesioni sequenziali¹⁸⁻²⁰.

PAZIENTI ASINTOMATICI

Indicazioni alla rivascolarizzazione

Secondo le linee guida ESC, la rivascolarizzazione carotidea dovrebbe essere considerata in quei pazienti con stenosi >60% e che presentino almeno una delle caratteristiche cliniche e/o di imaging associate ad un aumentato rischio di ictus omolaterale (in presenza di documentato rischio di ictus/morte perioperatorio <3% e aspettativa di vita del paziente >5 anni)²¹⁻²⁴.

I due più grandi RCT di confronto tra CEA e CAS, che hanno coinvolto soltanto operatori esperti, sono il Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST) e l'Asymptomatic Carotid Trial (ACT-1)²⁵. Nell'ACT-1, il 2.9% di morte/ictus dopo CAS è rientrato nel rischio accettato al 3%. Tali risultati non sono stati replicati nella realtà clinica, come confermato da una revisione sistematica di grandi registri. Dati amministrativi mostrano infatti che il 40% dei registri riportava tassi di morte/ictus dopo CAS >3% in pazienti asintomatici, mentre il 14% ha riferito morte/ictus >5%²⁶.

Scelta del tipo di rivascolarizzazione

Le linee guida ESC raccomandano la rivascolarizzazione chirurgica dell'aterosclerosi extracranica nei pazienti asintomatici a basso rischio chirurgico²⁵. In presenza di alto rischio chirurgico, dovrebbe essere considerata la rivascolarizzazione endovascolare²⁷.

Due grandi trial, l'Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS) e l'Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST-1), hanno confrontato la CEA e la terapia medica in pazienti asintomatici con stenosi carotidea al 60-99%^{22,28,29}.

Nell'ACAS, il tasso di morte/ictus ipsilaterale a 5 anni di CEA vs terapia medica era del 5.1% contro l'11.0%, rendendo necessario il trattamento di 18 pazienti per prevenire un ictus (number needed to treat [NNT] = 18). Il rischio a 10 anni di qualsiasi ictus era del 13.4% vs 17.9%, rendendo necessario il trattamento di 22 pazienti per prevenire un ictus (NNT = 22). In modo simile, l'ACST-1 ha riportato percentuali a 5 anni di qualsiasi ictus del 6.4% vs 11.8% (NNT = 19). I tassi di ictus fatali e/o disabilitanti erano 3.5% vs 6.1% (p=0.004, NNT = 38).

Lo studio SAPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) ha randomizzato pazienti ad alto rischio chirurgico a CEA o CAS²⁷. L'endpoint primario (30 giorni morte/ictus/infarto miocardico e/o morte tra 31 giorni ed 1 anno) si è verificato nel 12.2% dei pazienti CAS e nel 20.1% dei pazienti CEA (p=0.053). A 3 anni, l'incidenza di ictus ipsilaterale maggiore, ictus ipsilaterale minore e ulteriore successiva rivascolarizzazione non era statisticamente differente tra CEA e CAS²⁴, dimostrando così una pari efficacia in termini di prevenzione dell'ictus da parte di entrambe le metodiche di rivascolarizzazione.

Il crescere dell'esperienza degli operatori è in grado di migliorare i risultati della rivascolarizzazione in termini di prevenzione primaria dell'ictus. In una metanalisi di 41 studi, il tasso

di ictus ipsilaterale era 2.3/100 persone per anno negli studi che completavano il reclutamento prima del 2000, rispetto a 1.0/100 persona per anno nel periodo 2000-2010³⁰. Da notare che un calo del 60-70% del tasso di ictus annuale è stato osservato anche in pazienti trattati con terapia medica in entrambi gli studi nel periodo di reclutamento che va dal 1995 al 2010^{22,29,30}, suggerendo una migliorata efficacia preventiva della terapia medica contemporanea.

Selezione del paziente da sottoporre a rivascolarizzazione

Alla luce del miglioramento dell'efficacia preventiva della terapia medica, è necessario indicare quei pazienti asintomatici con caratteristiche cliniche e/o di imaging che ne aumentano il rischio di eventi ischemici cerebrali. Le raccomandazioni delle linee guida ESC suggeriscono che la presenza di una o più caratteristiche cliniche o di imaging qui riportate sia capace di identificare i pazienti a maggior rischio ischemico e quindi da indirizzare alla rivascolarizzazione.

Rilevamento di emboli al Doppler transcranico

Il rilevamento di microemboli al Doppler transcranico per l'identificazione del paziente con stenosi carotidea severa asintomatica suggerisce la presenza di una placca asintomatica instabile ad alto rischio ed identifica una condizione di maggior rischio di ictus. Spence et al.³¹ per primi hanno evidenziato come i pazienti con stenosi carotidea severa asintomatica con >2 microemboli all'ora abbiano un incremento di 15 volte del rischio di ictus ipsilaterale rispetto a pazienti nei quali non si rilevano microemboli. Anche nel trial Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES) si è osservato che i pazienti con uno o più emboli al Doppler transcranico hanno un rischio più alto di ictus rispetto ai pazienti senza emboli³². È da notare che l'ottimizzazione della terapia medica è in grado di ridurre la frequenza dei segnali microembolici³¹.

Il rilevamento di embolie al Doppler transcranico è attualmente il miglior metodo validato per l'identificazione di pazienti ad alto rischio con stenosi carotidea asintomatica³³. Questo è anche supportato da una metanalisi che include 5 studi prospettici³⁴, la presenza di embolia rilevata tramite Doppler transcranico era un fattore predittivo importante di ictus ipsilaterale.

Ecolucenza della placca all'eco-color Doppler

L'ecolucenza della placca carotidea corrisponde alla presenza di un core necrotico ricco di lipidi o all'emorragia intraplacca^{35,36}. Diversi studi e metanalisi hanno correlato la presenza di ecolucenza della placca con l'aumento del rischio di ictus nei pazienti con stenosi carotidea asintomatica³⁷⁻⁴⁰. Nello studio ACES, si è osservato che il valore predittivo della presenza di ecolucenza di placca è incrementato dalla concomitante presenza di emboli rilevati dal Doppler transcranico³⁹.

Progressione della gravità della stenosi

Il più grande studio prospettico su pazienti con stenosi carotidea asintomatica in terapia medica, il trial Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS)⁴¹, ha dimostrato come la progressione del grado di stenosi carotidea sia un predittore importante di ictus ipsilaterale. In questo studio⁴¹, il tasso di ictus ischemico omolaterale cumulativo a 8 anni era dello 0% nei pazienti in cui si osservava una regressione del grado di stenosi, del 9% in quelli in cui non si osservava una

variazione del grado di stenosi e del 16% se si assisteva ad una progressione del grado di stenosi. Nello stesso studio si è osservato che il grado di stenosi carotidea iniziale influenzava il rischio di ictus ischemico e questo effetto diventava più evidente in caso di progressione del grado di stenosi stessa. Più semplicemente, sia lo studio ACSRS che altri studi simili⁴², hanno dimostrato che il rischio di ictus è risultato correlato sia al grado di stenosi carotidea iniziale che alla progressione della stenosi stessa⁴¹.

Infarto silente da embolo documentato alla tomografia computerizzata o risonanza magnetica dell'encefalo

Due grandi studi (Cardiovascular Health Study⁴³ e Rotterdam Scan Study⁴⁴) hanno dimostrato come la presenza di infarti cerebrali silenti, documentata alla tomografia computerizzata o risonanza magnetica dell'encefalo, si associ ad un incremento del rischio di ictus nella popolazione generale. In particolare, si è osservato che i pazienti con stenosi asintomatica del 60-99% che hanno un infarto silente embolico alla tomografia computerizzata hanno un rischio più di 3 volte maggiore di ictus ipsilaterale rispetto ai pazienti senza infarto cerebrale silente⁴⁵.

Riduzione della riserva di flusso cerebrale

Con l'aumento del grado di severità della stenosi carotidea, si attiva il meccanismo dell'autoregolazione della vascolarizzazione carotidea, si instaura una vasodilatazione delle arteriole cerebrali e si preserva la pressione di perfusione cerebrale. Molti studi hanno dimostrato che una riduzione della riserva di flusso cerebrale si associa ad un più alto rischio di ictus nei pazienti con stenosi carotidea asintomatica^{46,47}.

In particolare, una metanalisi di 13 studi ha confermato un aumento del rischio di ictus di ben 4 volte nei pazienti con placca carotidea asintomatica e compromissione della riserva di flusso sanguigno cerebrale⁴⁸.

Estensione dell'area ipoecogena iuxta-luminale

Nello studio ACSRS si è osservato che non solo la presenza ma anche l'estensione dell'area ipoecogena iuxta-luminale è capace di predire l'aumento del rischio di ictus ischemico ipsilaterale in pazienti con stenosi carotidea asintomatica⁴⁹. In particolare, al termine di un follow-up di 5 anni la percentuale di evento ischemico cerebrale o retinico era del 3% in pazienti con un'area ipoecogena <4 mm², del 21% in pazienti con un'area compresa tra 4 ed 8 mm², del 36% in pazienti con un'area di 8-10 mm² e del 43% in pazienti con un'area >10 mm² (con tassi medi annui rispettivamente pari a 0.6%, 4.2%, 7.2% e 8.6%)⁴⁹.

Identificazione di emorragie intraplacca mediante risonanza magnetica

La risonanza magnetica della placca carotidea può essere utilizzata per selezionare i pazienti asintomatici ad alto rischio di ictus e che pertanto potrebbero beneficiare della rivascolarizzazione carotidea. Diversi studi hanno dimostrato che l'identificazione alla risonanza magnetica di placche carotidee con emorragia intraplacca, con esteso nucleo necrotico e con assottigliamento e/o rottura del cappuccio fibroso è associata ad un aumentato rischio di un evento ischemico cerebrale omolaterale^{50,51}. In particolare, l'analisi dei risultati di una metanalisi⁵² di questi studi ha suggerito che l'identificazione alla risonanza magnetica di queste caratteristiche di placca può

fornire ulteriori misure del rischio di ictus indipendenti dalla semplice misurazione della stenosi luminale.

Placca carotidea ulcerata

Nello studio NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) si è osservato che la presenza di ulcerazione di placca si associa ad un aumento del rischio relativo di ictus⁵³. In particolare, in pazienti con stenosi carotidea asintomatica la presenza di ≥ 3 ulcere della placca predice un aumento sia del rischio di microembolie che di morte e/o ictus⁵⁴.

In questo caso, l'ecografia con mezzo di contrasto è superiore al semplice eco-color Doppler per il rilevamento di ulcerazione di placche⁵⁵ e quindi può essere utilizzata per identificare quelle placche carotidiche associate ad un alto potenziale embolico.

COME OTTIMIZZARE I RISULTATI DELL'ANGIOPLASTICA CAROTIDEA

In considerazione degli ottimi risultati della terapia medica, in termini di prevenzione primaria dell'ictus nel paziente asintomatico, è necessario, oltre all'adeguata selezione dei pazienti a più alto rischio di ictus, ridurre al minimo (>1%) i rischi di eventi procedurali e postprocedurali del CAS

I recenti progressi tecnologici e l'aumento dell'esperienza degli operatori consente oggi di ridurre in maniera significativa il rischio di eventi embolici cerebrali dopo CAS.

Dispositivi di protezione embolica

Le recenti linee guida ESC²⁵ raccomandano l'impegno dei dispositivi di protezione cerebrale in corso di CAS. Pur in assenza di dati derivanti da RCT, le raccomandazioni ESC si basano sul fatto che, in diversi registri, sono stati riportati minori tassi di embolizzazione cerebrale con l'impiego di dispositivo di protezione embolica (EPD)⁵⁶⁻⁵⁸, e quindi ad un minor rischio di ictus perioperatorio^{59,60}. In particolare, il vantaggio dell'impiego di EPD è stato particolarmente evidente in un registro prospettico di 1455 pazienti: in quelli trattati con EPD, i tassi di ictus e morte ospedaliera erano del 2.1% contro il 4.9% nei pazienti trattati senza EPD⁶⁰. Nell'ambito degli RCT, i tassi minori di complicanze emboliche postprocedurali si sono osservati negli studi CREST e ACT-1, dove la protezione cerebrale era obbligatoria e gli operatori erano addestrati al suo uso²¹.

Il ruolo fondamentale dell'esperienza degli operatori nella gestione di EPD è dimostrato dal fatto che nello studio Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) (studio nel quale gli operatori endovascolari avevano solo una minima esperienza) si è osservato un tasso di ictus ipsilaterale minore nei pazienti sottoposti a CAS senza uso di EPD (6.2%) rispetto quelli in cui era stato utilizzato EPD (8.3%)⁶¹.

Scelta dello stent

In un registro europeo di ben 1600 pazienti è stato dimostrato che il disegno dello stent impiegato durante una procedura di CAS è un predittore importante di complicanze neurologiche⁶². Il rischio di embolizzazione cerebrale periprocedurale nel CAS⁶³ è risultato essere più elevato con gli stent a celle aperte rispetto a quelli a celle chiuse, e particolarmente alto in caso di impiego di stent a celle aperte con area di cella <7.5 mm² suggerendo una relazione causale tra il relativo aumento

del rischio di ictus postprocedurale e l'uso di stent a celle aperte⁶⁴. La ragione è probabilmente una riduzione della possibilità di embolizzazione dei frammenti di placca. Per tale motivo il rischio di eventi cerebrali avversi postprocedurali è stato collegato alle dimensioni dell'area delle celle dello stent, indicando, così, un forte impatto del disegno dello stent carotideo sui risultati del CAS⁶⁵.

La necessità di un aumento della copertura della placca e la diminuzione del rischio di dislocamento dei detriti attraverso le maglie dello stent ha portato alla progettazione di una nuova generazione di stent carotideo a doppio strato. Questi dispositivi consistono fondamentalmente in uno stent in nitinolo a strato sottile combinato con un rivestimento a rete (che può essere fatto di nitinolo o di polietilene tereftalato [PET]). La dimensione della cella più piccola può avere un'area fino a meno di 500 μm^2 (nitinolo) o persino fino a 165 μm^2 (PET). Questa funzione consente al dispositivo di intrappolare ed escludere detriti di trombi e placca in modo da prevenire eventi embolici acuti e tardivi dalla lesione target. Una recente metanalisi di primi studi clinici che hanno valutato questi dispositivi^{66,67} ha dimostrato la sicurezza ed efficacia di questi dispositivi, indipendentemente dalle condizioni cliniche del paziente e dalla complessità anatomica della procedura⁶⁸.

Esperienza dell'operatore

L'esperienza degli operatori è fondamentale per ridurre l'incidenza di complicanze peri- e postprocedurali. Diversi RCT che confrontavano CAS e CEA sono stati criticati poiché condotti da operatori che avevano una buona esperienza nella tecnica chirurgica ed una limitata esperienza nella tecnica endovascolare⁶⁹. Una metanalisi di 25 studi non randomizzati (n=936436 CEA) ha osservato un'associazione significativa tra numero di interventi di CEA in ospedale e ictus/morte perioperatoria. Infatti i chirurghi che eseguono un numero di CEA/anno >30 ottengono migliori risultati, in termini di morte/ictus perioperatori, rispetto a chirurghi meno esperti⁷⁰. Similmente, si accumulano progressivamente sempre più evidenze a sostegno del fatto che l'esperienza svolge un ruolo fondamentale nel ridurre il tasso di complicanze dopo CAS^{71,72}. In un'analisi del registro Carotid ACCULINK/ACCUNET Post-Approval Trial to Uncover Rare Events (CAPTURE), 2 registri riportavano una soglia di 72 casi per operatore per raggiungere un tasso di morte/ictus periprocedurale <3%⁷¹.

Un'analisi di regressione multivariata sui fattori predittivi per ictus procedurale in >1.7 milioni di CEA e interventi di CAS ha documentato tassi di ictus procedurali 3 volte più alti in pazienti sottoposti a CAS eseguiti da professionisti che avevano effettuato due o meno procedure CAS all'anno rispetto agli interventisti più esperti.

In conclusione, l'esperienza degli operatori è importante non solo per la gestione della procedura e la selezione dei materiali ma anche per la selezione del paziente e la gestione peri- e postprocedurale⁷³.

CONCLUSIONI

La rivascolarizzazione carotidea, quando indicata, è in grado di fornire un'adeguata prevenzione primaria e secondaria dell'ictus cerebrale ischemico. Il progressivo miglioramento dei risultati clinici delle procedure endovascolari fa sì che queste possano essere considerate una valida alternativa all'endarterectomia chirurgica. Al fine di migliorare la capacità di

prevenzione della rivascularizzazione carotidea endovascolare rispetto alla terapia medica ottimale, sono indispensabili un'accurata selezione del paziente ed un'adeguata esperienza degli operatori.

RIASSUNTO

La rivascularizzazione carotidea è una metodica efficace di prevenzione primaria e secondaria dell'ictus cerebrale ischemico in pazienti che presentano aterosclerosi carotidea extracranica determinante una stenosi significativa dell'arteria carotide interna.

Attualmente le linee guida europee raccomandano la rivascularizzazione chirurgica in tutti i pazienti sintomatici con stenosi >50% con un documentato rischio di morte/ictus periprocedurale <6%. La rivascularizzazione per via endovascolare dovrebbe essere consi-

derata in pazienti sintomatici con caratteristiche anatomiche e cliniche che contribuiscono a rendere tali pazienti ad alto rischio chirurgico. Secondo le linee guida europee, la rivascularizzazione della stenosi carotidea extracranica nei pazienti asintomatici dovrebbe essere considerata in caso di stenosi >60%, laddove vi sia la presenza di almeno una caratteristica clinica e/o di imaging associata ad un aumentato rischio di ictus omolaterale. In pazienti a basso e/o medio rischio chirurgico dovrebbe essere presa in considerazione l'endoarterectomia carotidea, mentre in pazienti ad alto rischio chirurgico dovrebbe essere considerato lo stenting carotideo.

I recenti progressi tecnologici e l'aumento dell'esperienza degli operatori consentono oggi di ridurre in maniera significativa il rischio di eventi embolici cerebrali dopo stenting carotideo, rendendola pertanto una valida alternativa terapeutica.

Parole chiave. Endoarterectomia carotidea; Prevenzione; Rivascularizzazione carotidea; Stenting carotideo.

BIBLIOGRAFIA

1. Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, Gates PC. Surgery for prevention of stroke. *Lancet* 1998;351:1372-3.
2. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107-16.
3. Economopoulos KP, Sergentanis TN, Tsigoulis G, Mariolis AD, Stefanadis C. Carotid artery stenting versus carotid endarterectomy: a comprehensive meta-analysis of short-term and long-term outcomes. *Stroke* 2011;42:687-92.
4. Naylor AR, Sillesen H, Schroeder TV. Clinical and imaging features associated with an increased risk of early and late stroke in patients with symptomatic carotid disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;49:513-23.
5. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Sex difference in the effect of time from symptoms to surgery on benefit from carotid endarterectomy for transient ischemic attack and non-disabling stroke. *Stroke* 2004;35:2855-61.
6. Stromberg S, Gelin J, Osterberg T, Bergstrom GM, Karlstrom L, Osterberg K. Very urgent carotid endarterectomy confers increased procedural risk. *Stroke* 2012;43:1331-5.
7. Loftus IM, Paraskevas KI, Johal A, Waton S, et al. Delays to surgery and procedural risks following carotid endarterectomy in the UK National Vascular Registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;52:438-43.
8. Tsantilas P, Kuehnl A, Konig T, et al. Short time interval between neurologic event and carotid surgery is not associated with an increased procedural risk. *Stroke* 2016;47:2783-90.
9. Meschia JF, Hopkins LN, Altafullah I, et al. Time from symptoms to carotid endarterectomy or stenting and perioperative risk. *Stroke* 2015;46:3540-2.
10. Blackshear JL, Cutlip DE, Roubin GS, et al.; CREST Investigators. Myocardial infarction after carotid stenting and endarterectomy: results from the carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial. *Circulation* 2011;123:2571-8.
11. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, et al.; CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11-23.
12. Hill MD, Brooks W, Mackey A, et al.; CREST Investigators. Stroke after carotid stenting and endarterectomy in the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST). *Circulation* 2012;126:3054-61.
13. Bonati LH, Lyrer P, Ederle J, Featherstone R, Brown MM. Percutaneous transluminal balloon angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD000515.
14. Rantner B, Goebel G, Bonati LH, Ringleb PA, Mas JL, Fraedrich G. The risk of carotid artery stenting compared with carotid endarterectomy is greatest in patients treated within 7 days of symptoms. *J Vasc Surg* 2013;57:619-26.
15. Doig D, Turner EL, Dobson J, et al.; ICSS Investigators. Incidence, impact, and predictors of cranial nerve palsy and haematoma following carotid endarterectomy in the international carotid stenting study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48:498-504.
16. Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, et al.; International Carotid Stenting Study Investigators. Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. *Lancet* 2015;385:529-38.
17. Brott TG, Howard G, Roubin GS, et al.; CREST Investigators. Long-term results of stenting versus endarterectomy for carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2016;374:1021-31.
18. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al.; EVA-3S Investigators. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006;355:1660-71.
19. Moore WS, Popma JJ, Roubin GS, et al. Carotid angiographic characteristics in the CREST trial were major contributors to periprocedural stroke and death differences between carotid artery stenting and carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2016;63:851-8.
20. Silver FL, Mackey A, Clark WM, et al.; CREST Investigators. Safety of stenting and endarterectomy by symptomatic status in the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST). *Stroke* 2011;42:675-80.
21. Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, et al.; ACT 1 Investigators. Randomized trial of stent versus surgery for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med* 2016;374:1011-20.
22. Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-502.
23. Paraskevas KI, Kalmykov EL, Naylor AR. Stroke/death rates following carotid artery stenting and carotid endarterectomy in contemporary administrative dataset registries: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;51:3-12.
24. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, et al.; SAPHIRE Investigators. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;358:1572-9.
25. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML, et al. 2017 ESC Guideline on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39:763-816.
26. Choi JC, Johnston SC, Kim AS. Early outcomes after carotid artery stenting compared with endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2015;46:120-5.

27. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al.; Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493-501.
28. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995;273:1421-8.
29. Halliday A, Harrison M, Hayter E, et al.; Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010;376:1074-84.
30. Hadar N, Raman G, Moorthy D, et al. Asymptomatic carotid artery stenosis treated with medical therapy alone: temporal trends and implications for risk assessment and the design of future studies. *Cerebrovasc Dis* 2014;38:163-73.
31. Spence JD, Tamayo A, Lownie SP, et al. Absence of microemboli on transcranial Doppler identifies low-risk patients with asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2005;36:2373-8.
32. Markus HS, King A, Shipley M, et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2010;9:663-71.
33. Spence JD. Transcranial Doppler monitoring for microemboli: a marker of a high-risk carotid plaque. *Semin Vasc Surg* 2017;30:62-6.
34. King A, Markus HS. Doppler embolic signals in cerebrovascular disease and prediction of stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2009;40:3711-7.
35. El-Barghouty NM, Levine T, Ladva S, et al. Histological verification of computerised carotid plaque characterisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;11:414-6.
36. Grønholdt ML, Nordestgaard BG, Wiebe BM, et al. Echo-lucency of computerized ultrasound images of carotid atherosclerotic plaques are associated with increased levels of triglyceride-rich lipoproteins as well as increased plaque lipid content. *Circulation* 1998;97:34-40.
37. O'Holleran LW, Kennelly MM, McClurken M, et al. Natural history of asymptomatic carotid plaque. Five-year follow-up study. *Am J Surg* 1987;154:659-62.
38. Mathiesen EB, Bønaa KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the Tromsø study. *Circulation* 2001;103:2171-5.
39. Topakian R, King A, Kwon SU, et al. Ultrasonic plaque echolucency and emboli signals predict stroke in asymptomatic carotid stenosis. *Neurology* 2011;77:751-8.
40. Huijbers A, de Borst GJ, Bulbulia R, et al. Plaque echolucency and the risk of ischaemic stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis within the First Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST-1). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;51:616-21.
41. Kakkos SK, Nicolaides AN, Charalambous I, et al.; Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. Predictors and clinical significance of progression or regression of asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg* 2014;59:956-67.
42. Conrad MF, Boulom V, Baloum V, et al. Progression of asymptomatic carotid stenosis despite optimal medical therapy. *J Vasc Surg* 2013;58:128-35.
43. Bernick C, Kuller L, Dulberg C, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study. *Neurology* 2001;57:1222-9.
44. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, et al. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003;34:1126-9.
45. Kakkos SK, Sabetai M, Tegos T, et al.; Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. Silent embolic infarcts on computed tomography brain scans and risk of ipsilateral hemispheric events in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 2009;49:902-9.
46. Kimiagar I, Bass A, Rabey JM, et al. Long-term follow-up of patients with asymptomatic occlusion of the internal carotid artery with good and impaired cerebral vasomotor reactivity. *Eur J Neurol* 2010;17:1285-90.
47. King A, Serena J, Bornstein NM, et al. Does impaired cerebrovascular reactivity predict stroke risk in asymptomatic carotid stenosis? A prospective substudy of the asymptomatic carotid emboli study. *Stroke* 2011;42:1550-5.
48. Gupta A, Chazen JL, Hartman M, et al. Cerebrovascular reserve and stroke risk in patients with carotid stenosis or occlusion: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2012;43:2884-91.
49. Kakkos SK, Griffin MB, Nicolaides AN, et al.; Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. The size of juxtaluminal hypoechoic area in ultrasound images of asymptomatic carotid plaques predicts the occurrence of stroke. *J Vasc Surg* 2013;57:609-618.e1.
50. Singh N, Moody AR, Gladstone DJ, et al. Moderate carotid artery stenosis: MR imaging-depicted intraplaque hemorrhage predicts risk of cerebrovascular ischemic events in asymptomatic men. *Radiology* 2009;252:502-8.
51. Mono ML, Karameshev A, Slotboom J, et al. Plaque characteristics of asymptomatic carotid stenosis and risk of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2012;34:343-50.
52. Gupta A, Baradaran H, Schweitzer AD, et al. Carotid plaque MRI and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2013;44:3071-7.
53. Eliasziw M, Streifler JY, Fox AJ, et al. Significance of plaque ulceration in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Stroke* 1994;25:304-8.
54. Madani A, Beletsky V, Tamayo A, et al. High-risk asymptomatic carotid stenosis: ulceration on 3D ultrasound vs TCD microemboli. *Neurology* 2011;77:744-50.
55. Alonso A, Artemis D, Hennerici MG. Molecular imaging of carotid plaque vulnerability. *Cerebrovasc Dis* 2015;39:5-12.
56. Bijuklic K, Wandler A, Hazizi F, Schofer J. The PROFI study (Prevention of Cerebral Embolization by Proximal Balloon Occlusion Compared to Filter Protection During Carotid Artery Stenting): a prospective randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1383-9.
57. Cano MN, Kambara AM, de Cano SJ, et al. Randomized comparison of distal and proximal cerebral protection during carotid artery stenting. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:1203-9.
58. Stabile E, Esposito G. Operator's experience is the most efficient embolic protection device for carotid artery stenting. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6:496-7.
59. Garg N, Karagiorgos N, Pisimisis GT, et al. Cerebral protection devices reduce periprocedural strokes during carotid angioplasty and stenting: a systematic review of the current literature. *J Endovasc Ther* 2009;16:412-27.
60. Zahn R, Ischinger T, Hochadel M, et al. Carotid artery stenting in octogenarians: results from the ALKK Carotid Artery Stent (CAS) Registry. *Eur Heart J* 2007;28:370-5.
61. Jansen O, Fiehler J, Hartmann M, Bruckmann H. Protection or nonprotection in carotid stent angioplasty: the influence of interventional techniques on outcome data from the SPACE Trial. *Stroke* 2009;40:841-6.
62. Stabile E, Tesorio T, Esposito G. The modern approach to endovascular carotid revascularization. *EuroIntervention* 2016;12:e538-40.
63. Park KY, Kim DI, Kim BM, et al. Incidence of embolism associated with carotid artery stenting: open-cell versus closed-cell stents. *J Neurosurg* 2013;119:642-7.
64. Leal I, Orgaz A, Flores Á, et al. A diffusion-weighted magnetic resonance imaging-based study of transcervical carotid stenting with flow reversal versus transfemoral filter protection. *J Vasc Surg* 2012;56:1585-90.
65. Stabile E, Giugliano G, Cremonesi A, et al. Impact on outcome of different types

of carotid stent: results from the European Registry of Carotid Artery Stenting. *EuroIntervention* 2016;12:e265-70.

66. Hopf-Jensen S, Marques L, Preiß M, Muller-Hulsbeck S. Initial clinical experience with the micromesh Roadsaver carotid artery stent for the treatment of patients with symptomatic carotid artery disease. *J Endovasc Ther* 2015;22:220-5.

67. Schofer J, Musiałek P, Bijuklic K, et al. A prospective, multicenter study of a novel mesh-covered carotid stent: the CGuard CARENET Trial (Carotid Embolic Protection Using MicroNet). *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1229-34.

68. Stabile E, De Donato G, Musialek

P, et al. Use of dual-layered stents in endovascular treatment of extracranial stenosis of the internal carotid artery results of a patient-based, meta-analysis of 4 clinical studies. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:2405-11.

69. Roffi M, Sievert H, Gray WA, White CJ, et al. Carotid artery stenting versus surgery: adequate comparisons? *Lancet Neurol* 2010;9:339-41.

70. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:2064-89.

71. Gray WA, Rosenfield KA, Jaff MR, Chaturvedi S, Peng L, Verta P. Influence of site and operator characteristics on carotid artery stent outcomes: analysis of the CAPTURE 2 (Carotid ACCULINK/ACCUNET Post Approval Trial to Uncover Rare Events) clinical study. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:235-46.

72. Nallamothu BK, Gurm HS, Ting HH, et al. Operator experience and carotid stenting outcomes in Medicare beneficiaries. *JAMA* 2011;306:1338-43.

73. Dua A, Romanelli M, Upchurch GR Jr, et al. Predictors of poor outcome after carotid intervention. *J Vasc Surg* 2016;64:663-70.